

COMUNICADO DE PRENSA

ABBVIE ANUNCIA LA APROBACIÓN DE LA FDA DE LOS EE. UU. DE VENCLEXTA® (VENETOCLAX) COMO UN PLAN COMBINADO SIN QUIMIOTERAPIA PARA PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA NO TRATADOS PREVIAMENTE

- *La FDA revisó la presentación bajo el programa piloto de revisión de oncología en tiempo real*
- *La aprobación estuvo basada en datos del estudio de fase 3, CLL14 de VENCLEXTA® (venetoclax) en combinación con obinutuzumab – un estudio clínico aleatorio para examinar la suspensión de una combinación sin quimioterapia oral en pacientes no tratados previamente con leucemia linfocítica crónica*
- *Los pacientes completaron la terapia en 12 meses, y la mayoría (87 %) no experimentó empeoramiento de la enfermedad a los 28 meses de seguimiento*
- *Los hitos marcan la cuarta aprobación de VENCLEXTA para tratar dos tipos distintos de cáncer de la sangre y la quinta designación de terapia innovadora para VENCLEXTA*

NORTH CHICAGO, ILL., 16 de mayo de 2019 – AbbVie (NYSE: ABBV), una compañía biofarmacéutica global basada en la investigación anunció, hoy, que la Administración Federal de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos ha aprobado VENCLEXTA® (venetoclax) en combinación con obinutuzumab (GAZYVA®) para pacientes no tratados previamente con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de célula pequeña (SLL)¹. La FDA le otorgó una designación de terapia innovadora para esta terapia de combinación, y la presentación temprana de los datos fue suministrada mediante un programa piloto de Revisión de Oncología en Tiempo Real (RTOR, por sus siglas en inglés), el cual llevó a la aprobación en tan solo cinco semanas después de la aceptación de la solicitud completa.

“Esta aprobación de la FDA provee una opción nueva de tratamiento en combinación sin quimioterapia, y destaca la creciente utilidad de VENCLEXTA en CLL”, explicó Michael Severino, M.D., vicedirector y presidente, AbbVie. “Esta aprobación está basada en los hallazgos del estudio CLL14 en el cual los pacientes recibieron un plan de tratamiento de 12 meses. La mayoría de los pacientes que recibieron VENCLEXTA no mostraron progreso de la enfermedad a los dos años”.

Se espera que los datos del estudio CLL14 se presenten en una reunión médica futura y se publiquen en una revista médica este año.

“Los pacientes nunca tratados para su CLL tenían que depender principalmente de la quimioterapia como tratamiento inicial”, explicó Michael Hallek, M.D., investigador principal del estudio CLL14, del Departamento de Medicina Interna y Centro de Oncología Integrada del Hospital Universitario de Cologne en Alemania y director del Grupo de Estudio de CLL Alemán. “La aprobación de la combinación de VENCLEXTA significa que los pacientes con CLL no tratados previamente tienen ahora una opción de tratamiento sin quimioterapia de duración limitada que puede permitirles vivir más sin progreso de la enfermedad, inducir tasas altas de MRD negativa y, muy importante, permitirles completar su plan de terapia en 12 meses. Este es un paso principal en cuanto a cómo se maneja la CLL sin tratamiento previo y apoya aún más los beneficios crecientes ofrecidos por VENCLEXTA en CLL”.



El estudio CLL14 demostró una supervivencia superior sin progreso de la enfermedad, según evaluado por un comité de revisor independiente (PFS; el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el progreso de la enfermedad o muerte), en pacientes tratados con VENCLEXTA más obinutuzumab en comparación con pacientes que recibieron clorambucil más obinutuzumab, un cuidado estándar de uso común. Con una mediana de seguimiento de 28 meses (rango: 0.1 a 36 meses), VENCLEXTA más obinutuzumab redujo el riesgo de progreso de la enfermedad o muerte en un 67% en comparación con clorambucil más obinutuzumab (razón de riesgo: 0.33, 95% intervalo de confianza [IC]: 0.22, 0.51; $p < 0.0001$)¹. La mediana del PFS no fue alcanzada en ninguna de las ramas de tratamiento¹. La enfermedad residual mínima negativa (enfermedad no detectable en la sangre ni en la médula ósea) fue evaluada como criterio de valoración secundario y ocurre cuando menos de una célula de CLL en 10,000 leucocitos puede detectarse usando métodos analíticos sensibles. Tasas más altas de MRD negativa fueron observadas con VENCLEXTA más obinutuzumab en comparación con obinutuzumab más clorambucil tanto en la médula ósea (57% versus 17%, $p < 0.0001$) como en la sangre periférica (76% versus 35%, $p < 0.0001$) tres meses después de completado el tratamiento¹.

