La Comisión Europea aprueba IMBRUVICA™ para dos cánceres sanguíneos

BEERSE, Bélgica, /PRNewswire/ --

Primer inhibidor BTK de su clase para las enfermedades huérfanas complejas CLL y MCL

Janssen-Cilag International NV (Janssen) ha anunciado hoy que la Comisión Europea ha aprobado las cápsulas de IMBRUVICA™ (ibrutinib), un nuevo inhibidor de tirosina quinasa (BTK) de Bruton orales, una vez al día. Este nuevo planteamiento para tratar cánceres sanguíneos funciona bloqueando la BTK, una proteína que ayuda a determinadas células cancerígenas a vivir y crecer.[1] IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células de manto (MCL) recurrente o refractario, o pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) que han recibido al menos una terapia anterior, o en primera línea en presencia de eliminación 17p o mutación TP53 en pacientes no aptos para la quimio-inmunoterapia.[2]

(Logo: **http://photos.prnewswire.com/prnh/20140324/NY88746LOGO**)

Para ver el comunicado multimedia, haga clic en:

http://www.multivu.com/players/English/72762540-janssen-ec-approval-imbruvica-mcl-cll

IMBRUVICA es desarrollado de forma conjunta por Cilag GmbH International (miembro de Janssen Pharmaceutical Companies) y Pharmacyclics Switzerland GmbH. En el Área Económica Europea, Janssen es el portador de la autorización de marketing. Los miembros de Janssen comercializan IMBRUVICA en EMEA (Europa, Oriente Medio y África) así como en el resto del mundo, excepto en Estados Unidos, donde ambas compañías lo comercializan.

La decisión de la Comisión Europea se produce tras la opinión positiva del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) realizada el 24 de julio de 2014.[2] Esta aprobación permite la comercialización de IMBRUVICA en los 28 países de la Unión Europea.

"MCL y CLL con eliminación 17p suelen ser tipos de cáncer de sangre complicados y difíciles de tratar que no suelen responder bien a terapias convencionales. Suelen progresar con rapidez durante o justo después de la quimioterapia, dejando a los pacientes muy pocas opciones de tratamiento y una supervivencia baja", afirmó el profesor Peter Hillmen, hematólogo del St. James's University Hospital, Leeds, quien es además un investigador del ensayo clínico IMBRUVICA CLL. "Ser capaz de usar IMBRUVICA como agente único ofrece una nueva opción y proporciona esperanzas renovadas para los médicos y sus pacientes".

CLL en la mayor parte de los pacientes es un cáncer de sangre de progresión lenta, que comienza en las células blancas de la sangre (llamadas linfocitos) de la medula ósea.[3] Las anomalías de eliminación del cromosoma 17p (del17p) y mutación TP53 están asociadas a una enfermedad agresiva y resistente al tratamiento.[4] MCL es un tipo poco habitual y agresivo de linfoma de célula B que puede ser complicado de tratar y está asociado a una prognosis baja.[5],[6]

La aprobación de IMBRUVICA se basó en los datos de los estudios en Fase 3 (RESONATE™ PCYC-1112) y Fase 1b-2 (PCYC-1102) en CLL, además del estudio en Fase 2 (PCYC-1104) en MCL.

"Estamos encantados de que la Comisión Europea haya aprobado IMBRUVICA como nueva aproximación de tratamiento, que podría prolongar las vidas de los pacientes con estos tipos de cáncer de sangre complejos", comentó Jane Griffiths, presidenta de grupo de la compañía de Janssen para Europa, Oriente Medio y África (EMEA). "Se trata de un paso positivo hacia adelante para los pacientes, y Janssen se compromete a buscar en más áreas de necesidades no cumplimentadas en el cáncer de sangre donde IMBRUVICA podría mejorar los resultados".

