



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

---

Fecha: 10 de septiembre de 2024

---

## **NOTA DE PRENSA**

**Lilly entra en el área de Hematología con esta nueva opción terapéutica**

# **Llega a España el primer inhibidor reversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) para las recaídas del linfoma de células del manto, un cáncer agresivo y poco frecuente del sistema linfático**

- *Jaypirca® (pirtobrutinib), desarrollado por Lilly, supone una nueva opción terapéutica para aquellos pacientes con recaídas que tenían opciones limitadas de continuar su tratamiento una vez que los actuales inhibidores de BTK irreversibles (covalentes) dejaban de ser eficaces*
- *El linfoma de células del manto es un cáncer agresivo y poco frecuente del sistema linfático que representa aproximadamente el 5% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) en España<sup>2</sup>. La mediana de edad al diagnóstico está cerca de los 68 años y es cuatro veces más frecuente en hombres<sup>2,3</sup>*
- *Los inhibidores de la BTK (iBTK) se unen a esta proteína para impedir la multiplicación de células cancerosas<sup>6</sup>, pero los resultados hasta ahora han sido pobres para los pacientes que recaían y habían sido tratados con un iBTK, con una tasa de supervivencia general de entre 1,4 y 8,4 meses<sup>7,8</sup>. Pirtobrutinib es un iBTK altamente selectivo, 300 veces más contra la proteína BTK que el 98% de las otras quinastas investigadas en estudios preclínicos<sup>9,10</sup>, y tiene un nuevo mecanismo de unión a la proteína BTK por lo que la inhibe y bloquea cuando otros tratamientos ya no son una opción*
- *La aprobación de este nuevo tratamiento se basa en los resultados del estudio BRUIN<sup>1</sup>, un ensayo clínico global en fase 1/2, multicéntrico, abierto y de un sólo brazo (Estudio 18001), diseñado para pacientes con neoplasias hematológicas de estirpe B, incluido el linfoma de células del manto (LCM)*

**Madrid, 10 de septiembre de 2024** – El linfoma de células del manto (LCM) es un cáncer agresivo y poco frecuente del sistema linfático que representa aproximadamente el 5% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) en España<sup>2</sup>. En la mayoría de los casos, los pacientes requieren tratamiento al inicio del diagnóstico y, aunque la aparición de los inhibidores irreversibles (covalentes) de la BTK (iBTK) ha supuesto un cambio en el paradigma de tratamiento, para los pacientes que recaen, tras recibir un iBTK irreversible (covalente), las opciones de tratamiento han sido limitadas hasta el momento<sup>4,5</sup>. La financiación en España de Jaypirca® (pirtobrutinib), de Lilly, como primer y único iBTK reversible (no covalente) es

clave para el tratamiento de adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractariedad previamente tratados con un iBTK irreversible (covalente).

Desde la aparición de los iBTK, que se unen a la proteína de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) para impedir la multiplicación de células cancerosas<sup>6</sup>, las opciones de tratamiento para los pacientes con LCM son variadas. Sin embargo, los resultados son pobres para los pacientes en recaída previamente tratados con iBTK, con una tasa de supervivencia general que oscila entre 1,4 y 8,4 meses<sup>7,8</sup>. En este sentido, este nuevo tratamiento es un iBTK altamente selectivo, siéndolo 300 veces más contra la proteína BTK que el 98% de las otras quinastas investigadas en estudios preclínicos<sup>9,10</sup>. Tiene un nuevo mecanismo de unión a la proteína BTK por lo que la inhibe y bloquea cuando otros iBTK ya no son una opción, manteniendo así el beneficio de la inhibición de las terapias dirigidas a la vía de la BTK.

Según explica la **Dra. Ana Marín- Hematóloga en la Unidad de Linfomas del Servicio de Hematología del Hospital Vall D'Hebron**, *“cada nueva opción de tratamiento con actividad demostrada viene a prolongar la vida de estos pacientes. La aparición de los inhibidores de BTK “covalentes” cambió por completo el tratamiento de rescate. Con ellos habíamos solucionado el 1º rescate de la enfermedad, pero el problema llegaba cuando la enfermedad dejaba de responder. Aquí es precisamente donde ahora dispondremos de pirtobrutinib: otro inhibidor de BTK, pero, al ser el primero ‘no covalente’, ejerce su acción de forma distinta a los covalentes y es activo cuando fracasan los ‘covalentes’”*.

Por su parte, el **Dr. Raúl Córdoba, jefe asociado de Hematología y coordinador de la Unidad de Linfomas del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid**, señala que *“con este nuevo tratamiento hemos demostrado eficacia para pacientes que no tenían más opciones, tenían lo que llamamos una necesidad médica no cubierta. En los datos de respuesta vemos que en pacientes multitratados y en recaída a un inhibidor previo de la BTK obtenemos respuestas globales en alrededor del 50% de los pacientes, 15% respuestas completas y 35% respuestas parciales. Esto quiere decir que con respuestas completas no somos capaces de detectar la enfermedad, en pacientes que son de muy alto riesgo porque ya han recaído una media de 3 veces a tratamientos anteriores. También hemos visto cómo en este estudio la media de supervivencia de estos pacientes está próxima a los 2 años. Al final lo que estamos haciendo es ganarle tiempo al tiempo para prolongar la supervivencia del paciente en una enfermedad incurable para la que esperamos se sigan desarrollando nuevas opciones de tratamiento”*.

