

Opaxio™ (paclitaxel poliglumex, CT-2103) è il nostro nuovo agente chemioterapico che coniuga il paclitaxel ad un polimero biodegradabile. OPAXIO è stato sviluppato per migliorare la veicolazione del paclitaxel nel tessuto tumorale proteggendo il tessuto sano dagli effetti collaterali tossici. Dato che il polimero è idrosolubile, OPAXIO può essere somministrato, evitando l'impiego di solventi, per infusione in un arco di tempo variabile dai dieci ai venti minuti. OPAXIO rimane stabile nel circolo ematico per parecchi giorni dopo la sua somministrazione e questo tempo di circolo prolungato permette l'accumulo passivo di OPAXIO nel tessuto tumorale.³

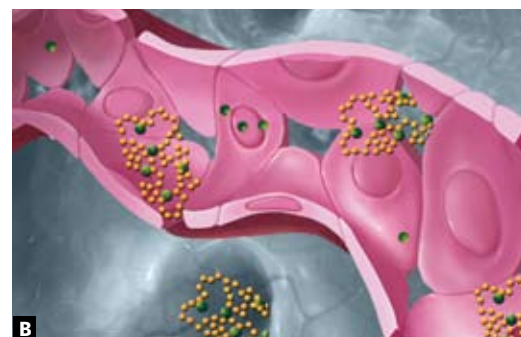
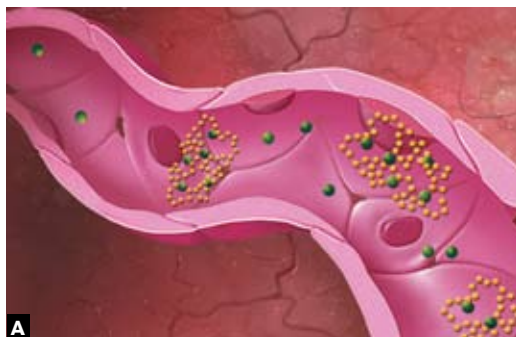
Limiti potenziali dell'uso dei taxani attualmente disponibili

Dato che i taxani sono agenti piccoli e idrofobici, il loro potenziale terapeutico è limitato da alcune caratteristiche farmacocinetiche sfavorevoli:^{1,2}

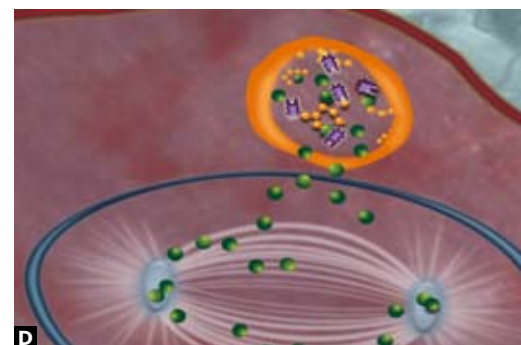
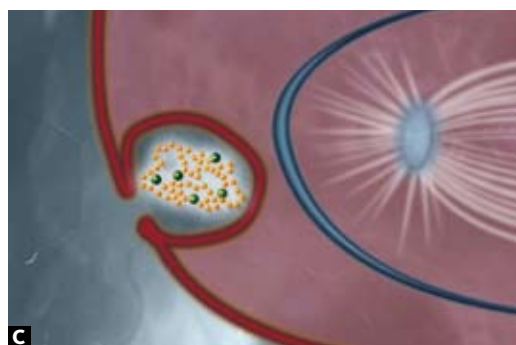
- La necessità di solventi per la somministrazione, che sono normalmente associati ad eventi avversi clinicamente importanti.
- Gli elevati livelli del farmaco, immediatamente dopo la somministrazione, espongono i tessuti sani ad effetti tossici.
- La rapida eliminazione del farmaco dal circolo ematico limita l'esposizione del tumore al farmaco.

I Taxani, inclusi il paclitaxel (Taxol®) e il docetaxel (Taxotere®), sono ampiamente impiegati per il trattamento di diversi tumori solidi, come il tumore del polmone non-microcitoma, dell'ovaio, della mammella e della prostata. Secondo la Tandem Cancer Audit 2006, più della metà dei taxani, utilizzati su tumori avanzati sensibili ai taxani, è impiegata su tumori del polmone e dell'ovaio.

