

## COMUNICADO DE PRENSA

### **Novartis presenta en la Argentina nilotinib, una nueva droga para pacientes con leucemia mieloide crónica que no responden a otros tratamientos.**

- *La leucemia mieloide crónica (LMC), uno de los cuatro tipos de ‘cáncer de la sangre’ más frecuentes, representa 15 a 20% de todas las leucemias.*
- *Se estima que cada año se diagnostican alrededor de 500 nuevos casos en nuestro país<sup>1</sup>.*
- *El nuevo fármaco logró altas tasas de respuesta en pacientes con LMC y cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia a otras alternativas terapéuticas.*
- *Se trata de una “terapia de objetivo molecular”, ya que actúa específicamente a nivel molecular para eliminar el cromosoma responsable de esta enfermedad.*

**Buenos Aires, 24 de abril de 2008** — Ya se encuentra disponible en la Argentina el nilotinib, una innovadora droga para pacientes que padecen un tipo muy agresivo de leucemia y que no responden al tratamiento. Este fármaco, desarrollado por Novartis, logró altas tasas de respuesta en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) resistentes o intolerantes a otras alternativas terapéuticas.

“Esta droga cambió la perspectiva para el tratamiento de los enfermos con LMC que son resistentes o intolerantes a la administración de imatinib, la terapia estándar”, destacó el Dr. Dardo Riveros, jefe del Servicio de Hematología del CEMIC.

“Aproximadamente a los 72 meses de tratamiento estándar, alrededor de 18% de los pacientes se vuelven resistentes, pierden la respuesta o tienen intolerancia al imatinib. La aplicación de nilotinib está dirigida en este momento al grupo de pacientes refractarios, resistentes o intolerantes a dicha droga que se encuentran en fase crónica o acelerada”, explicó el especialista.

La LMC es una de las cuatro clases más frecuentes de leucemia, un tipo de cáncer en la sangre caracterizado por el crecimiento anormal y descontrolado de los glóbulos blancos, que en los Estados Unidos afecta, aproximadamente, a 4.800 personas por año<sup>2</sup>.

El nilotinib es una terapia dirigida, que pertenece a la categoría de ‘inhibidores de la tirosina quinasa’ de segunda generación. Fue diseñado para atacar específicamente a la proteína Bcr-Abl, responsable del crecimiento anormal de los glóbulos blancos en la LMC Ph+. “Se ha obtenido una buena proporción de remisiones hematológicas<sup>3</sup> y citogenéticas<sup>4</sup> con este

---

<sup>1</sup> De acuerdo con la estadística internacional, se calcula que esta enfermedad tiene una incidencia de 1,4 casos cada 100.000 habitantes adultos.

<sup>2</sup> Sociedad Americana del Cáncer. Perspectivas generales: Leucemia Mieloide Crónica (LMC) [http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_2\\_1x\\_How\\_Many\\_People\\_Get\\_Chronic\\_Myeloid\\_Leukemia.asp?rnav=crl](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_1x_How_Many_People_Get_Chronic_Myeloid_Leukemia.asp?rnav=crl). Última visita abril, 2008.

<sup>3</sup> Normalización del hemograma.

<sup>4</sup> Reducción o eliminación del cromosoma Filadelfia.

fármaco en grupos resistentes a imatinib, por lo que el paciente ahora cuenta con la posibilidad de estos nuevos inhibidores de la tirosina quinasa”, comentó el Dr. Riveros.

Por su parte, la Dra. Raquel María Bengió, jefa del Departamento de Clínica Hematológica del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires señaló que “toda enfermedad tumoral, al ser atacada terapéuticamente, trata de autoprotgerse y produce algunos cambios en las proteínas anómalas de la célula leucémica, llamadas mutaciones. Ellas son parte de los mecanismos de resistencia. En un pequeño número de casos de LMC, esta transformación hace que la célula deje de ser sensible al tratamiento con imatinib, por lo cual se han desarrollado nuevos inhibidores, entre los cuales se cuenta el nilotinib”.

