

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

AGACEL®

IMATINIB 100 mg y 400 mg

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de AGACEL® 100 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 100 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmellose sódica, Dioxidio de silicio coloidal, Estereato de magnesio, Opadry II White y Laca aluminosa roja c.a.

Cada comprimido recubierto de AGACEL® 400 mg contiene: Imatinib (como mesilato) 400 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmellose sódica, Dioxidio de silicio coloidal, Estereato de magnesio, Opadry II White y Laca aluminosa roja c.a.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Clasificación ATC: L01XE01

INDICACIONES

AGACEL® está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica.
- Pacientes con LMC (Ph+) en fase crónica, acelerada o crisis blástica, cuando falla el tratamiento con interferón- α .
- Pacientes pediátricos con LMC (Ph+) en fase crónica recientemente diagnosticada o con enfermedad recidivada luego de trasplante de médula ósea o resistentes al tratamiento con interferón- α . No hay ensayos controlados en pacientes pediátricos que demuestren un beneficio clínico tales como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o mejoría de la supervivencia.
- Pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o recidivada.
- Pacientes adultos con leucemias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/SMP) asociadas con el redondeamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con mastocitosis sistémica aguda (MSA), sin mutación del c-KIT D618V u con estado mutacional del c-KIT desconocido.
- Pacientes adultos con síndrome hiperproliferativo (SHP) avanzado y/o leucemia eritromieloid crónica (LEC) con sobreexpresión de la quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α , (delantado de alelo CHC2 demostrado por FISH o análisis mutacional) y para pacientes con SHE y/o LEC con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α negativa desconocida.
- Pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (TEGI/GIST) metastático maligno y/o Kit (CD 117) positivo no resecable.
- Pacientes adultos después de la resección con criterio adyuvante de TEGI/GIST.
- Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable recidivante y/o metastático.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, que inhibe de forma potente la tirosina quinasa Bcr-Abl, *in vitro*, a nivel celular e *in vivo*.

Imatinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivas, así como en las células sanguíneas nuevas de pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo y en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

Imatinib muestra una inhibición selectiva en las colonias Bcr-Abl positivas de pacientes con LMC, en ensayos de transformación de células madre de médula ósea y sangre periférica. Los eventos celulares mediados por Bcr-Abl positivos inhiben la proliferación e induce la apoptosis en células tumorales del estroma gastrointestinal (TEGI/GIST), que expresan una mutación de activación de c-KIT. En la patogénesis de SMD/TMP, SHE/LEC y de DFSP se han implicado la activación constitutiva del receptor del PDGFR α o la proteína Abi-Tros tyrosinase como consecuencia de la fusión de diferentes proteínas o la producción constitutiva del PDGFR. Imatinib inhibe la señal y la proliferación de células generada por una actividad no regulada del PDGFR, Kit y Abl.

ENSAYOS CLÍNICOS

Leucemia mieloide crónica

La efectividad de Imatinib está basada en las tasas de respuesta hematológica y citogenética y en la supervivencia en progresión. Se llevaron a cabo tres ensayos internacionales grandes de Fase II, abiertos sin rama paralela, en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fases avanzadas de la enfermedad: fase acelerada o crisis blástica, otras leucemias Ph+ con LMC en fase crónica, en los que había fallado el tratamiento con interferón- α (Ph+). Se llevó a cabo un ensayo internacional a gran escala, multicéntrico, abierto, aleatorizado de Fase III, en pacientes con LMC Ph+ recientemente diagnosticada.

Además, se trató y se administró a niños en dos estudios de Fase I y en un estudio de Fase II, multicéntrico, abierto y con un solo grupo de tratamiento.

En todos los ensayos clínicos, el 38-40% de los pacientes tenía a 60 años y el 10-12% de los pacientes tenía > 70 años.

Fase crónica recientemente diagnosticada

Este estudio de Fase II comparó el tratamiento de Imatinib como agente único con una combinación de interferón- α (IFN) más citarabina (Ara-C). Se permitió a los pacientes cambiar de rama si no lograban remisión hematológica completa a los 6 meses, o remisión citogenética significativa a los 24 meses, si perdían la remisión citogenética alcanzada, si aumentaba la dosis de leucemia, o si presentaban severa intolerancia al tratamiento. En la rama de Imatinib, los pacientes fueron tratados con 400 mg diarios. En la rama de IFN, los pacientes fueron tratados con una dosis de IFN de 5 MUI/m²/día vía subcutánea en combinación con Ara-C 20 mg/m²/día durante 10 días al mes.

