



PharmaMar presenta los primeros resultados de su test genético para seleccionar los pacientes que mejor responden al tratamiento con Yondelis en la Conferencia EORTC-NCI-AACR

Ginebra, Suiza, 4 de Octubre de 2004: PharmaMar ha presentado datos de seis estudios, cuatro de los cuáles son proyectos de investigación farmacogenómica en la Conferencia Internacional EORTC-NCI-AACR¹ sobre dianas moleculares y tratamiento contra el cáncer, celebrada en Ginebra, Suiza, del 28 de septiembre al 1 de octubre de 2004.

La farmacogenómica es la ciencia que estudia las variaciones hereditarias de los genes responsables de la respuesta a los fármacos y examina la forma en la que dichas variaciones pueden utilizarse para predecir la respuesta de un paciente a un fármaco determinado.

PharmaMar puso en marcha hace dos años su programa de investigación farmacogenómica sobre la base de los datos generados en sus ensayos clínicos con Yondelis, Aplidin y Kahalalide F. Si bien estos tres fármacos han demostrado en ensayos clínicos ser activos en pacientes con cáncer previamente tratados, no todos los pacientes -al igual que ocurre con cualquier otro fármaco- obtienen un beneficio de este tratamiento. Este programa de investigación estudia los polimorfismos*, los niveles de expresión génica y las mutaciones génicas para predecir el efecto de un determinado tratamiento sobre diferentes grupos de pacientes con cáncer y ofrece una herramienta para el desarrollo de modelos de quimioterapia personalizados para cada paciente.

Los resultados del programa de investigación farmacogenómica presentados en la Conferencia EORTC-NCI-AACR corresponden a dos estudios de Yondelis, uno de Aplidin y uno de Kahalalide F.

¹ EORTC-NCI-AACR: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-National Cancer Institute-American Association for Cancer Research



Yondelis™

Un estudio *in vitro* realizado en colaboración con el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) de España identificó un conjunto de genes cuya expresión guarda relación con la sensibilidad y la resistencia a Yondelis. Los datos proporcionan una base para estudiar desde el punto de vista clínico si esta correlación puede contribuir a la identificación de aquellos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con Yondelis.

Un segundo estudio farmacogenómico, de carácter retrospectivo y multicéntrico -(UZ Gasthuisberg [Bélgica], Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre [EE.UU.] y Hospital Universitari Germans Trias i Pujol [España])- tenía como fin correlacionar algunos polimorfismos del ADN y el nivel de expresión del ARNm de algunos genes de reparación del ADN, en muestras de tumores en parafina, con el resultado clínico de 53 pacientes con sarcoma después de terapia con Yondelis, incluidos en el estudio. El objetivo de dicho estudio es la caracterización de los pacientes propensos a responder a Yondelis, lo cual constituye un paso adelante hacia el desarrollo de enfoques terapéuticos personalizados. Los resultados concluyen que una baja expresión del ARNm de BRCA1 se asocia con mayor Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y una supervivencia más larga, estadísticamente significativa, de los pacientes con sarcoma tratados con Yondelis; y la expresión de los niveles de ARNm más alto de los genes XPD o ERCC1 no tiene impacto negativo en el resultado clínico de dichos pacientes. Además, los polimorfismos Lys751Lys y Asp312Asp en el gen XPD están asociados con mejor respuesta clínica de dichos pacientes. Estos resultados justifican la realización de estudios prospectivos para la selección de pacientes basada en marcadores moleculares.

Un estudio preclínico (en colaboración con la Università Cattolica Sacro Cuore de Roma y con el Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri de Milán) sobre el efecto de **Yondelis™** en combinación con Irinotecan –el inhibidor de la topoisomerasa I– *in vitro* e *in vivo* en modelos injertados mostró que la combinación de los dos fármacos produjo un mayor efecto antitumoral que el logrado cuando cada uno de



estos fármacos se administra en monoterapia. Este resultado sugiere que debe valorarse esta combinación en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con rhabdomiosarcoma.

En un cuarto póster se presentaron los resultados de un ensayo clínico de Yondelis llevado a cabo en San Antonio, Texas, en el que se comparó la tolerabilidad de Yondelis cuando se administró en forma de infusión semanal de 1 hora con los resultados de un estudio previo con una infusión de 3 horas. El estudio demostró que la infusión semanal de 1 hora se asoció a una tolerabilidad similar a la obtenida con la pauta de 3 horas, y se llegó a la conclusión de que la infusión semanal de 1 hora de Yondelis es una pauta cómoda, activa y bien tolerada. Se ha observado actividad clínica en determinados subtipos de sarcoma de tejidos blandos.

Aplidin®

Un estudio realizado sobre determinación de perfiles de expresión génica de blastos leucémicos y la correlación con su sensibilidad a Aplidin mostró que los genes de muestras de leucemia mieloblástica aguda** resistentes a Aplidin están relacionados principalmente con la activación del factor NF-kB. En cambio, las muestras de leucemia linfoblástica aguda*** sensibles a Aplidin presentaron una mayor expresión de genes de respuesta al daño del ADN. Los datos presentados respaldan el concepto de un perfil diferencial aplicable a las células de leucemia sensibles a Aplidin, y ofrecen un marco de trabajo para estudios de validación en ensayos de fase II. Este estudio se llevó a cabo con la colaboración del CNIO (España) y del VU University Medical Centre (Países Bajos).

Kahalalide F (KF)

En el estudio (realizado en colaboración con el VU University Medical Centre, Amsterdam) se llegó a la conclusión de que ErbB3 y Akt son altamente determinantes de la actividad citotóxica de KF *in vitro*. Estos resultados deben tenerse en cuenta en futuros ensayos de fase II de KF.

El Dr. José Jimeno, VP de Desarrollo Científico y Programas de Farmacogenómica de PharmaMar, señaló:



"Nuestro compromiso de fusionar el desarrollo clínico clásico con un programa de estudios farmacogenómicos racional y ético es un elemento clave en la estrategia de crecimiento de PharmaMar. Tenemos el firme convencimiento de que este enfoque llevará sin duda a un mejor uso contra el cáncer de nuestros fármacos de origen marino y, por consiguiente, a un beneficio para los pacientes mucho mayor."

###

Si desea más información, póngase en contacto con:

Lola Casals

David Yates & James Strong

PharmaMar

Financial Dynamics

Tel: + 34 91 846 6000

Tel: + 44 (0)20 7831 3113

* Polimorfismo: aparición de más de una forma de individuo en una sola especie con una población con intercrucamiento.

** Leucemia mieloblástica aguda: forma de **leucemia** caracterizada por la proliferación de **leucocitos** inmaduros (granulocitos) en el torrente sanguíneo. Afecta principalmente a adultos y lactantes menores de un año. Entre las **complicaciones** se incluyen las alteraciones hemorrágicas y la propensión a las **infecciones**.

*** Leucemia linfoblástica aguda: forma más frecuente de cáncer infantil. Afecta a los linfocitos, un tipo de leucocitos. Las células leucémicas se acumulan en la médula ósea, sustituyen a las células sanguíneas normales y se diseminan a otros órganos, entre ellos el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el sistema nervioso central, los riñones y las gónadas.

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 EMEA en 2001 y fármaco huérfano para el cáncer de ovario en 2003; Aplidin®, en ensayos de fase II, designado fármaco huérfano para la leucemia linfoblástica aguda por la EMEA en 2003 y por la FDA en 2004, y Kahalalide 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>.