Roma, 23 marzo 2012

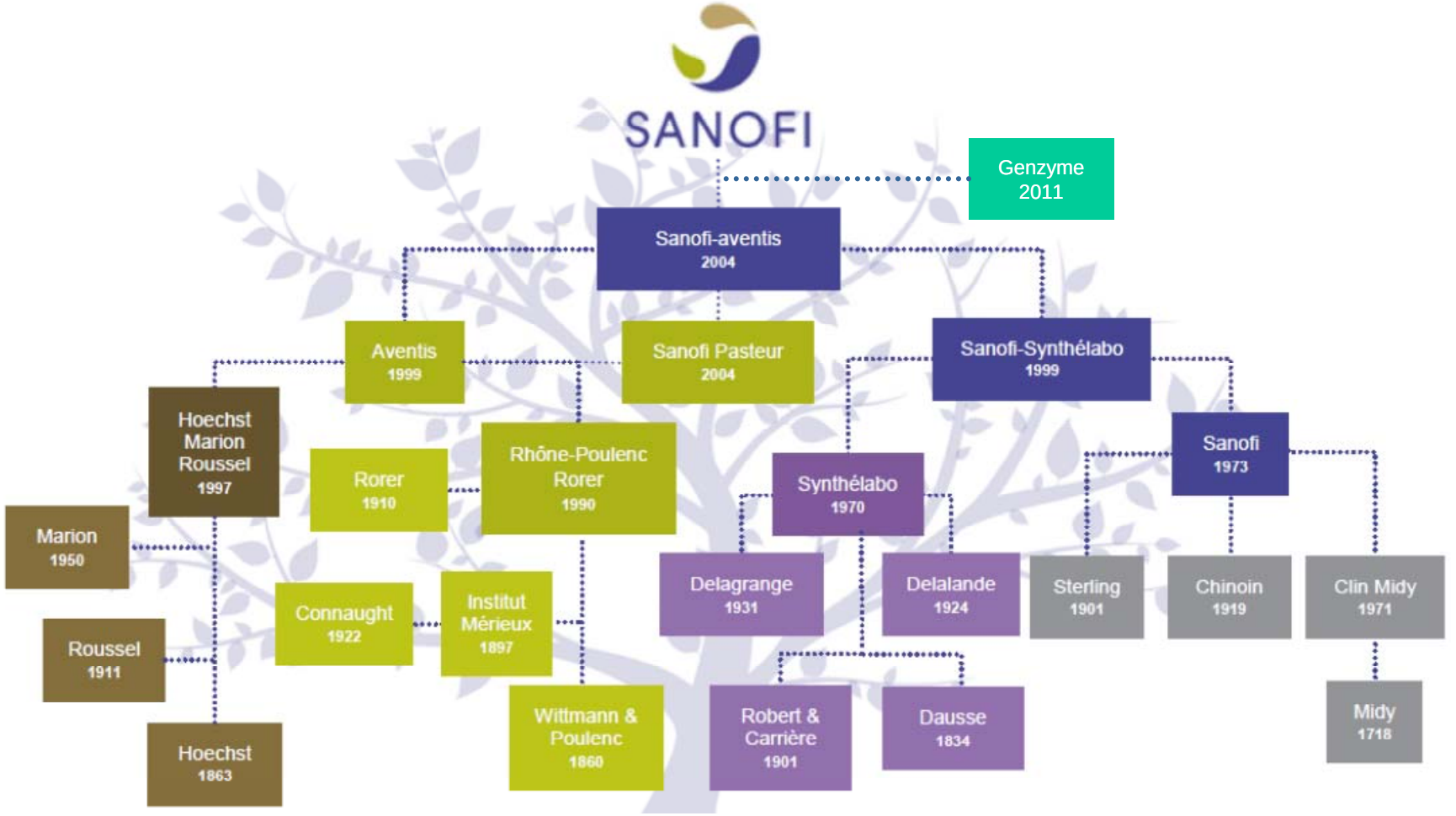
# Sanofi: Tradizione ed Innovazione per il Paziente Oncologico

*Augusto Martellini*, MD
Medical Manager
Oncology & Haematology Division

SANOFI ONCOLOGY

ASSOCIAZIONE CULTURALE Giuseppe DOSSETTI TUTELA E SVILUPPO DEI DIRITTI

# La nostra storia …



# Ridurre le ineguaglianze sociali

- Impegnandosi a migliorare l'accesso alla salute attraverso diversi canali:
  - **Fondazione Sanofi Espoir**
  - **collaborazioni con associazioni di pazienti ed operatori sanitari**
  - **accesso dedicato ai nostri farmaci**
- la Fondazione Sanofi Espoir impegna 33.7 M€ per contribuire a ridurre le disuguaglianze sanitarie e rispondere alle emergenze umanitarie in 3 aree principali:
  - **malattie non trasmissibili (tumori infantili)**
  - **malattie trasmissibili**
  - **assistenza sanitaria primaria: ad es. combattere la mortalità materna e infantile**

FONDATION SANOFI ESPOIR

*Commitment and innovation to reduce health inequalities*

# Sostenere i pazienti affetti da tumore e le loro famiglie

- Collaborando con le associazioni di pazienti di tutto il mondo per:
  - **favorire il dialogo e comprendere meglio le aspettative dei pazienti**
  - **identificare le soluzioni migliori per i pazienti**
  - **rispondere alle esigenze più ampie dei pazienti e delle loro famiglie durante l'iter terapeutico del paziente**
  - **stabilire iniziative per affrontare la prevenzione e la consapevolezza delle malattie**
- Sanofi sostiene le associazioni di pazienti in oltre 35 Paesi. Il Gruppo collabora anche con le associazioni regionali e internazionali operanti in 160 Paesi.




Telephone hotline
**YourShoes®**




Cancer awareness project
**Kaleidoscope**

# Soddisfare il bisogno di salute dei pazienti

- Stringendo forti relazioni con le Comunità Scientifiche e gli esperti riconosciuti nel loro settore:
  - **per sviluppare una migliore comprensione dei sistemi biologici**
  - **per guidare la R&D, trasformando concetti innovativi in trattamenti efficaci**
  - **per migliorare le terapie a sostegno dei pazienti e delle loro famiglie**
- Con più di 25 centri di R&D dislocati in tutto il Nord America (USA, Canada), Europa (Francia, Germania, Ungheria, Italia, Regno Unito) e Asia (Cina, Giappone, India), i nostri team di ricerca costituiscono una delle più importanti realtà mondiali.



