



an integrated  
strategy  
to cure cancer



#### PRODOTTO

Proteina ricombinante ottenuta dalla fusione di un peptide che lega i vasi tumorali (NGR) con la citochina umana TNF

#### CONCETTO

Capostipite dei composti che legano i vasi (VTA) nella classe dei coniugati peptide-citochina

#### INDICAZIONI

In sperimentazione clinica di Fase III nel mesotelioma, e di Fase II in 5 diversi tipi di tumori solidi: carcinoma del colon-retto, del fegato, del polmone a piccole cellule (SCLC) e non microcitico (NSCLC), e dell'ovaio.

Designato Medicinale Orfano in Europa e negli Stati Uniti per il trattamento del mesotelioma e del cancro del fegato

#### SVILUPPO CLINICO

- 1 studio di Fase III come monoterapia nel mesotelioma
- 2 studi di Fase II come monoterapia: nel carcinoma del colon-retto, del fegato
- 4 studi di Fase II in terapia combinata: con Xelox nel carcinoma del colon-retto; con doxorubicina nel carcinoma polmonare SCLC ed in quello dell'ovaio; con regimi a base di cisplatino nel carcinoma polmonare NSCLC
- 1 studio di Fase I ad alte dosi

#### MERCATO

Stima delle vendite di terapie antitumorali mirate nei 7 principali mercati farmaceutici: 29.1 miliardi di \$ entro il 2015

#### COLLABORAZIONI

Disponibilità ad accordi di co-sviluppo e di cessione in licenza

## NGR-hTNF

### Un biofarmaco mirato ai vasi tumorali per la cura dei tumori solidi

#### PROFILO DEL PRODOTTO

NGR-hTNF è un nuovo biofarmaco antitumorale sperimentale caratterizzato da una modalità d'azione unica, capostipite della classe dei complessi peptide-citochina in grado di mirare selettivamente ai vasi tumorali. È una proteina di fusione costituita da un peptide che si lega ai vasi tumorali (NGR) e dalla citochina umana *Tumour Necrosis Factor* (hTNF).

#### CONCETTO

NGR-hTNF agisce selettivamente e specificatamente sui vasi sanguigni che alimentano la massa tumorale, alterandone la funzionalità: il peptide NGR si lega ad una particolare forma di CD13, un recettore espresso solo sulla superficie delle cellule endoteliali dei vasi sanguigni tumorali durante la formazione di nuovi vasi, mentre non si lega a tessuti umani normali. Il legame di NGR-hTNF alle cellule endoteliali tumorali induce la morte cellulare tramite l'attivazione di segnali specifici derivanti dall'interazione di entrambe le componenti della molecola con i rispettivi recettori, CD13 e TNF-R.

L'alterazione funzionale dei vasi tumorali indotta da NGR-hTNF porta, tra l'altro, ad un aumento della permeabilità vascolare. Questo permette una maggior penetrazione nel tessuto tumorale dei farmaci somministrati in combinazione, aumentandone l'efficacia terapeutica. Pertanto, NGR-hTNF può essere usato sia come monoterapia innovativa, sia in terapia combinata con diversi agenti citotossici.

NGR-hTNF agisce in maniera indipendente dal tipo di tumore, ed ha un basso rischio di indurre resistenza farmacologica: perciò, ha un potenziale terapeutico per la maggior parte dei tumori solidi vascolarizzati.

#### TERAPIE MIRATE ALLA CURA DI TUMORI GRAVI AD ALTO FABBISOGNO TERAPEUTICO

Il piano dello sviluppo clinico di NGR-hTNF è attualmente focalizzato su indicazioni oncologiche molto diverse per tipologia e diffusione, e tuttavia accomunate dalla loro gravità e da un effettivo bisogno di nuove opzioni terapeutiche.

Da un lato, l'attenzione è focalizzata sulla cura di tumori considerati rari o con diffusione limitata (benché in rapida crescita in alcuni casi) per i quali le opzioni terapeutiche attualmente disponibili oppure in sviluppo sono scarsissime o mancanti, come nel caso del mesotelioma pleurico maligno, del carcinoma primario del fegato, del carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) e dei sarcomi dei tessuti molli.

