

an integrated
strategy
to cure cancer



NGR-hTNF

Un biofarmaco mirato ai vasi tumorali per la cura del cancro

PROFILO DEL PRODOTTO

NGR-hTNF è un agente mirato ai vasi tumorali (*vascular targeting agent*, VTA) per il trattamento dei tumori solidi. Si tratta di un biofarmaco innovativo, che ha la proprietà di colpire soltanto i vasi sanguigni che alimentano il tumore ed è per questo caratterizzato da una bassissima tossicità.

CONCETTO

NGR-hTNF ha una modalità d'azione unica, ed è primo nella classe dei coniugati peptide-citochina in grado di colpire selettivamente i vasi tumorali. È una proteina di fusione, ottenuta dalla combinazione del peptide NGR, in grado di legarsi ai vasi tumorali, con la citochina umana *Tumour Necrosis Factor* (TNF). Il peptide NGR riconosce e lega una particolare forma del recettore CD13, espressa solamente dai vasi sanguigni che alimentano il tumore. NGR-hTNF attacca in modo specifico e selettivo le cellule endoteliali dei vasi tumorali attraverso il legame ai recettori sia del peptide NGR (CD13), sia del TNF; questo legame attiva, all'interno delle cellule endoteliali, una serie di segnali che portano alla morte delle cellule stesse, causando un'alterazione della funzionalità dei vasi che alimentano il tumore e, di conseguenza, arrestandone la crescita.

Grazie all'azione specifica e selettiva sui vasi tumorali, NGR-hTNF può essere somministrato a dosi molto basse, riducendo drasticamente la tossicità per il paziente: infatti, negli studi clinici completati e in quelli in corso, non è stata rilevata nessuna tossicità cumulativa nell'utilizzo di questo biofarmaco, che quindi potrebbe essere utilizzato anche per cicli di trattamento molto lunghi. NGR-hTNF agisce indipendentemente dal tipo di tumore, ha un basso rischio di induzione di farmacoresistenza; ha perciò un forte potenziale terapeutico per la cura della maggior parte dei tumori solidi.

I processi di produzione e formulazione del farmaco fanno parte del *know-how* industriale di MolMed: l'industrializzazione del processo di produzione è oggetto di un accordo con Avecia Biologics, azienda leader nella produzione di farmaci biologici secondo le cGMP ("buone norme di fabbricazione" correnti) per i medicinali ad uso umano.

PRODOTTO

Biofarmaco mirato ai vasi tumorali

CONCETTO

Proteina di fusione composta da un peptide (NGR) mirato ai vasi tumorali, e dalla citochina antitumorale hTNF

INDICAZIONE

Tumori solidi: le indicazioni attualmente sviluppate includono carcinoma del colon-retto, del fegato, del polmone, dell'ovaio, ed il mesotelioma

SVILUPPO CLINICO

- 1 studio registrativo di Fase III, randomizzato, nel mesotelioma
- 2 studi di Fase II come monoterapia in corso nel carcinoma del colon-retto e del fegato
- 4 studi di Fase II in combinazione con chemioterapia in corso: con doxorubicina nel carcinoma polmonare a piccole cellule e nel carcinoma dell'ovaio, con Xelox nel carcinoma del colon-retto, con regimi a base di cisplatino nel carcinoma polmonare non microcitico
- 1 studio di Fase I come monoterapia ad alte dosi in corso

MEDICINALE ORFANO

NGR-hTNF è stato designato Medicinale Orfano in UE e negli USA per il trattamento del mesotelioma pleurico maligno (2008) e per il trattamento del cancro del fegato (2009)

SVILUPPO CLINICO

Lo sviluppo clinico di NGR-hTNF prevede due diversi programmi, uno volto a valutarne l'impiego come monoterapia, e l'altro finalizzato ad esplorare combinazioni di NGR-hTNF con diversi agenti chemioterapici.

Monoterapia - Studi di Fase I

- Due studi di NGR-hTNF in Fase I come monoterapia (EORTC16041 e NGR002) sono stati condotti e completati su pazienti affetti da diversi tipi di tumori solidi in stadio avanzato, al fine di valutare il profilo di sicurezza e dell'attività antitumorale preliminare nell'intervallo delle basse dosi. I Risultati sono stati presentati al convegno annuale della Società Americana di Oncologia Clinica (ASCO) nel 2007¹ e nel 2008² e pubblicati sulle riviste *Clinical Cancer Research*³ ed *European Journal of Cancer*⁴
- Uno studio di Fase I in cui NGR-hTNF è esplorato ad alte dosi (NGR013) è in corso.