RISULTATI DELLA RICERCA SCIENTIFICA DI CTI



A differenza dei vasi sanguigni dei tessuti sani (A), quelli del tessuto tumorale (B) presentano dei pori. A causa delle maggiori dimensioni di OPAXIO rispetto al paclitaxel standard, OPAXIO entra attraverso i pori nei vasi sanguigni tumorali e si distribuisce preferenzialmente all'interno del tessuto tumorale.



Una volta all'interno del tessuto tumorale (C), OPAXIO viene assorbito dalle cellule tumorali attraverso un processo cellulare chiamato endocitosi. Dato che il biopolimero OPAXIO è composto da aminoacidi biodegradabili, viene lentamente metabolizzato dagli enzimi lisosomiali (principalmente catepsina B) all'interno dei lisosomi della cellula tumorale.⁴ Questo processo metabolico permette il rilascio dell'agente chemioterapico attivo, il paclitaxel (D). L'attività di questo enzima è quindi la velocità di rilascio di OPAXIO è aumentata in presenza di estrogeni.

RICERCA CLINICA

Stiamo attualmente studiando OPAXIO in diversi studi clinici pilota per il trattamento del tumore al polmone non-microcitoma (Non Small Cells Lung Cancer - NSCLC) e del tumore ovarico.

Abbiamo inoltre sviluppato un piano di ricerca per valutare OPAXIO nell'ambito di potenziali trattamenti di altri tipi di tumore, inclusi quello della mammella, della prostata e dell'ovaio.

Differenze di genere nel tumore al polmone

Le differenze nella biologia del tumore al polmone tra uomini e donne hanno un impatto sul rischio relativo per il tumore polmonare, sul rapporto tra fumo e tumore al polmone e sulla risposta alla terapia.⁶⁻⁹

- Le pazienti donne non fumatrici sono a maggior rischio di sviluppare il tumore al polmone rispetto ai pazienti uomini non fumatori.
- Rispetto agli uomini, le donne fumatrici sono a maggior rischio di tumore al polmone in età più giovanile e con una minore esposizione al fumo della sigaretta.
- Le donne più giovani, presumibilmente in pre-menopausa ed affette da NSCLC, hanno una minore sopravvivenza rispetto a donne di età superiore.
- Le donne sottoposte a terapia ormonale sostitutiva sviluppano il NSCLC in età più giovane.
- Gli estrogeni aumentano gli effetti delle sostanze cancerogene ambientali e del fumo, presumibilmente aumentando il rischio di NSCLC, e una volta sviluppatosi il tumore, ne facilitano la sua progressione.

Tumore al polmone non-microcitoma

Il tumore al polmone rappresenta la principale causa di morte a livello mondiale. Tra le donne l'incidenza del tumore al polmone è in continua crescita, causando un maggior numero di decessi rispetto ai tumori della mammella, dell'ovaio e della cervice uterina associati. L'American Cancer Society prevede che nel 2007 verranno segnalati circa 213.380 nuovi casi di tumore al polmone negli Stati Uniti: 114.760 negli uomini e 98.620 nelle donne. Più dell'80% dei tumori al polmone è rappresentato dal tumore non-microcitoma. Il tasso di sopravvivenza a cinque anni è solo del 15%, una percentuale che non è variata di molto negli ultimi 30 anni.

Due studi clinici randomizzati di fase III, STELLAR 3 e STELLAR 4, hanno confrontato OPAXIO™, somministrato come agente singolo o in associazione con carboplatino, alla terapia standard in pazienti con Performance Status 2 affetti da tumore al polmone non-microcitoma avanzato. STELLAR 2, studio di fase III, ha confrontato OPAXIO al docetaxel in pazienti affetti da malattia recidivata. Un altro studio di fase III, PIONEER (PGT305), ha confrontato OPAXIO al paclitaxel come trattamento di prima linea in donne, con Performance Status 2, affette da tumore al polmone non-microcitoma (NSCLC). In questi studi sono stati trattati più di 1.900 pazienti.

Gli studi STELLAR non hanno raggiunto l'endpoint primario di superiorità della sopravvivenza dei pazienti, mentre OPAXIO somministrato come agente singolo ha dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità, ad eccezione della neuropatia, simili ai farmaci di confronto, sia nel trattamento di prima linea che di seconda linea del tumore al polmone non-microcitoma (NSCLC). Nonostante non siano state effettuate le pre-mediezioni di routine, i casi di reazione di ipersensibilità riportati nel ramo di studio con OPAXIO sono stati rari.

