

*Hoy se presentan en el mayor congreso de oncología mundial (ASCO) los resultados finales del estudio clínico multicéntrico MIN-001-1203 con la molécula 2OHOA*

## **Los resultados del estudio clínico con la molécula 2OHOA, además de conseguir su objetivo de determinar la Dosis Máxima Tolerada y perfil de seguridad, han revelado actividad clínica anti-tumoral en pacientes con cáncer**

El estudio clínico de seguridad de fase I/IIa con la molécula 2OHOA en el que han participado 54 pacientes con tumores sólidos avanzados -la mitad de ellos con glioma (tumor cerebral) maligno- ha alcanzado su objetivo principal, con la identificación de la Dosis Máxima Tolerada (MTD), la confirmación de un excelente perfil de seguridad, incluso a dosis muy por encima del rango terapéutico esperado y la identificación de la dosis recomendada para el estudio fase 2 (RP2D). También se ha determinado una farmacocinética<sup>1</sup>(PK) favorable, sin interacciones relevantes por la administración de comida y apoyando la dosificación oral del 2OHOA. El análisis preliminar de biomarcadores confirma la actividad biológica<sup>2</sup> de 2OHOA en pacientes y se han identificado varios biomarcadores plasmáticos potenciales para su desarrollo y validación futuros. A pesar de que los pacientes que normalmente participan en este tipo de estudios de seguridad son pacientes pretratados con más de una línea de tratamiento oncológico para enfermedad diseminada<sup>3</sup>, se ha observado una actividad clínica muy prometedora del 2OHOA en varios pacientes con tumores sólidos recurrentes, la mayoría de ellos con glioma maligno.

**Palma de Mallorca, 5 de junio de 2017.-** Lipopharma, una compañía biofarmacéutica pionera que desarrolla una nueva generación de productos que modulan el metabolismo de los lípidos de membrana, anunció hoy que los resultados finales del estudio clínico MIN-001-1203 con 2OHOA en pacientes con tumores sólidos avanzados, incluido el glioma maligno, se han presentado en una sesión de pósteres dentro de la sección “Developmental Therapeutics and Translational Research” en la reunión de 2017 de la **American Society of Clinical Oncology (ASCO)** celebrada en Chicago. En este estudio han participado 5 centros de investigación clínica de referencia de España y Reino Unido.

El 2OHOA, administrado como una **suspensión oral** dos (BID) o tres (TID) veces al día, ha sido generalmente bien tolerado en monoterapia hasta 12g/día, mientras que los pacientes han tenido dificultades para ingerir el elevado volumen de líquido necesario para alcanzar los 16g/día (8g BID), experimentando efectos gastrointestinales frecuentes. En total los **54 pacientes** reclutados **han recibido tratamiento con 2OHOA** a diferentes niveles de dosis, observándose sólo una toxicidad limitante de la dosis (DLT) a 12g/d y 3 DLTs a 16g/d. La dosis de 12g/d es confirmada como la dosis tolerada dado que no se observaron DLTs en la segunda parte del estudio con esta dosis (fase de expansión).

No se han notificado **efectos adversos graves** u otras toxicidades relevantes asociados al producto en investigación en ninguno de los 54 pacientes tratados, aparte de los problemas de tolerabilidad experimentados en los niveles de dosis más altos (efectos gastrointestinales). Los efectos adversos relacionados con el tratamiento que se presentaron con una frecuencia mayor del 10% fueron efectos adversos de origen gastrointestinal (GI), incluyendo todos los los AE (leves- moderados y graves). Se informaron **el siguiente número de episodios durante el tratamiento: diarrea** (n = 53; 26% del total de AE), **vómitos** (n = 29; 14%) y **náuseas** (n = 26; 13%)

En el estudio se determinó el perfil de **farmacocinética (PK)** del 2OHOA, que se pudo cuantificar en todos los niveles de dosis, alcanzando la concentración máxima (C<sub>max</sub>) 1 hora después de la administración en ayunas. Cuando se administró junto con comida el 2OHOA mostró una biodisponibilidad comparable a la observada tras la administración en ayunas, aunque la administración junto con comida causó un retraso no clínicamente significativo en el tiempo necesario para alcanzar la C<sub>Max</sub>. En consecuencia el 2OHOA puede ser administrado con o sin alimentos. La vida media fue de entre 1,4 y 4,6 horas para dosis de hasta 8g/día, aumentando a más de 7h en las dosis más altas. La exposición sistémica del

<sup>1</sup> Biodisponibilidad y distribución del fármaco en plasma

<sup>2</sup> Modulación de biomarcadores a nivel molecular como consecuencia de la administración del fármaco experimental

<sup>3</sup> Enfermedad extendida a otros órganos o tejidos (metástasis)

2OHOA aumentó en proporción a la dosis después de la administración única y repetida dos veces al día (BID). En administración repetida BID, la exposición sistémica del 2OHOA aumentó entre 1 y 1,7 veces, comparando la primera dosis en el día 1 con la última dosis el día 21. Los datos de PK apoyan la administración oral de 2OHOA dos veces al día que se prevé utilizar en futuros estudios clínicos con este producto.

