

---

**Fecha:** 20 de octubre de 2021

---

## **NOTA DE PRENSA**

### **La FDA aprueba abemaciclib como el primer y único inhibidor de CDK4 y CDK6 para personas con cáncer de mama HR+ HER2- en estadio temprano de alto riesgo**

- *La adición de Abemaciclib a la terapia endocrina demostró una reducción clínicamente significativa en el riesgo de recaída en pacientes con cáncer de mama estadio temprano de alto riesgo HR+ HER2-*
- *Esta nueva indicación del fármaco ‘made in Spain’ supone la primera adición a la terapia endocrina adyuvante aprobada por la FDA en casi dos décadas para el tratamiento del cáncer de mama estadio temprano HR + HER2-*
- *Los datos actualizados que respaldan esta nueva indicación se han presentado en la Plenaria Virtual de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y se han publicado simultáneamente en Annals of Oncology*

**Indianápolis (Estados Unidos), 20 de octubre 2021.**– La Agencia Americana del Medicamento (FDA) ha aprobado una nueva indicación del fármaco *made in Spain* de Lilly: abemaciclib (comercializado en Estados Unidos como Verzenio® y en Europa, como Verzenios®) se encuentra ahora autorizado en Estados Unidos en combinación con terapia endocrina (tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas), para el tratamiento adyuvante en personas con cáncer de mama estadio temprano con alto riesgo de recaída y receptores hormonales positivos (HR+) y receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), con extensión a ganglios linfáticos y con índice Ki-67  $\geq 20\%$  según lo determinado por un test aprobado por la FDA. Ki-67 es un marcador de proliferación celular. Abemaciclib es el primer y único inhibidor de CDK4 y CDK 6 aprobado para esta población de pacientes.

*“Con el tiempo, los resultados del programa de desarrollo clínico de abemaciclib han demostrado un perfil diferenciado de inhibidor de CDK4 y CDK6, y los datos históricos del ensayo monarchE han respaldado esta nueva indicación en cáncer de mama estadio temprano HR+ HER2-, representando otro importante paso adelante para las personas que necesitan nuevas opciones de tratamiento”, explica Jacob Van Naarden, vicepresidente senior y CEO de Loxo Oncology en Lilly y presidente de Lilly Oncología. “Estamos contentos con esta aprobación inicial en el entorno*

*adyuvante y, a medida que estos datos continúan madurando, esperamos nuevas oportunidades para trabajar con las autoridades sanitarias para extender el uso de abemaciclib en este entorno”.*

El ensayo monarchE de Fase 3 es un estudio multicéntrico aleatorizado (1:1), abierto, de dos cohortes, realizado en mujeres y hombres adultos con cáncer de mama precoz reseado con HR+ HER2-, ganglios positivos y con características clínicas y patológicas compatibles con alto riesgo de recaída de la enfermedad. En el ensayo, los pacientes fueron asignados al azar para recibir abemaciclib 150 mg dos veces al día, durante dos años, en combinación con la elección del médico de la terapia endocrina (TE) estándar, o la terapia endocrina estándar en monoterapia. A los pacientes de ambos grupos de tratamiento se les dieron instrucciones para que continuaran recibiendo terapia endocrina adyuvante durante un periodo de hasta 5-10 años según lo recomendado por su médico.

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) y se alcanzó en un período intermedio preestablecido en la población con intención de tratar (ITT en sus siglas en inglés), con una ventaja estadísticamente significativa en la SLEI para los pacientes tratados con abemaciclib en combinación con TE en comparación con los tratados con TE en monoterapia. De acuerdo con las pautas de los expertos, la SLEI fue definida como el período de tiempo antes de que el cáncer de mama se vuelva a generar, se desarrolle un nuevo cáncer o se produzca el fallecimiento.

