



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

---

**Fecha:** 15 de noviembre de 2023

---

## **NOTA DE PRENSA**

### **Autorización condicional de comercialización**

# **La EMA aprueba pirtobrutinib, de Lilly, como primer y único inhibidor reversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) para adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractariedad previamente tratados con un inhibidor de BTK covalente**

- *En el ensayo clínico BRUIN de fase 1-2, los pacientes con linfoma de células del manto previamente tratados con un inhibidor covalente de esta proteína alcanzaron una tasa de respuesta global del 56,7%, de ellos, un 18,9% de los pacientes lograron una respuesta completa, siendo la mediana de duración de la respuesta de 17,6 meses*

**Madrid, 15 de noviembre de 2023.-** Eli Lilly and Company ha anunciado que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha concedido la aprobación condicional de comercialización a pirtobrutinib (Jaypirca<sup>®</sup>), 100mg y 50 mg, como monoterapia para el tratamiento de adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractariedad que han sido tratados previamente con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Esta autorización condicional de comercialización se basa en los resultados de eficacia demostrados en el ensayo clínico BRUIN, un estudio global en fase 1-2, multicéntrico, abierto y de un solo brazo (estudio 18001)<sup>1</sup>. En España estará disponible en formato de comprimidos de 100 mg, siendo la posología autorizada en Ficha Técnica de 200 mg de pirtobrutinib una vez al día.

Pirtobrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) altamente selectivo. Cuenta con un nuevo mecanismo de unión a la proteína y se posiciona como el primer y único inhibidor reversible (no covalente) de BTK aprobado por la EMA. Además, permite restablecer la inhibición de BTK en pacientes con linfoma de células del manto que han sido tratados previamente con inhibidores covalentes, manteniendo así el beneficio de las terapias dirigidas a la vía de la BTK.

“A pesar de los avances en el abordaje terapéutico, los pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractariedad continúan teniendo una serie de necesidades no cubiertas y por ello es tan importante seguir investigando en nuevos fármacos que mejoren el pronóstico de esta

enfermedad”, asegura **José Antonio Sacristán, director médico de Lilly España**. Asimismo, añade que “esta aprobación condicional, basada en los datos de eficacia y seguridad del ensayo BRUIN en fase 1-2, demuestra que pirtobrutinib puede extender el tiempo que los pacientes se benefician de las terapias con inhibidores de BTK, lo que supone una nueva alternativa para unos pacientes que, hasta ahora, tenían muy pocas opciones de continuar con su tratamiento una vez que estos inhibidores dejaban de ser eficaces”.

En la misma línea, afirma que “pirtobrutinib supone una aportación significativa en el abordaje del tratamiento del linfoma de células del manto en recaída o refractariedad que han sido previamente tratados con un inhibidor de BTK covalente y refleja nuestro compromiso con ofrecer este nuevo tratamiento a pacientes que tenían sus opciones terapéuticas limitadas. Desde Lilly, continuaremos apostando por la investigación en beneficio de las personas que viven con neoplasias hematológicas”.

La aprobación condicional de la EMA se basa en los datos de una cohorte de pacientes del ensayo clínico BRUIN en fase 1-2. El ensayo ha reclutado y tratado un total de 164 pacientes con diagnóstico de LCM. El análisis primario para la evaluación de la eficacia del fármaco se basó en el estudio de 90 pacientes con LCM que no tenían afectación conocida del sistema nervioso central (SNC), habían sido tratados con un inhibidor de BTK previamente, habían recibido una o más dosis de pirtobrutinib y tenían al menos un foco de enfermedad evaluable radiográficamente.

Los pacientes habían recibido de media tres líneas de tratamiento previas (rango: 1 a 8). Entre ellos, el 81,1% había interrumpido su tratamiento más reciente con inhibidores de BTK debido a la progresión de la enfermedad y el 13,3% por mostrar intolerancias al fármaco. La valoración de la eficacia de pirtobrutinib estuvo basada en la tasa de respuesta global y la duración de dicha respuesta, evaluadas por un comité de revisión independiente utilizando los criterios de Lugano de 2014 para el linfoma maligno. A continuación, se resumen los resultados obtenidos en materia de eficacia:

| <b>Resultados</b>                             | <b>Pirtobrutinib (N=90)</b> |
|---|-----------------------------|
| <b>Tasa de respuesta (completa y parcial)</b> |                             |
| Tasa de respuesta<br>(95% IC, %)              | 56,7<br>(45,8, 67,1)        |
| RC, (%)                                       | 18,9                        |
| RP, (%)                                       | 37,8                        |
| <b>Duración de la respuesta</b>               |                             |
| Mediana en meses (95% IC)                     | 17,61 (7,29, 27,24)         |

IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Fecha de cierre del análisis: 29 de julio de 2022. La mediana de seguimiento de la duración de la respuesta fue de 12,68 meses.

