



an integrated  
strategy  
to cure cancer



MolMed S.p.A., Italia  
Protocollo: TK007 P.1.  
Lotto: 05362 Cod. Paz.:TK31  
Conservare a : N<sub>2</sub>  
Data di Produzione: 17 nov 2005  
N° cellule: 600 x 10<sup>6</sup>  
Via di somministrazione: i.v.  
**PER USO CLINICO**

## PRODOTTO

Terapia cellulare che consente il trapianto di cellule staminali dal midollo osseo di donatori parzialmente compatibili, senza deplezione di linfociti T o immunosoppressione.

TK è designato Medicinale Orfano in Europa e negli USA

## CONCETTO

Linfociti T del donatore geneticamente modificati per conservare i loro effetti immuno-protettivi ed anti-leucemici, mantenendo il controllo della GvHD

## INDICAZIONI

Leucemie acute ad alto rischio (AML e ALL)

In prospettiva, possibile impiego per altre neoplasie ematologiche

## SVILUPPO CLINICO

- Fase III in Italia
- Fase I in Giappone (dal partner Takara Bio Inc.)

## MERCATO

TK rende sicuro ed efficace il trapianto di midollo per tutti i pazienti che non hanno un donatore pienamente compatibile (50% dei candidati)

## COLLABORAZIONI

Accordo di co-sviluppo e licenza con Takara Bio Inc. (Giappone) per i mercati asiatici

# TK

## Terapia cellulare che apre a tutti i pazienti le porte del trapianto di midollo osseo

### PROFILO DEL PRODOTTO

TK è una terapia cellulare che rende praticabile in maniera sicura ed efficace il trapianto di cellule staminali emopoietiche anche da donatori di midollo osseo parzialmente compatibili (aplo-trapianto), per la cura di neoplasie ematologiche e, in particolare, di leucemie acute ad alto rischio. In seguito all'aplo-trapianto, TK promuove la ricostituzione precoce e duratura del sistema immunitario, riducendo drasticamente la mortalità legata alla procedura del trapianto, e permette di mantenerne l'attività anti-leucemica, prevenendo così le ricadute; nel complesso, consente di aumentare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Il prodotto medicinale finale ad uso clinico - costituito da cellule paziente-specifiche - viene fabbricato da MolMed tramite un processo standard e riproducibile in un impianto GMP dedicato.

### CONTESTO

Il miglior trattamento attualmente disponibile per leucemie è il trapianto di cellule staminali emopoietiche, derivate dal midollo osseo di donatori sani; tuttavia, vi sono donatori pienamente compatibili solo per il 50% dei pazienti, mentre il ricorso a donatori parzialmente compatibili presenta alcuni gravi limiti - primo tra tutti l'alto rischio di malattia del trapianto verso l'ospite, detta GvHD, un'aggressione sistemica da parte dei linfociti T del donatore contro gli organi e i tessuti normali del paziente che riceve il trapianto.

Il metodo standard per prevenire la GvHD è la totale o parziale deplezione dei linfociti T del donatore e la somministrazione di farmaci immunosoppressori prima e dopo il trapianto. Tuttavia, i linfociti T del donatore sono molto importanti per promuovere l'attecchimento del trapianto e per favorire la ricostituzione immunitaria del paziente, quindi per prevenire le infezioni fornendo una protezione sostitutiva. Inoltre, i linfociti T del donatore contribuiscono significativamente all'attività anti-leucemica diretta del trapianto.

### CONCETTO

TK rappresenta una strategia terapeutica per superare i limiti dell'aplo-trapianto, poiché permette di beneficiare delle proprietà terapeutiche dei linfociti T del donatore, mantenendo sotto controllo la GvHD.

TK si basa sull'ingegneria genetica dei linfociti T del donatore in modo che esprimendo un gene (HSV-TK) che rende queste cellule sensibili al farmaco antivirale ganciclovir: ciò consente di eliminare selettivamente solo i linfociti T coinvolti nella GvHD, mediante la somministrazione del farmaco.

