

Irina Ferluga  
Novartis Pharma Communications  
+41 61 324 2422 (direct)  
+41 79 824 1121 (mobile)  
[irina.ferluga@novartis.com](mailto:irina.ferluga@novartis.com)

Corinne Hoff  
Novartis Global Media Relations  
+41 61 324 9577 (direct)  
+41 61 324 2200 (main)  
[corinne.hoff@novartis.com](mailto:corinne.hoff@novartis.com)

## COMUNICADO DE PRENSA

### **Novartis mantiene su compromiso de poner Zelnorm® a disposición de las mujeres con síndrome del intestino irritable con estreñimiento en Europa**

- *Novartis apelará la opinión del CHMP (Comité para Productos Medicinales de Uso Humano) contraria a la aprobación de Zelnorm en la UE*
- *Los resultados del nuevo ensayo ZENSAA demuestran que Zelnorm proporciona un alivio importante para muchos de los síntomas del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E)*
- *Una amplia documentación de datos clínicos con más de 14.000 pacientes y la aprobación en más de 56 países, incluido los EE.UU., demuestran claramente los beneficios clínicos para los pacientes*

**Basilea, 15 de diciembre de 2005** – Novartis apelará la opinión del Comité de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) que ha emitido una recomendación contra la aprobación de Zelnorm® (tegaserod) en Europa para el tratamiento de mujeres con Síndrome del Intestino Irritable con Estreñimiento (SII-E) (IBS-C por sus siglas en inglés: *Irritable Bowel Syndrome with Constipation*).

Novartis ha decidido tomar esta medida después de que el Comité Europeo para Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP, siglas en inglés) recomendará a la Comisión Europea no aprobar Zelnorm®, el cual ha sido aprobado hasta la fecha en 56 países, incluido los EE.UU.

“A pesar de que estamos decepcionados con la opinión del CHMP, tenemos plena confianza en el perfil clínico y en los beneficios de Zelnorm®. Este producto ha sido rigurosamente estudiado en más de siete ensayos controlados con placebo en los que han participado más de 14.000 pacientes en todo el mundo”, ha declarado James Shannon, Director de Desarrollo Global de Pharma en Novartis Pharma AG. “El amplio programa clínico y su uso en pacientes en más de 30 países hasta la fecha, han demostrado claramente los beneficios clínicos, la eficacia y la seguridad de Zelnorm®.”

El programa clínico ha incluido el ensayo para registro ZENSAA (Zelnorm en Europa, Norteamérica, Sudamérica y África), que se diseñó de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Asesoría Científica del CHMP.

Los resultados de ZENSAA, ensayo clínico que ha incluido a más de 2.600 pacientes, han demostrado una mejoría estadísticamente significativa en la eficacia y tolerabilidad de Zelnorm®, tanto tras la administración inicial como tras su uso repetido, en mujeres con SII-E. Los datos obtenidos también demostraron un perfil de seguridad favorable. Los resultados finales de este estudio de referencia se han publicado en el número de diciembre de GUT, una revista con revisión externa por expertos publicada por la Sociedad Británica de Gastroenterología.

\*Novartis comercializa Zelnorm® (maleato de tegaserod) en los EE.UU., Canadá, Filipinas y Sudáfrica; y bajo el nombre comercial Zelmac® (tegaserod) en Suiza, y en las regiones de Latinoamérica y Asia-Pacífico.

ZENSAA es el único ensayo en pacientes con SII-E diseñado para evaluar la eficacia de tratamientos repetidos y es el estudio más amplio jamás realizado sobre esta enfermedad<sup>1</sup>.

