

SGN-35

SGN-35 es un anticuerpo monoclonal quimérico cAC10 dirigido a la proteína transmembrana CD30 de la familia del receptor TNF, que va conjugado a un potente fármaco antitubulina (monometil-auristatina E, MMAE) mediante un ligando (péptido valina-citrulina, vc), estable en plasma, formando el complejo cAC10-vc-MMAE. ^(1,2,3)

Actualmente, SGN-35 se encuentra en estudio para el tratamiento de cánceres hematológicos CD30+ como el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) ^(4,5) y ha recibido la designación de fármaco huérfano por la FDA y la EMEA para ambas patologías. Seattle Genetics y Millenium (The Takeda Oncology Company) presentarán los dossiers de registro en Estados Unidos y Europa para su comercialización en las indicaciones para las que existen datos de eficacia y seguridad.

SGN-35 es capaz de administrar, de manera selectiva, un potente agente citotóxico a células tumorales. Induce la muerte celular in Vitro en líneas celulares con valores de IC50 subnanomolares, y ha demostrado actividad antitumoral en xenoinjertos de los mismos tumores ⁽⁶⁾

II.- Necesidad de producto

El linfoma de Hodgkin se considera uno de los cánceres de mejor pronóstico, aunque el tratamiento de los pacientes refractarios o con recaída es todo un reto. Aproximadamente un 5-10% de los pacientes con LH son refractarios al tratamiento inicial y un 10-30% de los pacientes presentarán recaída tras conseguir la remisión completa inicial. El tratamiento estándar para este tipo de pacientes es la quimioterapia a altas dosis y el trasplante autólogo de células madre ⁽⁴⁾.

Los pacientes que presentan una progresión de la enfermedad tras el trasplante de células madre tienen mal pronóstico, estimándose en 1.300 muertes anuales en los EE.UU. Los fármacos citotóxicos como la vinorelbina y la gemcitabina han mostrado resultados en pacientes con LH polimedicados, incluso en aquellos que presentaron una recaída tras la administración de la quimioterapia a altas dosis. Sin embargo, la duración de la respuesta es corta y va asociada a una toxicidad hematológica significativa.

Además, hay que considerar que la edad media de los pacientes afectados ronda la mitad de la treintena, luego el impacto de su mortalidad y el número de años productivos perdidos es de suma importancia. Por tanto, las nuevas terapias deben estar basadas en un mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y sus vías de señalización ⁽⁷⁾.

El CD30, miembro de la superfamilia de receptores TNF (TNF-R), es un receptor transmembrana de glucoproteínas que se encuentra normalmente en la superficie de los linfocitos T activados, pero también ha sido detectado en varios tipos de células de origen hematológico. El antígeno CD30 no se expresa frecuentemente en las células normales, pero sí en las células de Reed Sternberg (RS) del linfoma de Hodgkin, y en el LACG y otros trastornos linfoproliferativos de los linfocitos T. Aunque la función del CD30 no ha sido claramente definida, se ha demostrado su implicación tanto en muerte como en proliferación celular ⁽⁸⁾. La utilidad del CD30 como un marcador diagnóstico para LH y LACG, su limitada expresión, y sus características como inductor de la apoptosis, han conducido a la investigación de este antígeno como diana en inmunoterapia.

