

NOTA DE PRENSA

Lilly presenta en ASH 2025 resultados de dos estudios fase 3 del programa BRUIN de pirtobrutinib en leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores covalentes de BTK

- La compañía ha anunciado los resultados del estudio fase 3 BRUIN CLL-314, en el que el tratamiento con pirtobrutinib, el primer y único inhibidor no covalente (reversible) de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) aprobado, no solo alcanzó su objetivo primario de no inferioridad, sino que también alcanzó una tasa de respuesta global (TRG) numéricamente mayor frente a ibrutinib (87,0 % vs 78,5 %) en la población por intención de tratar (ITT). Además, los datos de supervivencia libre de progresión (SLP), mostraron una tendencia favorable para pirtobrutinib, con una reducción del 43 % en el riesgo de progresión o muerte en la población por ITT y del 76 % en pacientes sin tratamiento previo.
- También ha anunciado los resultados del estudio fase 3 BRUIN CLL-313 de pirtobrutinib frente a quimioinmunoterapia (bendamustina más rituximab), en pacientes sin tratamiento previo con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) sin delección del 17p. Pirtobrutinib redujo el riesgo de progresión o muerte en un 80%, lo que representa uno de los efectos más convincentes jamás observados para un inhibidor de la BTK como agente único en un estudio de primera línea en LLC.
- Los datos de ambos estudios, presentados en ASH y publicados en Journal of Clinical Oncology, refuerzan el potencial de pirtobrutinib tanto en líneas tempranas como frente a inhibidores covalentes de BTK.

Madrid, 17 de diciembre de 2025 – Lilly ha anunciado los resultados del estudio fase 3 BRUIN CLL-314, en el que se evalúa Jaypirca® (pirtobrutinib), un inhibidor no covalente (reversible) de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), frente a Imbruvica® (ibrutinib), un inhibidor covalente de la BTK, en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) que no han recibido ningún tratamiento previo o sin tratamiento previo con inhibidores de la BTK. Estos datos destacan el potencial de pirtobrutinib como el único inhibidor no covalente de la BTK en líneas tempranas de tratamiento. El estudio alcanzó su objetivo primario de no inferioridad demostrando que pirtobrutinib no era estadísticamente inferior a ibrutinib en la TRG evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) para la población por ITT, y los resultados favorecieron numéricamente a pirtobrutinib (87,0% frente al 78,5%). Además, pirtobrutinib también presentó tasas de respuesta global (TRG) favorables consistentemente frente a ibrutinib en todos los subgrupos evaluados, incluyendo tanto la población en recaída o refractariedad como la población sin tratamiento previo (con una reducción del 76% en el riesgo de progresión o muerte de la enfermedad), el grupo de pacientes

con un el seguimiento más largo, así como en subgrupos preespecificados como pacientes con y sin delección del 17p, estado mutacional de la IGHV y cariotipo complejo.

El estudio BRUIN CLL-314 incluyó a 662 pacientes que fueron aleatorizados para recibir pirtobrutinib (n=331) o ibrutinib (n=331), con una población por ITT compuesta por 225 pacientes sin tratamiento previo y 437 pacientes en recaída o refractariedad no tratados previamente con un inhibidor de la BTK.

La supervivencia libre de progresión (SLP), un objetivo secundario clave, aún no había alcanzado la madurez en este análisis, pero mostraba una tendencia favorable para pirtobrutinib en comparación con ibrutinib en la población por ITT, en los pacientes en recaída o refractariedad y en aquellos sin tratamiento previo, con una mediana de seguimiento de 22,0 meses, 18,4 meses y 22,5 meses, respectivamente. Entre todos los subgrupos, el mayor efecto sobre la SLP se observó en el subgrupo sin tratamiento previo, que tenía el seguimiento más largo en este corte de datos, con una reducción del 76% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. Se planea un análisis formal de SLP para evaluar la superioridad en el futuro. No se observó ningún efecto detrimental en la supervivencia global (SG).

En BRUIN CLL-314, pirtobrutinib confirmó su perfil de seguridad conocido de otros estudios y mostró menos eventos adversos de especial interés frente a ibrutinib, incluyendo menor incidencia de fibrilación auricular (2,4 % frente a 12,6 %) e hipertensión (10,6 % frente a 15,1 %), así como menos reducciones de dosis (7,9 % frente a 18,2 %) y discontinuaciones por eventos adversos (9,4 % frente a 10,8 %).