“El SII-E puede ser muy limitante y tiene un impacto negativo en las pacientes, no sólo en su salud, sino también en su capacidad de trabajo y de relaciones sociales”, ha dicho el profesor Jan Tack, Profesor Asociado y Director Clínico Asociado del Departamento de Gastroenterología de la Universidad de Lovaina, Bélgica, quien también ha actuado como investigador principal de ZENSAA. “En base al tamaño y alcance de este ensayo, los resultados refuerzan el conocimiento que clínicos e investigadores ya tienen desde hace años acerca del efecto clínicamente significativo de tegaserod para el tratamiento del SII-E. Ahora contamos con el beneficio añadido de que con tegaserod también podemos potencialmente mejorar la calidad de vida de las mujeres con SII-E.”

### **Los resultados de ZENSAA demuestran los beneficios del tratamiento con Zelnorm<sup>®</sup>**

Los resultados de ZENSAA han demostrado que el tratamiento de repetición con Zelnorm<sup>®</sup> fue generalmente efectivo y proporcionó alivio de múltiples síntomas del SII-E. Zelnorm<sup>®</sup> mejoró significativamente varios aspectos de la calidad de vida de las pacientes, de acuerdo con mediciones según escalas validadas. Las pacientes del ensayo ZENSAA tratadas con Zelnorm<sup>®</sup> 6 mg dos veces al día, presentaron<sup>1</sup>:

- Una disminución significativa del malestar o dolor abdominal durante el tratamiento inicial y los períodos de repetición del tratamiento, basada en criterios rigurosos de eficacia, que significó un alivio satisfactorio en al menos tres de las cuatro semanas del ensayo. El beneficio del tratamiento con Zelnorm<sup>®</sup> respecto al grupo tratado con placebo fue del 9,1% ( $p < 0,001$  en el grupo inicial) y del 15,9% ( $p < 0,001$  en el grupo de tratamiento de repetición). Durante al menos tres de las cuatro semanas del período de tratamiento, un total del 44,9% de las pacientes tratadas con Zelnorm<sup>®</sup> experimentaron un alivio global de los síntomas de SII significativo comparado con el 28,7% de las tratadas con placebo, durante el primer período de tratamiento ( $p < 0,001$ ), lo que es uno de los criterios de respuesta más restrictivos que nunca se han utilizado en un estudio clínico de SII-E.
- Mejores puntuaciones de calidad de vida y productividad laboral, incluidos menos días de baja, en comparación con el placebo ( $p = 0,05$ ).
- Mejor nivel de satisfacción global con el tratamiento en ambos períodos de tratamiento, incluido un mayor alivio de los síntomas del SII-E, en comparación con medicaciones anteriores, y una mayor disposición a utilizar Zelnorm<sup>®</sup> en el futuro, en comparación con las pacientes que recibieron placebo ( $p = 0,05$ ).

### **Acerca de ZENSAA**

ZENSAA fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo. El primer período de tratamiento incluyó 2.135 pacientes que tomaron 6 mg de Zelnorm<sup>®</sup> dos veces al día y 525 pacientes que tomaron placebo (proporción 4:1). Las pacientes que respondieron al tratamiento inicial entraron en un intervalo sin tratamiento. Sólo aquellas pacientes que experimentaron una recurrencia de sus síntomas durante el intervalo de 12 semanas sin tratamiento fueron re-aleatorizadas. En el período de tratamiento de repetición, 488 pacientes fueron aleatoriamente asignadas a tratamiento con Zelnorm<sup>®</sup> y 495 a placebo (proporción 1:1). El ensayo se llevó a cabo en 262 centros de 24 países, incluidos los EE.UU., el Reino Unido, Alemania, Francia, Italia, España, Canadá, México y Sudáfrica.

Los datos se evaluaron al final del ensayo. Los criterios de valoración de eficacia primarios fueron el alivio satisfactorio del malestar/dolor abdominal y el alivio global del SII durante al menos tres de las cuatro semanas de tratamiento, lo que también se conoce como la regla del 75%<sup>2</sup>. Los datos del

estudio también se valoraron de acuerdo con la regla del 50%, lo que significa un alivio satisfactorio durante al menos dos de las cuatro semanas de tratamiento del malestar/dolor abdominal y un alivio global del SII<sup>2</sup>. El estudio también evaluó el impacto del tratamiento en la calidad de vida (medido según las escalas IBS-QOL y EQ5D), así como la satisfacción con el tratamiento y la productividad, utilizando la herramienta WPAI-IBS.