Para valorar el perfil de seguridad del fármaco, dentro del estudio BRUIN de fase 1-2 se evaluó a 583 pacientes con neoplasias hematológicas a los que se administró 200 mg de pirtobrutinib al día como único tratamiento en monoterapia. Los pacientes recibieron pirtobrutinib para el tratamiento de LCM, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (LLC/LSL) y otros linfomas no Hodgkin (LNH). En esta población de seguridad, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron fatiga, disminución del recuento de neutrófilos, diarrea y hematomas.

La ficha técnica de pirtobrutinib contiene advertencias y precauciones especiales sobre posible infecciones, hemorragias, citopenias, fibrilación y aleteo auricular, segundas neoplasias primarias, síndrome de lisis tumoral y anticoncepción en mujeres en edad fértil y varones.

En pacientes con LCM, la frecuencia de interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 1,2%. A su vez, la frecuencia de reducciones de dosis debido a acontecimientos adversos fue del 3,3%. Se registraron acontecimientos adversos graves asociadas a pirtobrutinib en el 11,3% de los pacientes, siendo las más frecuentes (observadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes) neumonía (4,7%), neutropenia (2,2%), anemia (1,7%) e infección urinaria (1,0%).

### **Sobre el ensayo clínico BRUIN en fase 1-2 (Estudio 18001)**

El ensayo BRUIN (Estudio 18001) es un estudio clínico en fase 1-2, global, multicéntrico, abierto y de un solo brazo, diseñado para evaluar pirtobrutinib en pacientes con neoplasias hematológicas, incluido el linfoma de células del manto (LCM).

El ensayo incluyó un fase 1 de escalada de dosis, en la cual se analizó la escalada de dosis de pirtobrutinib en monoterapia de 25 a 300 mg administrados una vez al día, 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, que se demostró debía ser de 200 mg una vez al día, sin llegar a establecer una dosis máxima tolerada. Por su parte, el objetivo primario del fase 2 fue evaluar la actividad antitumoral de pirtobrutinib en base a la tasa de respuesta global, determinada por un comité de revisión independiente.

### **Sobre pirtobrutinib**

Pirtobrutinib, antes denominado LOXO-305, es un inhibidor reversible (no covalente) de la proteína BTK<sup>2</sup>. Es altamente selectivo, lo que significa que es 300 veces más selectivo contra BTK que el 98% de las otras quinasas investigadas en estudios preclínicos. 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 manto<sup>3-4</sup>. Pirtobrutinib es un fármaco oral aprobado por la EMA, 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 el linfoma de células del manto**

El linfoma de células del manto es una neoplasia hematológica muy poco frecuente. Se trata de un tipo de linfoma no Hodgkin. Al año, se diagnostican aproximadamente 200.000 nuevos casos de linfoma de células del manto a nivel global<sup>5</sup>.

Este tipo de linfoma se origina en los linfocitos B, un tipo de glóbulo blanco que forma parte del sistema inmune. Generalmente, el linfoma de células del manto suele comenzar en los linfocitos B situados en la zona del manto del borde exterior de los ganglios linfáticos, de ahí su nombre. A medida que la enfermedad progresa, se puede expandir a la médula ósea, el bazo, el hígado o el tubo digestivo<sup>5</sup>.

### **Indicaciones para pirtobrutinib**

Pirtobrutinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractariedad que han recibido previamente un inhibidor de BTK.

### **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](http://Lilly.com), [Lilly.com/newsroom](http://Lilly.com/newsroom) y [Lilly.es](http://Lilly.es).

Jaypirca® es una marca comercial propiedad o bajo licencia de Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o filiales.

### **Declaración cautelar de Lilly sobre declaraciones prospectivas**

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 pirtobrutinib como tratamiento para pacientes con linfoma de células del manto previamente tratados con un inhibidor de BTK y refleja las creencias actuales de Lilly. 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 del estudio sean consistentes con los resultados hasta la fecha o que pirtobrutinib reciba regulaciones adicionales, aprobaciones o tener éxito comercial. 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. Pirtobrutinib Prescribing information. Lilly EMA.
2. 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
3. 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
4. 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
5. National Organization for Rare Disorders. Mantle cell lymphoma. Accessed 26 October 2022. <https://rarediseases.org/rare-diseases/mantle-cell-lymphoma/>

#

PP-ON-ES-0440