



cti®

Pixantrone

Pixantrone dimaleato iniettabile (BBR 2778) è un aza-antracenedione antitumorale di nuova generazione con struttura molecolare simile ad altri inibitori della topoisomerasi II, ad esempio le antracicline come la doxorubicina. È in corso di sviluppo per il trattamento del linfoma non Hodgkin (NHL) aggressivo.

Profilo di prodotto target proposto

- Efficacia come monoterapico nel linfoma non Hodgkin aggressivo recidivato o refrattario
- Facilità di somministrazione, dato che può essere somministrato in una vena periferica, senza dover ricorrere ad un catetere centrale

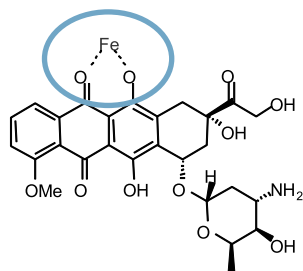
Le antracicline costituiscono il trattamento base per il linfoma, la leucemia, il carcinoma mammario e altri tumori. Sebbene siano efficaci per l'uso come terapia di prima linea (iniziale), le antracicline possono causare danni cardiaci cumulativi tali da indurre un'insufficienza cardiaca congestizia a distanza di anni. Esiste quindi un limite a vita per il dosaggio delle antracicline e la maggior parte dei pazienti trattati in precedenza con tali farmaci non possono più essere trattati con questi farmaci in caso di recidiva.¹⁻³

A differenza di altri farmaci in questa classe che causano necrosi tissutale grave se attraversano la parete dei vasi sanguigni penetrando nei tessuti circostanti, pixantrone può essere somministrato in una vena periferica, senza dover ricorrere a un catetere centrale impiantato.

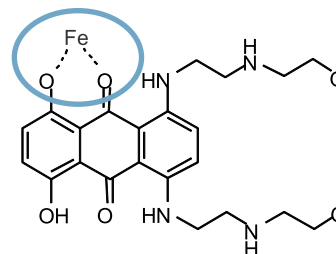
PIXANTRONE: UNA PROGETTAZIONE RAZIONALE

Pixantrone, il primo aza-antracenedione a raggiungere uno sviluppo clinico avanzato, è stato progettato in modo razionale per migliorare l'efficacia e ridurre la tossicità associata alle antracicline e gli antracenedioni. Le modifiche apportate alla sua struttura aumentano la stabilità di formazione degli addotti dell'acido desossiribonucleico (DNA) e riducono la possibile formazione dei radicali liberi dell'ossigeno e dei complessi

farmaco-metallici tossici. A differenza dell'antracenedione mitoxantrone, pixantrone è privo della sostituzione 5,8-diidrossi di mitoxantrone e contiene invece un eteroatomo di azoto. Come illustrato di seguito, il sito chinina-idrochinone responsabile per la generazione dei radicali liberi dell'ossigeno e il legame con il ferro, presente in mitoxantrone e doxorubicina, è assente in pixantrone.

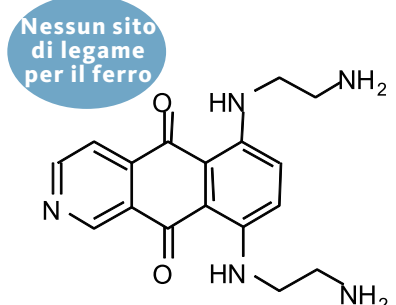


Doxorubicin



Mitoxantrone

I ricercatori hanno rimosso i gruppi OH di mitoxantrone ritenuti causa della produzione dei radicali liberi.



Pixantrone

A differenza di altri agenti antraciclico-simili, pixantrone non ha capacità legante il ferro e pertanto non perpetua la generazione dei radicali liberi dell'ossigeno tossici. Inoltre, pixantrone non forma metaboliti alcolici.

Linfoma non Hodgkin

L'NHL è causato da una proliferazione anomala dei linfociti, le cellule chiave per il funzionamento del sistema immunitario. Ha solitamente origine nei linfonodi e si diffonde attraverso l'intero sistema linfatico.

Generalmente, l'NHL può essere classificato in due forme principali: l'NHL aggressivo è una forma della malattia ad accrescimento rapido che passa agli stadi avanzati in modo molto più rapido rispetto all'NHL indolente, che progredisce più in modo più lento.

Secondo la banca dati SEER del National Cancer Institute, al primo gennaio 2006 vi erano negli Stati Uniti circa 419 533 soggetti viventi con anamnesi di NHL. L'American Cancer Society ha stimato che 65 980 soggetti avrebbero potuto ricevere una diagnosi di NHL nel 2009, e 19 500 casi avrebbero avuto un esito fatale.