En el estudio CLL14, los eventos adversos fueron consecuentes con los perfiles de seguridad conocidos de VENCLEXTA y obinutuzumab solos. Se informaron reacciones adversas graves en el 49% de los pacientes en la rama de VENCLEXTA más obinutuzumab, con más frecuencia debido a neutropenia febril y pulmonía (5% cada uno). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) de cualquier grado fueron neutropenia (60%), diarrea (28%), cansancio (21%), náusea (19%), anemia (17%) e infección del tracto respiratorio superior (17%)¹.

VENCLEXTA, un inhibidor oral del linfoma de células B-2, ha recibido cinco designaciones de terapia innovadora por parte de la FDA^{2,3,4,5,6}.

Venetoclax es desarrollado por AbbVie y Roche y es comercializado en conjunto por AbbVie y Genentech, un miembro del Grupo Roche, en los EE.UU. y por AbbVie fuera de los EE.UU.

Acerca de la leucemia linfocítica crónica

La CLL es, por lo regular, un cáncer de la médula ósea y la sangre de progreso lento, en el cual ciertos glóbulos blancos, conocidos como linfocitos B, se tornan cancerosos y se multiplican de forma anormal⁷. En los EE.UU., se atribuyen a CLL más de 20,000 casos nuevos diagnosticados de leucemia todos los años⁷.

Acerca del estudio CLL14

En el estudio aleatorio, prospectivo, multicéntrico, de etiqueta abierta de fase 3 CLL14, que se llevó a cabo en colaboración cercana con el German CLL Study Group (DCLLSG), se evaluaron la eficacia y la seguridad de un plan de terapia combinada de VENCLEXTA y obinutuzumab (n=216) versus obinutuzumab y clorambucil (n=216) en pacientes con CLL no tratados previamente con condiciones médicas coexistentes (puntuación de la Escala de Clasificación de Enfermedad Cumulativa [CIRS, por sus siglas en inglés] total > 6 o aclaramiento de creatinina < 70 mL/min). Las terapias fueron administradas por una duración fija de 12 meses para VENCLEXTA en combinación con seis ciclos del obinutuzumab. El estudio inscribió 432 pacientes, que ninguno había sido tratado previamente, según los criterios del Taller Internacional de Leucemia Linfocítica Crónica (iwCLL, por sus siglas en inglés). La eficacia estuvo basada en la supervivencia libre de progreso según evaluado por un Comité de Revisión Independiente^{1,8}.



Los criterios de valoración secundarios clave fueron enfermedad residual mínima (MRD) negativa en la sangre periférica y la médula ósea, tasas de respuesta generales y completas, MRD negativa en respuesta total en la sangre periférica y la médula ósea y supervivencia general⁸.

Acerca de VENCLEXTA® (venetoclax en tabletas) (EE.UU.)

VENCLEXTA® es un medicamento primero en su clase que se enlaza de forma selectiva e inhibe la proteína 2 de linfoma de células B (BCL-2). En algunos tipos de cánceres de la sangre, la BCL-2 previene que las células del cáncer pasen por su proceso de muerte natural o de auto destrucción, conocido como apoptosis. VENCLEXTA va dirigido a la proteína BCL-2 y trabaja ayudando a restaurar el proceso de apoptosis¹.

VENCLEXTA es desarrollado por AbbVie y Roche. Se comercializa en conjunto entre AbbVie y Genentech, un miembro del Grupo Roche, en los EE.UU. y por AbbVie fuera de los EE.UU. Juntas, las compañías tienen el compromiso de la investigación de la BCL-2 y de estudiar el venetoclax en estudios clínicos entre varios cánceres de la sangre y otros tipos. El venetoclax se está estudiando en varias otras malignidades hematológicas, incluida la leucemia mieloide aguda (AML), el mieloma múltiple (MM), el linfoma no Hodgkin (NHL) y el síndrome mielodisplásico (MDS)^{9,10,11,12,13}.