Los resultados del ensayo ZENSAA demostraron un beneficio significativo con el tratamiento con Zelnorm<sup>®</sup> para todos los criterios de valoración en comparación con el placebo. También se evaluaron en el ensayo la seguridad y la tolerabilidad de Zelnorm<sup>®</sup>. El perfil de acontecimientos adversos de Zelnorm fue similar al del placebo, con la excepción de la diarrea. La diarrea fue más frecuente en las pacientes que tomaban Zelnorm<sup>®</sup> (3,8% frente a 0,6%) en el período 1 de tratamiento. En las pacientes tratadas con Zelnorm<sup>®</sup>, la diarrea raramente condujo a la suspensión del tratamiento (0,9%). En las pacientes tratadas con Zelnorm<sup>®</sup> hubo una baja incidencia de acontecimientos adversos graves en ambos períodos de tratamiento (0,1% en el período 1 y 0,6% en el período 2).

### **Síndrome del Intestino Irritable con Estreñimiento (SII-E) y Zelnorm<sup>®</sup>**

El Síndrome del Intestino Irritable con Estreñimiento (SII-E) es una afectación recurrente que se caracteriza por múltiples síntomas crónicos de dolor y malestar abdominal, hinchazón y estreñimiento<sup>3,4,5</sup>. Se considera que la serotonina (5HT), un mediador químico natural que regula la motilidad y la percepción de dolor en el tubo digestivo, tiene un papel importante en las actividades normales del tracto gastrointestinal. Se cree que la serotonina influye en el movimiento de los alimentos y las heces por el intestino<sup>6,7,8</sup>. Algunos investigadores han descubierto que un desequilibrio de la serotonina en el tubo digestivo conduce a un incremento en la percepción de dolor y a una disfunción de la capa muscular del tracto digestivo, lo que da lugar a la aparición de los síntomas del SII<sup>9</sup>.

Zelnorm<sup>®</sup> (tegaserod), un agente que promueve la motilidad, es el primero de una nueva clase de medicamentos conocidos como agonistas del receptor de la serotonina-4 (agonistas 5HT<sub>4</sub>), desarrollados específicamente para tratar los múltiples síntomas asociados con los procesos de dismotilidad tales como el SII-E. Zelnorm<sup>®</sup> actúa activando los receptores 5HT<sub>4</sub> del tracto gastrointestinal y, de esta manera normaliza la motilidad disminuida y reduce la sensibilidad del tracto intestinal<sup>10,11,12</sup>. En estudios clínicos se ha observado que un número significativamente mayor de pacientes tratados con Zelnorm<sup>®</sup> experimentaban un alivio general de sus síntomas, tales como una disminución del dolor abdominal, del hinchazón y del estreñimiento<sup>13,14,15,16,17</sup>. En la mayoría de los pacientes, la mejoría de su sintomatología aconteció justo durante la semana del inicio del tratamiento. Se ha demostrado que el medicamento es bien tolerado y tiene un perfil de efectos secundarios similar al del placebo, con la excepción de la diarrea. La mayoría de pacientes que refirieron haber padecido diarrea tuvieron un único episodio y, en la mayoría de los casos, ésta se produjo durante la primera semana de tratamiento. La incidencia de diarrea por lo general, desaparecía con el tratamiento continuado.

Zelnorm<sup>®</sup>, producto de investigación y desarrollo de Novartis, ha sido aprobado para el tratamiento del SII-E en más de 56 países, incluidos Australia, Suiza, Canadá, los Estados Unidos, México, China y Brasil. Zelnorm también ha sido aprobado para el tratamiento del Estreñimiento Crónico en más de 20 países, incluidos los Estados Unidos, Canadá y México.