# R&D: New Molecular Entities (NMEs) and Vaccines

| | Phase I | Phase II | Phase III | Registration | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Oncology | 7 | 4 | 3 | 1 | 15 |
| Metabolic Disorders | 2 | 1 | 0 | 2 | 5 |
| Thrombosis | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| Central Nervous System | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| Internal Medicine | 4 | 6 | 1 | 0 | 11 |
| Ophthalmology | 3 | 2 | 0 | 0 | 5 |
| Genetic Diseases | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| Vaccines | 4 | 3 | 5 | 1 | 13 |
| TOTAL | 25 | 18 | 11 | 6 | 60 |

47

43

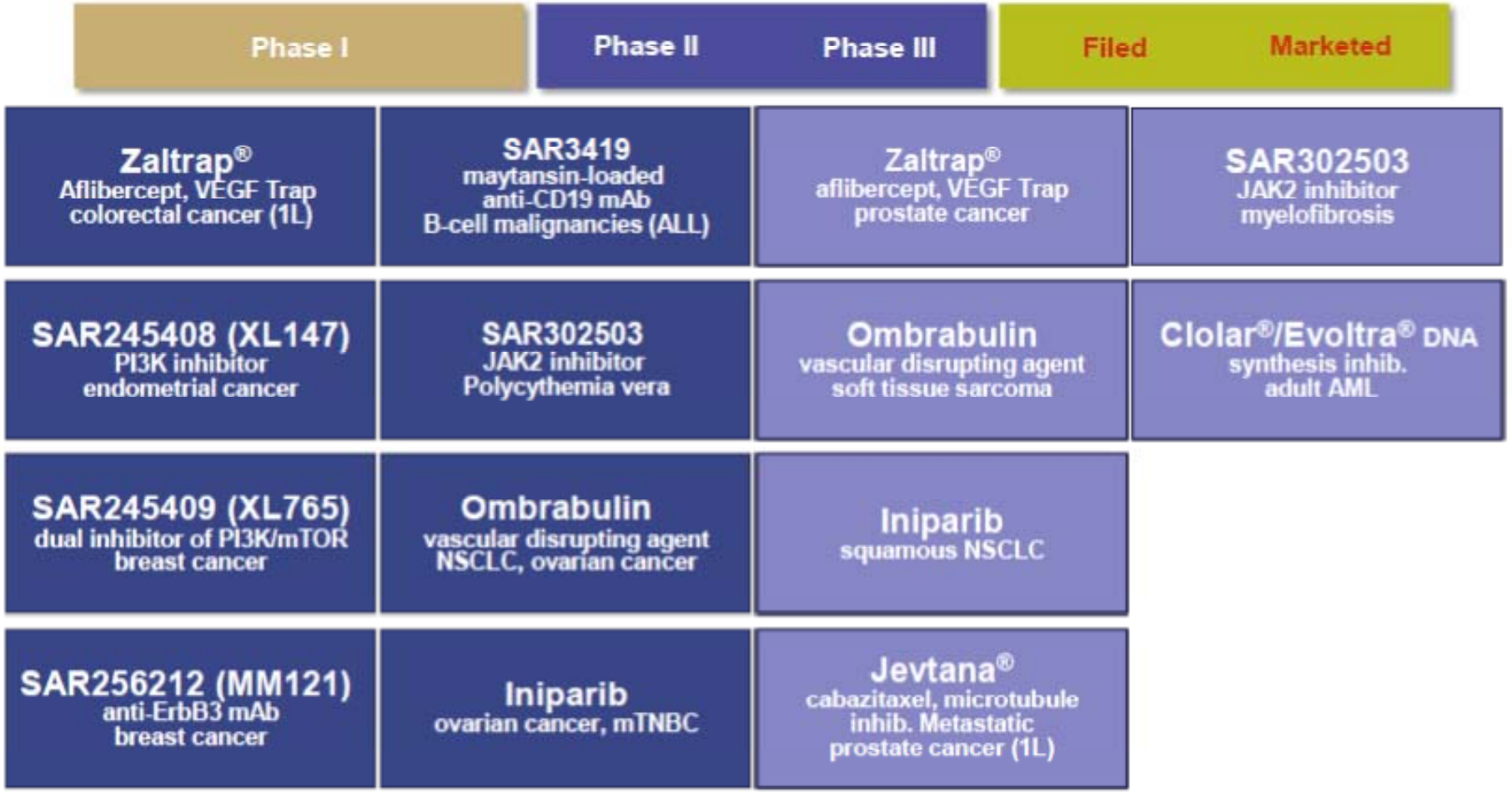
17

NMEs & Vaccines

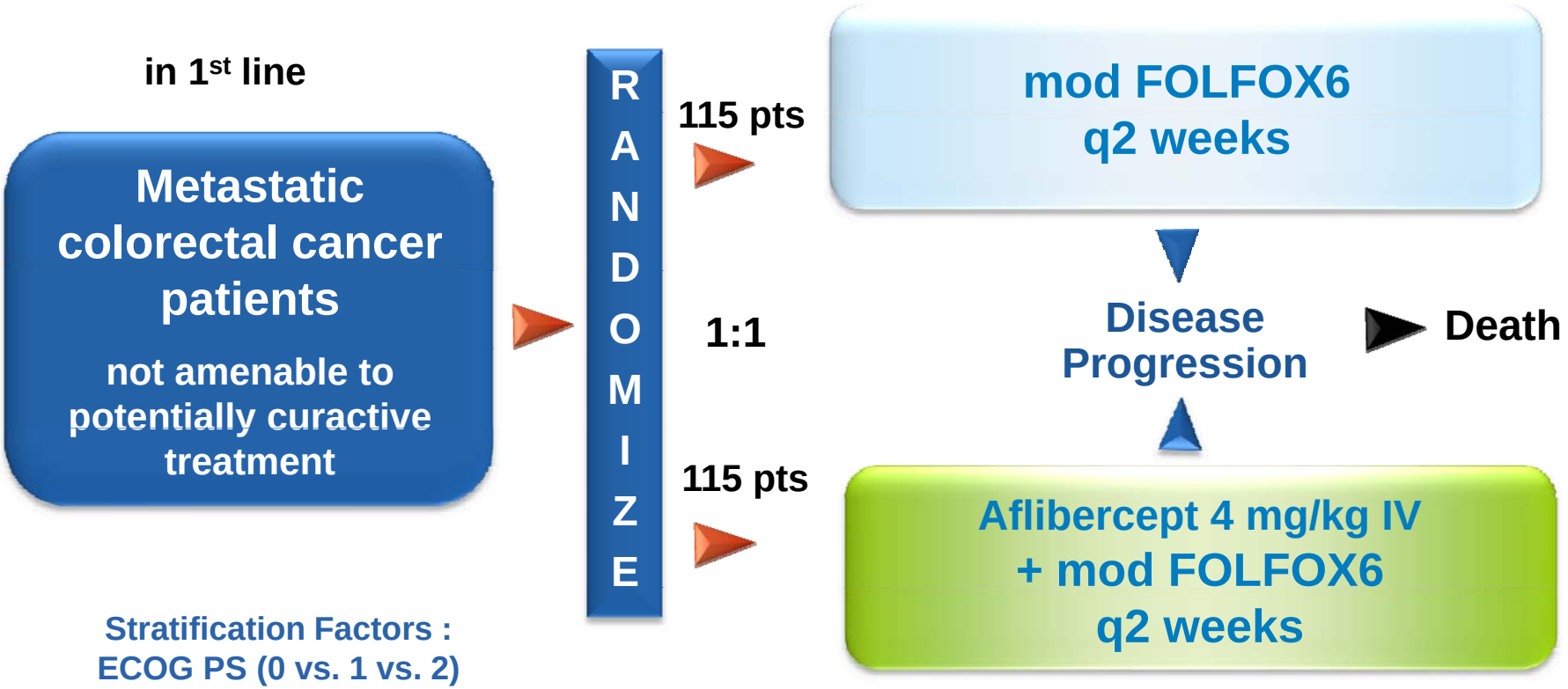
# Oncology R&D portfolio: Phase I



# Oncology R&D portfolio: Phase II-III



# Oncology R&D portfolio: Phase II-III

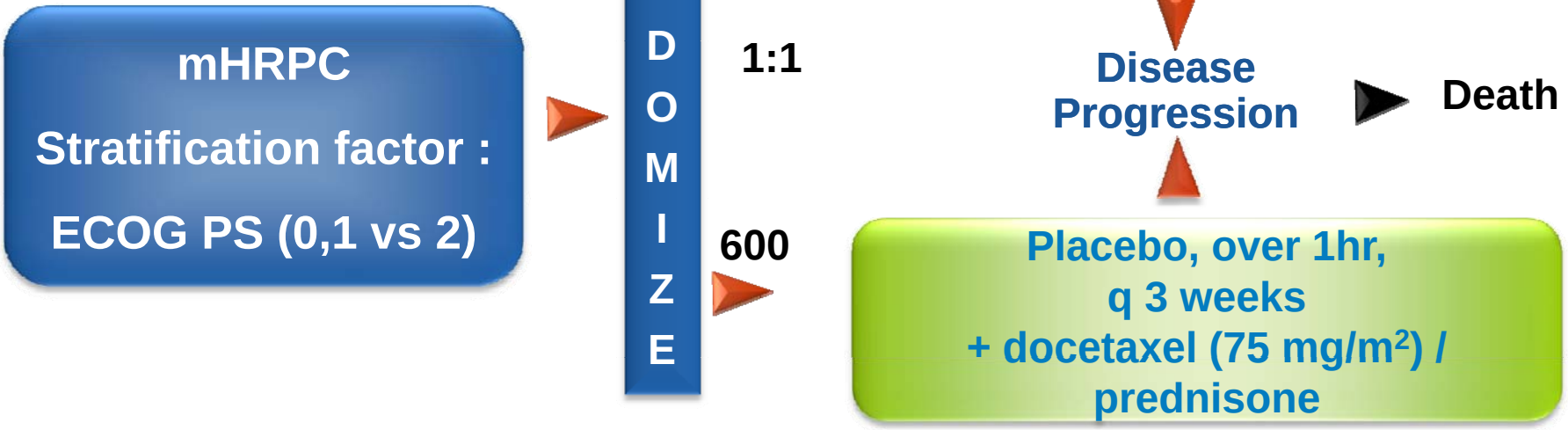



Primary endpoint: **PFS at 12 mo**
Secondary endpoints: **ORR, OS, PFS, safety**

# Oncology R&D portfolio: Phase II-III

**Multinational, multicenter, double blind, randomized study**

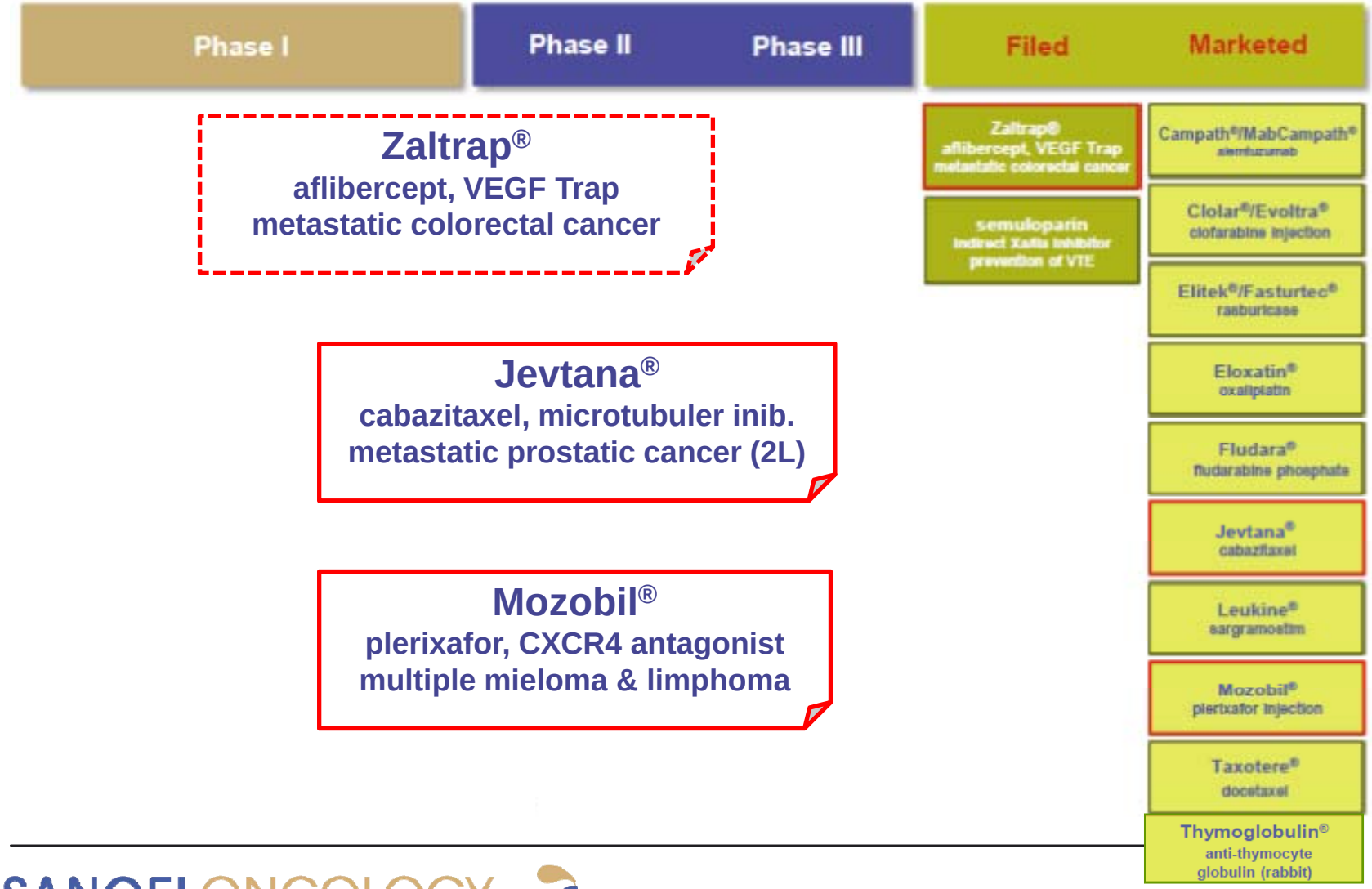
**in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer**