## NGR-hTNF - Un biofarmaco mirato ai vasi tumorali per la cura dei tumori solidi



Dall'altro lato, la sperimentazione clinica di NGR-hTNF è indirizzata ad indicazioni molto più ampie, quali il carcinoma del colon-retto, dell'ovaio e del polmone non microcitico. Per questi tumori è disponibile oppure in sperimentazione una gamma di terapie molto più ampia: tuttavia, molti dei pazienti affetti da questi tumori sviluppano nel corso del tempo intolleranza (per raggiunta tossicità cumulativa) o refrattarietà (per perdita di efficacia nel controllo della malattia) a tutte le linee terapeutiche praticabili. Perciò, MolMed intende offrire una nuova ed efficace opzione terapeutica a tutti i pazienti pesantemente pretrattati per i quali non vi sono più linee di trattamento disponibili, grazie alla modalità d'azione unica di NGR-hTNF, che permette di superare la farmacoresistenza sviluppata verso i trattamenti precedenti.

### SVILUPPO CLINICO

Lo sviluppo clinico di NGR-hTNF si svolge secondo due programmi distinti: come nuova monoterapia, ed in terapia combinata con diversi regimi chemioterapici.

#### Monoterapia - Studio di Fase III

- Mesotelioma - registrativo, randomizzato (NGR015)

#### Monoterapia - Studi di Fase II

- Carcinoma del colon-retto (NGR006)
- Carcinoma primario del fegato (NGR008)

Risultati di questi studi sono stati presentati nel 2008 ad ASCO (*Abstracts 4110, 8099, 15544*) e ad ESMO (*Abstracts 334P, 397P, 546P*) e nel 2009 ad ASCO (*Abstracts 4088, 7582, 15500*) e ad ESMO (*Abstracts 6062, 6617, 9011*).

#### Monoterapia - Studi di Fase I

- Sicurezza ed attività antitumorale preliminare ad alte dosi (NGR013)

#### Combinazione con agenti chemioterapici - Studi di Fase II

- Carcinoma del colon-retto - con Xelox (NGR005) - risultati presentati ad ESMO 2009 (*Abstract 6066*)
- Carcinoma polmonare a piccole cellule - con doxorubicina (NGR007)
- Carcinoma dell'ovaio - con doxorubicina (NGR012)
- Carcinoma del polmone non microcitico - con uno di due regimi standard a base di cisplatino (cis/gem o cis/pem) - randomizzato (NGR014)

I riferimenti delle pubblicazioni e gli *abstracts* (in inglese) su diversi aspetti scientifici e sui risultati clinici di NGR-hTNF 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)

### MERCATO

MolMed intende sviluppare NGR-hTNF come nuova opzione terapeutica in indicazioni ad elevato fabbisogno terapeutico: carcinoma del colon, del fegato, del polmone (NSCLC e SCLC) e dell'ovaio, mesotelioma pleurico maligno e sarcoma dei tessuti molli. Il potenziale mercato di NGR-hTNF è complessivamente considerevole: ha indicazioni sia come monoterapia, sia in combinazione con regimi chemioterapici standard. Nel 2006, le terapie innovative mirate in ambito oncologico hanno generato vendite per 22 miliardi di \$ nei 7 principali mercati farmaceutici, e se ne prevede una crescita fino a 29,1 miliardi di \$ entro il 2015 (*Fonte: Business Insight 2007*).

### DESIGNAZIONE DI MEDICINALE ORFANO

NGR-hTNF è stato designato Medicinale Orfano in Europa e negli USA per il trattamento del mesotelioma pleurico maligno nel 2008, e per il trattamento del cancro nel 2009.

### OPPORTUNITA' DI COLLABORAZIONE

MolMed è disponibile per accordi di co-sviluppo o di cessione in licenza per il completamento della sperimentazione clinica di NGR-hTNF e la sua commercializzazione. MolMed è particolarmente interessata a collaborazioni con le principali società farmaceutiche o *biotech* che intendono rafforzare il proprio portafoglio in ambito oncologico.

### CONTATTO

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

Aggiornamento: aprile 2010