

an integrated
strategy
to cure cancer



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 midollo osseo anche da donatori parzialmente compatibili con il paziente - detto aplo-trapianto - aprendo così a tutti la porta di questa terapia, l'unica potenzialmente curativa disponibile per le leucemie ad alto rischio. La terapia TK, nel contesto dell'aplo-trapianto di cellule staminali emopoietiche (cioè progenitrici delle cellule del sangue) derivate dal midollo osseo di un donatore parzialmente compatibile, permette, in particolare, di mantenere gli effetti benefici dei linfociti T del donatore.

CONTESTO

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche, derivate dal midollo osseo di un donatore sano, permette di rigenerare il sistema immunitario di un paziente leucemico, gravemente compromesso dalla malattia e dalle cure di radio- e farmacoterapia cui deve sottoporsi prima del trapianto stesso. Al trapianto occorrono però diversi mesi per differenziarsi nelle cellule mature di un sistema immunitario pienamente funzionale. Nel frattempo, il paziente è privo di difese contro le infezioni e contro le ricadute leucemiche: è perciò necessario che possa fruire di una protezione sostitutiva. In caso di piena compatibilità del donatore, questa viene fornita dai linfociti T del donatore stesso, in grado di combattere le infezioni, ed anche di riconoscere ed eliminare cellule tumorali residue. Tuttavia, nonostante esista un registro mondiale contenente milioni di donatori, oggi il 50% dei pazienti leucemici non è in grado di trovare un donatore pienamente compatibile in tempo utile.

Attualmente, i linfociti T del donatore non possono venire impiegati come protezione sostitutiva se il donatore è parzialmente compatibile, perché in tal caso si rivelano un'arma a doppio taglio: da un lato forniscono il loro efficace effetto immunoterapeutico contro infezioni e ricadute leucemiche; dall'altro però comportano un altissimo rischio di aggressione anche ai tessuti normali del paziente, noto come malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD, *Graft versus Host Disease*), procurando danni gravissimi. E' questo il rischio che ne ha finora impedito l'uso in tutti i casi di aplo-trapianto, vanificando l'opzione del trapianto per moltissimi pazienti leucemici.

PRODOTTO

Linfociti T del donatore geneticamente modificati, per permettere di mantenerne gli effetti protettivi in sicurezza

CONCETTO

Terapia cellulare che permette il trapianto da donatori di midollo parzialmente compatibili

INDICAZIONE

Leucemie acute ad alto rischio

SVILUPPO CLINICO

- Fase I/II in Europa per la cura delle leucemie acute ad alto rischio completata con successo
- Fase III in corso in Italia
- Fase I in corso in Giappone

MEDICINALE ORFANO

TK è stato designato Medicinale Orfano sia in Europa (nel 2003), sia negli USA (nel 2005)

COLLABORAZIONI

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

CONCETTO

La terapia TK è stata progettata per permettere di beneficiare dell'azione protettiva dei linfociti T del donatore, indispensabile per l'effettivo successo del trapianto, anche in caso di compatibilità solamente parziale tra donatore e paziente, e consiste nel modificarli in modo che siano dotati di un sistema di spegnimento mirato, che si attivi solamente per le cellule coinvolte nell'innesco dell'aggressione verso i tessuti normali del paziente.

I linfociti T del donatore vengono perciò modificati mediante l'introduzione di un gene - chiamato TK, da cui il nome della terapia - che li rende sensibili ad un semplice farmaco antivirale: in caso di insorgenza dell'aggressione i linfociti coinvolti, e solo quelli, possono essere prontamente eliminati con la somministrazione del farmaco alla comparsa dei primi sintomi.

I principali vantaggi di TK sono:

- Rendere prontamente disponibile un donatore a tutti i pazienti che non ne hanno uno pienamente compatibile
- Permettere l'infusione di linfociti T dei donatori parzialmente compatibili, in modo da fornire ai pazienti trattati protezione contro le infezioni e promuovere la loro immuno-ricostituzione precoce, riducendo notevolmente la mortalità legata al trapianto
- Combattere le ricadute leucemiche, grazie alla reazione dei linfociti T del donatore contro le cellule leucemiche eventualmente rimaste
- Controllare efficacemente l'insorgenza della malattia del trapianto verso l'ospite, attraverso l'eliminazione dei linfociti T reattivi con un semplice farmaco antivirale

SVILUPPO CLINICO

Studi accademici completati

In oltre dieci anni, sono stati condotti diversi studi accademici in centri specializzati, per un totale di 91 pazienti trattati¹. Questi studi hanno dimostrato la sicurezza della manipolazione e della modificazione genetica dei linfociti T, permettendo il totale controllo della GvHD con la somministrazione di ganciclovir.

Sperimentazione di Fase I/II completata

Uno studio di Fase I/II (TK007) è stato condotto su pazienti affetti da leucemie acute ad alto rischio sottoposti ad allo-trapianto, arruolati in sei centri in Italia, Regno Unito, Germania, Grecia e Israele. Lo studio ha dimostrato un notevole miglioramento della sopravvivenza dei pazienti, grazie ad una rapida e precoce immuno-ricostituzione, ottenuta in maniera efficace e sicura. Il 50% dei pazienti immuno-ricostituiti ha sviluppato la malattia del trapianto verso l'ospite, prontamente controllata in tutti i casi con la somministrazione del farmaco antivirale². I risultati di questo studio sono stati pubblicati nel 2009 dalla prestigiosa rivista scientifica "The Lancet Oncology"³. Inoltre, dati di monitoraggio di lungo termine sono stati presentati ad ASCO 2010.⁴

Sperimentazione di Fase III in corso

Uno studio di Fase III (TK008), condotto su pazienti affetti da leucemia acuta ad alto rischio, è iniziato in Italia nella primavera del 2008. Si tratta del primo studio di Fase III autorizzato in Italia per lo sviluppo di una terapia cellulare con modificazione genetica. Questo studio è stato emendato nel 2009 e verrà esteso ad altri centri clinici in Europa nel corso del 2010.

Sperimentazione di Fase I in corso

Due studi di Fase I sono condotti da Takara Bio, il partner di MolMed per l'Asia, in Giappone presso il *National Cancer Center* di Tokyo. In questi studi, pazienti affetti da leucemia sono sottoposti ad allo-trapianto - prima sperimentazione clinica mai autorizzata in Giappone per una terapia cellulare con modificazione genetica - o ad allo-trapianto.

STATUS DI MEDICINALE ORFANO

TK ha ottenuto la designazione di Medicinale Orfano nell'Unione Europea nel 2003, e negli Stati Uniti nel 2005.

REFERENZE

¹ Bonini, 1997, *Science*, 276(5319):1719-24; Ciceri, 2007, *Blood*, 109:11, 4698-4707; Champlin, 1999, *Blood*, 94:1448a; Munshi, 1997, *Blood*, 89(4):1334-40; Burts, 2003; Onodera, 2006; Tiberghien, 2001, *Blood*, 97:63-72; Fehse, 2004, *Blood*, 15;104(10):3408-9; Weissinger, 2005; Bonini, 2003, *Nat Med*, 9(4):367-9

² Abstract 353 presentato ad ASH 2008

³ Ciceri, Bonini et al., 2009. *Lancet Oncol*. 2009 May 1;10:489-500

⁴ Abstract 6534 e poster presentati ad ASCO 2010.

MolMed SpA
Elena Lungagnani, Responsabile Comunicazione
via Olgettina 58
20132 Milano

fax: +39 02 212.77.325
e-mail: media.relations@molmed.com
www.molmed.com

telefono: +39 02 212.77.207