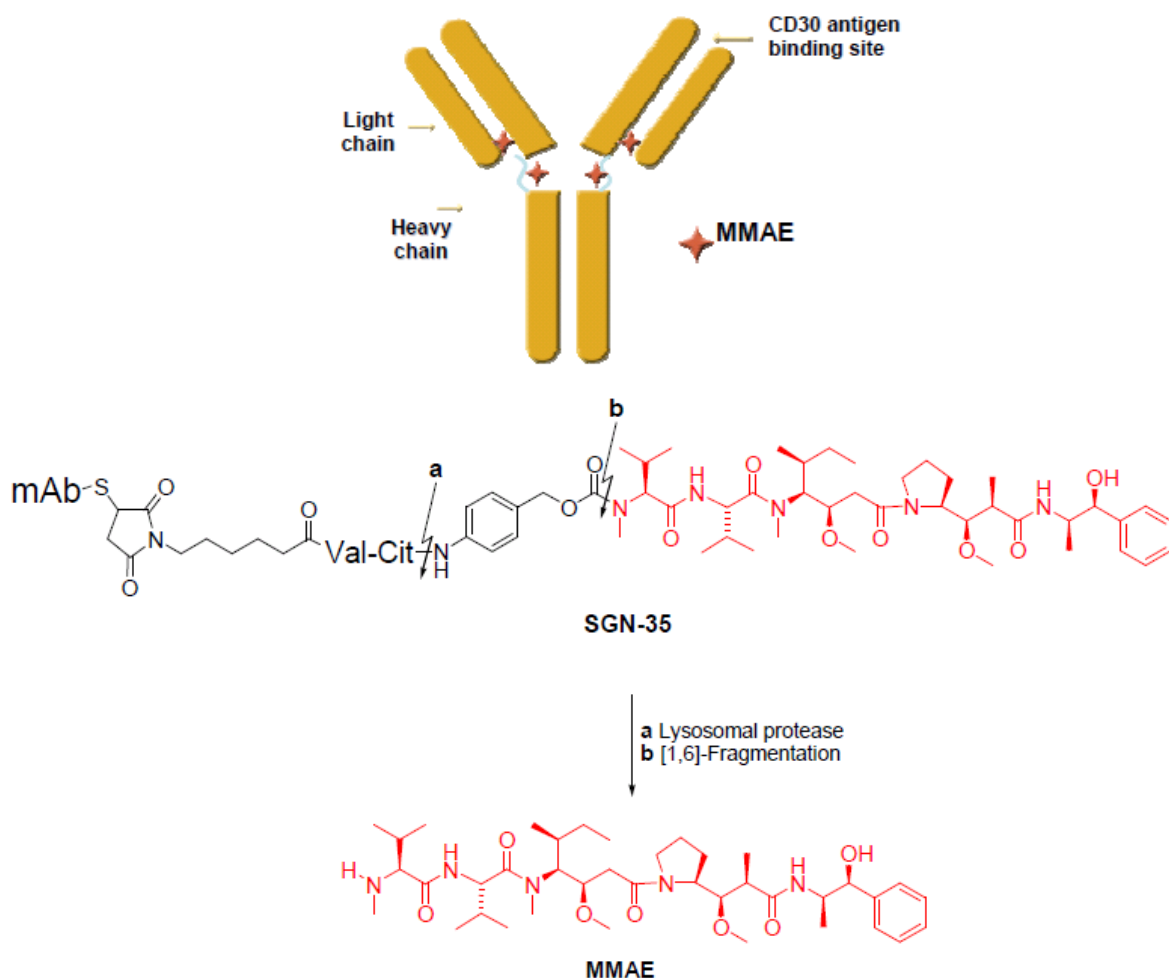
Y es que la inmunoterapia dirigida destaca como terapia potencial para los pacientes refractarios o en recaída. A pesar de obtener resultados poco alentadores con la primera generación de anticuerpos monoclonales anti-CD30, tras realizar varias modificaciones se ha podido mejorar la unión específica a las células tumorales y administrar un fármaco citotóxico con una toxicidad mínima mediante el uso de conjugados anticuerpo-fármaco ⁽⁹⁾

Entre las modificaciones realizadas en el campo de los conjugados anticuerpo-fármaco se encuentran la optimización de varios parámetros como la especificidad del anticuerpo monoclonal, la potencia del fármaco, la tecnología de ligamiento, la estequiometría y la localización de los fármacos conjugados ⁽¹⁰⁾.

III. Descripción y mecanismo de acción

SGN-35 es un anticuerpo monoclonal quimérico cAC10 dirigido a la proteína transmembrana CD30 de la familia del receptor TNF, que va conjugado a un potente fármaco antitubulina, monometil-auristatina E (MMAE) mediante un ligando (péptido valina-citulina, vc), estable en plasma, formando el complejo cAC10-vc-MMAE. ^(1,2,3)

Mediante la degradación del complejo cAC10-vc-MMAE a nivel de los lisosomas de las células tumorales CD30 positivas (CD30+) se libera el fármaco citotóxico antitubulina inalterado MMAE, responsable de la acción antitumoral ⁽⁴⁾.

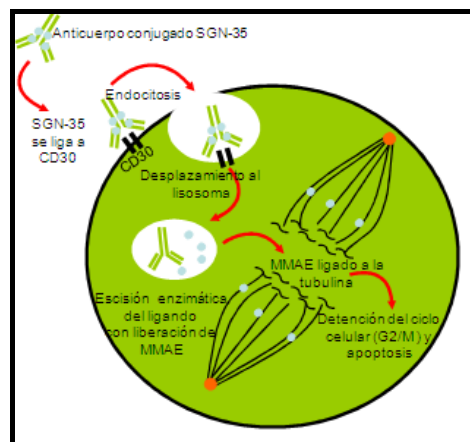


Adaptado de Okeley NM, et al. Clin Cancer Res; 16(3) February 1, 2010.

Actualmente, SGN-35 se encuentra en estudio para el tratamiento de cánceres hematológicos CD30+ como el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) ^(4,5) y ha recibido la designación de fármaco huérfano por la FDA y la EMEA para ambas patologías.