A partire dai primi anni '70, i tassi di incidenza dell'NHL sono praticamente raddoppiati. È il quinto carcinoma più comune negli Stati Uniti.

RICERCA CLINICA

NHL aggressivo

La terapia iniziale per l'NHL aggressivo con una combinazione di farmaci a base di antracicline cura fino al 50 per cento dei pazienti.⁴ Circa metà dei pazienti restanti risponde al trattamento di seconda linea⁵, ma pochi vengono curati e non esiste una terapia efficace per i pazienti che recidivano o sono refrattari al trattamento di seconda linea.

EXTEND (PIX301)

Il trial clinico cardine EXTEND (Expanding the reach of anthracyclines with piXanTronE in relapsed or refractory aggressive NHL Disease, ovvero espansione della portata delle antracicline associate a pixantrone nell'NHL aggressivo recidivato o refrattario) è stato un trial di Fase III con pixantrone come monoterapico per pazienti con NHL aggressivo recidivato o refrattario, che avevano ricevuto due o più terapie precedenti ed erano risultati sensibili al trattamento con antracicline. Questo trial multicentrico, internazionale, controllato ha arruolato un totale di 140 pazienti con NHL aggressivo che sono stati randomizzati per ricevere pixantrone o un altro farmaco monoterapico, scelto dal medico e correntemente usato per il trattamento di questa popolazione di pazienti.

Obiettivi dello studio

Primario: confrontare l'efficacia (tasso di CR/CRu [Complete Remission/Complete Remission unconfirmed, ovvero remissione completa/remissione completa non confermata] tramite verifica indipendente su base ITT) di pixantrone e quella di altri monoterapici usati comunemente nel trattamento dell'NHL aggressivo recidivato.

Secondari: tasso di risposta complessivo (CR+CRu+PR [Partial Remission - remissione parziale]), risposta della durata di quattro mesi o più, sopravvivenza libera da progressione (PFS - Progression-Free Survival), sopravvivenza totale (OS - Overall Survival), sicurezza.

Risultati dello studio⁶

Il trial EXTEND ha conseguito l'endpoint primario di efficacia in base all'analisi dell'efficacia intent-to-treat. Questo studio ha dimostrato che i pazienti con NHL aggressivo recidivato/refrattario trattati con pixantrone, rispetto ad altri agenti chemioterapici, hanno conseguito:

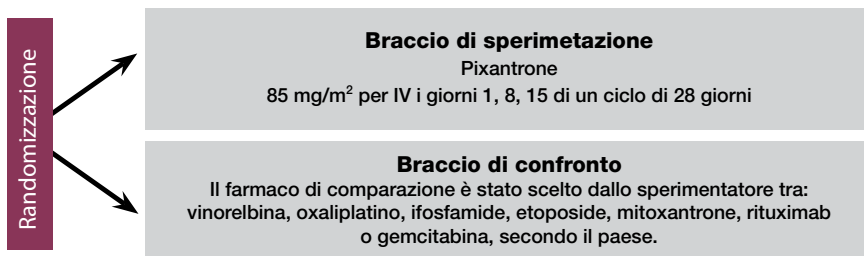
- Un tasso significativamente più alto di remissione completa confermata e non confermata (CR/CRu).
- Un aumento significativo nel tasso di risposta complessivo (ORR - Overall Response Rate).
- Una sopravvivenza libera da progressione (PFS) significativamente superiore.
- Una tendenza positiva nella sopravvivenza totale (OS).

A fine trattamento, 14 pazienti su 70 (20%) nel braccio con pixantrone hanno conseguito la CR/CRu rispetto a 4 pazienti su 70 (5,7%) nel braccio con chemioterapia standard (P=0,021). Nessun paziente nel braccio con chemioterapia standard ha conseguito una remissione completa confermata rispetto agli 8 pazienti su 70 (11%) trattati con pixantrone. Al follow-up minimo di 9 mesi, il 25,7% dei pazienti nel braccio con pixantrone ha conseguito una CR/CRu, rispetto al 7% nel braccio con chemioterapia standard (P=0,005).

Anche l'ORR è aumentato in modo significativo nei pazienti trattati con pixantrone, con il 40% nel braccio con pixantrone rispetto al 14,3% nel braccio di controllo (P=0,001).

Le analisi per sottogruppi condotte per determinare l'effetto sulla PFS di età, punteggio IPI, stato della malattia o dosi precedenti di antracicline, hanno dimostrato che pixantrone ha migliorato costantemente la PFS in tutti i sottogruppi rispetto ad altri agenti chemioterapici. Al follow-up minimo di 9 mesi, il braccio con pixantrone ha conseguito un aumento statisticamente significativo del 115% nella PFS complessiva mediana rispetto al braccio con chemioterapia standard (5,6 mesi contro 2,6 mesi, P=0,002).