Al año se diagnostican aproximadamente 200.000 nuevos casos de linfoma de células del manto a nivel global<sup>11</sup>. El diagnóstico está cerca de los 68 años y es cuatro veces más frecuente en hombres<sup>2,3</sup>. Es una enfermedad que se origina en los linfocitos B, un tipo de glóbulo blanco que forma parte del sistema

inmune, en la zona del manto del borde exterior de los ganglios linfáticos y, a medida que la enfermedad progresa, se puede expandir a la médula ósea, el bazo, el hígado o el tubo digestivo.

### **Desarrollo clínico: estudio BRUIN**

La aprobación y financiación en España de pirtobrutinib se basa en los resultados del estudio BRUIN, un ensayo clínico global en fase 1/2, multicéntrico, abierto y de un solo brazo (Estudio 18001), diseñado para la evaluación de este fármaco en pacientes con neoplasias hematológicas de estirpe B, incluido el LCM<sup>1</sup>. En el estudio, de 773 pacientes en total, se ha reclutado y tratado a 164 pacientes con diagnóstico de LCM en recaída o refractariedad y el conjunto de análisis primario para evaluar la eficacia del tratamiento se basó en los primeros 90 pacientes con LCM que no tenían afectación conocida del sistema nervioso central (SNC), habían sido tratados con un iBTK previamente, habían recibido una o más dosis de pirtobrutinib y tenían al menos una localización de enfermedad evaluable radiográficamente<sup>1</sup>.

De los 90 pacientes, con una media de edad de 70 años y una representación mayoritaria de hombres, el 81,1% había interrumpido su tratamiento más reciente con iBTK debido a la progresión de la enfermedad y el 17,8% por mostrar intolerancias al tratamiento<sup>1</sup>. En este sentido, la tasa de respuesta general de esos 90 pacientes previamente tratados con un iBTK, según el comité de revisión independiente, fue del 54% en aquellos pacientes tratados previamente con un iBTK, un 86% en aquellos que no habían recibido un iBTK y un 81% en los pacientes intolerantes a un iBTK previo<sup>1</sup>.

Respecto a la evaluación de este nuevo tratamiento en el estudio BRUIN en 152 pacientes con linfoma del manto en recaída o sin respuesta tras tratamientos anteriores, incluyendo en todos ellos un inhibidor de BTK covalente, la Dra. Marín señala: *“Esta situación se ha considerado hasta el momento como una de las más complejas en el manejo de esta enfermedad, porque tras el fracaso de un inhibidor covalente, la supervivencia de los pacientes no alcanzaba apenas un año con los tratamientos de rescate estándar. En el estudio BRUIN, casi el 75% de los pacientes presentó reducción del tumor, alcanzando respuesta objetiva de la enfermedad un 49,3% de ellos y, en un 15,8%, la enfermedad desapareció por completo. Esta respuesta se observa rápidamente tras iniciar el tratamiento en los pacientes que responden: 1,8 meses, y la supervivencia mediana fue de 23,5 meses, con el seguimiento actual de 24 meses”*.

Además, añade esta especialista, el fármaco *“demostró actividad también en grupos de alto riesgo, como pacientes con tasas proliferativas elevadas o mutación del gen TP53 y, en estos casos, en los que los tratamientos de rescate estándar consiguen supervivencias de 4-6 meses, los pacientes que recibieron pirtobrutinib presentaron supervivencia global de 21,6 y 17,6 meses respectivamente. En cuanto al perfil de seguridad, es un fármaco muy bien tolerado. Es mucho más selectivo*

*que otros inhibidores de BTK y esto se asocia a una mejor tolerancia y a menor incidencia de efectos colaterales frecuentemente observados durante el tratamiento con este grupo de fármacos”.*

*“Nuestra apuesta por la investigación de la vía BTK y el desarrollo del primer inhibidor reversible de esta proteína en LCM ha hecho posible que los pacientes con linfoma de células del manto que veían limitadas sus opciones de tratamiento tras el fallo de los iBTK irreversibles puedan ahora tener una nueva opción que mejora su pronóstico y supervivencia. Sin embargo, es fundamental continuar investigando en nuevos fármacos que ayuden a aquellos pacientes que siguen teniendo una serie de necesidades no cubiertas”, subraya el Dr. Alejo Cassinello, responsable médico del área de Oncología de Lilly. “En este sentido, desde Lilly queremos resaltar nuestro compromiso con la investigación en Hematología y Oncología y con los pacientes de cáncer tanto con enfermedades oncológicas prevalentes como con aquellas poco frecuentes como es el linfoma de células del manto”, continúa.*

### **Retos presentes y futuros de las nuevas opciones de tratamiento para el LCM**

Los inhibidores de BTK se han convertido en el mayor avance en esta enfermedad tanto para los pacientes como para la comunidad científica y, en primera recaída tras la inmunoterapia, es el tratamiento más utilizado por los profesionales sanitarios actualmente. Sin embargo, para el tratamiento del linfoma de células del manto en recaída o refractariedad dependerá de determinadas características del paciente, como son la edad y las comorbilidades, así como las propiedades histológicas y moleculares de la enfermedad y la profundidad y duración de la respuesta al tratamiento previo. El manejo de pacientes con LCM que progresan o son intolerantes a un iBTK covalente continúa siendo un desafío para la comunidad científica y, por lo tanto, *“la llegada de este nuevo fármaco para estos pacientes supone un antes y un después en el abordaje de esta enfermedad”,* explica el Dr. Córdoba.

