

Sanofi-aventis y Oxford Biomedica anuncian resultados prometedores de ensayos fase II de Trovax® en el cáncer renal metastásico

Presentaciones realizadas durante el Congreso anual de la American Society of Clinical Oncology

París (Francia) y Oxford (Reino Unido), 2 de junio de 2008: Sanofi-aventis (Euronext: SAN y NYSE: SNY) y Oxford BioMedica (LES: OXB) anuncian hoy los prometedores resultados actualizados de los ensayos clínicos fase II de TroVax, en el tratamiento del cáncer renal metastásico (avanzado).

TroVax es la principal vacuna terapéutica anticancerosa de Oxford BioMedica, desarrollada en colaboración con sanofi-aventis, en el tratamiento del cáncer renal metastásico y otros tumores sólidos. Actualmente, se está realizando un estudio fase III, el estudio TRIST (*TroVax Renal Immunotherapy Survival Trial*), en el que participan pacientes afectados por un carcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico, cuya finalización está prevista para el primer semestre de 2009. Los ensayos fase III en el cáncer de colon comenzarán en 2008.

Los investigadores principales de los tres ensayos fase II sobre el cáncer renal metastásico presentaron sus respectivos resultados en el Congreso anual 2008 de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), celebrado en Chicago, Illinois (EEUU), del 31 de mayo al 1 de junio.

Oxford BioMedica ha finalizado cuatro ensayos clínicos fase II, en los que se ha administrado TroVax a 88 pacientes afectados por cáncer renal metastásico. Su objetivo era evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de TroVax, en monoterapia o en combinación con un tratamiento estándar. Las comunicaciones presentadas en el Congreso de la ASCO ofrecen análisis maduros de los resultados de tres de los cuatro ensayos fase II sobre TroVax, en el tratamiento del cáncer renal metastásico. En estos tres ensayos participaron 61 pacientes de centros de Estados Unidos y Reino Unido. Aunque los perfiles de los pacientes seleccionados para cada uno de estos estudios eran diferentes, en cuanto al tratamiento previo, tratamiento concomitante y tipo histológico de los tumores, todos los estudios demostraron que TroVax presentaba un buen perfil de seguridad e inducía una respuesta inmune, duradera y sólida, contra el antígeno tumoral 5T4 (55 de los 60 pacientes evaluables, es decir, el 92 %). En general, TroVax no produjo efectos secundarios graves. Los efectos secundarios más frecuentes consistieron en irritaciones transitorias, de grado leve, en el lugar de la inyección. Además, todos los estudios demostraron un prometedor beneficio clínico, comparado con los controles históricos.

Las presentaciones del Congreso fueron:

Ensayo fase II de TroVax e interleukina-2 de alta dosis, en el tratamiento del cáncer renal metastásico

El Dr. Howard L. Kaufman de la División de Oncología Quirúrgica de la Universidad de Columbia, en Nueva York (Nueva York, EEUU) presentó los resultados de un ensayo fase II de TroVax en el tratamiento de segunda línea (y, para una minoría de pacientes, en el tratamiento de primera línea)



sanofi aventis

La Salud es lo esencial

del cáncer renal metastásico, en combinación con dosis altas de interleukina-2. El título de su presentación fue: « Correlación entre las respuestas de los linfocitos T colaboradores y supresores y el resultado clínico de los pacientes afectados por un cáncer renal metastásico, tratados con la vacuna MVA-5T4 y altas dosis de interleukina-2 » (*Effector and regulatory T cell responses correlate with clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma patients treated with MVA-5T4 vaccine and high-dose interleukin-2; resumen n° 3.004*).

En el ensayo clínico participaron 25 pacientes afectados por cáncer renal metastásico. Los pacientes eran aptos para recibir 5 dosis de TroVax por vía intramuscular, cada 3 semanas, seguidas de ciclos de interleukina-2 (600.000 UI/kg). Los que presentaron una respuesta tumoral objetiva o una estabilización de la enfermedad recibieron más dosis de vacuna TroVax, cada 3 meses durante un año, siempre y cuando no presentaran signos de avance de la enfermedad. Las respuestas clínicas fueron evaluadas según los criterios RECIST.

