
Fecha: 16 de diciembre de 2021

NOTA DE PRENSA

Loxo Oncology de Lilly comunica datos actualizados del ensayo clínico BRUIN de fase 1/2 para pirtobrutinib en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología

Indianápolis (Estados Unidos), 16 de diciembre de 2021 — Loxo Oncology, grupo de investigación y desarrollo de Eli Lilly and Company (NYSE: LLY), ha comunicado novedades en el avance de su cartera de medicamentos en desarrollo en el área de oncología. En concreto, se han presentado resultados actualizados del ensayo clínico global BRUIN de fase 1/2 con pirtobrutinib en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico de célula pequeña (SLL) y linfoma de células del manto (LCM). Pirtobrutinib es un inhibidor no covalente (reversible) de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), altamente selectivo y en investigación. Estos datos se han presentado en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) de 2021 (abstracts 391 y 381)

"BRUIN es el ensayo clínico más grande realizado hasta la fecha en pacientes con LLC/SLL previamente tratados con estándares actuales de tratamiento, incluidos los inhibidores covalentes de BTK y BCL2. En esta población de pacientes en recaída/refractarios a un tratamiento previo, pirtobrutinib continúa demostrando una actividad robusta con un perfil de seguridad manejable para su administración crónica. Este análisis, con un seguimiento más largo, nos refuerza la evidencia de un control duradero de la enfermedad en esta población de LLC/SLL con múltiples líneas de tratamiento previo", ha señalado el **Dr. Anthony Mato, M.D., MSCE, director del Programa de LLC en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center y autor presentador.** *"Como detalló recientemente un panel global de expertos en Clinical Cancer Research, actualmente no hay opciones de tratamiento basadas en la evidencia para pacientes que ya han recibido tratamiento previo con inhibidores de BCL2 y con inhibidores de BTK covalentes. Pirtobrutinib tiene el potencial de ofrecer un nuevo enfoque significativo para estos pacientes con LLC/SLL, así como para aquellos pacientes con menos líneas de tratamientos previos .*

Por su parte, **Michael Wang, M.D., Puddin Clarke** catedrático de Linfoma y Mieloma en el MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas y primer autor de la presentación oral en ASH 2021, ha declarado: *"Me complace compartir los datos de pirtobrutinib en pacientes con LCM con la comunidad de hematología en ASH. Desde nuestro último análisis , hemos duplicado el número de pacientes previamente tratados con*

inhibidores covalentes de BTK evaluables y hemos observado una tasa de respuesta casi idéntica. Las nuevas opciones de tratamiento después de los inhibidores de BTK covalentes representan una urgente necesidad médica no cubierta y la tasa de respuesta duradera observada con pirtobrutinib demuestra su potencial para proporcionar un avance clínicamente significativo para los pacientes con LCM después del tratamiento con inhibidores de BTK covalentes ".

Datos clave presentados en ASH

A fecha de 16 de julio de 2021, 618 pacientes se habían reclutado en el estudio, 296 con LLC/SLL, 134 con LCM y 188 con otras hemopatías malignas de células B. Los datos de eficacia presentados en ASH se basan en evaluaciones de respuesta de los investigadores. Los pacientes se consideraron evaluables para eficacia si tenían, al menos, una evaluación de la respuesta posterior al inicio del estudio o si interrumpieron el tratamiento antes de su primera evaluación de respuesta posterior al inicio.

Leucemia linfocítica crónica (LLC)/Linfoma linfocítico de célula pequeña (SLL)

Entre los 296 pacientes con LLC/SLL, 261 fueron tratados previamente con un inhibidor de BTK y son objeto de este análisis. La media de líneas de tratamiento previas fue de tres, el 100% recibió un inhibidor de BTK previo, un 88% anticuerpos anti-CD20, un 79% quimioterapia, un 41% venetoclax, un 20% un inhibidor de PI3K, 6% terapia CAR-T y 2% trasplante de células madre.

En 252 pacientes evaluables para eficacia (con nueve pacientes adicionales en tratamiento antes de la primera evaluación de respuesta), 171 respondieron, incluidas dos respuestas completas (RC), 137 respuestas parciales (RP), 32 respuestas parciales con linfocitosis (PR-L) y 62 con enfermedad estable, lo que resulta en una tasa de respuesta global (TRG) del 68% (IC del 95%: 62-74). Las respuestas continúan confirmándose con el tiempo, con la TRG aumentando al 73% (88/119) para los pacientes con un seguimiento de 12 meses o más. Además la TRG se confirma independientemente de la razón de discontinuación del inhibidor de BTK previo, el tipo o el número de tratamientos previos o el estado mutacional BTK C481 o PCLG2.