“Los datos del estudio fase 3 BRUIN CLL-314 son novedosos y clínicamente significativos, ya que demuestran una mejora en la tasa de respuesta global y una tendencia favorable en los resultados de supervivencia libre de progresión con pirtobrutinib en comparación con ibrutinib en todas las poblaciones, incluidos los pacientes sin tratamiento previo en los que los inhibidores covalentes de la BTK son la piedra angular del tratamiento”, afirma Jennifer A. Woyach, M.D., PhD, profesora, hematóloga-oncóloga y directora de la División de Hematología del Centro Oncológico Integral de la Universidad Estatal de Ohio, el Hospital Oncológico Arthur G. James y el Instituto de Investigación Richard J. Solove. “BRUIN CLL-314 es el primer estudio aleatorizado que compara inhibidores covalentes y no covalentes de BTK y que compara directamente cualquier inhibidor de BTK en el contexto de pacientes sin tratamiento previo, lo que ofrece hallazgos importantes para avanzar en este área y en la atención al paciente. Estos resultados de eficacia, junto con el perfil de seguridad de pirtobrutinib, ofrecen pruebas sólidas sobre el papel de pirtobrutinib en las primeras fases del tratamiento de pacientes con LLC o LLCP”, añade.

Estos datos se han presentado en la 67ª Reunión Anual y Exposición de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), que ha tenido lugar en Orlando y se han publicado simultáneamente en el Journal of Clinical Oncology. *“Estamos encantados de compartir estos nuevos y convincentes hallazgos sobre pirtobrutinib con la comunidad científica en ASH y en la revista Journal of Clinical Oncology”*, afirma **Jacob Van Naarden, vicepresidente ejecutivo y presidente de Lilly Oncología**. *“Estos datos se suman a los resultados del programa de ensayos BRUIN y a la reciente aprobación por parte de la FDA de pirtobrutinib en el entorno post inhibidor covalente de la BTK, lo que refuerza el potencial de pirtobrutinib para aportar beneficios significativos a las personas que viven con LLC o LLCP en diversos contextos de la enfermedad”*, añade.

Además, durante ASH 2025, y en una publicación simultánea en *Journal of Clinical Oncology*, Lilly también presentó los resultados del estudio fase 3 BRUIN CLL-313, que comparó pirtobrutinib frente a quimioinmunoterapia (bendamustina más rituximab) (BR) en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) sin deleciones del 17p que no habían recibido tratamiento previo. En este estudio, pirtobrutinib alcanzó el objetivo primario al reducir en un 80 % el riesgo de progresión o muerte de la enfermedad frente a quimioinmunoterapia (bendamustina más rituximab).

“Los resultados del estudio BRUIN CLL-313 muestran una magnitud del efecto significativa, uno de los más pronunciados jamás observados para un inhibidor de BTK como agente único en un estudio de primera línea sobre la LLC”, señala **Wojciech Jurczak, M.D., PhD, Instituto Nacional de Investigación Oncológica Maria Sklodowska-Curie, en Cracovia (Polonia)**. *“La magnitud del beneficio en la supervivencia libre de progresión, la tendencia favorable, aunque aún inmadura, en la supervivencia global y el perfil de seguridad observados en el estudio BRUIN CLL-313 ofrecen evidencias convincentes del papel potencial de pirtobrutinib en la LLC sin tratamiento previo”*, añade.

BRUIN CLL-313 es el primer estudio prospectivo y aleatorizado fase 3 que evalúa la eficacia y seguridad de un inhibidor no covalente (reversible) de la BTK, en pacientes con LLC o LLCP no tratados previamente. BRUIN CLL-313 incluyó a 282 pacientes con LLC o LLCP no tratados previamente, sin deleción del 17p, que fueron aleatorizados 1:1 para recibir monoterapia continua con pirtobrutinib o quimioinmunoterapia (bendamustina más rituximab).

Con una mediana de seguimiento de 28,1 meses, la SLP, el objetivo primario, fue evaluada por un CRI y mejoró significativamente con pirtobrutinib frente a bendamustina más rituximab, mostrando beneficios consistentes en todos los subgrupos preespecificados, incluidos aquellos con características de alto riesgo como mutaciones TP53, estado no mutado de la IGHV y cariotipo complejo.

