

RESULTADOS PROMETEDORES DE APLIDIN™ (APL) Y YONDELIS™ (ET-743), DOS AGENTES ANTITUMORALES LÍDERES DE PHARMAMAR

Niza (Francia), 23 de octubre de 2002: En el 27º Congreso de la Asociación Europea de Oncología Médica (European Society of Medical Oncology, ESMO), que ha tenido lugar en Niza, Francia (18–22 de octubre de 2002), PharmaMar ha comunicado resultados prometedores con su segundo compuesto líder, Aplidin™ (APL), tanto en el carcinoma medular de tiroides (CMT) como en la leucemia pediátrica, así como resultados positivos en un estudio fase II de Yondelis™ (ET-743) en cáncer de ovario.

El CMT pretratado y la leucemia infantil se confirman como nuevas indicaciones diana posibles de Aplidin™*

El Dr. E. Raymond (*Institut Gustave Roussy*, Francia) comunicó los datos de un estudio fase I de búsqueda de dosis en 215 pacientes con un amplio abanico de tumores¹, en el que ya se han observado efectos clínicos beneficiosos prometedores en pacientes con cáncer de riñón, melanoma, CMT y carcinoma bronquial. En este estudio, nueve pacientes con CMT, todos los cuales habían sido previamente tratados con radioterapia o quimioterapia, recibieron diferentes esquemas de dosificación, y se sometieron a una mediana de cinco ciclos de tratamiento (1–7) con intensidades de dosis comprendidas entre 1,3 y 3,5 mg/m²/semana. De los nueve pacientes tratados, seis presentaban tumores medibles, observándose una reducción significativa del tumor (20 %, 27 % y 52 %) en tres de estos seis pacientes. Siete de los nueve pacientes tratados fueron evaluados (uno más de los que presentaban tumores medibles). De estos siete cinco presentaron una reducción significativa en un marcador tumoral proteínico, el antígeno carcinoembrionario, y cuatro evidenciaron una mejoría de los síntomas. Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento en la dosis recomendada fueron

controlables, y en este momento se está desarrollando un ensayo fase II para la evaluación de Aplidin™ en el CMT.

También se comunicaron estudios translaciones relacionados con el desarrollo de Aplidin™ en la leucemia pediátrica (Dr. J. Jimeno, PharmaMar, España). Se llevó a cabo una evaluación *in vitro* de muestras de sangre procedentes de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA, $n = 12$), LLA recidivante ($n = 7$) o leucemia mieloide aguda de *novo* (LMA, $n = 20$) para determinar la respuesta al tratamiento con Aplidin™². Los resultados demuestran que Aplidin™ actúa selectivamente sobre las células leucémicas humanas y las destruye a concentraciones que pueden alcanzarse en el plasma humano cuando se administra Aplidin™ a dosis que se encuentran por debajo del nivel actualmente recomendado. Las células sanguíneas y de la médula ósea procedentes de niños sanos fueron significativamente menos sensibles (3–10 veces) a los efectos de Aplidin™ que las células leucémicas. Cuando se evaluó en la LLA, Aplidin™ no presentó resistencia cruzada con 13 fármacos citotóxicos contra la leucemia de uso habitual, lo que sugiere que Aplidin™ podría demostrar ser eficaz en pacientes con resistencias a otros fármacos contra la leucemia. Esté previsto realizar un ensayo fase I de Aplidin™ en pacientes pediátricos y nuevos estudios preclínicos para valorar el potencial de Aplidin™ en las neoplasias malignas hematológicas.

Aplidin™, el segundo compuesto de PharmaMar, actúa mediante la inducción de apoptosis independiente de p53 rápida y sostenida, combinada con el bloqueo de la división celular en la fase G1/G2 del ciclo celular en las células tumorales. También inhibe la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), una proteína crucial para la irrigación sanguínea de los tumores.

Yondelis^{TM*} también se muestra prometedor en las pacientes con cáncer de ovario recidivante o resistente al tratamiento

En una presentación oral, la Dr. C. Sessa (IOSI Bellinzona, Suiza, fundación SENDC) comunicó los resultados de un estudio fase II de 38 pacientes con cáncer de ovario recidivante o resistente al tratamiento³. Se estudiaron distintas dosis de ET-743 (1.650, 1.500 y 1.300 µg/m²), administradas en infusión intravenosa de 3 horas y, tras el proceso de reducción de la dosis, se comprobó que la dosis de 1.300 µg/m² era bien tolerada. Hasta la fecha, se han comunicado 1 respuesta objetiva completa y 6 respuestas objetivas parciales, así como una tasa de respuesta global del 26 % (7 de 27 pacientes) en el conjunto de pautas de tratamiento. La tasa de respuesta fue especialmente pronunciada en el cáncer de ovario recidivante (54 %, 7 de 13 pacientes). Las tasas globales de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 6 meses y a los 12 meses fueron del 40 % y del 11 %, respectivamente. El estudio de ET-743 en el cáncer de ovario continúa en este momento.

PharmaMar

PharmaMar, biofarmacéutica líder en oncología, está dedicada a mejorar el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino. La cartera de productos de PharmaMar incluye actualmente YondelisTM (ET-743; desarrollado conjuntamente por PharmaMar y OrthoBiotech Products, L.P.), en ensayos clínicos fase II; AplidinTM (APL), también en fase II; Kahalalido F, en ensayos clínicos fase I; y ES-285, cuyo desarrollo clínico comenzará durante el cuarto trimestre de 2002. Su extenso conjunto de productos en investigación preclínica comprende seis fármacos candidatos en fase de evaluación avanzada.

PharmaMar es una filial del Grupo Zeltia, una compañía que cotiza en la bolsa española y que forma parte del índice Ibex-35. Puede encontrar PharmaMar en

* YondelisTM y AplidinTM son marcas registradas.

Referencias

1. Raymond E, et al. Activity of Aplidine (Apl), a new marine compound, against medullary thyroid carcinoma (MTC): phase I trials as screening tools for rare tumors. *27th ESMO Congress*. Nice, France, 18–22 October 2002.
2. Jimeno J, et al. Translational studies supporting the clinical development of Aplidine (Apl) in pediatric leukemia. *27th ESMO Congress*. Nice, France, 18–22 October 2002.
3. Sessa C, et al. Phase II study of salvage ET-743 given as 3-hr infusion in ovarian cancer (OC) patients. *27th ESMO Congress*. Nice, France, 18–22 October 2002.