In dicembre 2006 abbiamo chiuso lo studio clinico PIONEER e sospeso l'arruolamento dei pazienti in accordo con il Data Safety Monitoring Board. La nostra decisione è in parte dovuta alla minore utilità dello studio PIONEER alla luce dei nuovi protocolli che intendiamo sottoporre alla U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Donne e tumore al polmone

L'efficacia di OPAXIO, come trattamento di prima linea del tumore polmonare non-microcitoma avanzato, è stata valutata nei nostri studi STELLAR 3 e 4. L'analisi composta ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza nelle donne alle quali è stato somministrato OPAXIO (198 pazienti), rispetto al ramo di controllo, mentre il periodo di sopravvivenza per gli uomini trattati con OPAXIO è risultato simile al ramo di controllo. Il miglioramento di sopravvivenza

più significativo con OPAXIO è stato notato in donne di età inferiore ai 55 anni e in donne in pre-menopausa indipendentemente dalla loro età (51 pazienti).

Gli estrogeni possono interferire in modo negativo sulla prognosi del tumore al polmone non-microcitoma avanzato. Studi clinici dimostrano che donne in pre-menopausa e donne sottoposte a terapia ormonale sostitutiva hanno un esito maggiormente sfavorevole rispetto a donne in post-menopausa.⁵ Elevati livelli di estrogeni hanno un effetto negativo sulla prognosi del tumore non-microcitoma del polmone avanzato, anche con l'impiego della chemioterapia standard. Studi clinici recenti in vivo dimostrano che il metabolismo di OPAXIO, da parte di alcune cellule tumorali, è aumentato in presenza di estrogeni, i quali comportano un aumento della disponibilità di paclitaxel nel tessuto tumorale e quindi un maggiore effetto antitumorale.

Studi clinici per donne affette da NSCLC PGT307

Uno studio clinico di fase III, noto come PGT307, sta attualmente arruolando donne affette da NSCLC avanzato e con livelli di estrogeni in pre-menopausa (> 25pg/mL) – un gruppo di pazienti in cui la sopravvivenza è significativamente inferiore rispetto a quella delle donne in post-menopausa. Abbiamo ricevuto dalla FDA l'approvazione dello Special Protocol Assessment (SPA) sul disegno dello studio clinico.

Questo studio di fase III prevede l'arruolamento di 450 pazienti. Ogni gruppo dello studio sarà costituito da circa 225 pazienti, che saranno randomizzate per ricevere o una dose di OPAXIO 175mg/m² in associazione a carboplatino oppure una dose di paclitaxel 225mg/m² in associazione a carboplatino una volta ogni tre settimane. Le pazienti riceveranno fino a sei cicli di trattamento. L'endpoint primario è rappresentato dalla maggiore sopravvivenza totale, mentre diversi endpoint secondari includono la sopravvivenza libera da progressione, il controllo della malattia, il beneficio clinico, la frequenza della risposta, la qualità della vita ed infine la sicurezza e tollerabilità dei gruppi di trattamento.

STELLAR 3 e STELLAR 4

Si tratta di studi clinici di fase III randomizzati, in aperto, multinazionali, effettuati in pazienti affetti da NSCLC con Performance Status 2 e mai sottoposti a trattamento chemioterapico. Nello studio STELLAR 3 è stata confrontata l'efficacia del trattamento standard paclitaxel/carboplatino rispetto al trattamento OPAXIO/carboplatino. Nello studio STELLAR 4 è stata confrontata l'efficacia di OPAXIO alla terapia standard con gemcitabina o vinorelbina somministrate come agente singolo. Questi studi sono stati condotti simultaneamente.

Un'analisi pre-specificata condotta secondo fattori di stratificazione dimostra una tendenza al miglioramento della sopravvivenza nelle donne sottoposte a trattamento con OPAXIO in

ciascuno dei due studi randomizzati. Siccome le pazienti donne hanno rappresentato solo il 25% di tutti i pazienti arruolati negli studi STELLAR 3 e 4, ogni singolo studio ha un potere statistico limitato per effettuare un'analisi specifica di genere. Un'analisi composita degli studi dimostra un beneficio di sopravvivenza statisticamente significativo (HR: 0,70; P=0,03) nelle donne alle quali è stato somministrato OPAXIO rispetto al gruppo di controllo (paclitaxel nello STELLAR 3 o gemcitabina o vinorelbina nello STELLAR 4). Gli uomini hanno dimostrato

un profilo di sopravvivenza simile in entrambi i rami di studio.

