

Farmaci biologici in oncologia

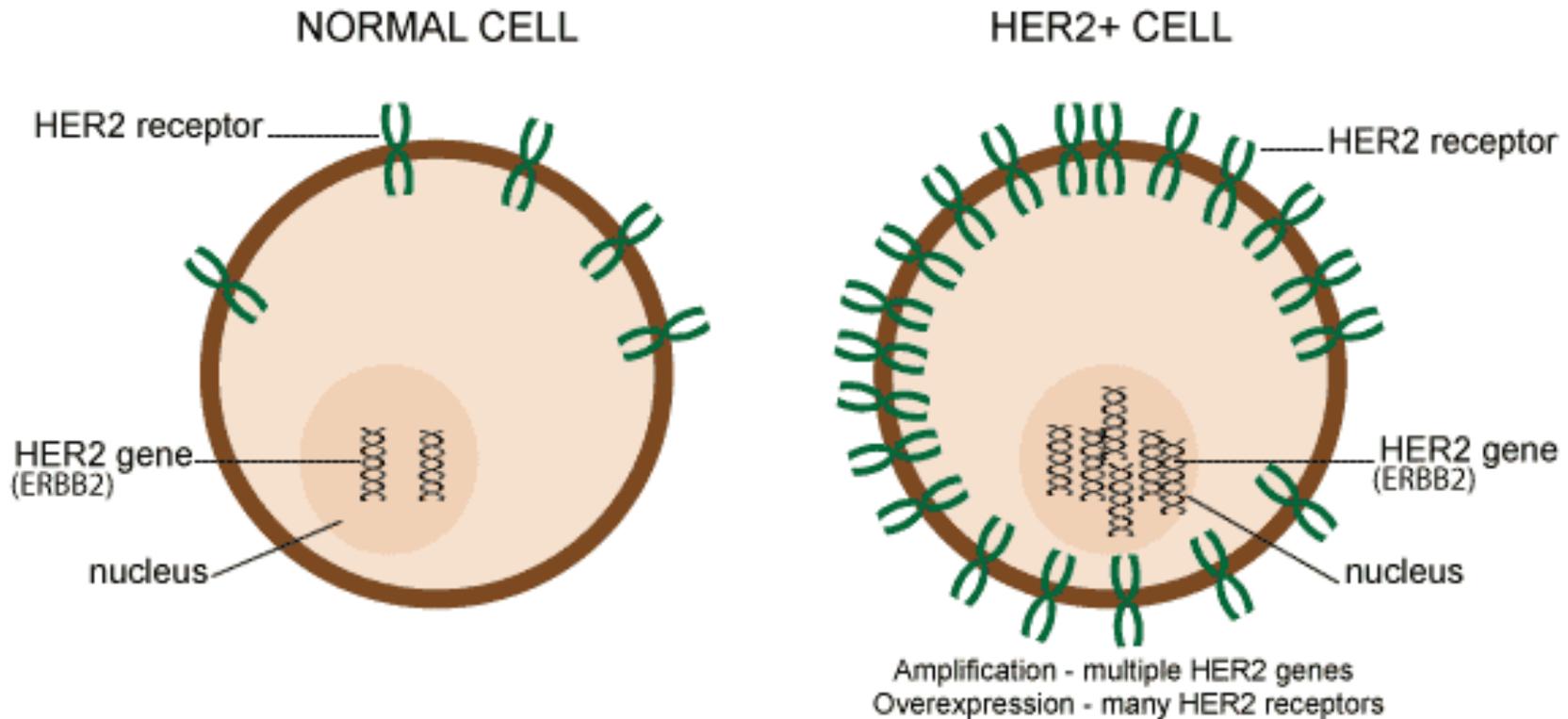
Meccanismi molecolari coinvolti

- Tossicità diretta anche attraverso la coniugazione con tossine, citochine, radionuclidi (brentuximab vedotin, trastuzumab emtasine)
- Effetto inibitorio su pathway di segnalazione promitogeniche
- Azione immunomodulatoria e distruzione indiretta delle cellule tumorali

- Per selezionare i pazienti è cruciale identificare biomarkers di risposta
 - Amplificazione del gene *HER2* per la selezione dei pazienti da trattare con trastuzumab
 - Identificazione dei pazienti probabilmente non responsivi al cetuximab in quanto portatori di una mutazione nel codone 12 del gene *KRAS*
- Non sempre i biomarker a nostra disposizione sono sufficienti (solo il 20-30% dei pazienti *HER2+* risponde al trastuzumab)