Schema dello studio



I pazienti dovevano essere trattati per un massimo di 6 cicli ad eccezione dei pazienti trattati con rituximab, che veniva somministrato al giorno 1, 8 e 15 del primo ciclo e solo al giorno 1 del secondo ciclo. I pazienti venivano ritirati in caso di progressione della malattia, ritiro del consenso o livelli inaccettabili di tossicità.

È stata inoltre osservata una tendenza positiva in termini di OS, con un aumento del 48% nella sopravvivenza complessiva mediana per il braccio con pixantrone (10,2 mesi) rispetto al braccio di confronto (6,9 mesi).

PFS, CR/CRu e ORR sono stati determinati da una commissione di verifica indipendente che non conosceva le assegnazioni del trattamento.

I risultati di fine trattamento sono stati presentati al congresso annuale 2009 dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO). I risultati aggiornati dopo il follow-up minimo di 9 mesi sono stati presentati al congresso annuale 2009 dell'American Society of Hematology (ASH). È in corso un ulteriore follow-up. Altri dati sono disponibili all'indirizzo: www.CellTherapeutics.com/investor_updates

Valutazione della sicurezza

La sicurezza di pixantrone è stata valutata in 348 pazienti, 278 dei quali affetti da NHL, quasi tutti con ampia esposizione precedente alle antracicline. Durante l'intero sviluppo clinico, il profilo di sicurezza di pixantrone ha dimostrato la sua buona tollerabilità, con tossicità trattabili.

La fonte principale per la valutazione della sicurezza di pixantrone è stato lo studio ben controllato PIX301, il primo trial randomizzato condotto in questa popolazione

Trial EXTEND: reazioni avverse più comuni (≥20%)⁷

Pixantrone (n = 68)	Tutti i gradi	Grado 3/4
Neutropenia	50%	41%
Infezione	43%	18%
Anemia	29%	6%
Leucopenia	25%	24%
Trombocitopenia	21%	12%
Astenia	22%	4%
Piressia	22%	4%
Tosse	22%	0%

Controllo attivo (n = 67)	Tutti i gradi	Grado 3/4
Neutropenia	24%	19%
Infezione	27%	13%
Anemia	33%	13%
Leucopenia	8%	5%
Trombocitopenia	20%	10%
Astenia	13%	5%
Piressia	24%	9%
Tosse	5%	0%

Studio clinico di fase III PIX301 nel NHL recidivato

Risposta tumorale

Fine trattamento e aggiornamento minimo a 9 mesi*

CR/CRu	Fine trattamento	Aggiornamento minimo a 9 mesi
Pixantrone	20%	25,7%
Confronto	5,7%	7%
Valore P	0,021	0,005

ORR (CR+CRu+PR)

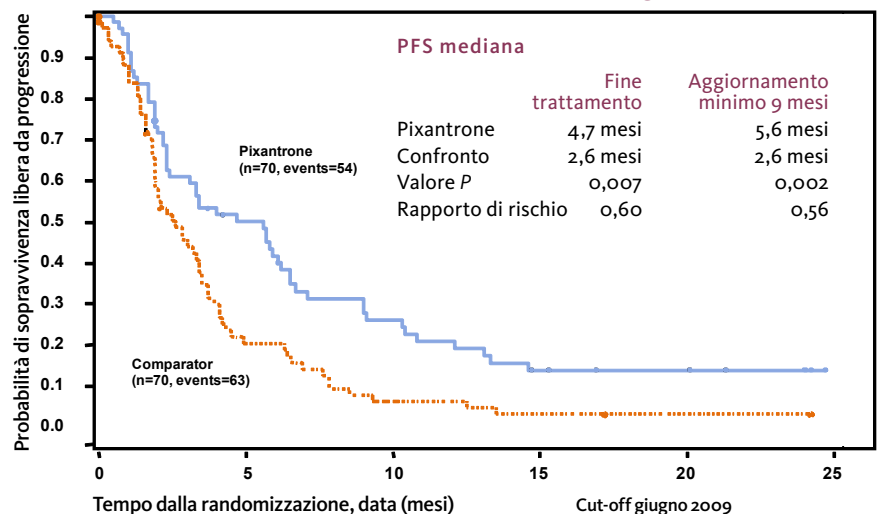
Pixantrone	37,1%	40%
Confronto	14,3%	14,3%
Valore P	0,003	0,001