El objetivo principal del estudio se logró en toda la población inscrita, y también se realizó un análisis preespecificado de SLEI en pacientes con factores clínicos y patológicos de alto riesgo y una puntuación Ki-67  $\geq 20\%$ . Este análisis de subgrupos (N = 2,003) incluyó pacientes con ganglios linfáticos axilares  $\geq 4$  positivos, o ganglios linfáticos axilares 1-3 positivos con enfermedad de grado 3 y/o tamaño del tumor  $\geq 5$  cm, y cuyos tumores tenían una puntuación Ki-67  $\geq 20\%$ . También hubo una ventaja estadísticamente significativa en la SLEI para este subgrupo preespecificado de pacientes que recibieron abemaciclib en combinación con TE en comparación con aquellos que recibieron TE en monoterapia. (HR=0,643, IC 95%: 0,475, 0,872, p=0,0042).<sup>1,3</sup>

Los datos de la presentación y publicación incluyen resultados actualizados que reflejan una mediana de seguimiento de 27 meses. En el análisis actualizado, se mantuvo el beneficio de abemaciclib sobre la SLEI y la supervivencia sin recaída a distancia. A los tres años, la mejoría absoluta de las tasas de la SLEI y la supervivencia sin recaída a distancia fueron del 5,4% y el 4,2% respectivamente.

Los análisis exploratorios sobre las estimaciones de riesgo dentro de cada año demostraron una magnitud creciente del efecto sobre ambas desde el primer año hasta el segundo año, y se reforzó más allá del periodo de tratamiento de dos años del estudio.

Esta aprobación se basa en los resultados de eficacia de un análisis de este subgrupo con seguimiento adicional, realizado post-hoc. En este análisis, abemaciclib administrado en combinación con TE continuó demostrando un beneficio clínicamente significativo, con una disminución del 37% en el riesgo de recaída o muerte por cáncer de mama en comparación con la TE adyuvante estándar en monoterapia para pacientes con características clínicas y patológicas de alto riesgo, una puntuación Ki-67  $\geq 20\%$  (HR: 0,626 [IC 95%: 0,49-0,80]), y un beneficio absoluto en la tasa de eventos de SLEI de 7,1 por ciento a tres años. El número de eventos de SLEI en el momento de este análisis fue de 104 con abemaciclib en combinación con TE, en comparación con 158 con TE en monoterapia. Los datos de supervivencia general no fueron maduros y se está realizando un seguimiento adicional.

Las reacciones adversas de monarchE fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido para abemaciclib.<sup>2</sup> La seguridad y la tolerabilidad fueron evaluados en 5.591 pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas ( $>10\%$ ) en el grupo de abemaciclib en combinación con TE (tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas), y un  $>2\%$  más altas que en el grupo de TE en monoterapia, fueron diarrea, infecciones, fatiga, náusea, dolor de cabeza, vómitos, estomatitis, disminución del apetito, mareos, erupción cutánea y alopecia<sup>3</sup>. Las anomalías de laboratorio más comunes (todos los grados  $\geq 10\%$ ) fueron aumento de creatinina, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos, anemia, disminución del recuento de linfocitos, disminución en el recuento de plaquetas, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) e hipopotasemia.

Esta aprobación de la FDA se basa en la evidencia establecida para abemaciclib, que ya está aprobado para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de mama HR+ HER2- avanzado o metastásico. Simultáneamente con esta aprobación, la FDA ha ampliado el uso de abemaciclib en todas las indicaciones, cuando se administra en combinación con la terapia endocrina, para incluir a los hombres. Abemaciclib está disponible en concentraciones de tabletas de 200 mg, 150 mg, 100 mg y 50 mg.