## Actividad anti-tumoral muy esperanzadora

Por otra parte, a pesar de que la tipología de pacientes que participa en este tipo de estudios iniciales de seguridad en oncología no está seleccionada para objetivos de eficacia clínica<sup>4</sup> y que incluyen pacientes con enfermedad metastásica o recaídos a los tratamientos estándar, de todos los tipos de tumores, en el primer estudio clínico con 2OHOA se ha registrado **actividad anti-cáncer muy esperanzadora en varios pacientes con tumores recurrentes, fuertemente pretratados**, incluyendo **5 casos de glioma de alto grado recurrente (rHGG)** y 3 casos con otros tumores sólidos avanzados (AST). Un paciente con glioblastoma recurrente (rGBM), la forma más agresiva y con peor pronóstico de tumor cerebral maligno, mantuvo una **respuesta parcial durante casi 3 años (93% de reducción de la lesión primaria)** y otros **4 pacientes con rHGG (3 rGBM)** mantuvieron la **enfermedad estable (SD)**, según el criterio RANO, durante **al menos 6 meses**. Otros 3 pacientes con otros tumores mostraron beneficio clínico según RECIST: 1 con **mesotelioma** (SD por 10 meses), 1 con **carcinoma de conducto biliar** (SD por 5 meses) y 1 con cáncer **colo-rectal** (SD por 3 meses)

El análisis preliminar de los datos de **biomarcadores** disponibles confirma la actividad biológica de 2OHOA en pacientes con cáncer. Por un lado, se observó una reducción de los **niveles de GFAP en plasma** de pacientes con rHGG después de 8 días de tratamiento en más del 80% de los pacientes analizados. La reducción media de los niveles de GFAP en el conjunto de pacientes fue del 20% (n=15). Por otro lado, el análisis inicial de los **perfiles de expresión de miRNA plasmático** en un subconjunto de 22 pacientes, muestra que al menos 3 miRNA se expresan de forma diferencial en respuesta al tratamiento con 2OHOA. El análisis de los genes involucrados en estos miRNA está en curso. Se espera que estos y otros potenciales biomarcadores plasmáticos que se están analizando en la actualidad se puedan desarrollar y validar en futuros estudios clínicos con 2OHOA, proporcionando un valioso apoyo para las estrategias de selección de pacientes y para el diseño de los estudios clínicos.

La actividad antitumoral preliminar del 2OHOA en pacientes con glioma de alto grado recurrentes y pre-tratados, incluyó una Respuesta Parcial sostenida durante algo más de 2 años y medio en un paciente con glioblastoma recurrente.

Sobre la base de estos resultados positivos, Lipopharma está ahora planificando estudios clínicos adicionales con el 2OHOA, incluyendo un estudio de Fase IIb para evaluar el beneficio clínico potencial de añadir 2OHOA al tratamiento de referencia (SoC) actual en pacientes con **glioblastoma** de nuevo diagnóstico dado que *“los resultados preliminares justifican la investigación adicional de este producto en un estudio fase 2”* según las conclusiones del estudio publicadas en el póster presentado por la Dra. A. Azaro, investigadora del Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO) -uno de los 5 centros de investigación que han participado en el estudio-, y primera firmante del póster que se ha presentado en ASCO.

Además, Lipopharma está preparando un **ensayo de Fase I en niños** con glioma maligno y otros cánceres avanzados en los **Estados Unidos**, con la colaboración de instituciones de investigación clínica punteras en Nueva Jersey y Boston.