Risposta complessiva di durata ≥ 4 mesi

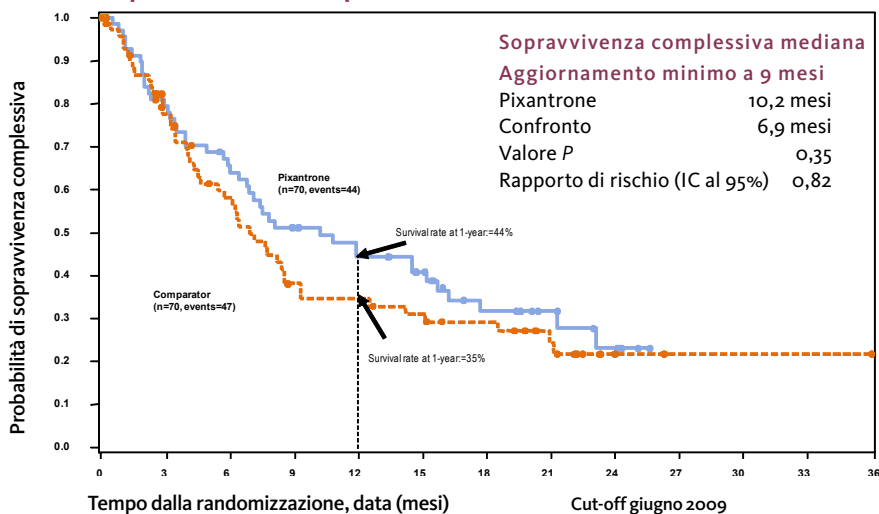
Pixantrone	25,7%
Confronto	8,6%
Valore P	0,012

* Risposte per la popolazione ITT, determinate tramite revisione indipendente. L'analisi di follow-up è tuttora in corso.

Aumento nella sopravvivenza libera da progressione (PFS)



Sopravvivenza complessiva



Programma paziente personalizzato

Pixantrone è disponibile in Europa quale farmaco sperimentale, su base personalizzata. Viene fornito da IDIS ai professionisti sanitari che lo richiedono per il trattamento di singoli pazienti con linfoma non Hodgkin aggressivo recidivante. Il programma è iniziato nel maggio 2009.

di pazienti. In quello studio, pixantrone, somministrato con un dosaggio settimanale di 85 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 28 giorni, è stato ben tollerato nei pazienti con NHL aggressivo recidivato o refrattario, pesantemente pretrattati.

I pazienti trattati con pixantrone hanno avuto una bassa incidenza di neutropenia febbrile (7,4%). I pazienti trattati con pixantrone hanno inoltre sperimentato una bassa incidenza di alopecia (13,2%), un effetto collaterale molto comune degli altri farmaci appartenenti a questa classe. Nel complesso, l'incidenza degli eventi avversi gravi è stata simile nel braccio con pixantrone e in quello di controllo. I pazienti trattati con pixantrone hanno presentato un'incidenza più elevata di leucopenia e neutropenia, oltre che di eventi cardiaci gravi (6 contro 3), compresi entrambi gli eventi riferiti come correlati o non correlati al farmaco di studio dal ricercatore. La progressione della malattia riportata come evento avverso è stata meno frequente nel braccio con pixantrone rispetto a quello di controllo (1,5% contro 13, 4%).

Note

1. Steinherz, LJ, Steinherz, PG, Tan, CT, Heller, G, and Murphy, ML (1991). Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 266, 1672-1677.
2. Swain, SM, Whaley, FS, and Ewer, MS (2003). Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97, 2869-2879.
3. Von Hoff, DD, Layard, MW, Basa, P, Davis, HL, Jr., Von Hoff, AL, Rozenzweig, M, and Muggia, FM (1979). Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 91, 710-717.
4. Fisher, RI, Gaynor, ER, Dahlborg, S, Oken, MM, Grogan, TM, Mize, EM, Glick, JH, Coltman, CA, Jr., and Miller, TP (1993). Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328, 1002-1006.
5. Coiffier, B, Lepage, E, Brière, J, Herbrecht, R, Tilly, H, Bouabdallah, R, Morel, P, et al. (2002) CHOP Chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346, 235-242.
6. Pettengell R, et al. Phase III trial of pixantrone cimateate compared with other agents as thir-line, single-agent treatment of relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma (EXTEND): Results from the treatment and follow-up periods. Poster presented ASH 2009.
7. Dati in archivio

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. 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 pixantrone includono rischi associati a sviluppi preclinici e clinici nell'industria biofarmaceutica in generale e con pixantrone in particolare, includendo, senza limitazioni, il potenziale fallimento di pixantrone nel dimostrarsi sicuro ed efficace per il trattamento del linfoma non-Hodgkin, 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 pixantrone, 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. Fatto salvo quanto previsto dalla normativa italiana, CTI non ha nessun obbligo (ed espressamente declina tale obbligo) di aggiornare o variare le sue previsioni future come risultato di nuove informazioni, eventi futuri o altro.