Monoterapia - Studi di Fase II

Sono in corso due studi di Fase II come monoterapia per la cura di due tipi di tumore: il carcinoma del colon-retto (NGR006) e il carcinoma del fegato (NGR008). Lo studio di Fase II sul mesotelioma pleurico maligno (NGR010) è completato e i risultati ottenuti hanno permesso il passaggio alla fase di sviluppo successiva. I dati ottenuti durante questi studi sono promettenti: NGR-hTNF mostra una buona attività clinica, poiché la sopravvivenza dei pazienti risulta essere superiore a quella ottenuta con la migliore terapia di supporto, e poiché la malattia viene controllata molto più a lungo:

- I risultati dello studio NGR006 sono stati presentati ad ASCO⁵ e alla Società Europea di Oncologia Medica (ESMO)⁶ nel 2009
- I risultati dello studio NGR008 sono stati presentati ad ASCO⁷ e ad ESMO⁸ nel 2009
- I risultati dello studio NGR010 sono stati presentati ad ASCO⁹ e ad ESMO¹⁰ nel 2009 e pubblicati sulla rivista *Journal of Clinical Oncology*¹¹

Monoterapia - Studi di Fase III

Uno studio registrativo di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, per il trattamento del mesotelioma pleurico maligno (NGR015) ha iniziato l'arruolamento dei pazienti ad aprile 2010.

Combinazione - Studi di Fase I

- Uno studio in combinazione con doxorubicina (NGR003) è stato completato nel 2007. I risultati sono stati presentati ad ASCO 2007¹² e pubblicati sulla rivista *British Journal of Cancer*¹³
- Uno studio in combinazione con cisplatino (NGR004) ha completato il reclutamento di pazienti; i risultati sono stati presentati ad ASCO¹⁴ e ad ESMO¹⁵ nel 2009

Combinazione - Studi di Fase II

Quattro studi di Fase II in combinazione sono in corso per lo sviluppo di NGR-hTNF:

- La combinazione con doxorubicina viene sperimentata per il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule (NGR007), e per il carcinoma dell'ovaio (NGR012)
- La combinazione con Xelox è in sviluppo per il trattamento del carcinoma del colon-retto (NGR005). I primi risultati di questo studio sono stati presentati ad ESMO¹⁶ 2009
- La combinazione con uno di due regimi standard a base di cisplatino è sperimentata nel carcinoma polmonare non microcitico (NGR014)

DESIGNAZIONE DI MEDICINALE ORFANO

NGR-hTNF è stato designato Medicinale Orfano nell'Unione Europea e negli Stati Uniti

- per il trattamento del mesotelioma pleurico maligno (2008)
- per il trattamento del cancro del fegato (2009)

REFERENZE

¹ *Journal of Clinical Oncology* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 3521)

² *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 3540

³ *Clinical Cancer Research*. 2010 Feb 15;16(4):1315-23

⁴ *European Journal of Cancer* 2010 Jan;46(1):198-206

⁵ *Journal of Clinical Oncology* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4088)

⁶ *European Journal of Cancer Supplements*, Volume 7, September 2009, 340

⁷ *Journal of Clinical Oncology* 27, 2009 (suppl; abstr e15500)

⁸ *European Journal of Cancer Supplements*, Volume 7, September 2009, 395

⁹ *Journal of Clinical Oncology* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 7582)

¹⁰ *European Journal of Cancer Supplements*, Volume 7, September 2009, 508

¹¹ *Journal of Clinical Oncology*. Epub ahead of print

¹² *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 14056

¹³ Gregorc V., et al. (2009), *British Journal of Cancer* (2009) 101, 219-224

¹⁴ *Journal of Clinical Oncology* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 3570)

¹⁵ *European Journal of Cancer Supplements*, Volume 7, September 2009, 128

¹⁶ *European Journal of Cancer Supplements*, Volume 7, September 2009, 341

MolMed SpA

Elena Lungagnani, Responsabile Comunicazione
via Olgettina 58
20132 Milano

telefono: +39 02 212.77.207

fax: +39 02 212.77.325

e-mail: media.relations@molmed.com

www.molmed.com

Aprile 2010