## TK - Terapia cellulare che apre a tutti i pazienti le porte del trapianto di midollo osseo

I principali vantaggi della terapia TK sono:

- Fattibilità dell'aplo-trapianto per tutti i potenziali candidati alla cura
- Riduzione consistente della mortalità correlata al trapianto e promozione dell'attecchimento delle cellule staminali
- Mantenimento dell'attività anti-leucemica del trapianto
- Aumento della sopravvivenza e miglioramento della qualità della vita del paziente

### SVILUPPO CLINICO

#### Studio di Fase III - TK008

Uno studio di Fase III randomizzato, per pazienti adulti affetti da leucemie ad alto rischio e sottoposti ad aplo-trapianto, è iniziato in Italia nella primavera 2008, e verrà esteso ad altri centri clinici europei entro la prima metà del 2010. Questo studio è propedeutico alla registrazione della terapia TK, che potrebbe diventare una delle primissime terapie cellulari che impiegano cellule geneticamente modificate a raggiungere l'immissione in commercio.

L'approvazione della Fase III è stata supportata dagli ottimi risultati dello studio di Fase I/II di TK (TK007). Un importante riconoscimento del valore scientifico e medico dell'approccio terapeutico di TK da parte della comunità scientifica internazionale è giunto dalla pubblicazione di un articolo sui risultati dello studio TK007 sulla prestigiosa rivista medica *The Lancet Oncology* (*Lancet Oncol.* 2009 May;10(5):489-500).

I riferimenti delle pubblicazioni e gli *abstracts* (in inglese) su diversi aspetti scientifici e clinici di TK (in inglese) sono consultabili alla pagina dedicata del sito Web di MolMed: [http://www.molmed.com/ita/pipeline\\_publications.asp](http://www.molmed.com/ita/pipeline_publications.asp)

#### Studio di Fase I in Giappone (gestito dal partner Takara Bio Inc.)

Il partner strategico di MolMed per il mercato asiatico, Takara Bio Inc., ha iniziato lo sviluppo clinico di TK in Giappone, con due studi di Fase I condotti presso il National Cancer Centre a Tokyo su pazienti affetti da recidiva di leucemia che ricevono un trapianto da donatori pienamente compatibili (allo-trapianto) oppure da donatori parzialmente compatibili (aplo-trapianto).

### MERCATO

Al momento, TK è l'unica terapia sperimentale che mira a rendere sicuri ed efficaci gli aplo-trapianti in pazienti adulti, senza dover ricorrere ad immuno-soppressione o immuno-deplezione, e permettendo quindi di beneficiare dell'azione immuno-protettiva ed anti-leucemica fornita dai linfociti T del donatore. TK di fatto permetterebbe di aprire la porta del trapianto di midollo osseo a tutti i pazienti.

Nel mondo occidentale (Europa e Nord America), l'incidenza delle leucemie ad alto rischio è di 40.000 casi l'anno. Di questi, il 50% (i.e. 20.000 ogni anno) potrebbe fruire di un pronto trapianto di cellule staminali emopoietiche grazie ad un aplo-trapianto sicuro ed efficace da un donatore familiare, reso praticabile da TK.

### DESIGNAZIONE DI MEDICINALE ORFANO

TK è stato designato Medicinale Orfano:

- Nell'Unione Europea nell'ottobre 2003, con l'indicazione: "Terapia aggiuntiva al trapianto di cellule emopoietiche" (Codici di riferimento: EMEA/OD/041/03; EU/3/03/168)
- Negli Stati Uniti nel gennaio 2005, con l'indicazione: "Immunoterapia per l'accelerazione della ricostituzione dei linfociti T in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche" (Codice di riferimento: 04-1923)

### CONTATTO

Holger Neecke, Direttore *Business Development*  
e-mail: [holger.neecke@molmed.com](mailto:holger.neecke@molmed.com)

Aggiornamento: novembre 2009