Se aleatorizaron un total de 1106 pacientes en 177 centros de 16 países, correspondiendo 553 pacientes a cada rama. Los resultados de los ensayos están bien balanceados entre las dos ramas. La mediana de edad fue de 51 años (rango 18-70 años), con 21,9% de pacientes con < 60 años de edad. Participaron 59% de hombres y 41% de mujeres; el 89,9% de raza blanca y el 4,7% eran pacientes de raza negra. Al cierre de este análisis (7 años después de la administración del último paciente), la mediana de duración del tratamiento de primera línea era de 82 meses en el grupo de Imatinib y de 83 meses en el grupo de IFN. La mediana de duración del tratamiento de primera línea con Imatinib era de 64 meses, y el 60% de los pacientes asignados al tratamiento con Imatinib siguieron recibiendo el tratamiento de primera línea. En estos pacientes, la dosis promedio de Imatinib fue de 403±75 mg. En total, en los pacientes que recibieron el tratamiento de primera línea con Imatinib, el tiempo hasta la pérdida de la remisión hematológica completa fue de 40±67 meses. A consecuencia del mayor porcentaje del tratamiento y de cambios de grupo terapéuticos, el 2% de los pacientes asignados al grupo de IFN continuó recibiendo el tratamiento de primera línea. En el grupo del IFN, el motivo más frecuente de interrupción del tratamiento de primera línea fue el retiro del consentimiento (14%) y la progresión más frecuente de cambio al grupo terapéutico de Imatinib fue una grave intolerancia al tratamiento (26%) y la progresión del cáncer (14%).

El criterio principal de eficacia primaria del estudio es la supervivencia libre de progresión. La progresión fue definida como cualquiera de los siguientes eventos: progresión a fase acelerada o crisis blástica, muerte, pérdida de Hb o IC_{0-95%} o la necesidad de transfusiones de eritrocitos, o si presentaban severa intolerancia al tratamiento. En la rama de Imatinib, el mejor terapéutico apropiado. La respuesta citogenética mayor, la respuesta hematológica, la respuesta molecular (evaluación de la enfermedad residual mínima), el tiempo a la fase acelerada o crisis blástica y la supervivencia constituyeron puntos finales secundarios mayores.

CUADRO 1

Remisión en el estudio sobre la LMC recién diagnosticada (datos de 84 meses).		
	Imatinib	IFN+Ara-C
(Mejores porcentajes de remisión)	n=553	n=553
Remisión hematológica		
Remisión hematológica completa, n (%)	524 (96,6) [94,7; 97,9]	313 (56,6) [52,4; 60,8]
Remisión citogenética		
Remisión significativa, n (%)	490 (88,6) [85,7; 91,1]	129 (23,3) [19,9; 27,1]
Remisión parcial, n (%)	456 (82,3) [79,1; 85,5]	64 (11,9) [8,1; 15,7]
Remisión molecular		
Remisión significativa a los 12 meses (%)	40*	2*
Remisión significativa a los 24 meses (%)	54	ND*

*p<0,001, prueba exacta de Fisher

ND=insuficientes, se dispónia de sólo dos pacientes con muestras

Criterios de remisión hematológica (todas las remisiones deben confirmarse después de 4 semanas): Remisión hematológica completa (Hb > 10 x10⁹/l, plaquetas > 100 x10⁹/l, mielocitos < 3% en la sangre, sin blastos ni promielocitos sanguíneos, basófilos < 20%, sin afectación extramedular).

Criterios de remisión citogenética: completa (0% de metafases Ph+), parcial (1-35%), menor (36-65%) o mínima (66-95%). La valoración (0%-95%) es la suma de las remisiones completas y parciales (1).

Criterios de remisión molecular (definición de la suma de las remisiones completas y parciales (1)): Remisión molecular completa (valoración con un ensayo cuantitativo en tiempo real basado en la reacción en cadena de la polimerasa [PCR] con transcripción inversa) en comparación con un valor de referencia normalizado.

Los porcentajes de remisión hematológica completa, remisión citogenética significativa y remisión citogenética completa con el tratamiento de primera línea se estimaron por el método de Kaplan-Meier, suprimiendo del análisis los datos de los pacientes que no habían conseguido una remisión en la fecha del último examen. Así, este método arrojó los porcentajes acumulados de remisión con el tratamiento de primera línea con Imatinib que figuran en el Cuadro 2.