La SG, uno de los objetivos secundarios, no había alcanzado la madurez en este análisis, pero se observó una tendencia favorable a pirtobrutinib a pesar de que más de la mitad (52,9 %) de los pacientes tratados con bendamustina más rituximab pasaron a recibir pirtobrutinib tras la progresión de la enfermedad confirmada por el CRI. La confirmación final de la superioridad de la SG está prevista para una fecha futura.

Pirtobrutinib mostró un perfil de seguridad similar a estudios anteriores, con menos eventos adversos graves \geq grado 3 frente a quimioinmunoterapia (40,0 % frente a 67,4 %), menos reducciones de dosis por toxicidad (3,6 % frente a 31,1 %) y menos discontinuaciones debidas a eventos adversos (4,3 % frente a 15,2 %).

“Estos datos respaldan el posible uso de pirtobrutinib en ciertos pacientes no tratados previamente y subrayan su posición como el único inhibidor de la BTK que muestra potencial para tratar tanto a pacientes recién diagnosticados con LLC o LLCP como a aquellos cuya enfermedad ha progresado tras un inhibidor covalente de la BTK”, afirmó **Jacob Van Naarden, vicepresidente ejecutivo y presidente de Lilly Oncología**. “Junto con los resultados presentados del estudio BRUIN-CLL 314, estamos muy emocionados de cómo en conjunto, estos datos pueden impulsar el panorama terapéutico en LLC sin tratamiento previo y confiamos en obtener aprobaciones regulatorias para pirtobrutinib en etapas más tempranas de la enfermedad el próximo año, ampliando aún más las opciones de tratamiento para los pacientes.”

Lilly ha iniciado la presentación de estos resultados a las autoridades regulatorias para ampliar la indicación de Jaypirca hacia líneas más tempranas, reforzando su papel en la evolución del tratamiento de la LLC. Los datos se presentaron en la 67ª Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) y se han publicado simultáneamente en el Journal of Clinical Oncology. Se puede encontrar más información sobre los ensayos en clinicaltrials.gov.

Acerca de BRUIN CLL-314

BRUIN CLL-314 es un estudio fase 3 de no inferioridad, aleatorizado y abierto, en el que se compara Jaypirca® (pirtobrutinib) con Imbruvica® (ibrutinib) en pacientes con LLC o LLCP que no habían recibido ningún tratamiento previo o que habían recibido tratamiento previo, pero no habían recibido inhibidores de BTK. El ensayo tenía previsto incluir a 650 pacientes que fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir pirtobrutinib (200 mg por vía oral, una vez al día) o ibrutinib (420 mg por vía oral, una vez al día). El objetivo primario es la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) cegado. Los objetivos secundarios incluyen la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador y el CRI, la duración

de la respuesta (DoR) y la supervivencia libre de eventos (SLE), así como el tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT), la supervivencia global (SG), la seguridad y la tolerabilidad, y los resultados comunicados por los pacientes (PROs).

Acerca de BRUIN CLL-313

BRUIN CLL-313 es un estudio fase 3, global, aleatorizado y abierto que compara pirtobrutinib con quimioinmunoterapia (bendamustina más rituximab) en pacientes con LLC o LLCP sin deleciones del 17p que no han recibido tratamiento previo. En el ensayo participaron 282 pacientes que fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir pirtobrutinib (200 mg por vía oral, una vez al día) o bendamustina más rituximab (BR) según las dosis indicadas en la ficha técnica. BR es un régimen de quimioinmunoterapia utilizado en el tratamiento de la CLL. El objetivo primario es la SLP evaluada por un CRI ciego. Los objetivos secundarios incluyen la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DR), la SLP, la SG, el tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT), la seguridad y la tolerabilidad, y los resultados comunicados por los pacientes (PROs), evaluados por el investigador y el CRI.