Primary endpoint: **OS**

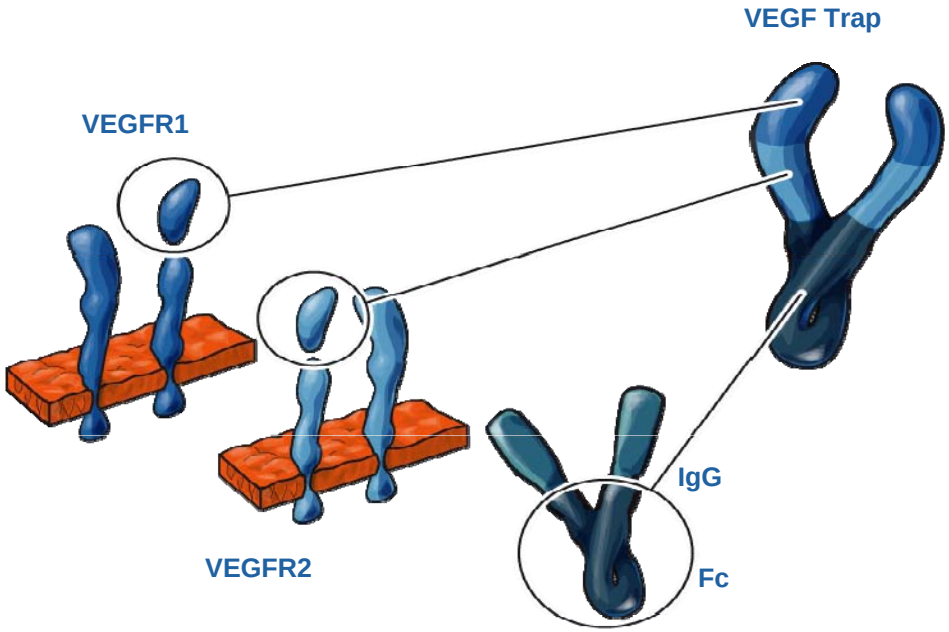
Secondary endpoints: **PSA response, pain, occurrence of a skeletal-related event**

# Last launches and next launch



# VEGF Trap – Aflibercept: inibitore dell'angiogenesi[1-3]

- È una proteina di fusione ricombinante: domini extracellulari umani dei recettori di VEGF fusi alla porzione Fc della immunoglobulina G1 umana (IgG1)



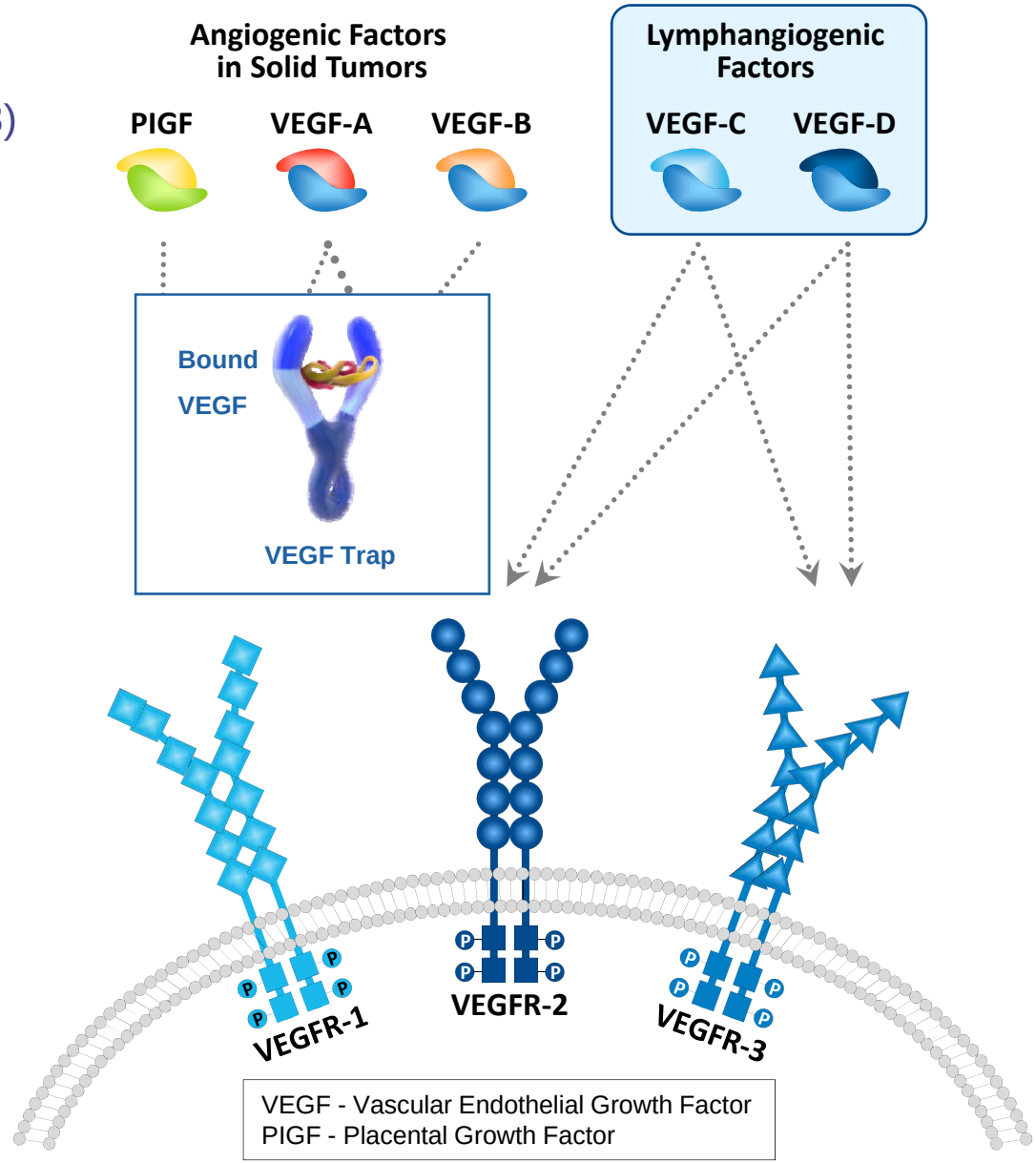

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor



1. Holash J, et al. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99:11393–8.
2. Verheul HM, et al. *Clin Cancer Res.* 2007 ;13(14):4201-8.
3. Tew WP, et al. . *Clin Cancer Res*. 2010;16:358–66.

