
Fecha: 14 de julio de 2023

NOTA DE PRENSA

The New England Journal of Medicine publica los datos del ensayo fase 1/2 BRUIN de pirtobrutinib en pacientes adultos pretratados con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) con leucemia linfocítica (LLC) crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP)

- *La publicación en The New England Journal of Medicine (NEJM) proporciona datos clínicos adicionales de los presentados en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) de 2022*
- *El conjunto de datos incluye 247 pacientes con LLC/LLCP pretratados con un inhibidor de BTK en las fases 1 y 2 del estudio BRUIN*

Madrid, 14 de julio de 2023 – Loxo Oncology, la unidad de oncología de Eli Lilly and Company, ha anunciado hoy la publicación en *The New England Journal of Medicine (NEJM)* de los resultados del ensayo fase 1/2 BRUIN, que evalúa la eficacia y seguridad de pirtobrutinib, un inhibidor reversible (no covalente) de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), en pacientes adultos con LLC o LLCP tratados previamente con un inhibidor de la BTK (iBTK).

La publicación del NEJM proporciona datos clínicos adicionales de los presentados en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) de 2022. El conjunto de datos incluye 247 pacientes con LLC/LLCP pretratados con un inhibidor de BTK en las fases 1 y 2 del estudio BRUIN.

"Los pacientes con LLC o LLCP en recaída o refractariedad tras el tratamiento con un inhibidor covalente de BTK representan una población con opciones de tratamiento limitadas", ha asegurado la coautora del estudio, la **Dra. Jennifer A. Woyach**, profesora y *oncó-hematóloga* del **Centro Oncológico Integral de la Universidad Estatal de Ohio**, el **Hospital Oncológico Arthur G. James** y el **Instituto de Investigación Richard J. Solove**. *"Estos datos apoyan el potencial de pirtobrutinib para ampliar el beneficio*

de la inhibición de la vía de BTK para pacientes con LLC o LLCP con una terapia oral una vez al día”, ha añadido.

"Para nosotros es un orgullo que los resultados de seguridad y eficacia de pirtobrutinib en adultos con LLC o LLCP se publiquen en NEJM y se compartan con la comunidad médica en general", ha señalado el **Dr. David Hyman, director médico de Loxo Oncology de Lilly**. "Los expertos han expresado su deseo de agotar por completo la inhibición de la BTK antes de cambiar a sus pacientes a otra clase de terapia. Estos datos siguen reforzando la capacidad de pirtobrutinib para ayudar a reestablecer la inhibición de BTK tras el tratamiento con un inhibidor covalente de BTK", ha explicado el Dr. Hyman.

Resumen de los datos publicados en NEJM

La cohorte de eficacia estaba formada por 247 pacientes con LLC/LLCP pretratados con inhibidores de BTK en las fases 1 y 2 del estudio BRUIN a 29 de julio de 2022. La mediana del número de terapias previas fue de tres (rango: 1-11). La mayoría de los pacientes interrumpieron el tratamiento previo con un iBTK debido a la progresión de la enfermedad (77%). En consonancia con una población con enfermedad avanzada muy pretratada, las características moleculares de alto riesgo fueron frecuentes, incluida la presencia de la delección del(17p) y/o la mutación en TP53 (47%), cariotipo complejo (42%) y la cadena pesada de las inmunoglobulinas (del inglés, IGHV) no mutada (85%). El criterio de valoración primario fue la mejor tasa de respuesta global (ORR), que comprendía la respuesta parcial (RP) o superior, según los criterios de respuesta del Grupo Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crónica (iwCLL) de 2018. Esto fue evaluado por un comité de revisión independiente (CRI) ciego a las evaluaciones de los investigadores. Los criterios de valoración adicionales fueron ORR incluyendo RP con linfocitosis (RP-L), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG), seguridad y análisis exploratorios de biomarcadores. Todos los datos de eficacia, excepto los de SG, fueron evaluados tanto por el investigador como por un CRI.

A continuación, se resumen los resultados de eficacia:

	BTKi previo (N=247)	BTKi+BCL2i previos (N=100)
ORR, % (IC 95%)	73.3 (67.3-78.7)	70.0 (60.0-78.8)
ORR incluyendo PR-L, % (IC 95%)	82.2 (76.8-86.7)	79.0 (69.7-86.5)

RC, n (%)	4 (1.6)	0 (0.0)
RP, n (%)	176 (71.3)	70 (70.0)
RP-L, n (%)	22 (8.9)	9 (9.0)
SD, n (%)	26 (10.5)	11 (11.0)
SLP		
Mediana, meses IC 95%	19.6 (16.9-22.1)	16.8 (13.2-18.7)
Pacientes censurados, n (%)	126 (51)	44 (44)
Mediana de seguimiento, meses	19.4	18.2

ORR, tasa de respuesta global; IC, intervalo de confianza; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; RP-L, respuesta parcial con linfocitosis; SLP, supervivencia libre de progresión; SD, enfermedad estable. Estado de respuesta según iwCLL 2018 de acuerdo con la evaluación del comité de revisión independiente.

En un análisis de subgrupos de pacientes *naïve* (sin tratamiento previo) a inhibidores de BCL2 (n=147), la ORR incluyendo RP-L fue del 84,4% (IC 95%: 77,5-89,8) y la mediana de SLP fue de 22,1 meses (IC 95%: 19,6-27,4).