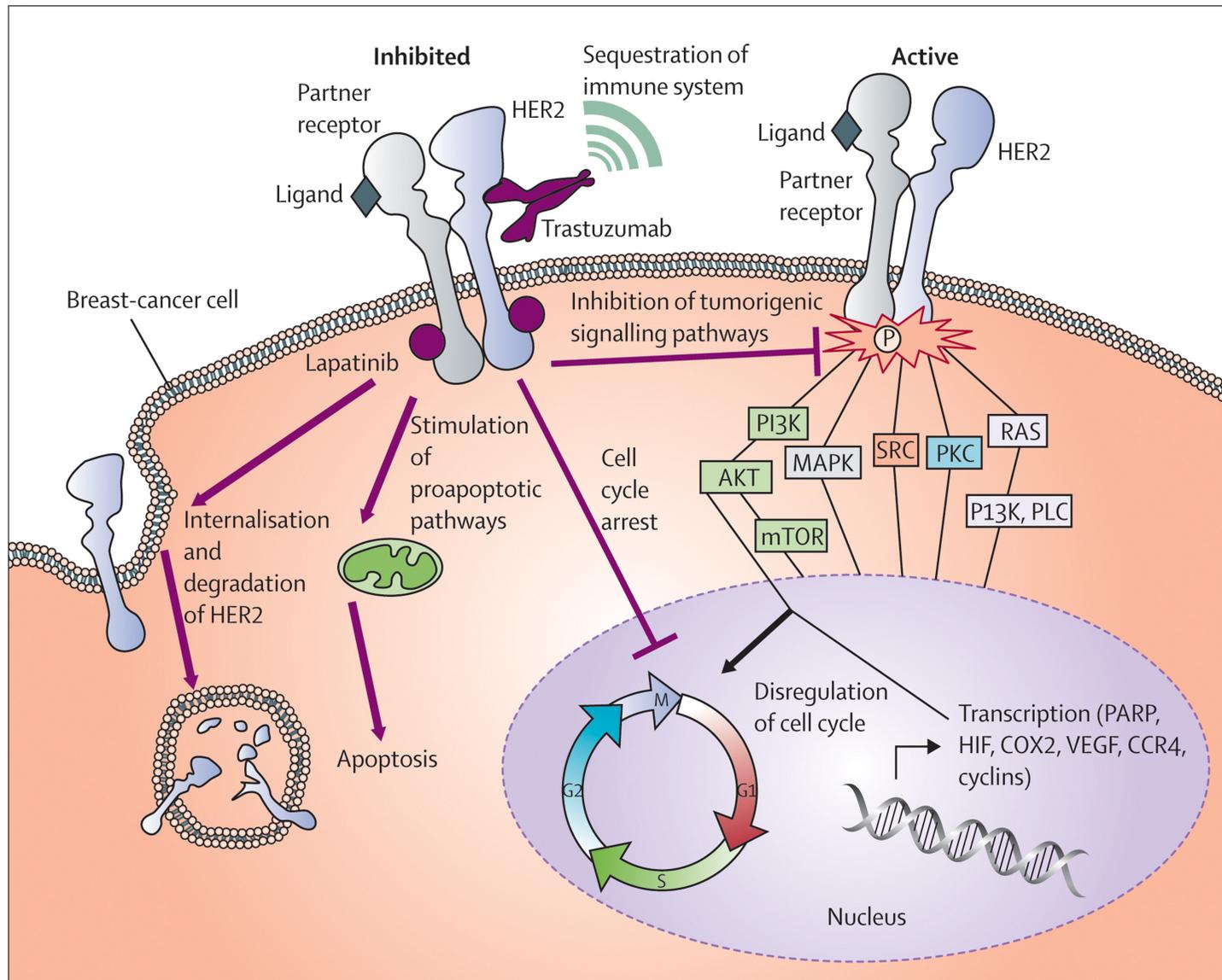
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Trastuzumab*	Herceptin®	Ca mammario HER2+, ca gastrico	HER2	i.v., s.c.
Pertuzumab	Perjeta®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.

* H farmaco ospedaliero esitabile in farmacia



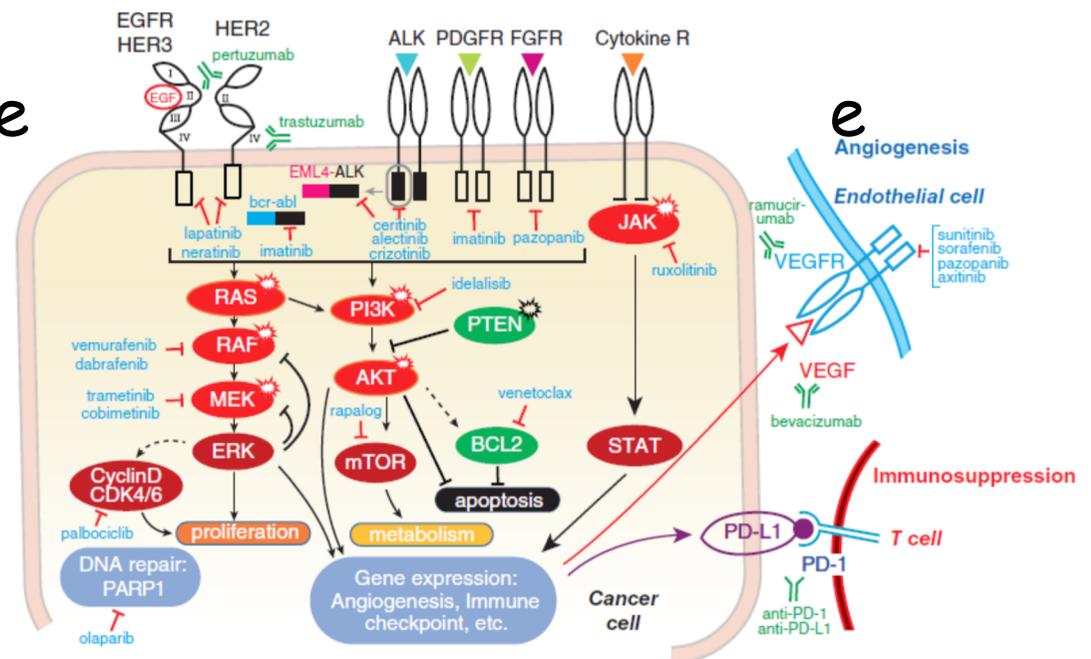
Dal 20 al 30% dei tumori mammari iperesprime HER2, come conseguenza di un'amplificazione del gene sul cromosoma 17. Questi tumori sono più aggressivi, rispondono meno alla terapia ormonale e sono frequentemente soggetti a recidive.