# Zaltrap® (aflibercept): meccanismo d'azione

- VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF ed altri recettori (VGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3) sono i maggiori mediatori dell'angiogenesi[1]
- VEGF-A interagisce principalmente con VEGFR-1 e VEGFR-2[1]
- VEGF-A si lega a VEGFR-2 con alta affinità[2]
- PlGF e VEGF-B interagiscono con VEGFR-1[2]
- Aflibercept lega:
  - **tutti i VEGF-A[3-5]**
  - **il VEGF-B (Kd = 1.92 pM) e PlGF (Kd = 39 pM)[3-6]**



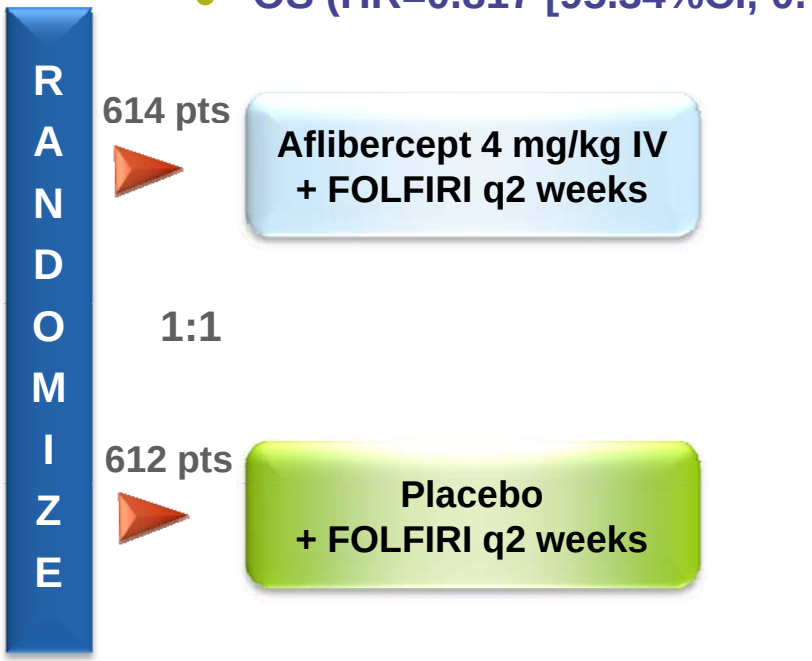


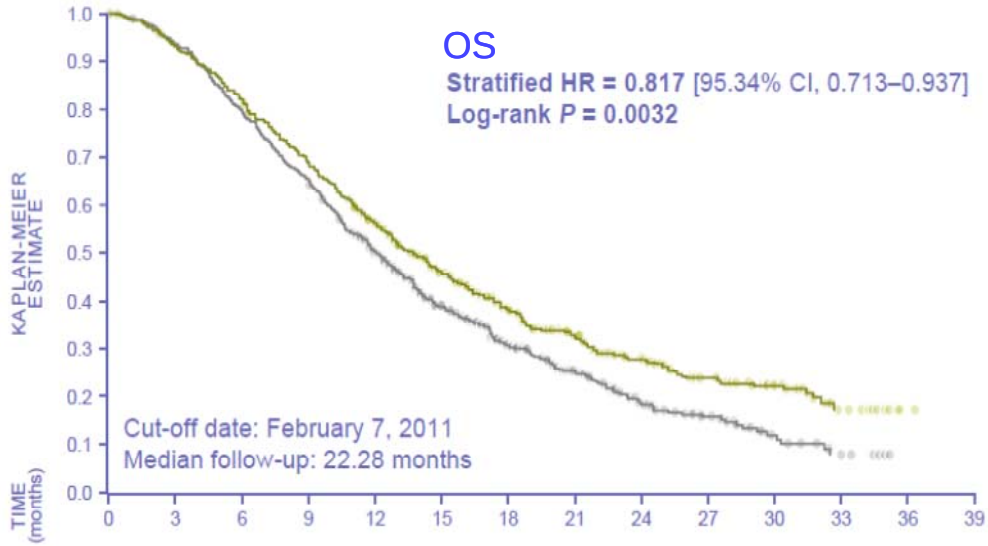
1. Adapted from Thurston G, et al. *Br J Cancer*. 2008.
2. Brave SR, et al. *Angiogenesis*. 2010;13:337-47.
3. Holash J, et al. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99:11393–8.
4. Regeneron. Data on file.
5. Cursiefen C, et al. *J Clin Invest. 2004;113:1044-50.*
6. Tew WP, et al. *Clin Cancer Res*. 2010;16:358–66.

# VELOUR – Pivotal phase III study in 2nd line metastatic colorectal cancer

L'aggiunta di aflibercept a FOLFIRI nei pazienti con mCRC precedentemente trattati con un regime a base di oxaliplatino dà benefici statisticamente e clinicamente significativi, con miglioramento di:

- **ORR (19,8% vs 11,1%)**
- **PFS (HR=0.758 [99.99%CI, 0.578-0.995], p=0.00007)**
- **OS (HR=0.817 [95.34%CI, 0.713-0.937], p = 0.0032)**