En abril de 2016, la FDA de los EE.UU. otorgó por primera vez la aprobación acelerada a VENCLEXTA para el tratamiento de pacientes con CLL con delección de 17p, según detectado por pruebas aprobadas por la FDA, que hayan recibido al menos una terapia previa¹⁴. La FDA aprobó esta indicación mediante una aprobación acelerada a base de una tasa de respuesta general¹⁴. Basado en los resultados del estudio MURANO, VENCLEXTA fue aprobado en junio de 2018 para el tratamiento de pacientes con CLL o SLL, con o sin delección del 17p, que hayan recibido al menos una terapia previa¹. En noviembre de 2018, VENCLEXTA fue aprobado en combinación con azacitidina o decitabina, o dosis bajas de citarabina para tratar a adultos con leucemia mieloide aguda (AML) recién diagnosticada de 75 años o mayores, o que tengan otras condiciones médicas que previenen el uso de la quimioterapia estándar¹⁵.

El venetoclax está aprobado en más de 50 países, incluidos los EE.UU. AbbVie, en colaboración con Roche, trabaja actualmente con las agencias regulatorias alrededor del mundo para traer este medicamento a otros pacientes elegibles en necesidad.

Usos e Información importante de seguridad (EE.UU.)

Usos

VENCLEXTA es un medicamento recetado usado:

- para tratar a adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de célula pequeña (SLL).
- en combinación con azacitidina o decitabina, o dosis bajas de citarabina para tratar a adultos con leucemia mieloide aguda (AML) recién diagnosticada que:
 - tienen 75 años o más
 - tienen otras condiciones médicas que previenen el uso de quimioterapia estándar

No se conoce si VENCLEXTA es seguro y efectivo en niños.



Información importante de seguridad

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de VENCLEXTA?

VENCLEXTA puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

Síndrome de lisis tumoral (TLS, por sus siglas en inglés). El TLS es causado por la descomposición rápida de las células cancerígenas. El TLS puede causar insuficiencia renal, la necesidad de diálisis y puede causar la muerte. Su profesional del cuidado de la salud le hará pruebas para detectar el riesgo de adquirir TLS antes de comenzar a usar VENCLEXTA. Recibirá otros medicamentos antes de comenzar y durante el tratamiento de VENCLEXTA para ayudar a reducir el riesgo de TLS. También, puede ser necesario recibir líquidos intravenosos. Su profesional del cuidado de la salud le hará pruebas de sangre para detectar TLS al comienzo del tratamiento y durante el tratamiento de VENCLEXTA.

Es importante cumplir con sus citas para las pruebas de sangre. Informe a su profesional del cuidado de la salud de inmediato si tiene síntomas de TLS durante el tratamiento de VENCLEXTA, como fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, confusión, falta de aliento, convulsiones, latidos del corazón irregulares, orina oscura u opaca, cansancio inusual o dolor muscular o articular.

Beba suficiente agua cuando tome VENCLEXTA para ayudar a reducir el riesgo de TLS.

Beba de 6 a 8 vasos (cerca de 56 onzas en total) de agua todos los días, comenzando 2 días antes de su primera dosis, el día de su primera dosis de VENCLEXTA y cada vez que tenga un aumento de dosis. Su profesional del cuidado de la salud puede retrasar, disminuir su dosis o suspender el tratamiento de VENCLEXTA si desarrolla efectos secundarios.

¿Quién no debe tomar VENCLEXTA?

No debe usar ciertos medicamentos cuando comienza a tomar VENCLEXTA y mientras tiene un aumento lento en la dosis debido al riesgo aumentado de TLS.

- **Dígale a su profesional del cuidado de la salud acerca de todos los medicamentos que usa,** incluidos los recetados y los que no requieren receta, vitaminas y suplementos herbarios. VENCLEXTA y otros medicamentos pueden afectarse unos a los otros y causar efectos secundarios graves.
- Do comience a usar medicamentos nuevos durante el tratamiento de VENCLEXTA sin primero hablar con su profesional del cuidado de la salud.

Antes de tomar VENCLEXTA, dígame a su profesional del cuidado de la salud acerca de todas sus condiciones médicas, incluido si:

- tiene problemas renales
- tiene problemas con las sales o electrolitos del cuerpo, como potasio, fósforo o calcio
- tiene antecedentes de niveles de ácido úrico altos en la sangre o gota
- tiene programado recibir una vacuna. No debe recibir vacunas de microbios vivos antes, durante o después del tratamiento de VENCLEXTA, hasta tanto su profesional del cuidado de la salud le indique que puede hacerlo. Si no está seguro acerca del tipo de inmunización o vacuna, pregúntele a su profesional del cuidado de la salud. Estas vacunas puede que no sean seguras o no funcionen bien durante el tratamiento de VENCLEXTA.
- está embarazada o planea quedar embarazada. VENCLEXTA puede causarle daño al feto. Si puede quedar embarazada, el profesional del cuidado de la salud debe hacerle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento de VENCLEXTA, y debe usar un método de control del embarazo efectivo durante el tratamiento y por 30 días después de la última dosis de VENCLEXTA. Si queda embarazada o piensa que puede estar embarazada, infórmelo a su profesional del cuidado de la salud de inmediato.