Pirtobrutinib demostró evidencia de actividad duradera con una supervivencia libre de progresión (SLP) media no alcanzada en pacientes que habían recibido al menos un inhibidor de BTK previo (límite inferior del intervalo de confianza del 95% de 17,0 meses, media de tres líneas de tratamiento anteriores). En pacientes que habían recibido al menos un inhibidor de BTK y un inhibidor de BCL2 (media de cinco líneas de tratamiento previo), la media estimada de SLP fue de 18 meses, aunque estos datos son todavía inmaduros e inestables debido al pequeño porcentaje de pacientes con progresión. En este corte de datos, el 74% (194/261) de los pacientes pretratados con inhibidores de BTK seguían en tratamiento con pirtobrutinib. La media de seguimiento para todos los pacientes pretratados con inhibidores de BTK fue de 9,4 meses (rango 0,3-27,4 meses).

En un análisis exploratorio en pacientes con progresión previa a un inhibidor de BTK, la SLP con pirtobrutinib fue similar tanto en pacientes con LLC y SLL que presentaban la mutación BTK C481 como en los que no.

Linfoma de células del manto (LCM)

Los 134 pacientes con LCM recibieron una media de tres líneas de tratamiento previo, con un 90% que recibieron un inhibidor de BTK previo; un 97% un anticuerpo anti-CD20; 91% quimioterapia; 22% trasplante de células madre; 17% fármacos inmunomoduladores (IMiD); 15% venetoclax; 13% inhibidor de proteasoma; 5% terapia de células CAR-T, y 4% inhibidor de PI3K.

De los 100 pacientes evaluables para eficacia con LCM pretratado con inhibidores de BTK (con 23 pacientes adicionales en tratamiento antes de la primera evaluación de respuesta, 11 pacientes no habían recibido un inhibidor de BTK previo), 51 respondieron, incluidas 25 RC y 26 PR, lo que dio como resultado una TRG del 51% (IC del 95%: 41-61). De 11 pacientes con LCM sin tratamientos previos con inhibidores de BTK, 9 respondieron, incluidas 2 RC y 7 RP, lo que resultó en una TRG del 82% (IC del 95%: 48-98). Las respuestas en LCM se observaron en pacientes que recibieron trasplante de células madre y terapia de células CAR-T previa.

La media de la duración de la respuesta fue de 18 meses (límite inferior del intervalo de confianza del 95% de 4,6 meses). La media de seguimiento para todos los pacientes con LCM que respondieron fue de 8,2 meses (rango de 1,0-27,9 meses) con el 60% (36/60) de las respuestas en curso en este corte de datos.

Se presentaron datos de seguridad para toda la población reclutada en el estudio BRUIN. En los 618 pacientes reclutados en el estudio, los eventos adversos notificados con mayor frecuencia, independientemente de la relación causal, fueron fatiga (23%), diarrea (19%), neutropenia (18%) y contusión (17%). Además, los eventos adversos comúnmente asociados con los inhibidores covalentes de BTK ocurrieron a una frecuencia baja, siendo la mayoría de grado 1 o 2. Durante la escalada de dosis del fase 1, no se notificaron toxicidades limitantes de dosis y no se alcanzó una dosis máxima tolerada (MTD). Se observaron interrupciones permanentes por eventos adversos relacionados con el fármaco en el 1% (n = 6) de los pacientes.

"A medida que los datos de pirtobrutinib continúan madurando, seguimos extremadamente entusiasmados con su potencial para mejorar significativamente las opciones de tratamiento para los pacientes con LLC, SLL y LCM", ha señalado el Dr. David Hyman, M.D., director médico de oncología en Lilly. "Hemos iniciado un sólido programa de fase 3 para pirtobrutinib y buscamos explorar más a fondo su potencial como monoterapia, en combinación y en líneas tempranas de tratamiento".

Estudios de evidencia del mundo real

Se ha comunicado en la presentación de posters del lunes 13 de diciembre. (abstract 3743) un estudio de evidencia en vida real a partir de la base de datos de resultados de pacientes con LLC previamente tratados con un inhibidor covalente de BTK y un inhibidor de BCL2. Además, se ha publicado en un abstract online un estudio de resultados en pacientes con LCM tras tratamiento con inhibidores de BTK covalentes (abstract 4523).