Novartis comercializa bajo el nombre comercial de Zelnorm<sup>®</sup> (maleato de tegaserod) en los EE.UU., Canadá, Filipinas y Sudáfrica; y con el nombre de Zelmac<sup>®</sup> (tegaserod) en Suiza, y en las regiones de Latinoamérica y Asia-Pacífico. Para más información acerca del SII, consultar la página web <http://www.IBSMediacentre.com>.

*Este comunicado contiene ciertas informaciones anticipadas sobre el futuro, concernientes al negocio de la Compañía. Hay factores que podrían modificar los resultados actuales.*

Novartis AG (NYSE:NVS) es uno de los líderes mundiales en farmacia y consumer health. En 2004, el Grupo obtuvo unas ventas de USD 28,3 millardos y un beneficio neto de USD 5,8 millardos. El Grupo invirtió aproximadamente USD 4,2 millardos en I+D. Con sede central en Basilea, Suiza, las compañías del Grupo Novartis emplean aproximadamente a 81.400 personas y está presente en más de 140 países en todo el mundo. Para más información, consultar las webs <http://www.novartis.com>, <http://www.novartis.es>.

---

<sup>1</sup> Tack J, Müller-Lissner S, Bytzer P, Corinaldesi R, Chang L, Viegas A, Schneckebuehl S, Dunger-Baldauf C, Rueegg P. A randomized controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *GUT* 2005; 54: 1707-1713

<sup>2</sup> Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. 2003

<sup>3</sup> Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(5):643-650

<sup>4</sup> Camilleri M, Choi MG. Review article: irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(1):3-15

<sup>5</sup> Schuster MM. Defining and diagnosing irritable bowel syndrome. *Am J Manag Care* 2001;7(8 Suppl):S246-51.

<sup>6</sup> Crowell MD. The role of serotonin in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Manag Care* 2001;7(8 Suppl):S252-260

<sup>7</sup> Hunt RH, Tougas G. Evolving concepts in functional gastrointestinal disorders: promising directions for novel pharmaceutical treatments. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16(6):869-883

<sup>8</sup> Jin JG, Foxx-Orenstein AE, Grider JR. Propulsion in guinea pig colon induced by 5-hydroxytryptamine (HT) via 5-HT4 and 5-HT3 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288(1):93-97

<sup>9</sup> Camilleri M. Serotonergic modulation of visceral sensation: lower gut. *Gut* 2002;51(Suppl)1:i81-86

<sup>10</sup> Novartis Data on File

<sup>11</sup> Chey WD. Tegaserod and other serotonergic agents: what is the evidence? *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3Suppl2:S35-40

<sup>12</sup> Kellum JM, Albuquerque FC, Stoner MC, Harris RP. Stroking human jejunal mucosa induces 5-HT release and CI secretion via afferent neurons and 5-HT<sub>4</sub> receptors. *Am J Physiol*. 1999;277(3Pt1):G515-520

<sup>13</sup> Novick J, Miner P, Krause R, Glebas K, Bliesath H, Ligozio G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(11):1877-1888

<sup>14</sup> Müller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, Pace F, Pecher E, Nault B, et al. Tegaserod, a 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, relieves symptoms of irritable bowel syndrome in patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-1666

<sup>15</sup> Lefkowitz M, Shi Y, Schmitt C, Krumholz S, Tanghe J. The 5-HT<sub>4</sub> partial agonist, tegaserod, improves abdominal discomfort/pain and normalizes altered bowel function in irritable bowel syndrome (IBS) *Am J Gastroenterol* 1999;94(9):266

<sup>16</sup> Kellow J, Lee OY, Chang FY, Thongsawat S, Mazlam MZ, Yuen H, Gwee KA, Bak YT, Jones J, Wagner A. An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52(5):671-676

<sup>17</sup> Camilleri M. Review article: tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):277-289

###

## Contactos

Montserrat Tarres

**Comunicación Corporativa**

**Grupo Novartis en España**

Telf. 93 306 45 13

Isabel Chacón

**Planner Media**

Telf. 91 787 03 14

---