



## ***Aplidin® comienza los ensayos de fase II en tumores hematológicos***

### **Aplidin® ahora en ensayos de fase II en tumores tanto sólidos como hematológicos**

**Madrid, España, 25 de noviembre de 2004:** PharmaMar, la compañía biofarmacéutica especializada en el tratamiento contra el cáncer, anuncia hoy que su compuesto antitumoral de origen marino, Aplidin®, ha iniciado los ensayos clínicos de fase II para neoplasias malignas hematológicas, que incluyen estudios para el mieloma múltiple (MM), el linfoma no hodgkiniano (LNH) (tanto agresivo como indolente) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos. Aplidin® ya se encuentra en ensayos de fase II en diversas indicaciones de tumores sólidos, cuyos resultados se esperan para 2005.

El comienzo de los ensayos hematológicos de fase II sigue a diversos estudios preclínicos y de fase I que demuestran la actividad de Aplidin® en las neoplasias malignas hematológicas, a lo que se suma un perfil de seguridad favorable. Aplidin® no presenta toxicidad limitante en la médula ósea, un hecho que lo diferencia de la mayoría de agentes contra el cáncer.

Isabel Lozano, Directora General de PharmaMar, señaló: “El comienzo de estos estudios de fase II en tumores hematológicos junto con los estudios existentes de fase II en tumores sólidos, demuestran el potencial amplio espectro del perfil terapéutico de Aplidin®. Estamos cumpliendo estrictamente el plan de desarrollo de este producto tal y como fue presentado a principios de este año en el plan de negocios.”

#### **Antecedentes**

Los estudios *in vitro* iniciales demostraron que las líneas celulares derivadas de leucemia y linfoma humanos eran especialmente sensibles a Aplidin®, incluidos modelos de linfoma *in vivo*. Experimentos adicionales en células sanguíneas normales y en células sanguíneas malignas de niños con leucemia también demostraron que Aplidin® ejercía un efecto tóxico selectivo sobre las células leucémicas malignas, sin afectar a las células sanguíneas normales. Estos datos concuerdan con la observación durante estudios clínicos de fase I en tumores sólidos en adultos de que Aplidin® rara vez es mielotóxica (rara vez tiene efectos secundarios en los leucocitos normales).

Aplidin® parece ser igualmente citotóxica contra líneas celulares de leucemia inicial y recidivante, y no presenta resistencia cruzada con los agentes contra la leucemia de uso habitual. Esto indica la posibilidad de combinar Aplidin® con otros agentes para tratar la leucemia recidivante o resistente al tratamiento. De hecho, la combinación de Aplidin® con los agentes convencionales utilizados en el tratamiento de las neoplasias malignas hematológicas aumenta su efecto citotóxico contra estas líneas celulares *in vitro* e *in vivo*.

Aplidin® también demostró tener actividad contra un panel de 35 líneas celulares de mieloma múltiple (MM). Se observó actividad no sólo en las líneas celulares de MM sensibles, sino también en células tumorales de MM primario recién aisladas de pacientes resistentes a los agentes contra el MM tanto nuevos como convencionales.

## Ensayos de fase II

A continuación se detallan los cuatro ensayos:

### *Mieloma Múltiple*

El ensayo de MM es un estudio multicéntrico europeo-estadounidense para evaluar la eficacia de Aplidin® en pacientes con MM recidivante o resistente al tratamiento. El criterio de valoración principal del ensayo es la tasa de respuesta objetiva (suma de respuestas completas, parciales y menores) tras el tratamiento con Aplidin®.

### *Linfoma No Hodgkiniano (agresivo e indolente)*

Los ensayos de LNH son estudios multicéntricos europeos para evaluar la eficacia de Aplidin® en pacientes con linfoma no hodgkiniano agresivo o indolente (de baja actividad) recidivante o resistente al tratamiento. El criterio de valoración principal de los ensayos es la tasa de respuesta objetiva tras el tratamiento con Aplidin®.

### *Leucemia Linfoblástica Aguda*

El ensayo de LLA es un estudio multicéntrico alemán para evaluar la eficacia de Aplidin® en pacientes adultos con LLA recidivante o resistente al tratamiento. El criterio de valoración principal del ensayo es la tasa de respuesta objetiva (suma de respuestas completas, parciales y menores) tras el tratamiento con Aplidin®.

**Para más información, póngase en contacto con:**

Lola Casals  
PharmaMar  
Tel.: + 34 91 846 6000

Coro Egaña  
Grupo Zeltia  
Tel.: + 34 91 444 4500

###

## Notas para los editores

### **Acerca de Aplidin®**

Aplidin® es un péptido cíclico, aislado originalmente del tunicado marino *Aplidium albicans*, y obtenido actualmente mediante síntesis total. Provoca una inducción rápida y persistente de la apoptosis, inhibe la secreción del factor 1 de crecimiento del endotelio vascular (VEGF1, *vascular endothelial growth factor 1*) y bloquea el ciclo celular.

En la actualidad se encuentra en evaluación clínica exploratoria terapéutica (fase II) en neoplasias malignas sólidas y hematológicas, incluidas las pediátricas. En el programa clínico participan hospitales de Europa, Canadá y Estados Unidos. Hasta la fecha han recibido tratamiento aproximadamente 400 pacientes. En desarrollo preclínico, las líneas celulares tumorales de leucemia, mieloma y linfoma humanos fueron especialmente sensibles a Aplidin®. No existen datos de resistencia cruzada con agentes terapéuticos de uso habitual para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas.