“Eventualmente, como otros inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación, nilotinib podría ser utilizado también en la primera línea de tratamiento, pero para esto habrá que esperar el resultado de ensayos clínicos en marcha”, declaró el Dr. Riveros.

Las autoridades regulatorias nacionales aprobaron el uso de nilotinib para el tratamiento de las fases crónica y acelerada de la LMC Ph+ en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos un tratamiento previo que incluya el imatinib. La aprobación de nilotinib por las autoridades regulatorias de la Unión Europea, Estados Unidos y Suiza, referentes para las autoridades nacionales, se basó en un estudio clínico multicéntrico abierto que evaluó la seguridad de la droga y el ritmo de respuesta citogenética y la respuesta hematológica en pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib con LMC Ph+ en fase crónica (n=280) y fase acelerada (n=105). Además de Estados Unidos, la Unión Europea, Suiza y Argentina, nilotinib fue autorizado en el Reino Unido, Rusia, Corea del Sur, Nueva Zelanda, Australia y México.

“Nilotinib posee varias características que lo diferencian de imatinib, tales como la eficacia contra la mayoría de las mutaciones resistentes a imatinib, así como una limitada intolerancia cruzada”, afirmó el Dr. Richard Woodman, Director Médico Global de nilotinib, Novartis Oncología. “Nilotinib fue diseñado para ser un mejor inhibidor de la Bcr-Abl, y los estudios están demostrando que posee el potencial para alcanzar esta promesa para los pacientes con LMC”.

La Dra. Márcia Kayath, Directora Médica Regional para Novartis Oncología en Latinoamérica, reveló que además se están llevando adelante ensayos clínicos con esta nueva droga, de los cuales participa Argentina. “Se están efectuando cinco estudios en más de 50 centros de investigación de cinco países (Argentina, Brasil, Colombia, México y Venezuela), con 300 pacientes”.

Los resultados en diferentes poblaciones de pacientes y distintas indicaciones estarán disponibles en aproximadamente dos años. “Estas investigaciones incluyen, además de la leucemia mieloide crónica, patologías como la leucemia linfoblástica aguda Ph+ y el tumor de estroma gastrointestinal”, anticipó la especialista.

## Terapias dirigidas

“La característica básica de la leucemia mieloide crónica es que se debe a una alteración genética, la presencia del cromosoma Filadelfia en la médula ósea y sangre de los pacientes afectados. Este marcador la distingue de las demás leucemias”, detalló la Dra. Bengió. “El objetivo del tratamiento es erradicar este cromosoma, causante de la enfermedad”.

Hace una década, Novartis desarrolló el imatinib, la primera droga blanco molecular que revolucionó el tratamiento de la leucemia y que se ha convertido en la terapia estándar. “Como en el tiro al blanco, apunta justo al centro del problema: la droga se une a un sitio en el cual frena la producción anómala de una proteína, la Bcr-Abl, y termina cortando ese círculo: alteración cromosómica-proteína anómala-glóbulos blancos altos”.

“Un estudio clínico internacional que sigue en curso, mostró que a los 72 meses la gran mayoría de los pacientes presentan remisión citogenética<sup>5</sup>, lo cual significa una respuesta óptima”, informó la hematóloga.

No obstante, al observar resistencia o intolerancia en algunos pacientes, se investigaron nuevas alternativas. Así, en tiempo récord, un equipo de científicos de Novartis aprovechó la experiencia adquirida con imatinib, y obtuvo en agosto de 2002 la nueva molécula. Si bien su mecanismo de acción es semejante al de imatinib, es más específico, y en estudios preclínicos logró superar 32 de las 33 mutaciones que generan resistencia al tratamiento.