Nello studio STELLAR 3 il ramo OPAXIO/carboplatino ha dimostrato un profilo di sopravvivenza simile a quello dimostrato nella terapia standard con paclitaxel/carboplatino, senza necessità di pre-medicazione. E' stata notata una minore incidenza di alopecia, sintomi muscolo-scheletrici (artralgia/mialgia), sintomi cardiaci e neuropatia. Tuttavia, è stata notata una maggiore incidenza di neuropatia di grado 3/4 nel ramo OPAXIO (17% vs. 10%), così come una maggiore incidenza di trombocitopenia di grado 3/4 (23% vs. 8%), e di neutropenia di grado 3/4 (27% vs. 16%).

Nello studio STELLAR 4 OPAXIO ha dimostrato un'efficacia simile rispetto a due farmaci di controllo, vinorelbina o gemcitabina, e la sopravvivenza media con

OPAXIO, somministrato come agente singolo, è risultata simile alla terapia combinata nei pazienti con PS2. I pazienti sottoposti a trattamento con OPAXIO somministrato come agente singolo hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale pari al 40%, risultato statisticamente significativo se confrontato a pazienti sottoposti a trattamento con vinorelbina (32 pazienti), uno dei farmaci di controllo. Il ramo OPAXIO ha evidenziato una riduzione di tutti gli effetti tossici eccezion fatta per la neuropatia (grado 3, 4% vs. 0%) e le infezioni. Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa della grave (grado 3/4) neutropenia ed anemia.

Nello studio STELLAR 4 i pazienti trattati con OPAXIO hanno richiesto un minor supporto medico, incluso il minor impiego di trasfusioni di globuli rossi, eritropoietina, fattori di crescita e di analgesici narcotici, così come minori visite cliniche rispetto ai pazienti del ramo di controllo.

STELLAR 2

Nello studio clinico STELLAR 2 OPAXIO è stato comparato al docetaxel per il trattamento di seconda linea dei pazienti affetti da NSCLC. OPAXIO è stato somministrato senza pre-medicazione. OPAXIO ha dimostrato un'efficacia comparabile ed anche una riduzione significativa di molti effetti collaterali, incluse infezioni, neutropenia, neutropenia febbrile, fatica e difficoltà respiratorie. Nel gruppo OPAXIO è stata rilevata una maggiore incidenza di neuropatia (50% vs. 30%), e di neuropatia di grado 3/4 (19% vs. 3%).

Tumore dell'ovaio

Il tumore ovarico rappresenta la quinta causa di morte per cancro tra le donne negli Stati Uniti. L'American Cancer Society stima che nel 2007 negli Stati Uniti potranno verificarsi circa 22.430 nuovi casi di tumore ovarico e 15.280 decessi.

Studio clinico di fase II di induzione (PGT201)

Al 41° Meeting Annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO 2005) sono stati riportati i dati preliminari di uno studio di fase II con OPAXIO in associazione al carboplatino, come terapia di induzione di prima linea e terapia di mantenimento con agente singolo, per il tumore ovarico avanzato di stadio III/IV. Delle 82 pazienti valutate, il 98% (80 pazienti) ha raggiunto una risposta obiettiva sulla base dei livelli CA125, incluso l'85% di risposta completa (CR) e il 12% di risposta parziale (PR). Gli effetti collaterali di grado 3/4 rilevati alla dose di 175 mg/m² in combinazione con carboplatino (AUC=6) includevano neuropatia (23%), nausea (15%), vomito (7%), neutropenia febbrile (19%), anemia (11%), trombocitopenia (55%) e neutropenia (92%). Solo per tre pazienti (5%), alla dose

OPAXIO™ negli studi clinici su tumore al polmone

Arruolamento

PGT307 - Fase III, Prima linea, PS 0-2 (450 pazienti)
Donne affette da tumore non-microcitoma del polmone avanzato e con livelli di estrogeni in pre-menopausa (> 30pg/mL) sottoposte a trattamento con XYOTAX più carboplatino rispetto a paclitaxel più carboplatino

Completato

STELLAR 2 - Fase III, Seconda linea Performance Status 0-2 (849 pazienti)

	OPAXIO	Docetaxel
Sopravvivenza media	6,9	6,9
Sopravvivenza a 1 anno	25%	29%
Sopravvivenza a 2 anni	9%	12%
Tempo medio di infusione	19 minuti	68 minuti