No se observó ningún acontecimiento adverso grave, que pudiera atribuirse a TroVax. Aunque no se observó ninguna respuesta tumoral objetiva, en 3 de los pacientes afectados por un tumor anteriormente inoperable (12 %), se observó una remisión tras nefrectomía o resección de las metástasis residuales, después del tratamiento con TroVax e interleukina-2. Si se incluye a estos pacientes, en total fueron 12 los pacientes (48 %) que presentaron una estabilización de la enfermedad y una mejoría de la mediana de supervivencia global, comparado con los pacientes cuya enfermedad había progresado (mediana no alcanzada comparada con 28 meses, $p = 0,026$, distribución t de Student). Se retiró un paciente antes de la evaluación de las respuestas inmunes, pero 23 de los 24 pacientes restantes (96 %) desarrollaron anticuerpos anti-5T4 específicos; asimismo, 13 pacientes (54 %) presentaron una respuesta inmune anti-5T4 específica mediada por linfocitos T. Aunque los datos de supervivencia no son definitivos, los resultados preliminares permitieron establecer una relación entre la mejoría de la supervivencia global y la respuesta inmune específica anti-5T4 mediada por linfocitos T. La mediana de supervivencia libre de progresión de los 23 pacientes por protocolo (pacientes que consiguieron llegar al primer escáner) fué de 4,8 meses. La supervivencia global parece ser favorable, comparada con la de los pacientes tratados con altas dosis de interleukina-2 en monoterapia, en el centro donde se realizó el estudio.

Ensayo fase II de TroVax e interleukina-2 en dosis bajas, en el tratamiento del cáncer renal metastásico

El Dr. Robert J. Amato del Instituto de Investigación del Methodist Hospital de Houston (Texas, EEUU), presentó los resultados de un ensayo fase II de TroVax, en el tratamiento de segunda y tercera línea del cáncer renal, en combinación con dosis bajas de interleukina-2. El título de su presentación fue: « Vacunación de los pacientes afectados por un cáncer renal por MVA (poxvirus) que libera el antígeno tumoral 5T4 (TroVax) y administración de dosis bajas de interleukina-2: ensayo fase II » (*Vaccination of renal cell cancer patients with modified vaccinia ankara delivering the tumour antigen 5T4 (TroVax) and low-dose interleukin-2: A Phase II trial; resumen n°: 5.101*).

En el ensayo clínico participaron 25 pacientes afectados por cáncer renal metastásico, algunos de los cuales habían recibido tratamiento previo. La interleukina-2 se administró en ciclos de 8 semanas, mediante inyección subcutánea, en dosis comprendidas entre 125.000 y 250.000 UI/kg. Los pacientes recibieron 8 dosis de vacuna TroVax escalonadas en 48 semanas o hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. Las respuestas clínicas fueron evaluadas según los criterios RECIST.

No se observó ningún acontecimiento adverso grave, que pudiera atribuirse a TroVax. Dos pacientes presentaron una respuesta completa duradera, con una supervivencia libre de progresión > 24 meses, y otro paciente presentó una respuesta parcial, con una supervivencia libre de progresión > 13 meses. Otros seis pacientes presentaron una estabilización de la enfermedad, con una supervivencia libre de progresión comprendida entre 6 meses y > 24 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,4 meses. Todavía no se ha conseguido alcanzar la mediana de supervivencia global, pero se superan los 12,9 meses y 16 pacientes (64 %) permanecen aún con vida. En cuanto a las respuestas inmunes, 21 de los 25 pacientes (84 %) desarrollaron anticuerpos anti-5T4 específicos. Se observó una correlación estadísticamente significativa entre el volumen de producción de anticuerpos anti-5T4 específicos y la supervivencia libre de progresión ($p < 0,05$; test de *log rank*) y la supervivencia global ($p < 0,05$; test de *log rank*).

Ensayo fase II de TroVax e interferón alfa, en el tratamiento del cáncer renal metastásico

El Dr. Robert Hawkins del Hospital Christie de Manchester, en Reino Unido, presentó los resultados de un ensayo fase II de TroVax en el tratamiento de primera línea del cáncer renal metastásico, en combinación con interferón alfa. El título de su presentación fue: « Vacunación de pacientes afectados por un cáncer renal con TroVax [MVA (poxvirus) que libera el antígeno tumoral 5T4] y administración de interferón alfa: ensayo fase II » (*Vaccination of renal cell cancer patients with TroVax (modified vaccinia ankara delivering the tumour antigen 5T4) plus interferon-alpha: A Phase II trial; resumen n°: 3.053*).