HER2 funziona come corecettore e non richiede attivazione da parte di un ligando. Quando è overespressa attiva le tirosinkinasi intracellulari e il signalling oncogenico anche in assenza di corecettore o ligando.



Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Trastuzumab*	Herceptin®	Ca mammario HER2+, ca gastrico	HER2	i.v., s.c.

- H farmaco ospedaliero esitabile in farmacia
- Approvato nel 2000
- Anticorpo monoclonale umanizzato IgG1
- Si lega al dominio IV di HER2, inibendo l'etero e l'omodimerizzazione e la trasduzione del segnale. Induce inoltre citotossicità anticorpo dipendente.



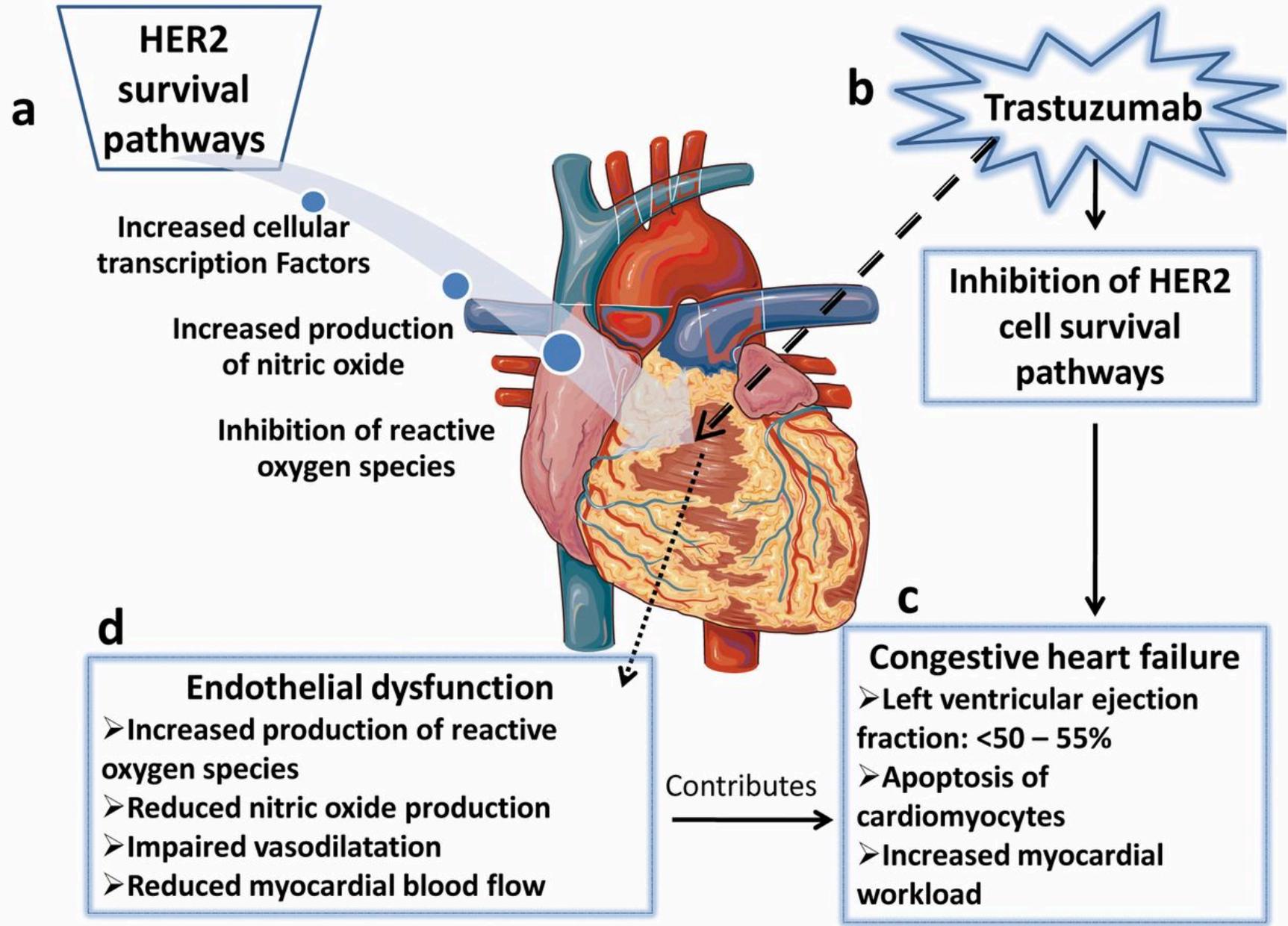
Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Trastuzumab farmacocinetica

- Somministrazione i.v. o s.c. ogni 3 settimane (o ogni settimana)
- Spesso associato a farmaci citotossici
- Approvato per il carcinoma mammario e gastrico HER2+

Trastuzumab tossicità

- Tutti gli effetti avversi tipici dei mab (febbre, brivido, nausea, dispnea, rash)
- Scompenso cardiaco