NOTAS A LOS REDACTORES

Estudio CLL y resultados de eficacia

RESONATE™ (PCYC-1112) es un estudio internacional en Fase III, multicentro, aleatorio, de etiqueta abierta, de agente único, que examinó ibrutinib como agente único (dado oralmente) frente a ofatumumab (dado de forma intravenosa) en pacientes recurrentes o refractarios con CLL/SLL(n=391).[7]

Los resultados del estudio demuestran que en un seguimiento medio de 9,4 meses el agente único ibrutinib mejora de forma importante la supervivencia sin progresión (PFS), supervivencia general (OS) y tasa de respuesta general (ORR) en esta población de pacientes difíciles de tratar, sin importar las características de la línea base [ORR se evaluó según el criterio 2008 International Workshop on CLL (IWCLL) de los investigadores y un comité de revisión independiente (IRC)].[7],[8]

El PFS medio en el brazo de tratamiento basado en ofatumumab fue de 8,1 meses y no se alcanzó en el brazo de tratamiento basado en ibrutinib debido a los eventos de progresión que se dieron de forma más lenta. Los resultados de PFS representan una reducción de un 78% en el riesgo de progresión o fallecimiento en pacientes tratados con ibrutinib en comparación a ofatumumab.[7] La media OS no se alcanzó en ningún brazo, pero un seguimiento medio de 9,4 meses mostró los resultados que indicaban una reducción de un 57% en el riesgo de muerte en pacientes que recibieron ibrutinib frente a aquellos que recibieron ofatumumab. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos de la línea base, incluyendo los del17p.[7]

Estudio MCL y resultados de eficacia

La eficacia de ibrutinib en pacientes con MCL recurrentes o refractarios fue evaluada en un estudio de etiqueta abierta, multicentro, de brazo sencillo en Fase 2 (PCYC 1104) de 111 pacientes tratados. Se observó un índice de respuesta del 68%, con un índice de respuesta completa del 21% y un índice de respuesta parcial del 47%. Con un seguimiento medio de 15,3 meses, la duración media de respuesta fue de 17,5 meses; la media de supervivencia sin progresión fue de 13,9 meses.[9]

Resultados de seguridad de CLL y MCL

Los efectos adversos que ocurrieron con mayor frecuencia (mayor o igual al 20 %) fueron diarrea, dolor musculoesquelético, infección del tracto respiratorio superior, hematomas, erupción, náusea, pirexia (fiebre), neutropenia (número anormalmente bajo de glóbulos blancos) y estreñimiento. Las reacciones adversas de grado 3/4

más comunes (mayor o igual al 5 %) fueron anemia, neutropenia, neumonía y trombocitopenia (bajo recuento de plaquetas).[7],[9]

Acerca de IMBRUVICA™

IMBRUVICA (ibrutinib) es un inhibidor tirosina quinasa (BTK) de Bruton, que funciona formando un fuerte enlace covalente con BTK que inhibe la transmisión de señales de supervivencia celular dentro de las células B malignas.[1] Bloqueando esta proteína BTK, IMBRUVICA ayuda a matar y reducir el número de células cancerígenas. También ralentiza el empeoramiento del cáncer.[10]

Los usos investigacionales para ibrutinib, solo o en combinación con otros tratamientos, están en proceso de estudio para varios cánceres sanguíneos, tales como CLL, MCL, macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de células B grandes difusas (DLBCL), linfoma folicular (FL) y mieloma múltiple (MM); IMBRUVICA está aprobado para el tratamiento de CLL y MCL; la aprobación normativa para usos adicionales aún no se ha concedido.

IMBRUVICA recibió aprobación de la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) en noviembre de 2013 para su uso en el tratamiento de pacientes con MCL y en febrero de 2014 para el tratamiento de CLL, en pacientes que han recibido al menos una terapia anterior. La aprobación regular en CLL se llevó a cabo después, en julio de 2014, incluyendo la aprobación como terapia de primera línea en pacientes del17p. IMBRUVICA está también aprobado en Israel para el tratamiento de pacientes adultos con MCL o CLL que han recibido al menos una terapia anterior.

Acerca del CLL

En la mayor parte de los pacientes, CLL es un cáncer de sangre de crecimiento lento de las células blancas de la sangre llamadas linfocitos B. La edad media en la diagnosis es de 72 años, y las tasas de incidencia en los hombres y las mujeres en Europa son de aproximadamente 5,87 y 4,01 casos por cada 100.000 personas al año, respectivamente.[3],[11],[12]CLL es una enfermedad crónica; la supervivencia media general abarca desde los 18 meses hasta más de 10 años según el estado de la enfermedad.[13]La enfermedad finalmente progresa en la mayor parte de los pacientes, y los pacientes se enfrentan a menos opciones de tratamiento cada vez. Los pacientes a menudo son prescritos en múltiples líneas de terapias durante su recaída o se convierten en resistentes a los tratamientos.