En el ensayo clínico participaron 11 pacientes tratados en primera línea por un cáncer renal metastásico. Se les administró TroVax cada 2 - 3 semanas para las 4 primeras dosis de vacuna y, luego, cada 4 semanas, hasta el final del estudio (semana 42). Las respuestas clínicas fueron evaluadas según los criterios RECIST.

La administración concomitante de TroVax e interferón alfa fue bien tolerada, sin que se observara ningún acontecimiento adverso grave provocado por TroVax. Los 11 pacientes desarrollaron anticuerpos anti-5T4 específicos y, 5¹ de ellos (45 %), desarrollaron también una respuesta inmune anti-5T4 específica mediada por linfocitos T. No se observó ninguna respuesta tumoral objetiva, pero en 10 de los pacientes (91 %) se observó una estabilización de su enfermedad, con una duración comprendida entre 3,9 meses y > 16,8 meses. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 9,5 meses. No se consiguió alcanzar la mediana de supervivencia global y 9 pacientes (82 %) permanecían aún con vida, tras un seguimiento mínimo de 15,6 meses.

« Los resultados del estudio fase II obtenidos con TroVax son muy prometedores, tanto para nosotros, como para nuestro socio sanofi-aventis. Los análisis actualizados de los resultados de estos tres ensayos en el cáncer renal metastásico demuestran que tenemos razón, a la hora de pensar que la acción de TroVax sobre el sistema inmunológico le confiere un potencial clínico en esta indicación. Por otro lado, los estudios permitieron recopilar importantes datos sobre la seguridad e inmunogenicidad de TroVax, si se administra en combinación con dos tratamientos estándar del cáncer renal metastásico. Los próximos ensayos clínicos determinarán si TroVax puede desarrollar un papel importante en el tratamiento del cáncer renal metastásico y otros tumores sólidos, y si posee el potencial para responder a importantes necesidades no satisfechas. Estamos deseando conocer las conclusiones del estudio TRIST, que se está realizando actualmente. Los resultados de este ensayo fase III, en el tratamiento del cáncer renal metastásico se conocerán en el primer semestre de 2009 », declaró el Dr. Mike McDonald, Director Médico de Oxford BioMedica.

Los resúmenes de los estudios pueden consultarse en <http://www.asco.org>.

TroVax®

TroVax es la nueva vacuna terapéutica anticancerosa, desarrollada por Oxford BioMedica en colaboración con sanofi-aventis. Ha sido específicamente diseñada para estimular la respuesta inmune anticancerosa y cuenta con posibles aplicaciones en la mayoría de los tumores sólidos. TroVax está dirigida al antígeno tumoral 5T4, presente en una amplia gama de tumores sólidos. La presencia del gen 5T4 en el tumor sugiere un mal pronóstico. La vacuna consiste en un vector basado en el virus Ankara modificado (MVA), que contiene el gen 5T4 y estimula en el paciente una respuesta inmune, mediante la producción de anticuerpos dirigidos contra el 5T4. Esta respuesta inmune destruye las células tumorales portadoras del 5T4.

Cáncer renal (o carcinoma de células renales, CCR)

El cáncer renal o carcinoma de células renales (CCR) representa el 2 % de los nuevos casos de cáncer en el mundo, es decir, más de 150.000 personas son diagnosticadas anualmente. Su pronóstico es muy poco favorable y, si existe metástasis en otros órganos, cuando se diagnostica por primera vez, la supervivencia a 5 años es inferior al 5 %.

En Estados Unidos y Europa, la parte del cáncer renal en la mortalidad anual supera los 33.000 fallecimientos. Existen varios tipos de cáncer renal, pero el más frecuente es el carcinoma renal de células claras, que representa el 80 % de los casos. En el cáncer renal, las células cancerosas se desarrollan en la capa de los túbulos renales, donde finalmente forman un tumor.

1. Uno de los 5 pacientes que mostraron una respuesta inmune anti-5T4 específica mediada por linfocitos T no disponía de muestra al inicio, por lo que no fue posible determinar si se trataba de una respuesta nueva o pre-existente.