Acerca de Jaypirca® (pirtobrutinib)

Pirtobrutinib, es un inhibidor no covalente (reversible) altamente selectivo (300 veces más selectivo para la BTK que el 98 % de otras quinasas probadas en estudios preclínicos) de la enzima BTK¹. La BTK es una diana molecular validada que se encuentra en numerosas leucemias y linfomas de células B, incluidos el linfoma de células del manto (LCM) y la leucemia linfocítica crónica (LLC)^{2,3} Es un medicamento oral recetado aprobado por la FDA de EE. UU., en comprimidos de 100 mg o 50 mg que se toman en una dosis diaria de 200 mg, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Acerca de la leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas

La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) son formas de linfoma no Hodgkin de crecimiento lento que se desarrollan a partir de los glóbulos blancos conocidos como linfocitos⁴. La LLC es uno de los tipos más comunes de leucemia en adultos⁴. En los Estados Unidos, la LLC representa aproximadamente una cuarta parte de los nuevos casos de leucemia y este año se diagnosticarán aproximadamente 23 690 nuevos casos de LLC^{4,5}. El LLCP es idéntico a la LLC desde el punto de vista patológico e inmunofenotípico, siendo la principal diferencia entre ambos la ubicación de las células cancerosas⁴. En la LLC, las células cancerosas están presentes en la sangre, y en el LLCP, las células cancerosas se encuentran en los ganglios linfáticos⁴.

Sobre 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 o síguenos en LinkedIn.

Marcas comerciales y nombres comerciales

Todas las marcas comerciales o nombres comerciales mencionados en este comunicado de prensa son propiedad de la empresa o, en la medida en que se haga referencia a marcas comerciales o nombres comerciales pertenecientes a otras empresas en este comunicado de prensa, propiedad de sus respectivos propietarios. Únicamente por motivos de conveniencia, las marcas comerciales y nombres comerciales que aparecen en este comunicado de prensa se mencionan sin los símbolos ® y ™, pero dichas referencias no deben interpretarse como un indicio de que la empresa o, en la medida en que sea aplicable, sus respectivos propietarios no harán valer, en la medida en que lo permita la legislación aplicable, los derechos de la empresa o los suyos propios sobre los mismos. No pretendemos que el uso o la exhibición de marcas comerciales y nombres comerciales de otras empresas implique una relación con ellas, ni que estas nos respalden o patrocinen.

Advertencia sobre declaraciones prospectivas

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas (tal y como se define este término en la Ley de Reforma de Litigios sobre Valores Privados de 1995) sobre Jaypirca como tratamiento para adultos con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico pequeño recidivante o refractario (CLL/SLL) que han sido tratados previamente con un inhibidor covalente de BTK, y como tratamiento para pacientes adultos con linfoma de células del manto (MCL) recidivante o refractario después de al menos dos líneas de terapia sistémica, incluido un inhibidor de BTK, 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 hay garantía de que los estudios previstos o en curso se completen según lo previsto, que los resultados de los estudios futuros sean coherentes con los resultados de los estudios realizados hasta la fecha, o que Jaypirca reciba aprobaciones regulatorias adicionales. Para obtener más información sobre estos y otros riesgos e incertidumbres que podrían hacer que los resultados reales difieran de las expectativas de Lilly, consulte los formularios 10-K y 10-Q presentados por Lilly ante la Comisión de Bolsa y Valores de Estados Unidos. Salvo que lo exija la ley, Lilly no asume ninguna obligación de actualizar las declaraciones prospectivas para reflejar eventos posteriores a la fecha de esta publicación.

Referencias

1. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib en neoplasias malignas de células B recidivantes o refractarias (BRUIN): un estudio de fase 1/2. *Lancet*. 2021;397(10277):892-901. doi:10.1016/S0140-6736(21)00224-5
2. Hanel W, Epperla N. Terapias emergentes en el linfoma de células del manto. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):79. Publicado el 17 de junio de 2020. doi:10.1186/s13045-020-00914-1
3. Gu D, Tang H, Wu J, Li J, Miao Y. Dirigirse a la tirosina quinasa de Bruton utilizando inhibidores no covalentes en neoplasias malignas de células B. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):40. Publicado el 6 de marzo de 2021. doi:10.1186/s13045-021-01049-7
4. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, et al. Leucemia linfocítica crónica. [Actualizado el 18 de febrero de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; enero de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/>
5. Programa SEER del NCI [NIH]. Datos estadísticos sobre el cáncer: Leucemia: leucemia linfocítica crónica (LLC). Consultado el 3 de septiembre de 2025. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>

PP-ON-ES-0779