En el estudio clave para el registro de nilotinib, se obtuvieron asombrosos resultados con dicha droga en pacientes con LMC en fase crónica y acelerada que habían sido tratados y eran resistentes a la medicación. En más de 320 pacientes en fase crónica se observó una respuesta hematológica (RH) completa en 77% de los pacientes que no habían tenido RH mientras que, lo que es más importante, la respuesta citogenética mayor (RCM) se observó en 57% de los pacientes.

“Lo que es más impactante es que alrededor de 40% de ellos tuvieron respuesta citogenética completa (RCC) con el tratamiento con nilotinib. La duración media de estas respuestas aún no se ha alcanzado, y la supervivencia en la población de pacientes en fase crónica fue de 95% después de un año de tratamiento”, refirió el Dr. Woodman. “La duración promedio del tratamiento es en la actualidad de más de 13 meses, con algunos pacientes en terapia durante unos dos años. La respuesta fue similar entre pacientes con o sin mutaciones de la Bcr-Abl, y se observó entre todos los tipos de mutación, excepto en la conocida como T315I”.

En cuanto a los pacientes con intolerancia al tratamiento con imatinib, “tuvieron aún mejores respuestas, pero lo más importante es que casi no se presentaron síntomas de intolerancia similares a los experimentados con imatinib. Esta ausencia de ‘intolerancia cruzada’ con nilotinib es una importante ventaja terapéutica para pacientes con intolerancia a imatinib”, enfatizó el médico.

En pacientes en fase acelerada tratados con nilotinib, se observó RH total en aproximadamente 55% de los pacientes, con una duración de la respuesta promedio de más de 16 meses. “Más del 30% de los pacientes logró una RCC, lo cual es destacable dado lo agresiva y avanzada de esta fase de la LMC”, subrayó el Dr. Woodman.

## Definición y manejo de la enfermedad

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad hematológica maligna en la cual los glóbulos blancos no alcanzan la maduración normal y sus precursores se incrementan en forma descontrolada. Para el paciente significa una disminución de los demás elementos sanguíneos, con el riesgo de infecciones y hemorragias. En los estadios iniciales no se manifiesta con síntomas, pero si no se trata aparece fatiga, pérdida del apetito, sudoración nocturna, bazo agrandado de tamaño y otros signos.

Esta enfermedad evoluciona en fases: empieza con una fase crónica, que es una forma controlable, de poca agresividad y que puede durar de dos a tres años; luego puede pasar a una fase acelerada, de aproximadamente un año de duración, y termina en una fase blástica, de menos de un año de duración, y fatal.

“Antes de la aparición de imatinib se utilizaban otros tratamientos, como el busulfán, la hidroxiurea o el interferón, y para la gente joven se efectuaba trasplante alogénico de células madre”, refirió la Dra. Raquel Bengió. “Pero los resultados eran pobres: daban una respuesta del 30 al 40%, una respuesta citogenética menor al 10% y una sobrevida inferior a cuatro años”.

---

<sup>5</sup> Hochhaus, A. “IRIS 6-Year Follow-Up: Sustained Survival and Declining Annual Rate of Transformation in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib”. Oral Presentation. American Society of Hematology Annual Meeting, 2007. Abstract #25

La Dra. Kayath opinó que “uno de los desafíos en el manejo de la LMC es asegurar que los pacientes sean debidamente seguidos con técnicas de monitoreo apropiadas y la consecuente optimización de la terapia con imatinib como primera línea”.

Con el paso del tiempo, “también habría que asegurar que la minoría de pacientes que desarrollan resistencia o intolerancia al imatinib sean diagnosticados en forma adecuada y tratados con inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación, como el nilotinib”. Por supuesto, “el objetivo final es lograr una RCC y una respuesta molecular relevante”, concluyó la especialista.

### **Información acerca de la seguridad de nilotinib**

Dado que recibir nilotinib con las comidas puede aumentar la cantidad de droga en sangre, esta medicación no puede acompañarse con alimentos y el paciente deberá esperar a que transcurran al menos dos horas tras haber ingerido alimentos para tomarla. Además, no podrá recibir alimentos hasta que haya transcurrido al menos una hora tras haber recibido la dosis del medicamento.