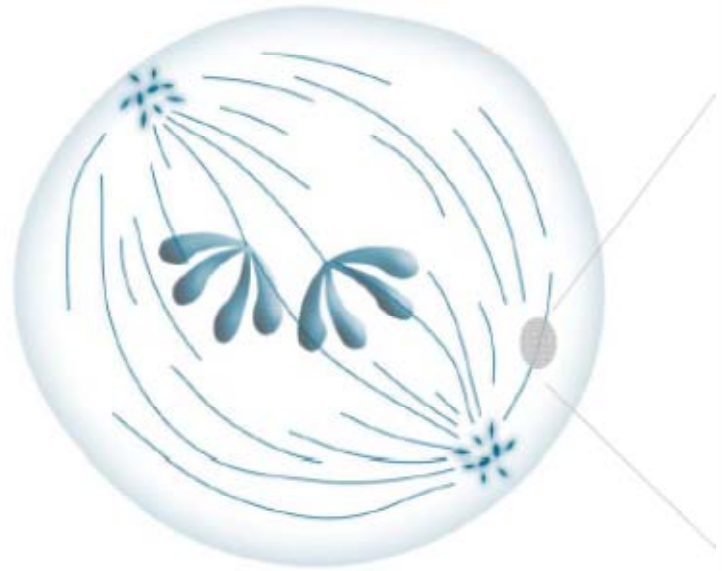




SANOFI ONCOLOGY

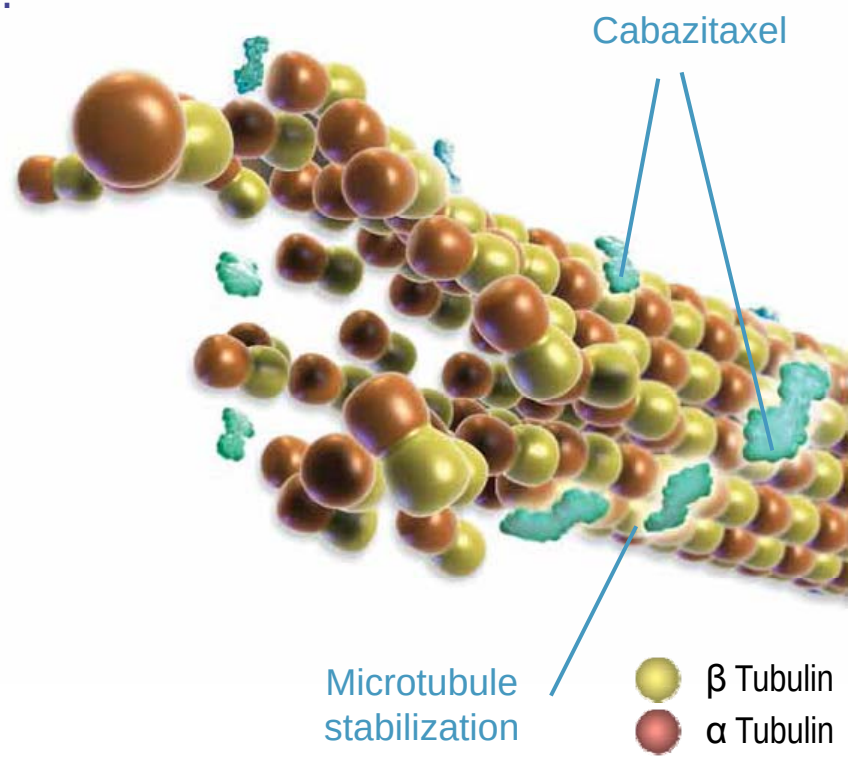
Van Cutsem, et al. Ann Oncol. 2011;22(suppl 5).
Abstract O-0024 and presentation at: ESMO 13th WCGIC. June 22-25, 2011; Barcelona, Spain.

# Cabazitaxel: agente stabilizzante i microtubuli

- Si lega alla tubulina e ne favorisce l'assemblaggio per formare i microtubuli, inibendone al tempo stesso il disassemblaggio. In questo modo si ottiene la stabilizzazione dei microtubuli che determina l'inibizione delle funzioni di mitosi e di interfase della cellula[1] ➡ Inibizione della proliferazione delle cellule tumorali.



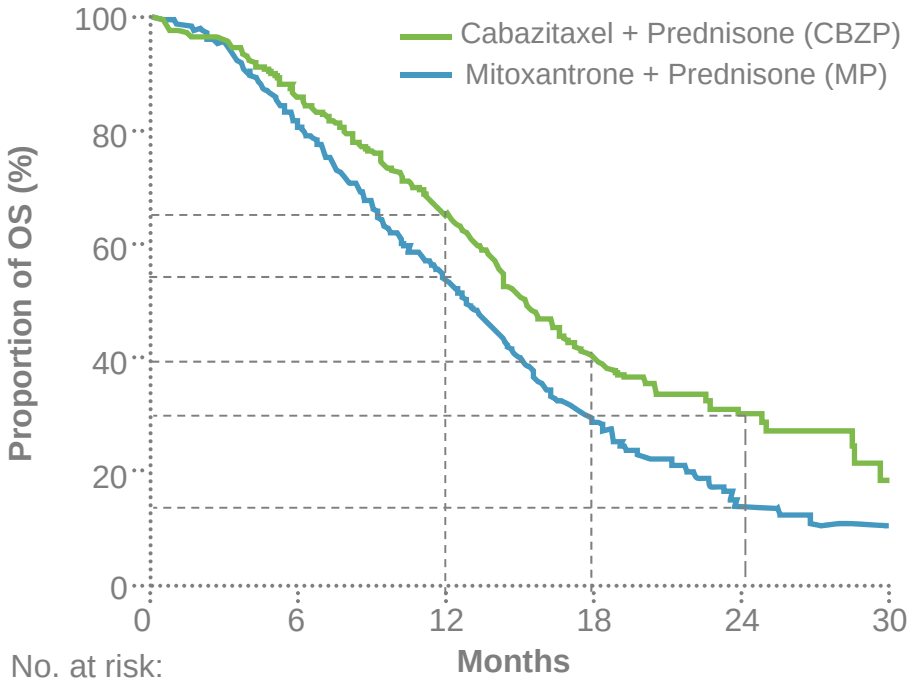
Cell cycle arrest in the G2/M phase




1. Jevtana (cabazitaxel). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

SANOFI ONCOLOGY

# TROPIC Study[1]: Overall Survival




| | Cabazitaxel No. 378 pts | Mitoxantrone No. 377 pts |
|---|---|---|
| **Median OS (months)** | 15.1 | 12.7 |
| **% patients alive at:** | | |
| **12 months** | 64 | 53 |
| **18 months** | 39 | 28 |
| **24 months** | 28 | 17 |
| **Hazard ratio for OS** | 0.70 | |
| **95% CI** | 0.59–0.83 | |
| ***P* value** | <0.0001 | |

**JEVTANA®** in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel.[2]

SANOFI ONCOLOGY

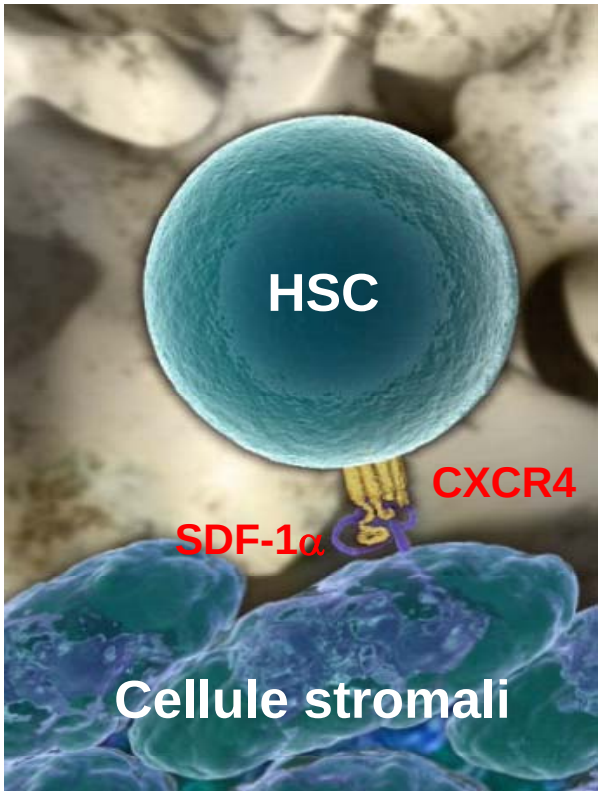
1. De Bono JS, et al. Lancet 2010;376:1147–54
2. Jevtava (Cabazitaxel). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