Estudios experimentales han puesto de manifiesto que la proteína transmembrana CD30 constituye un marcador diagnóstico primario para el LH y se encuentra altamente expresada en la superficie de las células del LACG y otros linfomas no-Hodgkin. Como ya ha sido comentado previamente, debido a que su expresión en altos niveles sólo ocurre en ciertos cánceres y está limitada en los tejidos sanos, se considera una buena diana terapéutica para las terapias dirigidas ⁽³⁾.

El mecanismo de acción de SGN-35 consiste en la unión a las proteínas transmembrana CD30, presentes en la superficie de las células tumorales, su internalización mediante endocitosis y la liberación de MMAE mediante degradación enzimática del ligando a nivel de los lisosomas. Una vez liberado MMAE (fármaco activo), se une a la tubulina, un componente necesario para la formación de los microtúbulos, con el resultado de la interrupción del ciclo celular (en la fase G2/M) y la consiguiente apoptosis ⁽¹¹⁾.



Adaptado de Ansell SM, et al. Expert Opin. Investig. Drugs (2011) 20 (1): 99-105.

Los datos preclínicos incluyen información que demuestra que la especificidad de SGN-35 da lugar a concentraciones de MMAE en los tumores que son más de 30 veces superiores a las de drogas sin especificidad. Más aun, la concentración de MMAE en el interior del tumor fue 1000 veces mayor que en sangre tras la administración de SGN35 ⁽³⁾. Estos datos preclínicos demuestran la efectividad de la liberación selectiva del agente citotóxico MMAE en células tumorales CD30-positivo por parte de SGN35

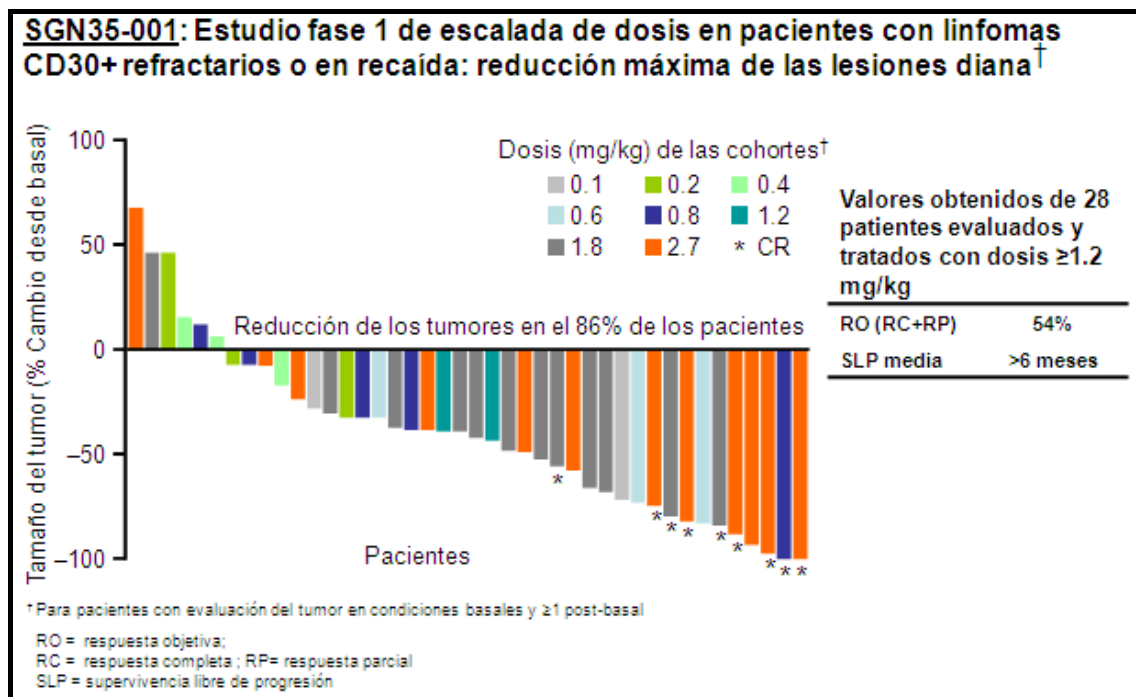
IV. Eficacia

Los dos estudios fase I realizados son los de Younes et al. publicado en 2010⁽¹²⁾ y el de Fanale de 2009⁽¹³⁾.

En un estudio fase I abierto y multicéntrico de escalada de dosis (0,1-3,6 mg/kg) ⁽¹²⁾ evaluaron la eficacia y seguridad de SGN-35 administrado cada 3 semanas en un régimen de 21 días a un grupo de 45 pacientes con cánceres hematológicos CD30+ refractarios o en recaída (LH (N=42), LACG (N=2) y 1 paciente con linfoma de células T angioinmunoblástico CD30+).