*“El diseño y los resultados del estudio monarchE representan el primer avance en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HR+ HER2- en mucho tiempo”, asegura la **Dra. Sara M. Tolaney, MD, MPH, Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute e investigadora del estudio monarchE.** “Esta aprobación de la FDA para abemaciclib en combinación con la terapia endocrina en cáncer de mama en estadio temprano tiene el potencial de convertirse en un estándar de tratamiento para esta población. Nos sentimos alentados por la reducción en el riesgo de recaída incluso más allá del período de tratamiento de dos años en estos pacientes, es un orgullo poder ofrecer esta opción de tratamiento a mis pacientes”.*

*“Las mujeres y hombres que viven con cáncer de mama temprano HR+ HER2- de alto riesgo, quieren hacer todo lo posible para reducir el riesgo de que la enfermedad regrese, con la esperanza de vivir libres de cáncer. La aprobación de*

*abemaciclib proporciona una nueva opción de tratamiento para ayudarlos a hacer eso precisamente”, sostiene Jean Sachs, directora ejecutiva de Living Beyond Breast Cancer. “Esta aprobación es una noticia muy esperanzadora para la comunidad del cáncer de mama”.*

Los datos que respaldan esta aprobación se presentaron en la Plenaria Virtual de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) el pasado 14 de octubre y se han presentado de manera simultánea en [Annals of Oncology](#).

### **Sobre el estudio monarchE**

MonarchE es un estudio global, aleatorizado, abierto, de dos cohortes, multicéntrico de fase 3 en mujeres y hombres adultos con HR+ HER2-, cáncer de mama en estadio temprano resecado con ganglios positivos y características clínicas y patológicas consistentes, con un alto riesgo de recaída de la enfermedad. Un total de 5.637 pacientes fueron seleccionados de forma aleatoria (1:1) para recibir abemaciclib de 150 mg durante dos años, dos veces al día, en combinación con la elección del médico de la terapia endocrina estándar, o la terapia endocrina estándar en monoterapia. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron instrucciones de continuar recibiendo terapia endocrina adyuvante durante un periodo de hasta 5-10 años según lo recomendado por su médico. La cohorte 1 incluyó pacientes con ganglios linfáticos axilares positivos  $\geq 4$  positivos, o ganglios linfáticos axilares 1-3 positivos y enfermedad de grado 3 o tamaño del tumor  $\geq 5$  cm. La cohorte 2 incluyó pacientes con ALN positiva de 1-3 y una puntuación Ki-67 determinada centralmente de  $\geq 20\%$ . El criterio de valoración primario fue la SLEI en la población con intención de tratar (cohortes 1 y 2). Los criterios de valoración secundarios fueron la SLEI en pacientes con puntuación alta de Ki-67 (en la población con intención de tratar y en la población de la cohorte 1), Supervivencia libre de recaída a distancia (SLP), supervivencia general y seguridad.<sup>2,3</sup>

### **Sobre el cáncer de mama estadio temprano y el riesgo de recaída**

Se estima que el 90 por ciento de todos los cánceres de mama se detectan en estadio temprano. Aunque el pronóstico para cáncer de mama en estadio temprano HR+ HER2- es generalmente positivo, el 20 por ciento de los pacientes experimentará recaída potencial a la enfermedad metastásica incurable<sup>4</sup>. El riesgo de recaída es mayor dentro de los dos o tres años iniciales posteriores al diagnóstico, particularmente en pacientes en cáncer de mama en estadio temprano con ganglios positivos y de alto riesgo.<sup>5</sup> Los factores asociados con un alto riesgo de recaída incluyen: estado ganglionar positivo, tamaño tumoral grande ( $\geq 5$  cm), alto grado tumoral (Grado 3) y alta tasa de proliferación celular [Ki-67 puntuación ( $\geq 20\%$ )].<sup>3</sup>

### **Sobre el cáncer de mama**

El cáncer de mama ha superado al cáncer de pulmón como el cáncer más diagnosticado en todo el mundo, según GLOBOCAN. Los 2,3 millones de nuevos casos estimados indican que 1 de cada 8 cánceres

diagnosticados en 2020 es cáncer de mama. Con aproximadamente 685.000 muertes en 2020, el cáncer de mama es la quinta causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo.<sup>6</sup> Se estima que en España se diagnosticarán 33.375 nuevos casos de cáncer de mama en 2021<sup>7</sup>. Aproximadamente el 70 por ciento de todos los cánceres de mama son del subtipo HR+ HER2-.<sup>8</sup>