- está lactando o planea lactar. No se conoce si VENCLEXTA pasa a la leche materna. No lacte durante el tratamiento de VENCLEXTA.

¿Qué debo evitar mientras tomo VENCLEXTA?

No debe beber jugo de toronja ni comer toronja, chinas de Sevilla (a menudo usadas en mermeladas) ni carambola mientras toma VENCLEXTA. Estos productos pueden aumentar la cantidad de VENCLEXTA en la sangre.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de VENCLEXTA?

VENCLEXTA puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

- **Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia).** Los recuentos bajos de glóbulos blancos son comunes con VENCLEXTA, pero también pueden ser severos. Su profesional del cuidado de la salud le hará pruebas de sangre para cotejar sus recuentos sanguíneos durante el tratamiento de VENCLEXTA.
- **Infecciones.** Han ocurrido muertes e infecciones graves, como pulmonía e infección de la sangre (sepsis) durante el tratamiento de VENCLEXTA. Su profesional del cuidado de la salud lo vigilará de cerca y tratará de una vez si desarrolla fiebre o cualquier signo de infección durante el tratamiento de VENCLEXTA.

Déjele saber a su profesional del cuidado de la salud de inmediato si tiene fiebre o cualquier signo de infección durante el tratamiento de VENCLEXTA.

Los efectos secundarios más comunes de VENCLEXTA cuando se usa en combinación con obinutuzumab o rituximab o solo en personas con CLL o SLL incluyen recuentos bajos de glóbulos blancos, recuentos bajos de plaquetas, recuentos bajos de glóbulos rojos, diarrea; náusea; infección del tracto respiratorio superior, tos, dolor muscular y articular, cansancio e hinchazón de los brazos, las piernas, las manos y los pies.

Los efectos secundarios más comunes de VENCLEXTA en combinación con azacitidina o decitabina, o dosis bajas de citarabina en personas con AML incluyen recuentos bajos de glóbulos blancos, náuseas, diarrea, recuento bajo de plaquetas, estreñimiento, fiebre con recuentos bajos de glóbulos blancos, recuentos bajos de glóbulos rojos, infección de la sangre, erupción, mareo, presión arterial baja, fiebre, hinchazón de los brazos, las piernas, las manos y los pies, vómitos, cansancio, falta de aliento, sangrado, infección pulmonar, dolor estomacal (abdominal), dolor muscular o la espalda, tos y dolor de garganta.

VENCLEXTA puede causar problemas de fertilidad en varones. Esto puede afectar su capacidad para engendrar un hijo. Hable con su profesional del cuidado de la salud si tiene alguna inquietud en cuanto a la fertilidad.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de VENCLEXTA. Para más información, pregunte a su profesional del cuidado de la salud o farmacéutico.

Se les exhorta a las personas a notificar los efectos secundarios negativos de los medicamentos recetados a la FDA.

Visite www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088.

Si no puede pagar su medicamento, vaya a: www.pparx.org para asistencia.



La información completa para la prescripción de los EE.UU., incluida la Guía del medicamento, para VENCLEXTA puede encontrarse [aquí](#). A nivel global, la información para la prescripción varía; refiérase a la rotulación del producto de cada país para la información completa.

Acerca de AbbVie en oncología

En AbbVie, nos esforzamos por descubrir y desarrollar medicamentos que proveen mejorías que transforman en el tratamiento de cáncer, combinando de forma única nuestro mayor conocimiento en áreas principales de la biología con tecnologías innovadoras, trabajando junto con nuestros socios, científicos, expertos clínicos, pares en la industria, defensores y pacientes. Nos mantenemos centrados en llevar estos avances transformativos en tratamiento entre algunos de los cánceres más debilitantes y generalizados. Además, nos comprometemos a explorar soluciones para ayudar a los pacientes a tener acceso a nuestros medicamentos contra el cáncer. Con las adquisiciones de Pharmacyclics en 2015 y Stemcentrx en 2016, nuestros esfuerzos en investigación y desarrollo, y mediante colaboraciones, la cartera de oncología de AbbVie ahora consiste en medicinas comercializadas y en el desarrollo de nuevas y múltiples moléculas que se están evaluando mundialmente en más de 200 estudios clínicos y en más de 20 tipos de tumores distintos. Para más información, visite <http://abbvieoncology.com>.