La edad media de los pacientes fue de 36 años (20-87) y la mayoría (93%) presentaba un estado funcional (PS) de 0/1 según el criterio ECOG (*Eastern Co-operative Oncology Group*). Habían recibido una media de 3 regímenes quimioterápicos previos (1-7) y el 73% había recibido un trasplante autólogo de células madre previamente. Aquellos pacientes que presentaban enfermedad estable o una mejoría tras la administración de 2 dosis podían continuar recibiendo el tratamiento con SGN-35.

- De los 42 pacientes evaluables, 36 (86%) presentaron reducciones en el tamaño de las lesiones.
- Se observaron respuestas objetivas en 17 pacientes, incluyendo 11 remisiones completas.
- De los 12 pacientes que recibieron una dosis de 1,8 mg/kg, 6 (50%) tuvieron una respuesta objetiva.
- La duración media de la respuesta fue de al menos 9,7 meses.



Adaptado de Younes A, et al. Poster presentado en el Congreso ASH 2008 San Francisco, CA, USA (abstract 1006)

Por tanto, SGN-35 indujo respuestas objetivas duraderas que dieron lugar a la regresión de los tumores en la mayoría de los pacientes con linfoma CD30+ recurrente o refractario⁽¹²⁾.

En otro estudio fase I⁽¹³⁾ se investigó la actividad antitumoral de SGN-35, en monoterapia y en combinación con gencitabina, y su tolerabilidad con mayor frecuencia de dosis, administrado semanalmente durante 3 semanas en ciclos de 28 días de tratamiento y dosis de 0,4-1,4 mg/kg (vía intravenosa en 30 minutos o 2 horas) en pacientes con patologías sanguíneas CD30 positivas, recurrentes o refractarias. Aquellos pacientes que presentaban enfermedad estable o una mejoría tras la administración de 2 dosis podían continuar recibiendo ciclos adicionales.

Reclutaron y trataron un total de 37 pacientes (31 LH, 5 LACG sistémico y 1 con linfoma periférico de células T). La edad media fue de 35 años (13-82) y la mayoría de los pacientes tenían un estado funcional (PS) de 0/1 según el criterio ECOG. Los pacientes habían recibido una media de 3 regímenes quimioterápicos previos (1-8), el 62% habían recibido un trasplante autólogo de células madre previamente y más del 50% (21 de 37) no respondió al último tratamiento. Al analizar la respuesta de los pacientes a todos los niveles observaron que la tasa de respuesta objetiva era del 46% (16/35) y el 29% de los pacientes (10/35) obtuvieron una remisión completa. La duración media de la respuesta en el momento de presentar los datos fue de al menos 16 semanas (rango 0,1+ a 34+) y 15 pacientes continuaron el tratamiento.

En conclusión, el tratamiento con SGN-35 en un régimen semanal indujo una alta tasa de respuestas objetivas en pacientes previamente tratados para LH y LACG ⁽¹³⁾

Este regimen de administración, sin embargo no apporto ventajas significativas respecto al esquema de aplicación de una dosis cada tres semana, por lo que finalmente se decidió utilizar el diseño de administración del estudio de Younes y colaboradores por su mejor perfil de seguridad y tolerabilidad para continuar los estudios fase II

SGN-35-0003: Motivados por los resultados alentadores obtenidos en fase I, Chen R, et al. ⁽²⁰¹⁰⁾ proyectaron un estudio pivotal fase II multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de SGN-35 en pacientes con LH recurrente o en recaída tras un trasplante autólogo de células madre previo. El objetivo principal fue evaluar el ratio de respuesta objetiva global (CR+PR) a través de un grupo de revisión independiente (IRF). Los objetivos secundarios incluyeron duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, seguridad y tolerabilidad ⁽¹⁴⁾.

Administraron SGN-35 por infusión intravenosa durante 30 minutos a una dosis de 1,8 mg/kg cada 3 semanas hasta alcanzar un máximo de 16 ciclos de tratamiento. Fijaron como objetivo primario la respuesta objetiva evaluada de forma independiente según el Criterio de Cheson 2007 ⁽¹⁴⁾.

Evaluaron un total de 102 pacientes con LH refractario o en recaída de 26 centros. La edad media fue de 31 años (15-77) y el 53% eran mujeres. Su estado funcional (PS) en condiciones basales era de 0 (41%) ó 1 (59%) según el criterio ECOG. Todos los pacientes habían recibido con anterioridad un trasplante autólogo de células madre y el número medio de regímenes quimioterápicos previos era de 3,5 (rango 1-13). Más del 70% de los pacientes presentaba una respuesta refractaria, definida como fallo en conseguir una remisión completa, o progresión a los 3 meses de recibir el tratamiento de primera línea. Además, el 39% de los pacientes fueron refractarios al trasplante autólogo de células madre más reciente ⁽¹⁴⁾.