A propósito de sanofi-aventis

Sanofi-aventis, líder mundial de la industria farmacéutica, investiga, desarrolla y distribuye soluciones terapéuticas, para mejorar la vida de cada persona. Sanofi-aventis cotiza en las Bolsas de París (EURONEXT: SAN) y Nueva York (NYSE: SNY).

Declaraciones prospectivas

Este comunicado contiene declaraciones prospectivas (en el sentido de la "U.S. Private Securities Litigation Reform Act of 1995"). Estas declaraciones no constituyen hechos históricos. Estas declaraciones incluyen proyecciones relativas al desarrollo de productos y a su potencial, y estimaciones, así como las hipótesis en las que éstas se basan, declaraciones sobre proyectos, objetivos y expectativas referentes a acontecimientos, operaciones, productos y servicios o performances futuras. Estas declaraciones prospectivas pueden identificarse a veces con términos tales como "esperar", "anticipar", "creer", "tener la intención de", "planificar" o "estimar", así como otros términos similares. Aunque la Dirección de Sanofi-aventis estime que estas declaraciones prospectivas son razonables, se advierte a los inversores que estas declaraciones prospectivas están sometidas a numerosos riesgos e incertidumbres, difícilmente previsibles y generalmente fuera del control de Sanofi-aventis, que pueden implicar que los resultados y desarrollos obtenidos difieran significativamente de los expresados, inducidos o previstos en las informaciones y declaraciones prospectivas. Estos riesgos e incertidumbres comprenden, principalmente, las incertidumbres inherentes a investigación y desarrollo, los futuros datos clínicos y estudios, incluidos los posteriores a la comercialización, las decisiones de las autoridades reglamentarias, como la FDA y la EMEA, sobre si se autorizan o no y cuándo se autoriza un medicamento, mecanismo o aplicación biológica de un producto candidato, así como sus decisiones referentes al etiquetado y a otros factores que puedan afectar a la disponibilidad o al potencial comercial de estos productos candidatos, la falta de garantía en cuanto al hecho de sí, al ser autorizados, estos productos candidatos serán un éxito comercial, la autorización futura y el éxito comercial de alternativas terapéuticas, así como los desarrollados o identificados en los documentos públicos presentados por Sanofi-aventis ante la AMF y la SEC, incluidos los enumerados en las secciones "Risk Factors" y "Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements" del informe anual 2007, "Form 20-F" de Sanofi-aventis, ambos presentados ante la SEC. Sanofi-aventis no se compromete a actualizar las informaciones y declaraciones prospectivas bajo reserva de la reglamentación aplicable, en particular, los artículos 223-1 y siguientes del reglamento general de la Autoridad de Mercados Financieros.

A propósito de Oxford BioMedica

Oxford BioMedica (LSE: OXB) es una empresa biofarmacéutica, especializada en inmunoterapia anticancerosa y en terapias génicas. La empresa fue creada en 1995, por investigadores de la Universidad de Oxford, y cotiza en la Bolsa de Londres (*London Stock Exchange*).

Oxford BioMedica dispone de un área de tecnología genética, basada en sistemas virales altamente especializados. Oxford BioMedica cuenta también con su propia experiencia clínica, reglamentaria y de fabricación. Su principal producto candidato es TroVax[®], una vacuna terapéutica contra múltiples tumores sólidos, cuya licencia de desarrollo y comercialización a escala mundial fue cedida a sanofi-aventis. Actualmente, TroVax está en fase III de desarrollo clínico. Oxford BioMedica cuenta con otros tres productos en fase de desarrollo clínico, como ProSavin[®], un nuevo tratamiento basado en la terapia génica contra la enfermedad de Parkinson, que está siendo evaluado actualmente en un ensayo fase I/II. La empresa posee un portafolio de más de 80 grupos de patentes, uno de los mayores portafolios de patentes en este área y en ella trabajan unos 85 empleados. Sus principales socios son: sanofi-aventis, Wyeth, Sigma-Aldrich, MolMed y Virxsys. Algunas de las empresas que explotan sus tecnologías bajo licencia son: Biogen Idec, Merck & Co, GlaxoSmithKline y Pfizer.

Para más información, visitar la web www.oxfordbiomedica.co.uk