CUADRO 2

Meses de tratamiento	Estimación del porcentaje de remisión acumulada con el tratamiento de primera línea con Imatinib.		
	% de remisión hematológica completa	% de remisión citogenética significativa	% de remisión citogenética completa
12 meses	96,4	84,6	69,5
24 meses	97,2	89,5	79,7
36 meses	97,2	91,1	83,6
48 meses	98,2	91,9	85,2
60 meses	98,4	91,9	86,7
84 meses	98,4	91,9	87,2

Para analizar los resultados a largo plazo, los pacientes asignados al tratamiento con Imatinib se compararon con los que recibieron IFN. Los datos de los pacientes que cambiaron de grupo terapéutico antes de la progresión no fueron incluidos en este análisis. El mejor momento del cambio, y los acontecimientos adversos por estos pacientes después del cambio se atribuyeron al tratamiento asignado originalmente.

Durante el periodo de observación de 7 años se registraron 93 (16,8%) progresiones en el grupo de Imatinib; 37 (6,7%) que implicaron una progresión a fase acelerada o crisis blástica, 31 (5,6%) pérdida de remisión citogenética significativa, 17 (3,2%) pérdida de remisión hematológica completa, 5 (0,9%) pérdida de remisión citogenética completa y 20 (3,8%) decesos sin relación con la LMC. En cambio, hubo 165 (29,8%) progresiones en el grupo tratado con la combinación de IFN+Ara-C, de los cuales 130 ocurrieron durante el tratamiento de primera línea con esta combinación.

El porcentaje estimado de supervivencia libre de progresión a los 84 meses es del 81,2% con un IC del 95% (78; 85) en el grupo de Imatinib y del 59,6% (55; 65) en el grupo control (p<0,0001). Los porcentajes anuales de progresión fueron del 3,3 % en el primer año después del inicio del estudio, del 7,5 % en el segundo año, y del 4,8%; 1,7%; 0,8%; 0,3% y 2,0% en los tercero, cuarto, quinto, sexto y séptimo años del estudio, respectivamente.

El porcentaje estimado de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica después de 84 meses fue significativamente mayor de 84 meses de edad en el grupo de Imatinib (del 92,5% (80; 95) frente al 81,5% (69; 89) en el grupo de IFN+Ara-C. El porcentaje anual de progresión disminuyó al prolongarse el tratamiento; los porcentajes anuales de progresión a fase acelerada o crisis blástica fueron del 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9%, 0,5%, 0%, 0,4% del primer al séptimo año, respectivamente.

En total murieron 71 (12,8%) y 85 (15,4%) pacientes en los grupos tratados con Imatinib e IFN+Ara-C, respectivamente. A los 84 meses, la supervivencia global estimada es del 86,4% (83,90) frente al 80,8% (77,60) en los grupos aleatorizados a Imatinib e IFN+Ara-C, respectivamente (p=0,073, prueba log-rank). El alto porcentaje de cambio de grupo terapéutico de IFN+Ara-C a Imatinib influyó considerablemente en el tiempo transcurrido hasta el evento. Además, el número de pacientes que recibieron un trasplante de médula ósea después de suspender el tratamiento estadió fue mayor en el grupo IFN+Ara-C (n=66, 38 después de cambiar a Imatinib) que en el grupo de Imatinib (n=50, 8 después de cambiar a IFN) en la actualización de 84 meses. Al suprimir del análisis las 48 muertes que ocurrieron después del tratamiento de primera línea, la mediana de supervivencia estimada fue de 102 meses en el grupo de Imatinib (p=0,200) en el long rank test. En el grupo de Imatinib, sólo se atribuyeron a la LMC 31 muertes (5,6%) anteriores al trasplante, contra 40 (7,2%) en el grupo de IFN+Ara-C. Al considerar únicamente estas muertes relacionadas con la LMC y al suprimir del análisis las muertes posteriores al trasplante de médula ósea o por algún otro motivo, la tasa de supervivencia estimada a los 84 meses de edad fue de 91,1% (86,1) frente al 80,1% (75,1) en el grupo de Imatinib (p=0,020) en el long rank test. En el grupo de Imatinib, sólo se atribuyeron a la LMC 31 muertes (5,6%) anteriores al trasplante, contra 40 (7,2%) en el grupo de IFN+Ara-C. Al considerar únicamente estas muertes relacionadas con la LMC y al suprimir del análisis las muertes posteriores al trasplante de médula ósea o por algún otro motivo, la tasa de supervivencia estimada a los 84 meses de edad fue de 91,1% (86,1) frente al 80,1% (75,1) en el grupo de Imatinib (p=0,020) en el long rank test. En el grupo de Imatinib, sólo se atribuyeron a la LMC 31 muertes (5,6%) anteriores al trasplante, contra 40 (7,2%) en el grupo de IFN+Ara-C. Al considerar únicamente estas muertes relacionadas con la LMC y al suprimir del análisis las muertes posteriores al trasplante de médula ósea o por algún otro motivo, la tasa de supervivencia estimada a los 84 meses de edad fue de 91,1% (86,1) frente al 80,1% (75,1) en el grupo de Imatinib (p=0,020) en el long rank test.