Los resultados de este estudio serán presentados a la FDA y la EMEA con el fin de obtener la aprobación para el tratamiento de pacientes con LH refractario o en recaída ⁽⁴⁾.

- La duración media del tratamiento fue de 27 semanas (rango 3-54) y el número medio de ciclos fue de 9 (rango 1-16).
- Respuesta según el grupo de revision independiente (IRF):
 - Objetivo principal: Tasa de respuesta objetiva (ORR=CR+PR): 75%
 - Remisión completa (CR): 34%
 - Remisión parcial (PR): 40%
 - Enfermedad estable (SD): 22%
 - El 94% de los pacientes experimentaron reducción del tumor
 - Mediana de la duración de la respuesta (DoR): 29 semanas
- Supervivencia libre de progression (SLP): 25.1 semanas (por el IRF)
- Supervivencia global (OS): no se alcanzó; Estimada en 12-mo OS: 88%
- De los 35 pacientes que sufrían síntomas B en condiciones basales, 29 (83%) experimentaron una resolución de dichos síntomas en un tiempo medio de 3 semanas (rango <1-16 semanas) ⁽¹⁴⁾.

SGN-35-0004: También, a partir de los buenos resultados obtenidos en fase I, Shustov AR, et al. ⁽¹⁵⁾ llevaron a cabo un estudio fase II, multicéntrico, de un solo brazo, para evaluar la eficacia y seguridad de SGN-35 en monoterapia en pacientes con LACG sistémico refractario o en recaída. La dosis empleada fue de 1,8 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta completar 16 ciclos de tratamiento. La eficacia antitumoral se midió como la respuesta objetiva según el Criterio de Cheson 2007.

Se trataron un total de 58 pacientes, 43% eran mujeres y la edad media era de 52 años (rango 14-76), aunque en el análisis preliminar sólo se recogen los resultados de los primeros 30 pacientes. La mayoría de los pacientes presentaban un tumor ALK negativo (72%, n=21) y 4 pacientes (13%) presentaban afectación de la médula ósea en condiciones basales. El número medio de tratamientos quimioterápicos previos era de 2 (rango 1-6) y 8 pacientes (26%) habían recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas que resultó fallido. Diecinueve pacientes (62%) fueron refractarios al primer tratamiento y 16 pacientes (50%) fueron refractarios al último tratamiento

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- Respuesta [por el grupo de revision independiente (IRF)]:
 - Objetivo primario: Porcentaje de respuesta objetiva (ORR=CR+PR): 86%
 - Remisión completa (CR): 53%
 - Remisión parcial (PR): 33%
 - Enfermedad estable (SD): 3%
 - Mediana de la duración de la respuesta (DoR): Not reached
 - El 97% experimentó una reducción del tumor (n=57*)
 - En los pacientes con respuesta total o parcial hubo proporciones similares de tumores ALK- y ALK+
 - El tiempo medio en conseguir una respuesta objetiva fue de 6 semanas (rango 5-12) y la duración de las respuestas objetivas variaron de 4-36 semanas. Dieciocho pacientes mantenían la respuesta (en el momento de presentar los datos).
 - Los síntomas B que presentaban los pacientes en condiciones basales se resolvieron en el 82% de los pacientes
 - Tras conseguir una respuesta completa, 14 pacientes recibieron un trasplante de células madre autólogo o alogénico.
- Supervivencia libre de progresión (SLP) per IRF: No alcanzada
- Overall Survival (OS) per IRF: No alcanzada

*57 de 58 pacientes con valoración por TAC comparado con basal

En vista de los resultados preliminares, los investigadores concluyen que SGN-35 tiene potencial para el tratamiento del LACG sistémico ⁽¹⁵⁾.

Una serie de casos publicada por Bartlett N, et al. en el 2010 presenta un grupo de 7 pacientes con patologías hematológicas CD30+, muy pretratados y que eran refractarios o habían experimentado una recaída. Estos pacientes volvieron a ser tratados con SGN-35 en 3 estudios multicéntricos. En sus experiencias de repetición del tratamiento, los pacientes recibieron infusiones intravenosas de SGN-35 a dosis de 1 mg/kg cada semana o 1,8 mg/kg cada 3 semanas, dependiendo del estudio.

- Siete pacientes recibieron 8 repeticiones del tratamiento (LACG n=1, LH n=6).
- Rango de edad 28-39.
- El estado funcional (PS) según Criterio ECOG previo a la repetición del tratamiento con SGN-35 era de 0/1 (7) o de 2 (1).

- Desde la experiencia previa con SGN-35, el número de regímenes quimioterápicos fue de 0 (4) o de 1-3 (4) y 1 paciente recibió un trasplante autólogo de células madre.