En países donde está aprobado, nilotinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica y acelerada que presentan resistencia o intolerancia ante al menos una de las terapias previas, entre las cuales se incluye imatinib. La eficacia de nilotinib se basa en el ritmo de respuesta hematológica y citogenética. No hay estudios controlados que demuestren beneficios clínicos, tales como una mejora en los síntomas vinculados a la enfermedad o una mayor sobrevivencia.

Los eventos adversos más comunes de grado 3 ó 4 para nilotinib fueron, principalmente, de naturaleza hematológica e incluyeron neutropenia y trombocitopenia. Se detectaron aumentos de bilirrubina, tests de función hepática, lipasa y azúcar en sangre, pero en la mayoría de los casos el aumento fue transitorio y aplacado a lo largo del tiempo. Esos casos fueron manejados fácilmente y rara vez condujeron a una discontinuación del tratamiento. Se reportó pancreatitis en menos del 1% de los casos. Los eventos adversos más frecuentes no hematológicos vinculados al uso de este medicamento fueron erupciones, prurito, náuseas, fatiga, dolor de cabeza, constipación y diarrea. La mayoría de dichos eventos adversos fueron leves a moderados en severidad.

El nilotinib debe ser usado con cuidado en pacientes con enfermedad cardíaca no controlada o significativa (por ejemplo, pacientes que hayan sufrido un ataque cardíaco, enfermedad cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa), y también en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del QTc<sup>6</sup>. Entre dichos pacientes se incluye a los que tienen niveles anormales bajos de potasio o magnesio, pacientes con síndrome QT largo congénito, pacientes que toman medicinas para contrarrestar arritmias u otras drogas que puedan conducirlos a una prolongación del QT. Los niveles bajos de potasio o de magnesio deben normalizarse antes de comenzar con nilotinib.

Los estudios realizados además mostraron que no existe virtualmente ninguna intolerancia cruzada no-hematológica entre imatinib y nilotinib. (La intolerancia cruzada ocurre cuando los pacientes no pueden tolerar dos drogas diferentes con los mismos efectos colaterales). Las causas de intolerancia no-hematológica para imatinib incluyeron toxicidad en la piel (urticaria), intolerancia gastrointestinal, toxicidad hepática y mialgia / artralgia.

### **Acerca de Novartis**

Novartis brinda soluciones para el cuidado de la salud acordes con las necesidades de pacientes y sociedades. Focalizada exclusivamente en el área de la salud, dispone de un amplio portfolio de productos para responder a estas necesidades: fármacos innovadores con receta; medicamentos genéricos de alta calidad y que ayudan al ahorro de costos; vacunas humanas y herramientas de diagnóstico y productos de venta libre para el cuidado de la salud. Novartis es la única compañía que ha logrado una posición de liderazgo a escala mundial en estas áreas. En 2007, el Grupo invirtió cerca del 16,8% de las ventas totales en

---

<sup>6</sup> QTc: intervalo QT. Corresponde a una parte del electrocardiograma.

Investigación y Desarrollo. Con sede central en Basilea, Suiza, las compañías del Grupo Novartis emplean aproximadamente a 98.200 personas y están presentes en más de 140 países en todo el mundo. Para más información, puede visitar los sitios [www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar) y [www.novartis.com](http://www.novartis.com).

# # #

### **Personas de contacto para los medios de comunicación**

#### **María Laura de la Fuente**

Novartis Argentina

+54 11 4703 7104 (directo)

+54 11 4703 7278 (fax)

[laura.de\\_la\\_fuente@novartis.com](mailto:laura.de_la_fuente@novartis.com)

#### **José María Oribe**

JM Oribe Comunicaciones

+54 11 4314 3883

+54 911 (15) 5412 0205 (celular)

[jmoribe@jmoribe.com](mailto:jmoribe@jmoribe.com)