El grado de remisión citogenética influyó claramente en los resultados a largo plazo en los pacientes tratados con Imatinib. Mientras que un 98% de los pacientes con remisión citogenética completa (93% con remisión citogenética parcial) a los 12 meses no presentaba progresión a fase acelerada o crisis blástica a 84 meses, sólo el 81% de los pacientes con remisión citogenética significativa a 12 meses no presentaba signos de progresión a LMC avanzada a los 84 meses (valor global: p<0,001, p=0,25 entre remisión citogenética completa y parcial). Basándose en la referencia de 18 meses, las estimaciones fueron del 99%, 90% y 63%, respectivamente, incluyendo ahora una diferencia estadísticamente significativa entre remisión citogenética completa y parcial (p<0,001).

La evaluación de respuesta molecular proporcionó información importante para el pronóstico. En los pacientes con remisión citogenética completa y una reducción > 3 log de los transcritos Bcr-Abl a 12 meses, la probabilidad de mantener la remisión a los 60 meses fue numéricamente mayor que la de los pacientes con una remisión citogenética completa pero con una reducción < 3 log (85% frente al 80%, p=0,08), y significativamente mayor que la observada en pacientes sin remisión citogenética completa a 12 meses (70%; p<0,001). Considerando únicamente la progresión a fase acelerada o crisis blástica, los porcentajes estimados de pacientes sin eventos fueron del 100%, 95% y 98% a los 12, 24 y 36 meses, respectivamente (valor global: p<0,001, p=0,007 entre remisión citogenética completa y parcial con remisión molecular significativa, y entre remisión citogenética completa y parcial con remisión molecular no significativa).

En este estudio se permitió aumentar la dosis diaria de Imatinib de 400 mg a 600 mg, y luego de 600 mg a 800 mg, en 12 meses no presentaba progresión a fase acelerada o crisis blástica a 84 meses, sólo el 81% de los pacientes con remisión citogenética significativa a los 12 meses, mientras recibían dosis diarias de 400 mg, presentando una pérdida confirmada (en un plazo de 4 semanas) de la remisión citogenética. Cuando se aumentó la dosis a 800 mg diarios en cuatro de estos once pacientes, dos volvieron a dar signos de remisión citogenética (uno parcial y otro completa, en este último caso junto con remisión molecular) y en los siete pacientes restantes no se aumentó la dosis y sólo uno fue capaz de conseguir una remisión citogenética completa. Los 40 pacientes en quienes se aumentó la dosis diaria a 800 mg presentaron algunas reacciones adversas con mayor frecuencia que la población total antes del aumento (n=551), estas reacciones consistieron en hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y velleaciones de las transmembranas o de la bilirrubina.

Las otras reacciones adversas se manifestaron con igual o menor frecuencia.

La calidad de vida se evaluó utilizando la escala validada FACT-BRM (Functional Assessment of Cancer Therapy - Biopsy Response Module) en los pacientes con fase acelerada o crisis blástica ("pacientes pretratados"), mientras que en el grupo de Imatinib que en el de IFN. Los datos de calidad de vida indicaron que los pacientes experimentaban un constante bienestar mientras recibían Imatinib.

Fase crónica, falla al interferón

Este estudio de Fase II comparó la respuesta a una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales: falla al interferón (29%), falla citogenética (29%) e intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN durante una mediana de 14 meses a una dosis de > 25 x10⁶ U.1./semana y todos estaban en una fase crónica tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 32 meses. La variable principal de eficacia primaria del estudio fue la respuesta citogenética a los 24 meses después de 42 meses de 35% de metafases Ph+ en médula ósea). En este estudio, el 65% de los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética mayor que fue completa en el 53% de los pacientes (Cuadro 2). En el 95% de los pacientes se consiguió una respuesta hematológica completa.