En esta población de pacientes con muchos tratamientos previos, se observaron respuestas objetivas en 6 de los 8 retratamientos con SGN-35 y este resultado ha llevado a la realización de un estudio fase II de retratamiento (actualmente en curso) para pacientes que han mostrado una respuesta objetiva previa a SGN-35 ⁽¹⁾.

Retratamiento con SGN-35 en enfermedades hematológicas CD30+ : una serie de casos

| Patología | Edad | Qx ^a previa (n) | TACM previo (n) | Dosis mg/kg | DOT semanas | Respuesta | Tiempo hasta respuesta objetiva, semanas |
|--------------------|------|----------------------------|-----------------|--------------|------------------|-----------|--|
| LACGs ^b | 37 | 2 | 1 | 1.8, x3smn | 57 | RC | 6/54 ⁺ |
| LACGs ^b | 39 | 3 | 1 | 1.8, x3smn | 21 ^{##} | RC | 5/18 ^{##} |
| LH ^c | 33 | 7 | 0 | 1.8, x3smn | 23 | RP | 13/58 ⁺ |
| LH | 28 | 9 | 1 | 1.8, x3smn | 22 | RP | 9/9 |
| LH | 29 | 6 | 0 | 1.0, semanal | 20 | RP | 9/49 ⁺ |
| LH | 30 | 11 | 1 | 1.8, x3smn | 18 | RP | 9/11 |
| LH ^d | 39 | 5 | 1 | 1.8, x3smn | 18 ^{##} | RP | 15/<1 ^{##} |
| LH ^d | 38 | 3 | 1 | 1.0, semanal | 25 | ES | – |
| LH | 28 | 3 | 1 | 1.8, x3smn | 24 | ES | – |
| LH ^c | 35 | 8 | 0 | 1.8, x3smn | 12 ^{##} | ES | – |
| LH | 16 | 9 | 0 | 1.8, x3smn | 6 | P | – |

x3smn: cada 3 semanas; LH: linfoma de Hodgkin; LACGs: linfoma anaplásico de células grandes sistémico ALK positivo; Qx: quimioterapia; DOT: duración del tratamiento; [#]incluyendo tratamientos previos con SGN-35; ^{##}misimos pacientes retratados dos veces; ⁺duración de la respuesta evaluada a día 1; ^{*}duración mínima del tratamiento; [#]retratamiento activo.

Adaptado de Bartlett N, et al. Poster presentado en ASCO 2010 Chicago, IL, USA (Abstract #8062)

En la actualidad existen otros ensayos clínicos en marcha para aportar más datos sobre SGN-35:

AETHERA¹⁶

- Ensayo fase III aleatorizado para SGN-35, en pacientes con linfoma Hodgkin residual tras trasplante autólogo de células madre (ASCT).

- Brazos de tratamiento:

- SGN-35 más terapia paliativa (BSC)
- Placebo más BSC

El ensayo AETHERA está diseñado para apoyar la aprobación completa de SGN-35 en Europa y Estados Unidos.

Ensayo de retratamiento¹⁷

- Ensayo fase 2 con un solo brazo para SGN-35, en pacientes con tumores hematológicos CD30-positivos que han participado previamente en otro ensayo con SGN-35¹⁶
- Datos preliminares de este ensayo fase 2 fueron presentados en el ASCO 2010^{16,17} y han sido mencionados previamente
- En este análisis, se alcanzó respuesta objetiva en 7 de los 11 retratamientos¹⁷

Ensayo de combinación con ABVD¹⁶

- Ensayo fase 1 en primera línea en pacientes con linfoma Hodgkin sin tratamiento previo.
- Combinación de ABVD con dosis crecientes de SGN-35.

V. Seguridad

En el estudio fase I de Fanale M, et al. ⁽¹³⁾ las toxicidades dosis-limitantes incluyeron diarrea de G3, vómitos de G3 e hiperglucemia de G4. La dosis máxima tolerada se superó en 1,4 mg/kg y los acontecimientos adversos más comunes relacionados con el tratamiento fueron la neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, mareos y neutropenia, la mayoría de grado 1 ó 2. Por tanto, la dosis semanal de SGN-35 era generalmente bien tolerada en pacientes con HL y LACG altamente pretratados ⁽¹³⁾.