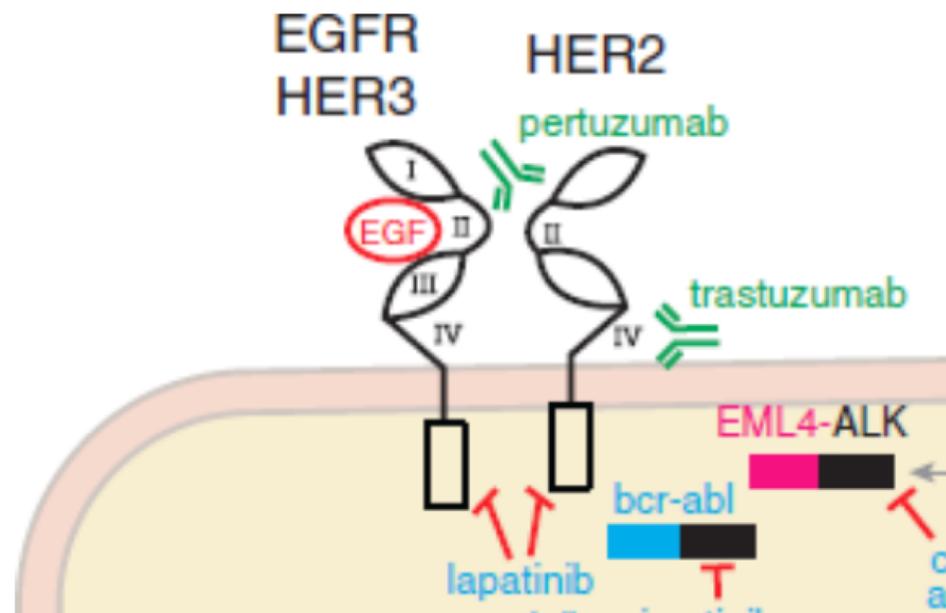


Trastuzumab cardiotoxicità

- Rara se usato in monoterapia (1%)
- Molto più frequente se usato in associazione ad antracicline (20%) e ridotta con i tassani
- Necessario un monitoraggio attento dei pazienti in terapia.

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Pertuzumab	Perjeta®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.

- Anticorpo monoclonale umanizzato
- Si lega al dominio II di HER2, inibendo l'etero e l'omodimerizzazione e la trasduzione del segnale. Induce inoltre citotossicità anticorpo dipendente.

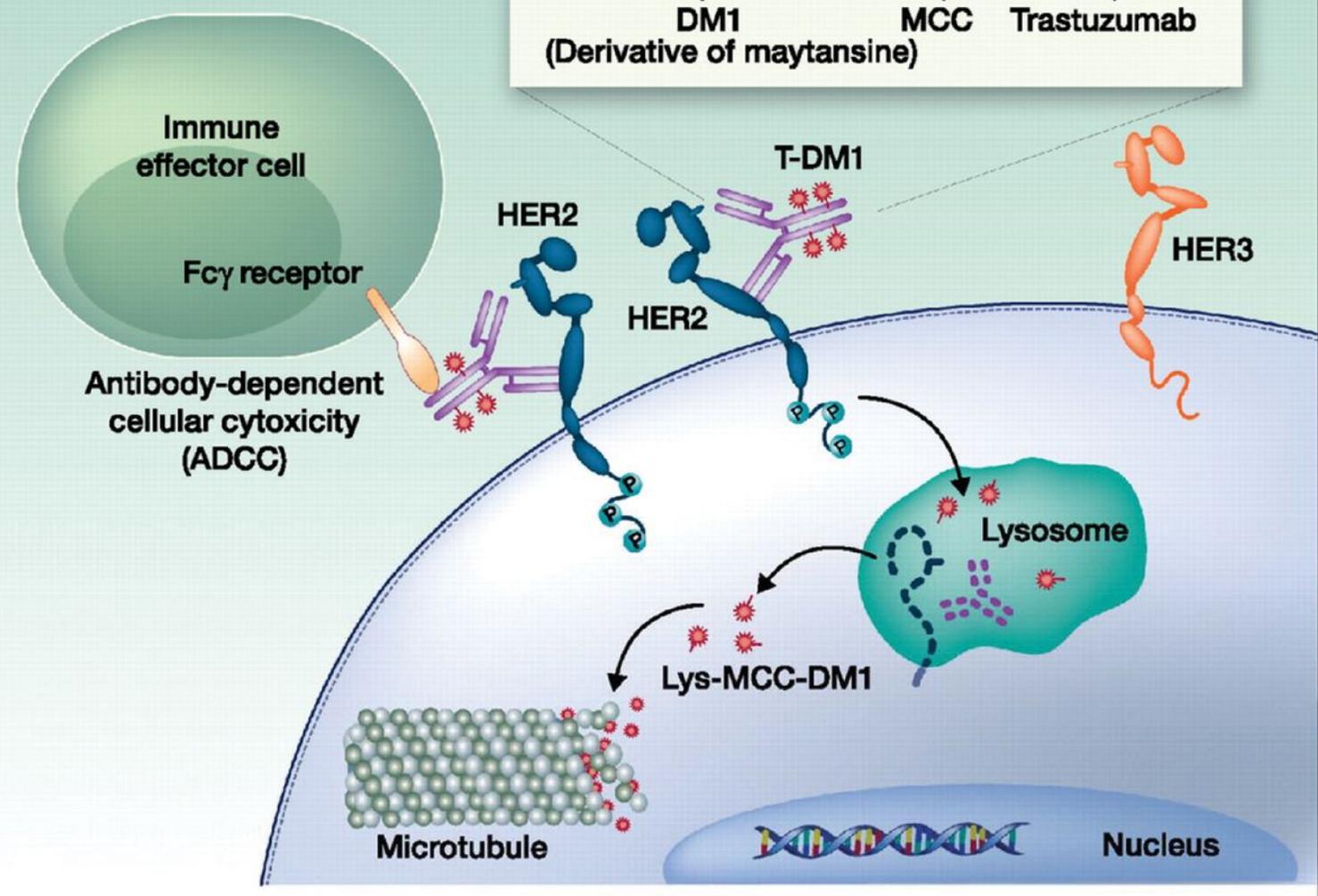
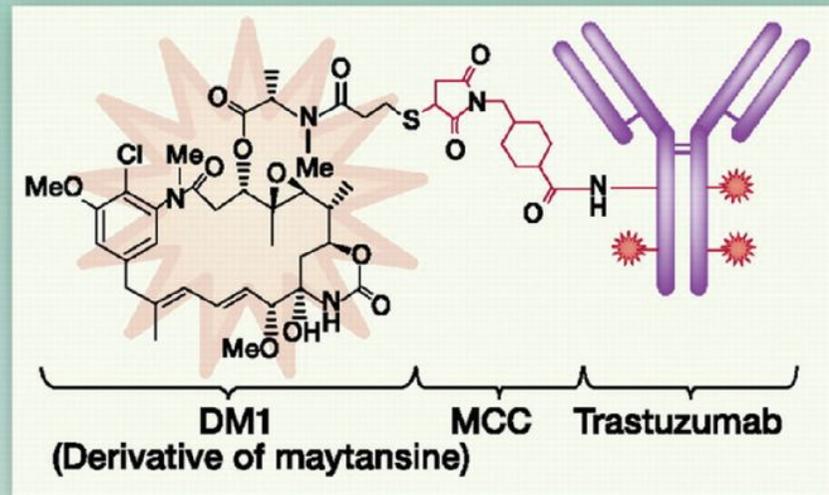