Fase acelerada

Se incluyeron 235 pacientes con la enfermedad en fase acelerada. Los primeros 77 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se modificó posteriormente el protocolo para permitir una dosis más alta y los restantes 158 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada ya sea como respuesta hematológica completa o como evidencia de leucemia (es decir, desaparición de blastos de médula ósea y sangre, pero sin una recuperación total de sangre periférica como en un resaca completa) o como retorno a la fase crónica de la LMC. Se consiguió una respuesta hematológica completa en el 71,5% de los pacientes (Cuarzo), lo que es importante que en este último caso junto con una reducción < 3 log (85% frente al 80%, p=0,08), y significativamente mayor que la observada en pacientes sin remisión citogenética completa a 12 meses (70%; p<0,001). Considerando únicamente la progresión a fase acelerada o crisis blástica, los porcentajes estimados de pacientes sin eventos fueron del 100%, 95% y 98% a los 12, 24 y 36 meses, respectivamente (valor global: p<0,001, p=0,007 entre remisión citogenética completa y parcial con remisión molecular significativa, y entre remisión citogenética completa y parcial con remisión molecular no significativa).

En este estudio se permitió aumentar la dosis diaria de Imatinib de 400 mg a 600 mg, y luego de 600 mg a 800 mg, en 12 meses no presentaba progresión a fase acelerada o crisis blástica a 84 meses, sólo el 81% de los pacientes con remisión citogenética significativa a los 12 meses, mientras recibían dosis diarias de 400 mg, presentando una pérdida confirmada (en un plazo de 4 semanas) de la remisión citogenética. Cuando se aumentó la dosis a 800 mg diarios en cuatro de estos once pacientes, dos volvieron a dar signos de remisión citogenética (uno parcial y otro completa, en este último caso junto con remisión molecular) y en los siete pacientes restantes no se aumentó la dosis y sólo uno fue capaz de conseguir una remisión citogenética completa. Los 40 pacientes en quienes se aumentó la dosis diaria a 800 mg presentaron algunas reacciones adversas con mayor frecuencia que la población total antes del aumento (n=551), estas reacciones consistieron en hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y velleaciones de las transmembranas o de la bilirrubina.

Las otras reacciones adversas se manifestaron con igual o menor frecuencia.

La calidad de vida se evaluó utilizando la escala validada FACT-BRM (Functional Assessment of Cancer Therapy - Biopsy Response Module) en los pacientes con fase acelerada o crisis blástica ("pacientes pretratados"), mientras que en el grupo de Imatinib que en el de IFN. Los datos de calidad de vida indicaron que los pacientes experimentaban un constante bienestar mientras recibían Imatinib.

Fase crónica, falla al interferón

Este estudio de Fase II comparó la respuesta a una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales: falla al interferón (29%), falla citogenética (29%) e intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN durante una mediana de 14 meses a una dosis de > 25 x10⁶ U.1./semana y todos estaban en una fase crónica tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 32 meses. La variable principal de eficacia primaria del estudio fue la respuesta citogenética a los 24 meses después de 42 meses de 35% de metafases Ph+ en médula ósea). En este estudio, el 65% de los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética mayor que fue completa en el 53% de los pacientes (Cuadro 2). En el 95% de los pacientes se consiguió una respuesta hematológica completa.

Fase acelerada

Se incluyeron 235 pacientes con la enfermedad en fase acelerada. Los primeros 77 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se modificó posteriormente el protocolo para permitir una dosis más alta y los restantes 158 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada ya sea como respuesta hematológica completa o como evidencia de leucemia (es decir, desaparición de blastos de médula ósea y sangre, pero sin una recuperación total de sangre periférica como en un resaca completa) o como retorno a la fase crónica de la LMC. Se consiguió una respuesta hematológica completa en el 71,5% de los pacientes (Cuadro), lo que es importante que en este último caso junto con una reducción < 3 log (85% frente al 80%, p=0,08), y significativamente mayor que la observada en pacientes sin remisión citogenética completa a 12 meses (70%; p<0,001). Considerando únicamente la progresión a fase acelerada o crisis blástica, los porcentajes estimados de pacientes sin eventos fueron del 100%, 95% y 98% a los 12, 24 y 36 meses, respectivamente (valor global: p<0,001, p=0,007 entre remisión citogenética completa y parcial con remisión molecular significativa, y entre remisión citogenética completa y parcial con remisión molecular no significativa).