Acerca de AbbVie

AbbVie es una compañía biofarmacéutica global, basada en la investigación y el desarrollo, comprometida con el desarrollo de terapias innovadoras de avanzada para algunas de las enfermedades mundiales más complejas y críticas. La misión de la compañía es usar su experiencia, gente dedicada y estrategias únicas de innovación para mejorar tratamientos de forma notoria en los cuatro campos terapéuticos principales: inmunología, oncología, virología y neurociencia. En más de 75 países, los empleados de AbbVie trabajan a diario para adelantar soluciones de salud para personas alrededor del mundo. Para más información acerca de AbbVie, visítenos en www.abbvie.com. Síguenos @abbvie en Twitter, Facebook, LinkedIn o Instagram.

Declaraciones de proyecciones futuras

Algunas declaraciones en este comunicado de prensa son o pueden ser consideradas declaraciones de proyecciones futuras para propósitos de la Ley de Reforma de Litigio sobre Valores Privados de 1995. Las palabras "cree," "espera," "anticipa," "proyecta" y expresiones similares, entre otras, por lo general, identifican declaraciones de proyecciones futuras. AbbVie advierte que estas declaraciones de proyecciones futuras están sujetas a los riesgos e incertidumbres que pueden hacer que los resultados reales difieran significativamente de los indicados en las declaraciones de proyecciones futuras. Dichos riesgos e incertidumbres incluyen, pero no se limitan a la competencia de otros productos, los retos a la propiedad intelectual, las dificultades inherentes a los procesos de investigación y desarrollo, litigios adversos o acciones gubernamentales, y a los cambios a las leyes y reglamentos aplicables a nuestra industria.

Información adicional acerca de los factores económicos, competitivos, gubernamentales, tecnológicos y otros que pueden afectar las operaciones de AbbVie se establece en el Ítem 1A, "Factores de riesgo," en el Informe Anual de 2018 de AbbVie en el Formulario 10-K, el cual ha sido sometido ante la Comisión de Valores e Intercambios. AbbVie no está obligado a divulgar públicamente ninguna revisión de las declaraciones de proyecciones futuras como resultado de eventos o desarrollos subsiguientes, excepto según requerido por ley.

AbbVie Inc. +1 (847) 938-9190
1 North Waukegan Road abbvie.com
North Chicago, IL 60064

**Medios en EE.UU.:**

Jack Hirschfield

+1 (224) 458-0943

jack.hirschfield@abbvie.com

Medios globales:

Carlos Taveras

+1 (847) 938-3253

Inversores:

Liz Shea

+1 (847) 935-2211

liz.shea@abbvie.com

Referencias

¹ VENCLEXTA (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.

² Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2015:1-3.

³ Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2015:1-3.

⁴ Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (AML). Department of Health and Human Services. 2016:1-3.

⁵ Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (AML). Department of Health and Human Services. 2017:1-3.

⁶ Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2019:1-3

⁷ American Cancer Society (2018). Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).

<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003111-pdf.pdf>. Accessed January 2019.

⁸ Clinicaltrials.gov (2018). NCT02242942: A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) Versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients with CLL and Coexisting Medical Conditions. Accessed February 2019.

⁹ Clinicaltrials.gov (2018). NCT02993523: A study of venetoclax in combination with azacytidine versus azacytidine in treatment naïve subjects with acute myeloid leukemia who are ineligible for standard induction therapy. Accessed January 2019.

¹⁰ Clinicaltrials.gov (2018). NCT03069352: A study of venetoclax in combination with low dose cytarabine versus low dose cytarabine alone in treatment naïve patients with acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy. Accessed January 2019.

¹¹ Clinicaltrials.gov (2018). NCT01794520: Study evaluating ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Multiple Myeloma. Accessed January 2019.

¹² Clinicaltrials.gov (2018). NCT01328626: A Phase 1 study evaluating the safety and pharmacokinetics of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. Accessed January 2019.

¹³ Clinicaltrials.gov (2018). NCT02942290: A study evaluating venetoclax in combination with azacytidine in subjects with treatment-naïve higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS). Accessed January 2019.

¹⁴ U.S. Food and Drug Administration (2016). News and Events: FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality.

<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm495253.htm>. Accessed January 2019.

¹⁵ U.S. Food and Drug Administration (2018). Approved Drugs: FDA approves venetoclax in combination for AML in adults. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm626499.htm>. Accessed January 2019.