Pertuzumab farmacocinetica

- Somministrazione i.v. ogni 3 settimane
- Spesso associato a trastuzumab e farmaci citotossici (tassani)
- Anche il pertuzumab è cardi tossico (ma non c'è tossicità additiva con trastuzumab)

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.

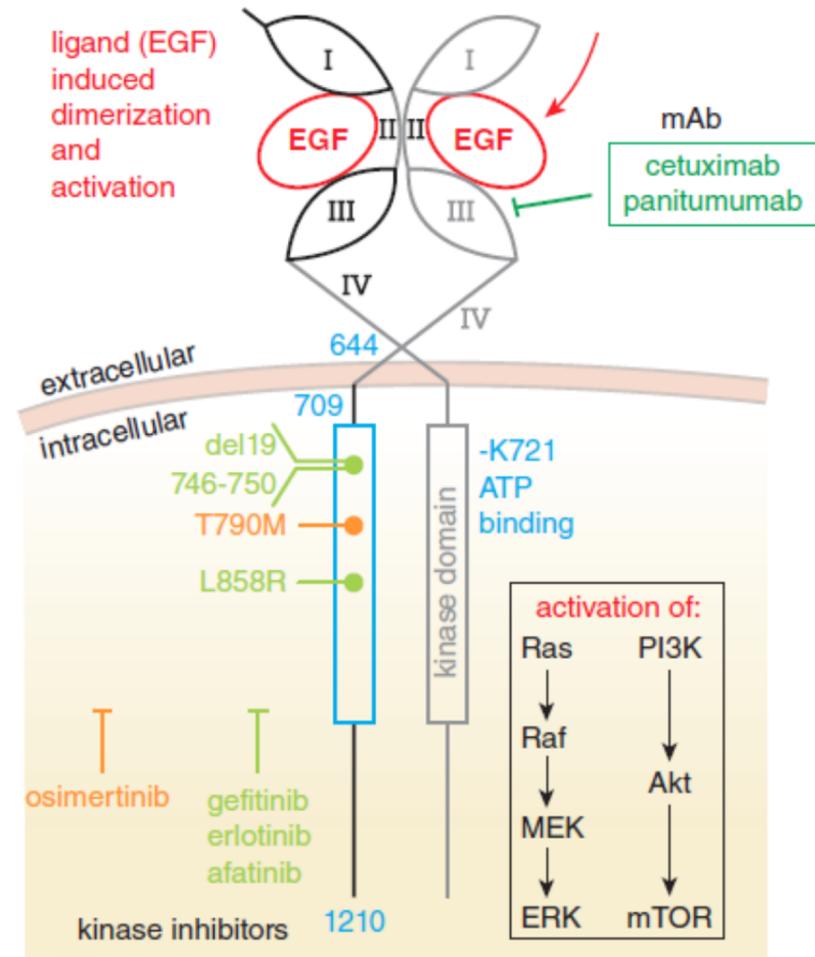
Anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1) legato in modo covalente a DM1, un inibitore dei microtubuli



Farmaco	Nome commerciale		Costo	Costo di una somm. paziente 70 kg
Trastuzumab*	Herceptin®	150 mg polvere infusione iv	953 €	2859 €
		600 mg polvere iniezione sc	2728 €	2728 €
Pertuzumab	Perjeta®	420 mg polvere infusione iv	4762 €	4762 €
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	100 mg polvere infusione iv	3032 €	9096 €
		160 mg polvere infusione iv	4851 €	

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Cetuximab	Erbitux®	Ca colon retto EGFR+, HNSCC	EGFR	i.v.
Panitumumab	Vectibix®	Ca colon retto	EGFR	i.v.
Necitumumab	Portrazza®	NSCLC	EGFR	i.v.
Bevacizumab	Avastin®	Ca colon retto, mammella, NSCLC, ovaio, rene	VEGF	i.v.
Ramucirumab	Cyramza®	Ca gastrico, colon retto, NSCLC	VEGFR-2	i.v.
Olaratumab	Lartruvo®	Sarcoma dei tessuti moll	PDGFR- α	i.v.
Catumaxomab	Removab®	Ascite maligna	EpCAM, CD3	i.v.