Se informó de la seguridad en todos los pacientes con LLC/LSL que habían recibido al menos una dosis de pirtobrutinib (n=317). A partir de la fecha de corte de los datos, el 87,4% de los pacientes había recibido al menos una dosis de pirtobrutinib a la dosis recomendada del fase 2 de 200 mg una vez al día, y la mediana de tiempo en tratamiento fue de 16,5 meses (intervalo: 0,2-39,9). El perfil de seguridad fue consistente con los datos comunicados anteriormente sobre pirtobrutinib. En general, los acontecimientos adversos (AA) surgidos durante el tratamiento más frecuentes fueron infecciones (71,0%), hemorragias (42,6%) y neutropenia (32,5%). Los AA surgidos durante el tratamiento de grado ≥ 3 notificados con más frecuencia fueron las infecciones (28,1%) y la neutropenia (26,8%), y el AA relacionado con el tratamiento de grado ≥ 3 notificado con más frecuencia fue la neutropenia (14,8%). Las incidencias de fibrilación auricular de grado ≥ 3 relacionada con el tratamiento (1,3%), hemorragia (6,9%) e hipertensión (3,8%) fueron relativamente baja. En los pacientes con LLC, se produjeron AA relacionados con el tratamiento que dieron lugar a reducciones de dosis en el 4,7% de los casos y a discontinuaciones definitivas en el 2,8% de los pacientes.

Loxo Oncology de Lilly está estudiando el papel de pirtobrutinib en múltiples estudios de fase 3 en LLC/LSL. Los detalles de los ensayos pueden encontrarse en lillyloxooncologypipeline.com o visitando clinicaltrials.gov.

Acerca del ensayo BRUIN de fase 1/2

El ensayo clínico de fase 1/2 BRUIN es un estudio global, multicéntrico, el primer estudio en humanos con pirtobrutinib, actualmente en curso en pacientes previamente tratados con linfoma de células del manto (LCM), LLC, SLL u otros linfomas no hodgkin (LNH).

El ensayo incluye una fase 1 de escalada de dosis, un brazo de combinación de fase 1b y una fase 2 de expansión de dosis. El objetivo primario del estudio fase 1 fue la dosis máxima tolerada (DMT) y la dosis recomendada del fase 2 (DRF2). Los objetivos secundarios incluyeron la seguridad, la farmacocinética (FC) y la eficacia preliminar medida por la ORR en monoterapia. El objetivo primario del estudio fase 1b fue la seguridad de las combinaciones de fármacos. Los objetivos secundarios fueron la FC y la eficacia preliminar medida por ORR para las combinaciones de fármacos. El objetivo primario del estudio fase 2 fue la ORR determinada por un CRI. Los objetivos secundarios incluyeron la ORR determinada por el investigador, la mejor respuesta global, la duración de la respuesta, la SLP, la SG, la seguridad y la FC.

Acerca de pirtobrutinib

Pirtobrutinib es un inhibidor reversible (no covalente) altamente selectivo (300 veces más selectivo para la BTK que para el 98% de las otras quinasas probadas en estudios preclínicos) de la enzima BTK¹. La BTK desempeña un papel clave en la vía de señalización del receptor de antígeno de células B, la cual es necesaria para el desarrollo, la activación y la supervivencia de los glóbulos blancos normales, conocidos como células B y células B malignas. La BTK es una diana molecular validada que se encuentra en numerosas leucemias y linfomas de células B, incluida la LLC^{2,3}. Pirtobrutinib se desarrolló para unirse de forma reversible a la BTK, proporcionar una cobertura alta y constante de la diana independientemente de la tasa de recambio de la BTK y preservar la actividad en presencia de las mutaciones de resistencia adquirida C481.

Pirtobrutinib fue aprobado por la vía de aprobación acelerada de la FDA el 27 de enero de 2023. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída o refractariedad tras al menos dos líneas de terapia sistémica, incluido un inhibidor de BTK. Esta indicación está aprobada basada en ORR. La continuidad de la aprobación para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en un ensayo confirmatorio.

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, Lilly.com/newsroom y Lilly.es.

Declaración cautelar de Lilly 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 la cartera y la cartera de productos oncológicos de Lilly, incluyendo pirtobrutinib como tratamiento para personas con linfoma de células del manto (MCL) previamente tratadas con un inhibidor de BTK y como tratamiento potencial para pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico pequeño (SLL) y el calendario para futuras lecturas, presentaciones y otros hitos relacionados con pirtobrutinib y sus ensayos clínicos, y refleja las creencias y expectativas actuales de Lilly. Sin embargo, como ocurre 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, de que los resultados futuros de los estudios sean coherentes con los resultados de los estudios hasta la fecha, de que pirtobrutinib reciba aprobaciones regulatorias adicionales, de que pirtobrutinib tenga éxito comercial o de que Lilly ejecute su estrategia según lo esperado. Para más información sobre estos y otros riesgos e incertidumbres que podrían hacer que los resultados reales difirieran de las expectativas de Lilly, véanse los formularios 10-K y 10-Q presentados por Lilly ante la Comisión del Mercado de Valores de los Estados Unidos. Lilly no se compromete a actualizar las previsiones de futuro para reflejar acontecimientos posteriores a la fecha de este comunicado.

Referencias

1. 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
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. Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):40. Publicado el 6 de marzo de 2021. doi:10.1186/s13045-021-01049-7

#

PP-ON-ES-0387