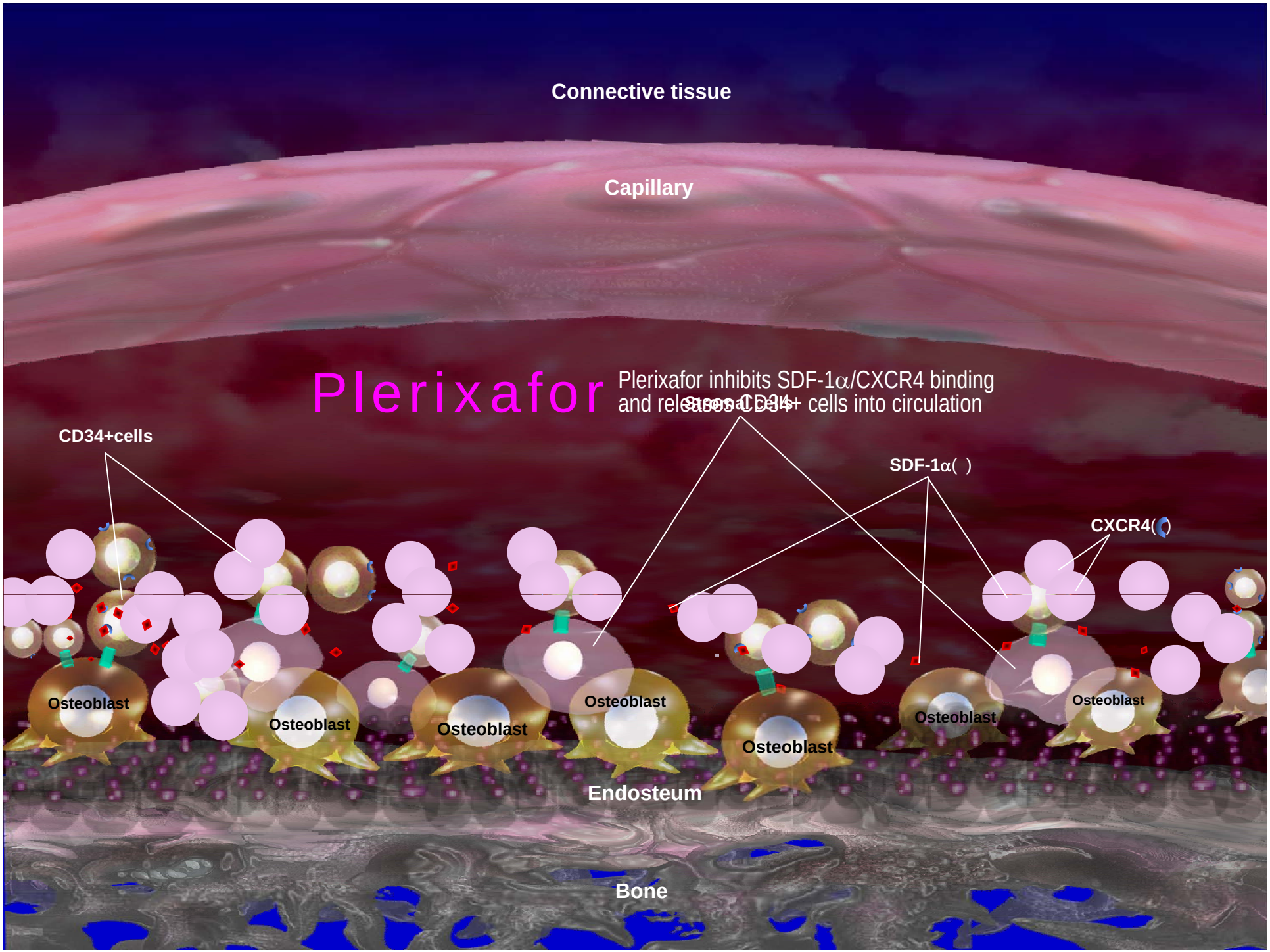
# Microambiente del Midollo Osseo



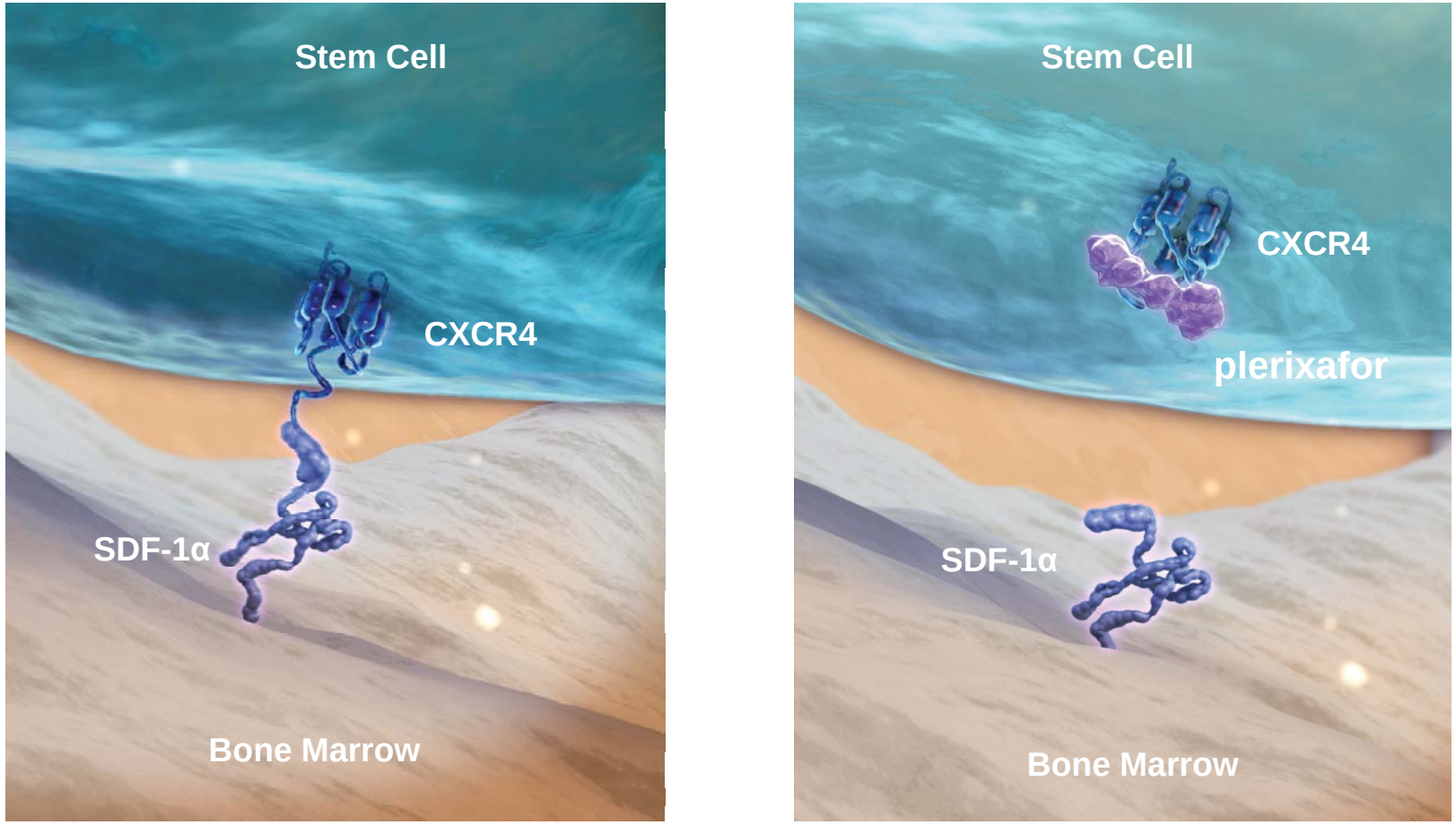
# Mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche