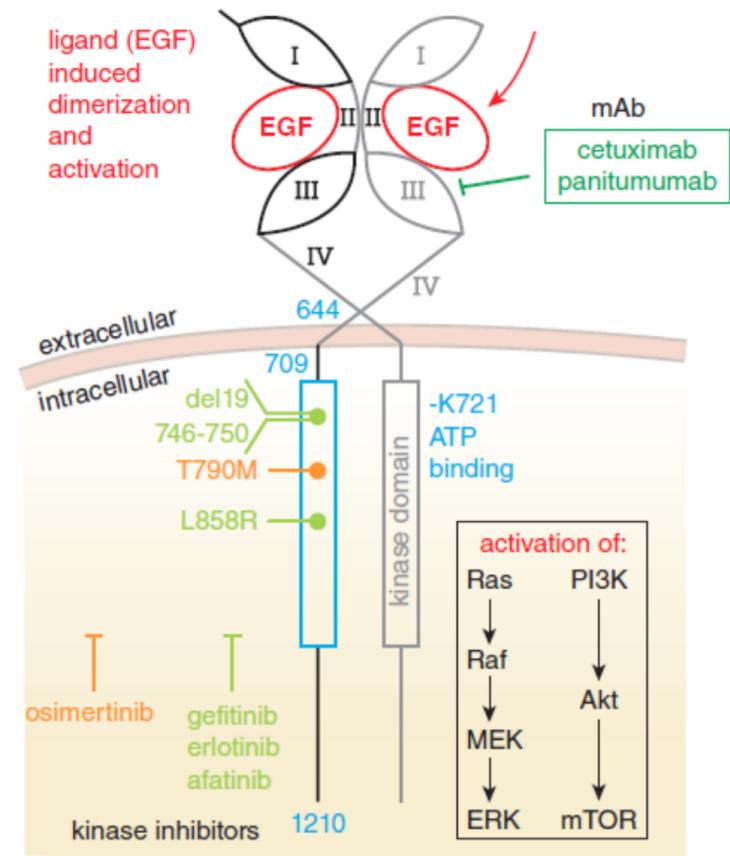
- Nei tumori epiteliali è frequente l'iperespressione di EGFR (10-40% NSCLC), che porta ad una attivazione costitutiva delle chinasi



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Cetuximab	Erbitux®	Ca colon retto EGFR+	EGFR	i.v.

Anticorpo chimerico (IgG1), si lega al III dominio di EGFR, previene il signalling ligando dipendente e la dimerizzazione, bloccando la replicazione cellulare e i segnali di sopravvivenza. Induce inoltre citotossicità anticorpo dipendente nelle cellule che esprimono alti livelli di EGFR.



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Cetuximab farmacocinetica

- Somministrazione i.v. ogni settimana
- Spesso associato a farmaci citotossici
- Approvato per il carcinoma del colon retto metastatico (KRAS wild type) e del carcinoma a cellule squamose di testa e collo

Cetuximab tossicità

- Tutti gli effetti avversi tipici dei mab (febbre, brivido, nausea, dispnea)
- Rash acneiforme nella maggioranza dei pazienti



Examples of EGFR Rash

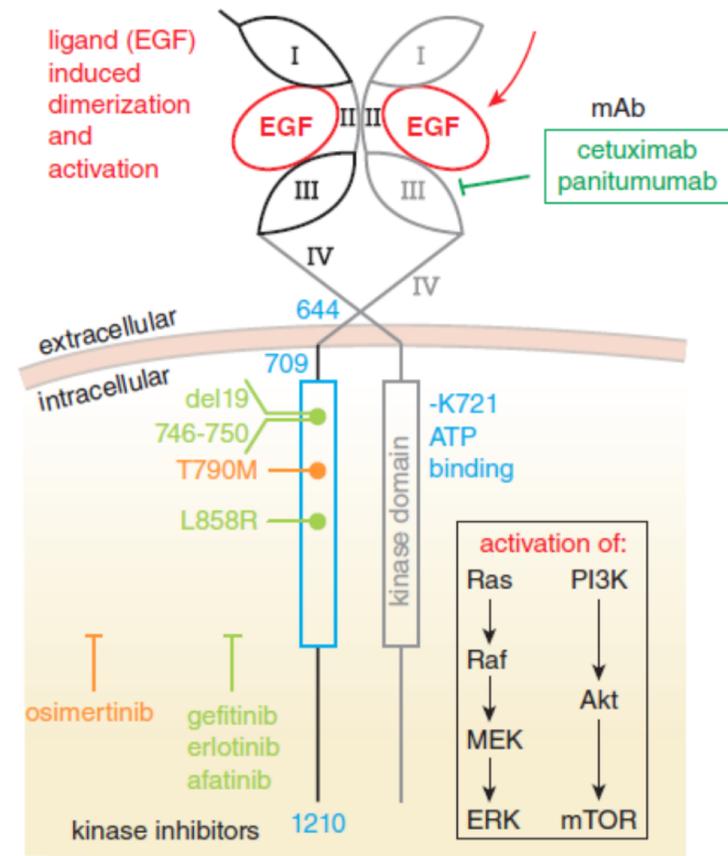
Cetuximab tossicità

- Reazioni da infusione
- Arresto cardiaco
- Malattia polmonare interstiziale
- Squilibri elettrolitici (ipomagnesiemia)

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Panitumumab	Vectibix®	Ca colon retto	EGFR	i.v.

Anticorpo umano, si lega al III domino di EGFR, previene il signalling ligando dipendente e la dimerizzazione, bloccando la replicazione cellulare e i segnali di sopravvivenza.