Loxo Oncology en Lilly está investigando pirtobrutinib en múltiples estudios de fase 3. Los detalles sobre los ensayos se pueden encontrar en los posters de Trials in Progress (abstracts 2422, 3732, 3736 y 3742) y en <https://www.lillyloxooncologypipeline.com/>

Sobre Pirtobrutinib (LOXO-305)

Pirtobrutinib es un inhibidor no covalente (reversible) de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) altamente selectivo y en investigación. BTK juega un papel clave en la vía de señalización del receptor de antígeno de células B, que se requiere para el desarrollo, la activación y la supervivencia de los glóbulos blancos normales, conocidos como células B y de las células B malignas. BTK es una diana molecular validada que se ha identificado en numerosas leucemias y linfomas de células B, incluida la leucemia linfocítica crónica, el linfoma de células del manto, la macroglobulinemia de Waldenström y el linfoma de zona marginal. Los inhibidores covalentes de BTK actualmente disponibles inhiben irreversiblemente BTK y la eficacia a largo plazo de estos tratamientos puede estar limitada por la resistencia adquirida, más comúnmente a través de mutaciones BTK C481. En tumores de rápido crecimiento con tasas intrínsecamente altas de recambio de BTK, la resistencia a los inhibidores covalentes de BTK puede ser el resultado de una inhibición incompleta de la diana. Pirtobrutinib se diseñó para unirse de manera reversible a BTK, ofrecer de forma consistente una elevada inhibición de la diana- independientemente de la tasa de renovación de BTK, preservar la actividad en presencia de mutaciones de resistencia adquiridas en C481 y evitar la inhibición de las quinasas no diana, que ha complicado el desarrollo de inhibidores de BTK covalentes y no covalentes en investigación. Los pacientes y médicos interesados pueden ponerse en contacto con Loxo Oncology en Lilly Physician and Patient BTK Clinical Trial Hotline, enviando un correo electrónico a clinicaltrials@loxooncology.com

Sobre el ensayo clínico BRUIN de fase 1/2

Este primer ensayo de fase 1/2 global y multicéntrico, evalúa pirtobrutinib como monoterapia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) previamente tratada, linfoma linfocítico de célula pequeña (SLL) o linfomas no Hodgkin (LNH) previamente tratados. El ensayo incluye una fase de escalada de dosis de fase 1 y una fase de expansión de dosis de fase 2. La escalada de dosis de fase 1 incluye a pacientes con LLC/SLL o NHL que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento y han progresado o son intolerantes a los tratamientos estándar. La fase de escalada de dosis siguió un diseño "3+3" con pirtobrutinib administrado vía oral en ciclos de 28 días. A medida

que se completaron las cohortes de dosis, se pudieron reclutar pacientes adicionales en las cohortes completadas y se permitió el aumento de la dosis intra-paciente. El objetivo principal de la parte del fase 1 es determinar la dosis máxima tolerada y la dosis recomendada del estudio fase 2. Los objetivos secundarios principales incluyen seguridad, farmacocinética y actividad antitumoral (es decir, tasa de respuesta global (TRG) y duración de la respuesta, según lo determinado por criterios apropiados de respuesta según histología). En la expansión de la dosis del fase 2, los pacientes se incluyeron en varias cohortes, dependiendo del tipo de enfermedad y número de tratamientos previos. El objetivo primario para el fase 2 es la TRG. Los objetivos secundarios incluyen la duración de la respuesta (DOR), la supervivencia global (OS), la seguridad y la farmacocinética (PK).

Sobre Loxo Oncology de Lilly

Loxo Oncology de Lilly se creó en diciembre de 2019, combinando la estructura de los laboratorios de investigación en oncología de Lilly y Loxo Oncology, adquirida por Lilly a principios de 2019. Loxo Oncology de Lilly reúne el enfoque y el espíritu de una biotecnológica con la dimensión y los recursos de las grandes farmacéuticas, con el objetivo de ofrecer a las personas con cáncer nuevos medicamentos con un impacto altamente significativo. Estamos centrados en la creación de nuevos tratamientos oncológicos que funcionen inequívocamente desde el inicio de su desarrollo clínico y sean significativos para los pacientes.

Sobre Lilly

Lilly es un líder global de la atención sanitaria que une pasión con innovación 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 medicamentos esenciales a aquellos que los 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.es.

Declaración prospectiva de Lilly

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 el pirtobrutinib de Lilly para el tratamiento potencial de leucemia linfocítica crónica previamente tratada, linfoma linfocítico pequeño y linfoma de células del manto y la línea de tiempo para futuras lecturas, presentaciones y otros hitos relacionados con pirtobrutinib y su ensayos clínicos y refleja las creencias y expectativas actuales de Lilly. Sin embargo, al igual que con cualquier producto farmacéutico, existen riesgos e incertidumbres sustanciales en el proceso de investigación, desarrollo y comercialización de medicamentos. Entre otras cosas, no puede haber garantía de que los estudios se completen según lo planeado, que los resultados futuros de los estudios sean consistentes con los resultados hasta la fecha, que pirtobrutinib demostrará ser un tratamiento seguro y eficaz para las indicaciones pertinentes, o que pirtobrutinib recibirá aprobaciones regulatorias o será comercialmente exitoso. Para una discusión adicional de estos y otros riesgos e incertidumbres consulte los Formularios 10-K y 10-Q más recientes de Lilly presentados ante la Comisión de Bolsa y Valores de EE. UU. Lilly no asume ninguna obligación de actualizar las declaraciones prospectivas.