**Un ruolo importante nella mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche (HSC) risulta la rottura del legame tra il recettore CXCR4 e la chemochina SDF-1α, il solo ligando conosciuto per questo recettore.**




Connective tissue
Capillary
Plerixafor
Plerixafor inhibits SDF-1α/CXCR4 binding
and releases CD34+ cells into circulation
Stromal CD34+
CD34+cells
SDF-1α( )
CXCR4(
Osteoblast
Osteoblast
Osteoblast
Osteoblast
Osteoblast
Osteoblast
Osteoblast
Endosteum
Bone

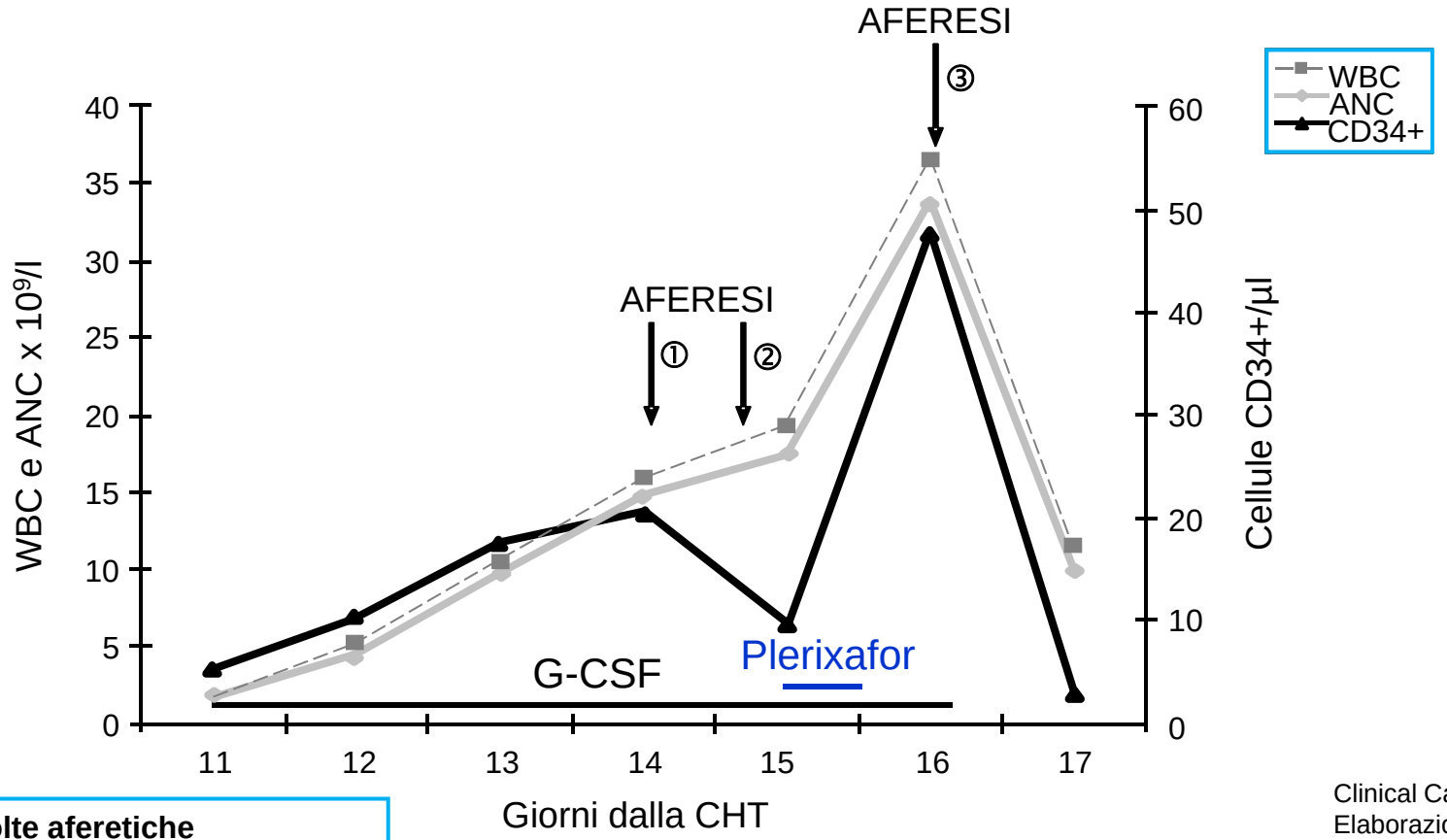
# Mozobil® (plerixafor): meccanismo d'azione




**Mozobil® si lega al recettore CXCR4 impedendone il legame con SDF-1α[1]**

Genzyme. Data on file.

# Mozobil® è indicato in combinazione con G-CSF per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche al sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilizzazione cellulare[1]




Clinical Case[2]
Elaborazione Sanofi

**Raccolte aferetiche**

① = 0,80 x $10^6$ cellule CD34+/kg
② = 1,00 x $10^6$ cellule CD34+/kg
③ = 1,91 x $10^6$ cellule CD34+/kg

WBC, globuli bianchi; ANC, conta assoluta neutrofili; CHT, chemioterapia; DLBCL, linfoma diffuso a grandi cellule B; R, rituximab; ICE, ifosfamide-carboplatino-etoposide

SANOFI ONCOLOGY


1. Mozobil (plerixafor). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
2. D'Addio A, et al. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(3):356-63.

# Grazie per l’attenzione

*Augusto Martellini*, MD
Medical Manager
Oncology & Haematology Division

SANOFI ONCOLOGY