En este estudio se permitió aumentar la dosis diaria de Imatinib de 400 mg a 600 mg, y luego de 600 mg a 800 mg, en 12 meses no presentaba progresión a fase acelerada o crisis blástica a 84 meses, sólo el 81% de los pacientes con remisión citogenética significativa a los 12 meses, mientras recibían dosis diarias de 400 mg, presentando una pérdida confirmada (en un plazo de 4 semanas) de la remisión citogenética. Cuando se aumentó la dosis a 800 mg diarios en cuatro de estos once pacientes, dos volvieron a dar signos de remisión citogenética (uno parcial y otro completa, en este último caso junto con remisión molecular) y en los siete pacientes restantes no se aumentó la dosis y sólo uno fue capaz de conseguir una remisión citogenética completa. Los 40 pacientes en quienes se aumentó la dosis diaria a 800 mg presentaron algunas reacciones adversas con mayor frecuencia que la población total antes del aumento (n=551), estas reacciones consistieron en hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y velleaciones de las transmembranas o de la bilirrubina.

Las otras reacciones adversas se manifestaron con igual o menor frecuencia.

La calidad de vida se evaluó utilizando la escala validada FACT-BRM (Functional Assessment of Cancer Therapy - Biopsy Response Module) en los pacientes con fase acelerada o crisis blástica ("pacientes pretratados"), mientras que en el grupo de Imatinib que en el de IFN. Los datos de calidad de vida indicaron que los pacientes experimentaban un constante bienestar mientras recibían Imatinib.

Fase crónica, falla al interferón

Este estudio de Fase II comparó la respuesta a una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales: falla al interferón (29%), falla citogenética (29%) e intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN durante una mediana de 14 meses a una dosis de > 25 x10⁶ U.1./semana y todos estaban en una fase crónica tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 32 meses. La variable principal de eficacia primaria del estudio fue la respuesta citogenética a los 24 meses después de 42 meses de 35% de metafases Ph+ en médula ósea). En este estudio, el 65% de los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética mayor que fue completa en el 53% de los pacientes (Cuadro 2). En el 95% de los pacientes se consiguió una respuesta hematológica completa.

Fase acelerada

Se incluyeron 235 pacientes con la enfermedad en fase acelerada. Los primeros 77 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se modificó posteriormente el protocolo para permitir una dosis más alta y los restantes 158 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada ya sea como respuesta hematológica completa o como evidencia de leucemia (es decir, desaparición de blastos de médula ósea y sangre, pero sin una recuperación total de sangre periférica como en un resaca completa) o como retorno a la fase crónica de la LMC. Se consiguió una respuesta hematológica completa en el 71,5% de los pacientes (Cuadro), lo que es importante que en este último caso junto con una reducción < 3 log (85% frente al 80%, p=0,08), y significativamente mayor que la observada en pacientes sin remisión citogenética completa a 12 meses (70%; p<0,001). Considerando únicamente la progresión a fase acelerada o crisis blástica, los porcentajes estimados de pacientes sin eventos fueron del 100%, 95% y 98% a los 12, 24 y 36 meses, respectivamente (valor global: p<0,001, p=0,007 entre remisión citogenética completa y parcial con remisión molecular significativa, y entre remisión citogenética completa y parcial con remisión molecular no significativa).

En este estudio se permitió aumentar la dosis diaria de Imatinib de 400 mg a 600 mg, y luego de 600 mg a 800 mg, en 12 meses no presentaba progresión a fase acelerada o crisis blástica a 84 meses, sólo el 81% de los pacientes con remisión citogenética significativa a los 12 meses, mientras recibían dosis diarias de 400 mg, presentando una pérdida confirmada (en un plazo de 4 semanas) de la remisión citogenética. Cuando se aumentó la dosis a 800 mg diarios en cuatro de estos once pacientes, dos volvieron a dar signos de remisión citogenética (uno parcial y otro completa, en este último caso junto con remisión molecular) y en los siete pacientes restantes no se aumentó la dosis y sólo uno fue capaz de conseguir una remisión citogenética completa. Los 40 pacientes en quienes se aumentó la dosis diaria a 800 mg presentaron algunas reacciones adversas con mayor frecuencia que la población total antes del aumento (n=551), estas reacciones consistieron en hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y velleaciones de las transmembranas o de la bilirrubina.