El estudio pivotal fase II más reciente de Chen R, et al. ⁽¹⁴⁾ evaluó tanto la eficacia, comentada en el apartado anterior, como la seguridad de SGN-35 en pacientes con LH refractario o recurrente. Los pacientes fueron tratados con la dosis máxima tolerada de 1,8 mg/kg. Los principales efectos adversos fueron:

- Efectos adversos relacionados con el tratamiento (cualquier relación) observados en >20% de los pacientes (cualquier grado)
 - Neuropatía sensorial periférica: 47%
 - Fatiga: 46%
 - Náusea: 42%
 - Infección del tracto respiratorio superior: 37%
 - Diarrea: 36%
 - Pirexia: 29%
 - Neutropenia: 22%
 - Vómitos: 22%
 - Tos: 21%
- Abandonos debidos a efectos adversos: 20%
- Efectos adversos de grado 3/4 (cualquier relación) observados en más del 5% de los pacientes:
 - Neutropenia: 14% (grado 3), 6% (grado 4)
 - Neuropatía sensorial periférica: 8% (grado 3), 0% (grado 4)
 - Trombocitopenia: 6% (grado 3), 2% (grado 4)
 - Anemia: 5% (grado 3), 1% (grado 4)
- Pacientes con algún efecto adverso de grado ≥ 3 : 55%
- No hubo muertes en los 30 días siguientes a la última dosis

Uno de los acontecimientos adversos más frecuentemente reportados fue la neuropatía periférica, siendo más frecuente la neuropatía sensitiva periférica que la motora (sensorial periférica: 39% -grado 1/ 2-, 8% -grado 3/ 4-; motora periférica: 11% -grado 1/ 2-, 1% -grado 3/ 4-). El 55% de los pacientes experimentaron una neuropatía periférica. No se observaron efectos adversos de grado 4. La mediana del tiempo para la aparición de neuropatía periférica de grado 2 fue de 27´3 semanas. La mediana para la mejoría o desaparición fue de 6´9 semanas. Se produjo mejoría o desaparición de los efectos en el 68% de los pacientes¹⁴.

SGN-35 se asoció con acontecimientos adversos manejables, y según la evaluación de los investigadores, ha mostrado una actividad alentadora en pacientes con LH refractario o recurrente altamente pretratados ⁽¹⁴⁾.

Del mismo modo Shustov AR, et al. ⁽¹⁵⁾ realizaron un estudio en pacientes con LACG refractario o recurrente. En este, los autores asociaron el tratamiento de SGN-35 con acontecimientos adversos manejables, siendo los más comunes en el estudio los siguientes:⁽¹⁵⁾

- Efectos adversos relacionados con el tratamiento (cualquier relación) observados en >20% de los pacientes (cualquier grado)
 - Neuropatía sensorial periférica: 38%
 - Náusea: 38%
 - Fatiga: 34%
 - Pirexia: 33%
 - Diarrea: 29%
 - Neutropenia: 21%
 - Rash cutáneo: 21%
- Efectos adversos de grado 3/4 (cualquier relación) observados en más del 5% de los pacientes:
 - Neutropenia: 12% (grado 3), 9% (grado 4)
 - Neuropatía sensorial periférica: 10% (grado 3), 0% (grado 4)
 - Trombocitopenia: 9% (grado 3), 5% (grado 4)
 - Anemia: 7% (grado 3), 0% (grado 4)
- Pacientes con algún efecto adverso de grado \geq 3: 60%
- No hubo muertes relacionadas con el tratamiento

En este estudio, la neuropatía sensorial periférica fue más frecuente que la neuropatía motora periférica:

- Sensorial periférica: 28% (grado 1/ 2), 10% (grado 3/ 4)
- Parestesia: 5% (grado 1/ 2), 0% (grado 3/ 4)
- Motora periférica: 2% (grado 1/ 2), 3% (grado 3/ 4)

El 48% de los pacientes experimentaron una neuropatía periférica. No se observaron eventos adversos de grado 4. La mediana del tiempo para la aparición de neuropatía periférica de grado 2 fue de 16´9 semanas. La mediana para la mejoría o desaparición fue de 5´4 semanas. Se produjo mejoría o desaparición de los efectos en el 50% de los pacientes¹⁵.

VI. Conclusiones

Los pacientes con linfomas CD30+, particularmente aquellos con LH o LACG que progresan tras los tratamientos quimioterápicos estándar, tienen un mal pronóstico y suponen un reto a la hora de tratarlos con éxito.

Aunque la aplicación de tratamientos quimioterápicos adicionales podría ser beneficiosa, las respuestas a estos suelen ser modestas y transitorias. Nuevos agentes para el tratamiento de estas patologías, con un buen perfil de tolerabilidad y efectividad son, por tanto, incorporaciones bienvenidas al arsenal terapéutico.

SGN-35, en los diferentes ensayos realizados, ha demostrado beneficios prometedores en la mayoría de los pacientes tratados, siendo generalmente bien tolerado, incluso en pacientes que han sido tratados de manera intensiva previamente o que presentan recaída tras trasplante autólogo. En base a los resultados del ensayo pivotal en pacientes con LH en recaída, es de esperar que SGN-35 reciba la aprobación para esta indicación⁽⁴⁾.