No existen datos clínicos de efectos secundarios relevantes sobre la médula ósea. Sus efectos secundarios son reversibles y controlables (incluidas las alteraciones musculares y las alteraciones bioquímicas hepáticas). La caída del cabello y las úlceras orales no son un efecto secundario frecuente.

Aplidin® recibió la designación de fármaco huérfano para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la Unión Europea en 2003 y en EE.UU. en 2004. La *Food and Drug Administration* (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos) de EE.UU. y la CE (Comisión Europea) también concedieron la designación de fármaco huérfano a Aplidin® para el tratamiento del mieloma múltiple en 2004.

\*Aplidin® es una marca registrada de PharmaMar.

### **Mieloma múltiple (MM)**

El MM es la segunda neoplasia maligna hematológica más frecuente después del linfoma no hodgkiniano, y es responsable de aproximadamente el 10% de las neoplasias malignas hematológicas y de alrededor del 1% de todas las neoplasias malignas, según datos de la *Multiple Myeloma Research Foundation* de EE.UU. Este trastorno consiste en una proliferación maligna de las células plasmáticas dentro de la médula ósea. Las células plasmáticas son linfocitos B maduros, un componente importante del sistema inmunitario responsable de la producción de las inmunoglobulinas. Estas células destruyen el tejido óseo y la médula ósea normal, lo que provoca un desequilibrio hematopoyético por superpoblación de la médula ósea.

El MM sigue siendo una enfermedad mortal: la mediana de la supervivencia global no supera los 4 años con los enfoques quimioterápicos convencionales. En los estadios avanzados, la mediana de la supervivencia es de aproximadamente 2 años. En 2004, se calcula que ocurrirán en Estados Unidos 15.270 nuevos casos de MM y 11.000 muertes atribuibles al MM. En el momento actual hay aproximadamente 50.000 personas en EE.UU. con MM. En la UE, se calcula que alrededor de 27.500 pacientes nuevos desarrollarán esta enfermedad cada año y que 19.000 personas fallecerán a consecuencia de ella. Esta enfermedad afecta ligeramente más a los hombres que a las mujeres, y la incidencia máxima tiene lugar entre los ancianos, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 71 años. Sólo el 1% de los casos se diagnostica en personas menores de 40 años.

### **Linfoma no hodgkiniano (LNH)**

El LNH se clasifica en dos tipos: El LNH agresivo, caracterizado por la división rápida de las células malignas, y el LNH indolente (de baja actividad), que crece lentamente y es de más difícil diagnóstico. Los LNH son tumores del tejido linfático que afectan a los ganglios linfáticos, el timo, el bazo, las amígdalas y la médula ósea.

Se calcula que 54.370 pacientes serán diagnosticados de LNH en EE.UU. en 2004 y que más de 19.000 fallecerán a consecuencia de esta enfermedad. En la UE ocurren cada año unos 64.000 casos nuevos de LNH, y se calcula que 32.000 personas fallecen a consecuencia de esta enfermedad.

A pesar de la disponibilidad de pautas quimioterápicas iniciales para los pacientes con LNH agresivo, la mayoría de los pacientes fallecerá en un plazo de cinco años a consecuencia de la enfermedad. Aproximadamente el 40% al 50% de los pacientes fallecerá a consecuencia de esta enfermedad.

### **Leucemia linfoblástica aguda (LLA)**

La LLA es una enfermedad maligna de la médula ósea. Afecta a los linfoblastos, las células progenitoras de los linfocitos. Los linfoblastos que han experimentado una transformación maligna proliferan y se acumulan en la médula ósea, e impiden la producción de eritrocitos, plaquetas y leucocitos sanos.

Casi el 75% de todos los niños con leucemia tiene el tipo LLA. Se prevé que en EE.UU. se diagnosticarán en 2004 alrededor de 3.830 casos de LLA, aproximadamente 2.400 de los cuales afectarán a niños y a personas jóvenes menores de 20 años.

Este tipo de leucemia es la principal causa de muerte por cáncer en personas menores de 35 años de edad. Se calcula que viven en EE.UU. más de 40.000 personas con LLA. En 2004 se

diagnosticarán aproximadamente 3.830 casos nuevos, y se producirán cada año alrededor de 1.500 muertes a consecuencia de esta enfermedad. En la UE hay 6.434 casos nuevos y 4.327 muertes al año. A pesar de la disponibilidad de pautas quimioterápicas de primera línea eficaces para los pacientes con LLA, hasta el 60% de los pacientes fallece a consecuencia de su enfermedad. La mediana de supervivencia esperada es de 10 meses tras una pauta quimioterápica convencional. El alotrasplante de células madre hematopoyéticas podría curar un porcentaje más alto de pacientes, pero su disponibilidad es limitada debido a la falta de donantes adecuados.

### **PharmaMar**

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica dedicada a avanzar en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino. La cartera de productos clínicos de PharmaMar incluye actualmente a Yondelis™, en ensayos clínicos de fase II (codesarrollado con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development), designado fármaco huérfano para el sarcoma de tejidos blandos por la Comisión Europea (CE) en 2001 y por la FDA en 2004, y fármaco huérfano para el cáncer de ovario por la CE en 2003; Aplidin®, en ensayos de fase II, designado fármaco huérfano para la leucemia linfoblástica aguda por la CE en 2003 y por la FDA en 2004, y para el mieloma múltiple por la FDA y la CE en 2004; Kahalalido F, en ensayos de fase II, y ES-285, en ensayos clínicos de fase I.

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia (bolsa española ZEL.MC; Bloomberg: ZEL SM; Reuters: ZEL.MC). Puede encontrar PharmaMar en Internet en la dirección <http://www.pharmamar.com>.