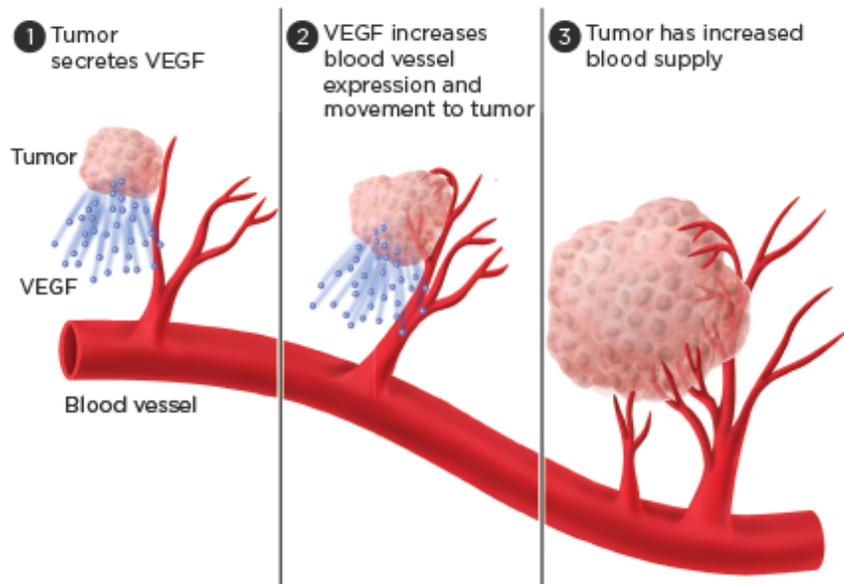
Somministrato ogni 2 settimane
Effetti avversi simili al cetuximab



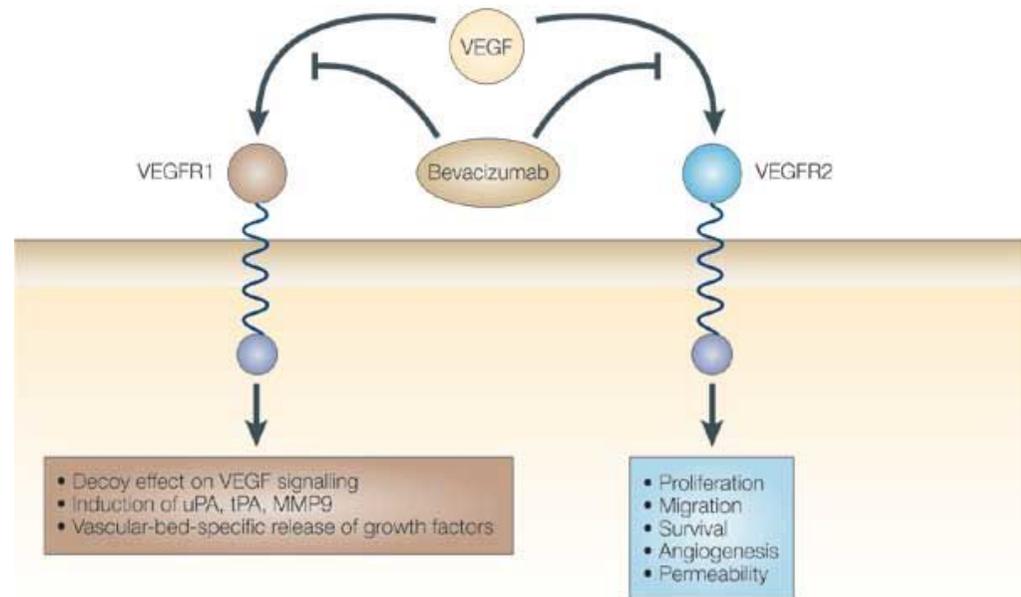
Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Necitumumab	Portrazza®	NSCLC	EGFR	i.v.
Bevacizumab	Avastin®	Ca colon retto, mammella, NSCLC, ovaio, rene	VEGF	i.v.

Blood Vessel Overgrowth on Cell



© LUNGeivity Foundation



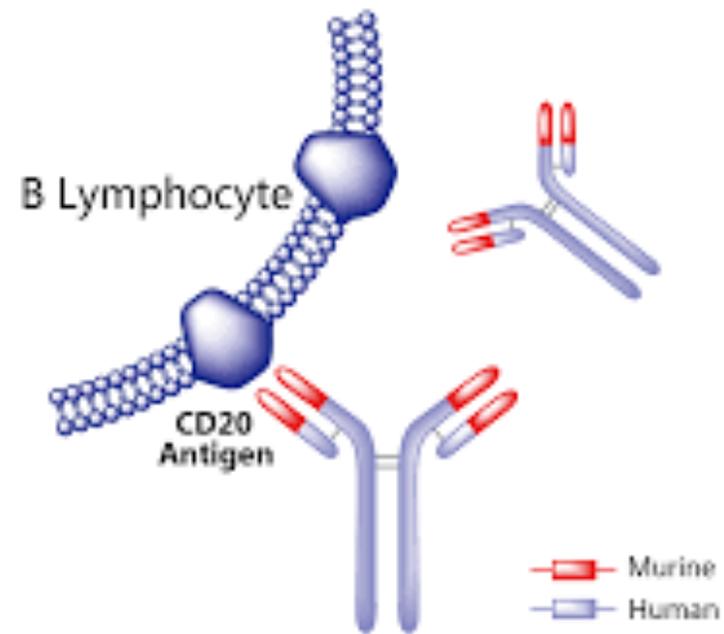
Bevacizumab tossicità

- Danno vasale, ipertensione, infarto, stroke
- Perforazione GI, alterata guarigione dopo interventi di colectomia

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Rituximab	Mabthera [®] , Truxima [®] Rixathon [®]	Linfoma non H, LLC, RA	CD20	i.v., s.c.
Ofatumumab	Arzerra [®]	LLC	CD20	i.v.
Brentuximab vedotin	Adcetris [®]	Linfoma di H CD30+		i.v.
Obinutuzumab	Gazyvaro [®]	LLC, linfoma follicolare	CD20	i.v.
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin [®]	Linfoma	CD20	i.v.
Blinatumomab	Blincyto [®]	LLA B recidivante	CD19/CD3 ϵ	i.v.
Elotuzumab	Empliciti [®]	Mieloma multiplo	SLAMF7	i.v.
Daratumumab	Darzalex [®]	Mieloma multiplo	CD38	i.v.