### **Sobre abemaciclib (Verzenios®)**

Abemaciclib es un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) y 6 (CDK6) que se activan por vinculación a las D-ciclinas. En líneas celulares de cánceres de mama con receptores positivos de estrógeno (ER+), está demostrado que el complejo ciclina D1/CDK4 y ciclina D3/CDK6 promueven la fosforilación de la proteína retinoblastoma (pRB), la proliferación celular y el crecimiento tumoral.

In vitro, la exposición continua de abemaciclib inhibió la fosforilación de la proteína retinoblastoma pRB y bloqueó la progresión de la fase G1 (fase en la que la célula se encuentra estable) a la fase de síntesis de material para empezar la división celular, resultando en senescencia y apoptosis (muerte celular). En preclínica, una dosis diaria de abemaciclib administrada sin interrupción resultó en una reducción del tamaño del tumor. La inhibición de CDK4 y CDK6 en células sanas pueden tener efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser severos. Evidencias clínicas demostraron también que abemaciclib cruza la barrera hematoencefálica. En pacientes con cáncer avanzado, incluyendo cáncer de mama, las concentraciones de abemaciclib y sus metabolitos activos (M2 y M20) en el líquido cefalorraquídeo son comparables a las concentraciones plasmáticas libres.

Abemaciclib es la primera forma de dosificación oral sólida elaborada por Lilly que se realiza utilizando un proceso más rápido y eficiente conocido como fabricación continua. La fabricación continua es un nuevo tipo de fabricación dentro de la industria farmacéutica, y Lilly es una de las primeras empresas en utilizar esta tecnología.

### **Sobre Lilly Oncología**

Durante más de cinco décadas, Lilly se ha dedicado a desarrollar medicamentos innovadores y a apoyar a los pacientes que conviven con cáncer, así como a sus cuidadores. Lilly se encuentra comprometido en seguir construyendo sobre este legado y en continuar mejorando la vida para todos aquellos afectados por el cáncer en todo el mundo. Para conocer más sobre este compromiso visite [www.oncologia.lilly.es](http://www.oncologia.lilly.es)

### **Sobre Lilly**

Lilly es un líder global de la atención sanitaria que une pasión con descubrimiento para mejorar la vida de las personas en todo el mundo. Nuestra compañía fue fundada hace más de un siglo por un hombre comprometido a fabricar medicinas de gran calidad que atienden necesidades reales. Hoy seguimos siendo

fieles a esa misión en nuestro trabajo. En todo el mundo los empleados de Lilly trabajan para descubrir y ofrecer medicinas vitales a aquellos que las necesitan, mejorar la comprensión y el tratamiento de la enfermedad y contribuir a las comunidades a través de la acción social y el voluntariado. Si desea más información sobre Lilly, visítenos en [www.lilly.es](http://www.lilly.es)

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 abemaciclib como tratamiento para pacientes con cáncer de mama temprano 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 abemaciclib 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.

PP-ON-ES-0231

###

---

<sup>1</sup> Harbeck et al. High Ki-67 as a Biomarker for Identifying Patients with High Risk Early Breast Cancer Treated in monarchE PD2-01, SABCS 2020

<sup>2</sup> Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE) [published online ahead of print, September 20, 2020]. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.20.02514.

<sup>3</sup> Verzenio [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company.

<sup>4</sup> Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0.

<sup>5</sup> Cheng L, Swartz MD, Zhao H, et al. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment--a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:800-809.

<sup>6</sup> Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249

<sup>7</sup> Las Cifras del Cáncer en España. SEOM. [Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_España\\_2021.pdf \(seom.org\)](#) Último acceso: 19 de octubre de 2021.

<sup>8</sup> National Cancer Institute, SEER. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/breast.html> Accessed September 14, 2021.