Las otras reacciones adversas se manifestaron con igual o menor frecuencia.

La calidad de vida se evaluó utilizando la escala validada FACT-BRM (Functional Assessment of Cancer Therapy - Biopsy Response Module) en los pacientes con fase acelerada o crisis blástica ("pacientes pretratados"), mientras que en el grupo de Imatinib que en el de IFN. Los datos de calidad de vida indicaron que los pacientes experimentaban un constante bienestar mientras recibían Imatinib.

Fase crónica, falla al interferón

Este estudio de Fase II comparó la respuesta a una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales: falla al interferón (29%), falla citogenética (29%) e intolerancia al interferón (36%). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN durante una mediana de 14 meses a una dosis de > 25 x10⁶ U.1./semana y todos estaban en una fase crónica tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 32 meses. La variable principal de eficacia primaria del estudio fue la respuesta citogenética a los 24 meses después de 42 meses de 35% de metafases Ph+ en médula ósea). En este estudio, el 65% de los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética mayor que fue completa en el 53% de los pacientes (Cuadro 2). En el 95% de los pacientes se consiguió una respuesta hematológica completa.

Fase acelerada

Se incluyeron 235 pacientes con la enfermedad en fase acelerada. Los primeros 77 pacientes iniciaron el tratamiento con 400 mg, se modificó posteriormente el protocolo para permitir una dosis más alta y los restantes 158 pacientes iniciaron el tratamiento con 600 mg.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica, informada ya sea como respuesta hematológica completa o como evidencia de leucemia (es decir, desaparición de blastos de médula ósea y sangre, pero sin una recuperación total de sangre periférica como en un resaca completa) o como retorno a la fase crónica de la LMC. Se consiguió una respuesta hematológica completa en el 71,5% de los pacientes (Cuadro), lo que es importante que en este último caso junto con una reducción < 3 log (85% frente al 80%, p=0,08), y significativamente mayor que la observada en pacientes sin remisión citogenética completa a 12 meses (70%; p<0,001). Considerando únicamente la progresión a fase acelerada o crisis blástica, los porcentajes estimados de pacientes sin eventos fueron del 100%, 95% y 98% a los 12, 24 y 36 meses, respectivamente (valor global: p<0,001, p=0,007 entre remisión citogenética completa y parcial con remisión molecular significativa, y entre remisión citogenética completa y parcial con remisión molecular no significativa).

En este estudio se permitió aumentar la dosis diaria de Imatinib de 400 mg a 600 mg, y luego de 600 mg a 800 mg, en 12 meses no presentaba progresión a fase acelerada o crisis blástica a 84 meses, sólo el 81% de los pacientes con remisión citogenética significativa a los 12 meses, mientras recibían dosis diarias de 400 mg, presentando una pérdida confirmada (en un plazo de 4 semanas) de la remisión citogenética. Cuando se aumentó la dosis a 800 mg diarios en cuatro de estos once pacientes, dos volvieron a dar signos de remisión citogenética (uno parcial y otro completa, en este último caso junto con remisión molecular) y en los siete pacientes restantes no se aumentó la dosis y sólo uno fue capaz de conseguir una remisión citogenética completa. Los 40 pacientes en quienes se aumentó la dosis diaria a 800 mg presentaron algunas reacciones adversas con mayor frecuencia que la población total antes del aumento (n=551), estas reacciones consistieron en hemorragias gastrointestinales, conjuntivitis y velleaciones de las transmembranas o de la bilirrubina.

Las otras reacciones adversas se manifestaron con igual o menor frecuencia.

La calidad de vida se evaluó utilizando la escala validada FACT-BRM (Functional Assessment of Cancer Therapy - Biopsy Response Module) en los pacientes con fase acelerada o crisis blástica ("pacientes pretratados"), mientras que en el grupo de Imatinib que en el de IFN. Los datos de calidad de vida indicaron que los pacientes experimentaban un constante bienestar mientras recibían Imatinib.

Fase crónica, falla al interferón

Este estudio de Fase II comparó la respuesta a una dosis inicial de 400 mg. Los pacientes fueron distribuidos en tres categorías principales