VII. Bibliografía

1. Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8062)

Objective responses with SGN-35 (SGN-35) retreatment in CD30-positive hematologic malignancies: A case series.

N. Bartlett, L. E. Grove, D. A. Kennedy, E. L. Sievers, A. Forero-Torres.

2. Bioconjug Chem. 2008 Oct;19(10):1960-3. Epub 2008 Sep 20.

Novel peptide linkers for highly potent antibody-auristatin conjugate.

Doronina SO, Bovee TD, Meyer DW, Miyamoto JB, Anderson ME, Morris-Tilden CA, Senter PD.

3. Blood. 2003 Aug 15;102(4):1458-65. Epub 2003 Apr 24.

cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity.

Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, Rejniak SX, Gordon KA, DeBlanc R, Toki BE, Law CL, Doronina SO, Siegall CB, Senter PD, Wahl AF.

4. Expert Opin Investig Drugs. 2011 Jan;20(1):99-105.

SGN-35: delivering an antimitotic drug to activated lymphoma cells.

Ansell SM.

5. Curr Opin Chem Biol. 2009 Jun;13(3):235-44. Epub 2009 May 4.

Potent antibody drug conjugates for cancer therapy.

Senter PD.

6. Annals of Oncology, 16: 134-134 330 Suppl. 5 JUN 2005

The anti-CD30 antibody-drug conjugate SGN-35 is a potent therapy for the treatment of CD30+malignancies

Barton, J; Hamblett, K; Cerveny, C; Andreyka, J; Kissler, K; Stone, I; Sun, M; Senter, P; Wahl, A; Francisco, J; Ihle, N

7. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:507-19.

Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma.

Younes A.

8. Cancer Res 2002;62:3736-42

The anti-CD30 mAb SGN-30 promotes growth arrest and DNA fragmentation in vitro and affects antitumor activity in models of Hodgkin's disease.

Wahl AF, Klussman K, Thompson JD, et al.

9. Curr Hematol Malig Rep. 2010 Jul;5(3):140-7.

Anti-CD30 Antibodies for Hodgkin lymphoma

Foyil KV, Bartlett NL

10. Curr Opin Chem Biol. 2010 Aug;14(4):529-37. Epub 2010 Jul 17.

Antibody-drug conjugates: targeted drug delivery for cancer.

Alley SC, Okeley NM, Senter PD.

11. Haematologica-The Hematology Journal, 92: 64-64 Suppl. 5 NOV 2007

A novel antibody-drug conjugate, SGN-35 (anti-CD30-auristatin), induces objective responses in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: preliminary results of a phase I tolerability study

Younes, A (Younes, A.); Forero-Torres, A (Forero-Torres, A.); Bartlett, N (Bartlett, N.); Leonard, JP (Leonard, J. P.); Rege, B (Rege, B.); Kennedy, DA (Kennedy, D. A.); Lorenz, J (Lorenz, J.); Sievers, EL (Sievers, E. L.)

12. N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1812-21.

SGN-35 (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A.

13. Blood, 114 (22): 1068-1069 Nov 20 2009

The Antibody-Drug Conjugate SGN-35 (SGN-35) Induced Multiple Objective Responses in Patients with Relapsed or Refractory CD30-Positive Lymphomas in a Phase 1 Weekly Dosing Study.

Fanale, M (Fanale, Michelle); Bartlett, NL (Bartlett, Nancy L.); Forero-Torres, A (Forero-Torres, Andres); Rosenblatt, J (Rosenblatt, Joseph); Horning, SJ (Horning, Sandra J.); Franklin, AR (Franklin, Anna R.); Lynch, CM (Lynch, Carmel M.); Sievers, EL (Sievers, Eric L.); Kennedy, DA (Kennedy, Dana A.)

14.ASH 2010. Paper 283

Results of a Pivotal Phase 2 Study of SGN-35 (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma

Robert Chen, Ajay K. Gopal, Scott E. Smith, Stephen M. Ansell, Joseph D. Rosenblatt, Richard Klasa, Joseph M. Connors, Andreas Engert, Emily K. Larsen, Dana A. Kennedy, Eric L. Sievers, and Anas Younes,

15.ASH 2010. Paper 961

Complete Remissions with SGN-35 (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma

Andrei R. Shustov, Ranjana Advani, Pauline Brice, Nancy L. Bartlett, Joseph D. Rosenblatt, Tim Illidge, Jeffrey Matous, Radhakrishnan Ramchandren, Michelle A. Fanale, Joseph M. Connors, Yin Yang, Eric L. Sievers, Dana A. Kennedy and Barbara Pro

16.- <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=SGN-35> last accessed 07th February 2011

17.- Poster presentation at ISHL 2010, Cologne, Germany (Abstract #113)
Bartlett NL, et al.