La eliminación 17p (del17p) y mutación TP53 están asociadas con la enfermedad agresiva y resistente al tratamiento. La eliminación resulta en la pérdida de un gen clave, TP53, que significa la presencia de ADN anormal y provoca mecanismos de reparación del ADN o la muerte de la célula y es importante en la supresión del tumor y la acción de la quimioterapia citotóxica.[4] Aproximadamente del 5% al 8% de los pacientes tienen del17p o mutación TP53 en el diagnóstico. Sin embargo, la incidencia se eleva del 29% al 52% en los pacientes que han recaído o con enfermedad refractaria.[14] La supervivencia media para pacientes con mutación de eliminación 17p o mutación TP53 es solamente de dos a tres años.[11]

Las células CLL se encuentran en el sistema linfático y en la sangre.[15] Cuando las células con cáncer se localizan en su mayor parte dentro de los nodos linfáticos, la enfermedad se denomina linfoma linfocítico pequeño (SLL). CLL y SLL se consideran manifestaciones diferentes de la misma entidad, tal y como se clasifican

en la cuarta edición de la *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*.[16]

Acerca del MCL

El MCL es considerado una enfermedad rara, caracterizada por altas necesidades no cubiertas y pequeñas poblaciones de pacientes (menos de una de cada 200.000 personas en Europa), y tiene una edad media de diagnosis de 65.[17],[18] El MCL es mucho más predominante en hombres que en mujeres y representa del 3 al 10% de linfomas no de Hodgkin.[19],[20] La supervivencia media típica es de tres a cuatro años, y solo uno a dos años en pacientes que han sufrido una recaída.[18] El MCL implica típicamente nodos linfáticos, pero puede propagarse a otros tejidos como la médula ósea, hígado, bazo y tracto gastrointestinal.[21] Esta compleja enfermedad está asociada con un pronóstico pobre.

Janssen en oncología

En oncología, nuestro objetivo es fundamentalmente cambiar el modo de entender el cáncer, su diagnóstico y tratamiento, reforzando nuestro compromiso con los pacientes que nos inspiran. Al intentar encontrar modos innovadores de hacer frente al reto del cáncer, nuestros esfuerzos primarios se enfocan en varios tratamientos y soluciones de prevención. Estos incluyen un enfoque en enfermedades hematológicas, el cáncer de próstata y pulmonar; la intercepción del cáncer con el objetivo de desarrollar productos que interrumpan el proceso cancerígeno; los marcadores biológicos que puedan ayudar a guiar el objetivo y el uso individualizado de nuestras terapias; así como la identificación y el tratamiento eficaces y seguros de cambios tempranos del microentorno del tumor.

Acerca de Janssen

Las compañías farmacéuticas Janssen de Johnson & Johnson se dedican a abordar y resolver las principales necesidades médicas de nuestra época que todavía están pendientes en campos como la oncología (por ejemplo, mieloma múltiple y cáncer de próstata), la inmunología (por ejemplo, soriasis), las neurociencias (por ejemplo, esquizofrenia, demencia y dolor), las enfermedades infecciosas (por ejemplo, VIH/SIDA, hepatitis C y tuberculosis) y enfermedades cardiovasculares y metabólicas (por ejemplo, diabetes). Impulsados por nuestro compromiso con los pacientes, desarrollamos soluciones integradas y sostenibles trabajando al lado de las partes interesadas de la salud, basándonos en asociaciones de confianza y transparencia. Si desea conocer más visite la página web **http://www.janssen-emea.com**. Síganos en **http://www.twitter.com/janssenEMEA** para conocer nuestras últimas novedades.