STELLAR 3 - Fase III, Prima linea Performance Status 2 (400 pazienti)

	OPAXIO/ carboplatino	Paclitaxel/ carboplatino
Sopravvivenza media	7,8	7,9
Sopravvivenza a 1 anno	31%	31%
Sopravvivenza a 2 anni	13%	11%
Tempo medio di infusione	48 minuti	224 minuti

STELLAR 4 - Fase III, Prima linea Performance Status 2 (381 pazienti)

	OPAXIO	Gemcitabina/ Vinorelbina
Sopravvivenza media	7,2	6,5
Sopravvivenza a 1 anno	26%	26%
Sopravvivenza a 2 anni	15%	10%
Tempo medio di infusione	12 minuti	30 minuti

Analisi Esplorativa: Effetto di genere

Sopravvivenza totale (OS; mese) per genere

	OPAXIO			Controllo		
	N	OS	1-anno	N	OS	1-anno
STELLAR 3	199	7,8	31%	201	7,9	31%
Uomini	151	7,8	29%	156	7,9	33%
Donne	48	7,8	37%	45	8,2	25%
STELLAR 4	191*	7,2	26%	190	6,5	26%
Uomini	142	6,8	20%	134	6,3	25%
Donne	49	10,3	43%	56	6,9	26%

*Pazienti trattati con OPAXIO a 175 mg/m²

Note

1. Gelderblom, H., Verweij, J., Nooter, K., and Sparreboom, A. (2001). Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer* 37, 1590-1598.

2. Sonnichsen, D.S., and Relling, M.V. (1994). Clinical pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Pharmacokinet* 27, 256-269.

3. Li, C., Newman, R.A., Wu, Q.P., Ke, S., Chen, W., Hutto, T., Kan, Z., Brannan, M.D., Charnsangavej, C., and Wallace, S. (2000). Biodistribution of paclitaxel and poly(L-glutamic acid)-paclitaxel conjugate in mice with ovarian OCa-1 tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 46, 416-422.

4. Shaffer, S.A., Baker-Lee, C., Kennedy, J., Lai, M.S., de Vries, P., Buhler, K., and Singer, J.W. (2006). In vitro and in vivo metabolism of paclitaxel poliglumex: identification of metabolites and active proteases. *Cancer Chemother Pharmacol*. In press.

5. Oton, A.B., Belani, C.P., Cai, C., Owonikoko, T., Gooding, W., Siegfried, J., and Ramalingam, S. (2006). Comparison of survival for non-small cell lung cancer (NSCLC) between premenopausal and postmenopausal women: An analysis of the National Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Database. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1* 24, 7038.

6. Ganti, A.K., Sahnoun, A.E., Panwalkar, A.W., Tendulkar, K.K., and Porti, A. (2006). Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 24, 59-63.

7. Albain, K.S., Crowley, J.J., LeBlanc, M., and Livingston, R.B. (1991). Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9, 1618-1626.

8. Bell, D.W., Lynch, T.J., Haserlat, S.M., Harris, P.L., Okimoto, R.A., Brannigan, B.W., Sgroi, D.C., Muir, B., Riemenschneider, M.J., Iacona, R.B., Krebs, A.D., Johnson, D.H., Giaccone, G., Herbst, R.S., Manegold, C., Fukuroka, M., Kris, M.G., Baselga, J., Ochs, J.S., and Haber, D.A. (2005). Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol* 23, 8081-8092.

9. Fu, J.B., Kau, T.Y., Severson, R.K., and Kalemkerian, G.P. (2005). Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 127, 768-777.

10. Langer CJ, Ross H, O'Bayne J, Socinski MA. Paclitaxel poliglumex (PPX)/carboplatin vs paclitaxel/carboplatin for the treatment of PS2 patients with chemotherapy-naïve advanced NSCLC: a phase III study. Paper presented at: American Society of Clinical Oncology 2005 Annual Meeting; May 13-17, 2005; Orlando, FL

di 175 mg/m², è stato necessario un rinvio della somministrazione a causa della neutropenia. Non è stato osservato alcun caso di neuropatia di grado 4.