### Contacto:

**Lipopharma**  
Ctra. Valldemossa, Km. 7,4. ParcBIT. Edif. 17. 2nd. C-8. E07121 – Palma de Mallorca. Spain.  
Tel. (+34) 971 439 886 :: Email: [info@lipopharma.com](mailto:info@lipopharma.com) :: [lipopharma.com](http://lipopharma.com)

<sup>4</sup> La principal medida de “eficacia clínica” en pacientes con cáncer es Supervivencia (“overall survival”), aunque también se utilizan otras medidas como tiempo de supervivencia sin progresión de la enfermedad (“progression free survival”) o ratio de respuesta (“overall rate of response”)

## INFORMACIÓN ADICIONAL

---

### Sobre el 2OHOA

El **2OHOA** es un derivado sintético del ácido oleico que, administrado oralmente, modula la actividad de un **enzima** (la **esfingomielina sintasa 1, SMS1**), que cataliza la conversión reversible de la fosfatidilcolina (PC), la fosfatidiletanolamina (PE) o la ceramida (Cer) en esfingomielina (SM) y diacilglicerol (DAG) entre otras, restableciendo los niveles normales y los ratios de los lípidos de membrana. Esta “normalización” modula la localización y actividad de importante proteínas periféricas de membrana, como es el caso de K-Ras, que se trasloca desde el dominio activo en la membrana celular al citosol, lo que conlleva la regulación de diversas **vías de señalización dependientes de Ras**, como la de las MAP Kinasas, la de Pi3K/AKT/mTOR, la de PKC/ciclinas CDK o la de Notch, todas ellas relacionadas con la proliferación celular y que están frecuentemente sobre-activadas en varios tipos de cáncer.

En numerosos estudios preclínicos en modelos celulares y animales, 2OHOA ha demostrado una elevada eficacia y ausencia de toxicidad aparente en distintos tipos de cáncer que muestran niveles basales bajos de **SMS1**. Los resultados disponibles, tanto internos como las referencias bibliográficas externas, indican que un porcentaje significativo (de entre el 30 y el 50% de los casos según el tipo de cáncer) de pacientes con tumores muy agresivos y sin soluciones terapéuticas satisfactorias en la actualidad (como los de cerebro, pulmón, páncreas, colon, próstata o leucemia) presentan alteraciones en la SMS.

En octubre de 2011, 2OHOA obtuvo la designación de “**Medicamento Huérfano**” en Europa por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del glioma (tumores cerebrales malignos). En el **estudio clínico MIN-001-1203** con 2OHOA, en el que se han tratado a 54 pacientes adultos con tumores sólidos avanzados, incluido el glioma maligno, se ha confirmado un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad del producto, así como una prometedora actividad clínica en ocho pacientes con tumores avanzados refractarios a las terapias de referencia, incluyendo cinco pacientes con glioma maligno.

### Sobre la TLM

La **Terapia Lipídica de Membrana (TLM)** es una innovadora plataforma tecnológica basada en un área de conocimiento científico en expansión en la biología celular actual que nos permite diseñar nuevas moléculas que regulan la **actividad de proteínas clave de transducción de señales asociadas a las membranas celulares**, a través de la modulación de la estructura y organización de los microdominios de lípidos de membranas involucrados en la señalización celular. Esta innovadora aproximación terapéutica supone un nuevo paradigma en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos y puede llevar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas con potencial para transformar los tratamientos de referencia en varias patologías muy importantes y con necesidades médicas críticas por cubrir, como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas, los desajustes metabólicos o los procesos inflamatorios. Los resultados de los primeros estudios clínicos con moléculas basadas en la TLM, como el caso del MIN-001-1203 con el 2OHOA en cáncer, suponen un primer paso importante en la validación clínica de esta nueva estrategia terapéutica.

### Sobre Lipopharma

Lipopharma es una empresa biofarmacéutica pionera que centra su actividad en el descubrimiento, diseño y desarrollo clínico de moléculas innovadoras sobre la base de una nueva estrategia terapéutica: la Terapia Lipídica de Membrana (TLM). Lipopharma Therapeutics inició sus actividades en 2006 con el objetivo de desarrollar las aplicaciones industriales de invenciones patentadas por la **Universidad de las Illes Balears (UIB)**

### Descargo de responsabilidades

*Excepto para el caso de información histórica, este comunicado de prensa puede contener afirmaciones o frases basadas en previsiones que reflejan las expectativas que tienen las compañías sobre eventos futuros. Estas previsiones llevan implícitas riesgos e incertidumbres que pueden venir causadas por una amplia variedad de motivos que incluyen, sin limitarse a, cambios en las condiciones del mercado, la finalización con éxito y en los plazos previstos de los ensayos clínicos, el establecimiento de alianzas corporativas, incertidumbres derivadas de los procesos de aprobación regulatoria, y otros riesgos financieros, técnicos o de mercado. Todas las previsiones incluidas en esta nota se quedan cubiertas en su totalidad por esta nota de descargo de responsabilidades y Lipopharma Therapeutics SL no asume ninguna responsabilidad de revisar o actualizar esta nota de prensa a los efectos de reflejar en la misma los eventos o circunstancias que se hayan producido a partir de la fecha de emisión de la misma.*