(Este comunicado contiene "declaraciones de futuro" según se les define en la Private Securities Litigation Reform Act de 1995 respecto al desarrollo del producto. El lector no debe confiar en estas declaraciones prospectivas. Estas declaraciones se basan en las expectativas actuales de los eventos futuros. Si las presunciones subyacentes se demuestran imprecisas o los riesgos conocidos y desconocidos o incertidumbres se materializan, los resultados reales podrían variar de forma material con respecto a las expectativas y previsiones de Janssen-Cilag International NV y cualquiera de las otras empresas de Janssen Pharmaceutical Companies y/o Johnson & Johnson. Los riesgos e incertidumbres incluyen pero no se limitan a: retos inherentes al desarrollo de nuevos productos, incluyendo la obtención de aprobaciones regulatorias; competencia, incluyendo avances tecnológicos, nuevos productos y patentes obtenidas por los competidores;

problemas con las patentes; cambios en los patrones de comportamiento y gasto o preocupación financiera de los compradores de productos y servicios sanitarios; cambios en las leyes y regulaciones gubernamentales y reformas sanitarias nacionales y extranjeras; tendencias hacia la contención de costes relacionados con la salud y aumento del escrutinio en la industria sanitaria por parte de las agencias gubernamentales. Una lista más amplia y descripciones de los riesgos e incertidumbres y otros factores están disponibles en el Informe Anual de Johnson & Johnson en el Formulario 10-K correspondiente al año fiscal que terminó el 29 de diciembre de 2013, inclusive en Exhibit 99, y en subsecuentes cumplimentaciones de la compañía con la Securities and Exchange Commission. También hay copias disponibles de forma online a través de ***http://www.sec.gov****,* ***http://www.jnj.com*** *o bajo solicitud a Johnson & Johnson. Ni Janssen Pharmaceutical Companies ni Johnson & Johnson tienen obligación de actualizar ninguna de las declaraciones de futuro que se produzcan como resultado de la aparición de nueva información o eventos o desarrollos futuros).*

REFERENCIAS

1. Akinleye A, Chen Y, Mukhi N, Song Y, Liu D. Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development. J Hematol Oncol 2013;6:59.
2. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use: Summary of opinion. Disponible en: **http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003791/WC500170191.pdf** **http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002142.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1**. Consultado en octubre de 2014.
3. American Cancer Society. What is chronic lymphocytic leukemia? Disponible en: **http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia-chronic-lymphocytic-what-is-cll**. Consultado en julio de 2014.
4. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p Deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:289-301.
5. McKay P, Leach M, Jackson R, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2012;159:405-26.
6. Williams ME, Dreyling M, Winter J, Muneer S, Leonard JP. Management of mantle cell lymphoma: key challenges and next steps. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010;10:336-46.
7. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014 May 31 [epub ahead of print].
8. IMBRUVICA™ (ibrutinib) Summary of Product Characteristics. Octubre de 2014.
9. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;369:507-16.
10. European Medicines Agency. How is the medicine expected to work? **http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2012/06/human_orphan_001058.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b**. Acceso septiembre de 2014

11. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011;22(Suppl.6):vi50-4.
12. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010;116:3724-34.
13. Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Cancer Control 2012;19:18-25.Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematology 2010;481-8.
14. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematology 2010;481-8.
15. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline. Blood. 2013;112(23).
16. Santos FPS, O'Brien S. Small Lymphocytic Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Are They the Same Disease? The Cancer Journal. 2012;8(5):396-403.
17. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. Semin Cancer Biol 2011;21:293-8.
18. Leukemia and Lymphoma Society. Mantle cell lymphoma facts. Disponible en: **http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/lymphoma/pdf/mantlecelllymphoma.pdf** Last accessed May 14, 2013.
19. Swerdlow SH, Campo E, Muller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein M, Thiele J, Vardiman JW, editors. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008:229-32.
20. Vose, J.M. (2012). Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol. 87(6): 604-9.
21. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. Ann Oncol 2009;20:520-5.

Consultas de medios: Satu Kaarina Glawe, Móvil: +49(172)294-6264, E-mail: sglawe@its.jnj.com / Relaciones para inversores: Stan Panasewicz, Tel: +1-732-524-2524 - Louise Mehrotra, Tel: +1-732-524-6491

PHEM/IBR/0814/0006
October 2014