Studio clinico di fase III di mantenimento (GOG0212)

CTI e il Gynecologic Oncology Group (GOG) stanno valutando OPAXIO™ (135 mg/m²) somministrato come terapia di mantenimento su base mensile in uno studio clinico di fase III in pazienti, affette da tumore ovarico, che hanno dimostrato una risposta completa dopo chemioterapia standard di prima linea. Lo studio, che include un terzo gruppo di pazienti trattate con paclitaxel per valutare il profilo di tollerabilità, prevede di ar-

OPAXIO™ negli studi clinici su tumore ovarico

PGT201 Fase II	Terapia di induzione in combinazione con carboplatino Completato	Dose 175 mg/m ²	82 pazienti
GOG0212 Fase III	Terapia di mantenimento comparata a nessuna terapia In arruolamento	Dose 135 mg/m ²	~ 1.100 pazienti

ruolare approssimativamente 1.100 pazienti. Il GOG ha definito gli standard di trattamento del tumore ovarico e di altri tumori ginecologici negli Stati Uniti, e possiede un archivio di studi clinici condotti secondo standard qualitativi elevati, tramite i quali è stata possibile la registrazione di farmaci.

Studio clinico con radiazioni

I risultati di uno studio clinico di fase I con OPAXIO somministrato una volta alla settimana, in combinazione con radiazioni, in pazienti con cancro esofageo o gastrico, sono stati pubblicati sul numero di agosto 2006 dell'American Journal of Clinical Oncology. 21 pazienti sono stati trattati al fine di valutare la tollerabilità del regime terapeutico e determinare la massima dose tollerata di OPAXIO in combinazione con 50,4 Gy di radiazioni concomitanti. Dei 12 pazienti con malattia loco-regionale nei quali sono state valutate le risposte antitumorali, 4 pazienti (33%) hanno raggiunto una risposta completa e 7 pazienti (58%) una risposta parziale (riduzione del tumore del 50% o superiore), per una percentuale complessiva di risposta obiettiva del 91%.

Alla massima dose tollerata di 70 mg/m²/settimana per sei settimane, un paziente ha riportato un'esofagite di grado 3. Non sono state osservate tossicità di grado 3/4 a dosi inferiori a 70 mg/m²/settimana. Alla dose di 80 mg/m², 3 pazienti su 4 hanno

mostrato tossicità dose limitante comprese esofagiti/gastriti di grado 3 (2 pazienti), disidratazione di grado 3 (1 paziente), e neutropenia di grado 4 (1 paziente). Fatta eccezione per i 4 pazienti che hanno riportato tossicità dose limitante, tutti i pazienti hanno completato le sei settimane di chemio-radioterapia concomitante.



Making cancer more treatable®

Per ulteriori informazioni su pixantrone, visitare il sito CellTherapeutics.com o contattare:

Dan Eramian, EVP, Corporate Communications
T: +1 206-282-7100 F: +1 206-272-4010

Omar Al Bayaty, Barabino & Partners
T: +39 02.72.02.35.35

CTI è un marchio registrato di Cell Therapeutics, Inc. MAKING CANCER MORE TREATABLE è un marchio di servizio registrato di CTI. OPAXIO è un marchio di proprietà di CTI. Questo documento contiene previsioni future per loro natura soggette a rischi ed incertezze, che potrebbero avere effetti significativi e/o influenzare negativamente i futuri risultati della Società. Specificamente, i rischi e le incertezze che possono avere effetto sullo sviluppo di OPAXIO includono rischi associati a sviluppi preclinici e clinici nell'industria biofarmaceutica in generale e con OPAXIO in particolare includendo, senza limitazioni, il potenziale fallimento di OPAXIO nel dimostrarsi sicuro ed efficace per il trattamento del tumore al polmone non-microcitoma o ovarico, il rischio che la nostra domanda non venga accettata dalle autorità regolatorie o che gli studi clinici inizino o finiscano nei tempi previsti o che riescano a confermare un effetto di genere nelle donne con tumore al polmone, le determinazioni da parte di autorità governative regolatorie, brevettuali e amministrative, i fattori di competitività, gli sviluppi tecnologici, i costi di sviluppo, produzione e vendita di OPAXIO, ed i fattori di rischio elencati o descritti di volta in volta nei documenti depositati presso la Securities and Exchange Commission, compresi, senza limitazione, i più recenti depositi della Società dei Form 10-K, 8-K e 10-Q. Eccetto quanto può essere richiesto dalla legislazione, CTI non intende aggiornare o variare le sue previsioni future come risultato di nuove informazioni, eventi futuri o altro.