*“Esta nueva opción es una gran esperanza para los pacientes. No obstante, nuestro objetivo continúa siendo la curación de este linfoma, que tiene un comportamiento crítico tan agresivo. No hemos encontrado esa estrategia que erradique la enfermedad, evitando que el paciente tenga recaídas en el futuro. Ese es el camino en el que estamos trabajando y se están buscando nuevas estrategias de tratamiento, sobre todo, para tratar a aquellos pacientes que no han respondido a las terapias aprobadas hoy en día”,* afirma este experto.

Según la Dra. Ana Marín Niebla, *“una de las principales necesidades no cubiertas que teníamos hasta ahora en el linfoma del manto era precisamente el momento en el que los inhibidores de BTK covalentes dejaban de tener eficacia en la enfermedad. Esta situación ahora está cubierta con la disponibilidad de este fármaco y también de otras estrategias recientes”.* Así mismo, reconoce que *“para los especialistas en linfomas, disponer de un fármaco activo y bien tolerado en las recaídas*

*de esta enfermedad tan compleja supone un arma más con la que recuperar el control de la enfermedad y la calidad de vida del paciente”.*

Con respecto a cómo se tratará en el futuro el LCM, la Dra. Marín apunta: *“Ya estamos viendo que los inhibidores de BTK tendrán un papel aún más relevante cuando podamos utilizarlos desde el primer momento del diagnóstico, en diversas combinaciones. Esto no sólo permitirá tener tratamientos más eficaces, sino también reducir la intensidad y uso de quimioterapia o el trasplante en el linfoma de células del manto, como ya vemos en otras enfermedades afines. Por otro lado, el futuro del LCM incluirá también estrategias de inmunoterapia, también muy activas en esta enfermedad, y ya hay datos preliminares que indican que la combinación de inhibidores de BTK e inmunoterapia también puede ser sinérgica, es decir, que ambos combinados pueden ser incluso más eficaces que por separado”.*

### **Acerca de Lilly**

Lilly es una compañía médica que transforma la ciencia en soluciones de salud para mejorar la vida de las personas en todo el mundo. Durante casi 150 años, hemos sido pioneros en descubrimientos que cambian vidas y hoy en día nuestros medicamentos ayudan a más de 51 millones de personas en todo el mundo. Aprovechando el poder de la biotecnología, la química y la genética, nuestros científicos están trabajando con urgencia en nuevos hallazgos para resolver algunos de los desafíos de salud más importantes del mundo: redefinir el cuidado de la diabetes; tratar la obesidad y reducir sus efectos más devastadores a largo plazo; avanzar en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer; proporcionar soluciones a algunos de los trastornos más debilitantes del sistema inmunitario; y progresar en el tratamiento de los cánceres de más difícil abordaje. Con cada paso hacia un mundo más saludable, nos motiva una cosa: mejorar la vida de más millones de personas. Esto incluye la realización de ensayos clínicos innovadores que reflejen la diversidad de nuestro mundo y el trabajo para garantizar que nuestros medicamentos sean accesibles y asequibles. Para obtener más información, visite [Lilly.com/es](http://Lilly.com/es) o síganos en LinkedIn.

### **Referencias**

1. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 6 de marzo de 2021;397(10277):892-901.
2. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C, Gonzalez-Barca E, de Villambrosia SG, Córdoba R, et al. RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann Hematol*. abril de 2020;99(4):799-808.

3. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma -advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol.* octubre de 2021;195(2):162-73.
4. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial Bythe European MCL Network. *Blood.* 15 de noviembre de 2022;140(Supplement 1):1-3.
5. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma | NEJM [Internet]. [citado 13 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201817>
6. Instituto Nacional del Cáncer: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inhibidor-de-la-btk>
7. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemester FB, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol.* junio de 2015;26(6):1175-9.
8. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood.* 24 de marzo de 2016;127(12):1559-63.
9. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet.* 6 de marzo de 2021;397(10277):892-901.
10. Mato AR, Pagel JM, Coombs CC, Shah NN, Lamanna N, Munir T, et al. Pirtobrutinib, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Updated Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood.* 23 de noviembre de 2021;138:391.
11. National Organization for Rare Disorders. Mantle cell lymphoma. Accessed 26 October 2022. <https://rarediseases.org/rare-diseases/mantle-cell-lymphoma/>

PP-ON-ES-0535