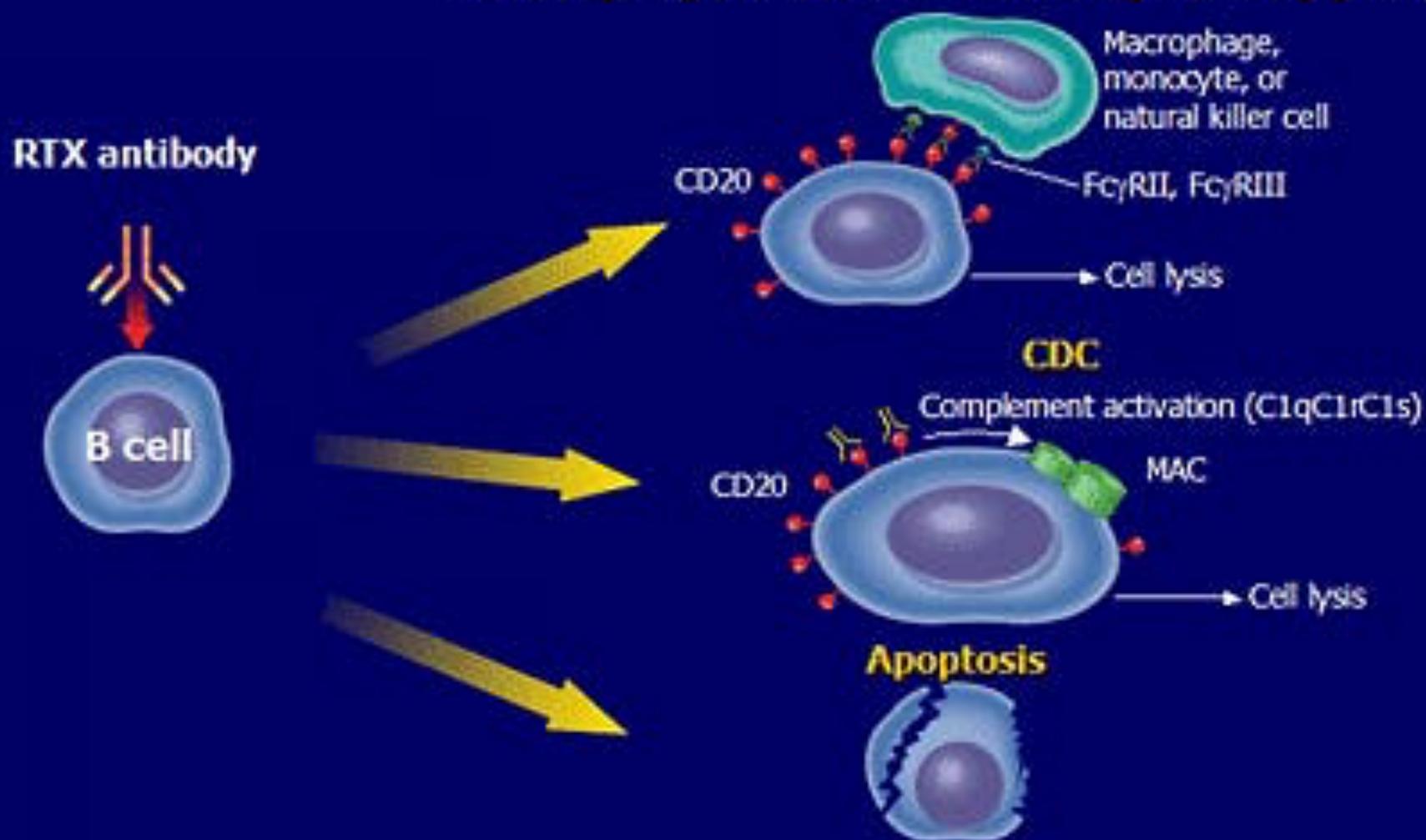
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Rituximab	Mabthera®, Truxima®, Rixathon®	Linfoma non H, LLC, RA	CD20	i.v., s.c.

Anticorpo chimerico (IgG1)



Rituximab: Mechanism of Action

Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)



Anderson DR et al. *Biochem Soc Trans*. 1997;25:705-708; Golay J et al. *Blood*. 2000;95:3900-3908; Reff ME et al. *Blood*. 1994;83:435-445; Oynes RA et al. *Nat Med*. 2000;6:443-446; Shan D et al. *Cancer Immunol Immunother*. 2000;48:673-683; Silverman GJ et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1484-1492.

Rituximab farmacocinetica

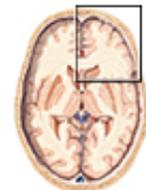
- Somministrato 1 x settimana x 4 settimane, dosi di mantenimento ogni 3 - 6 mesi
- Nei linfomi non H, CLL, AR e altre malattie autoimmuni

Rituximab tossicità

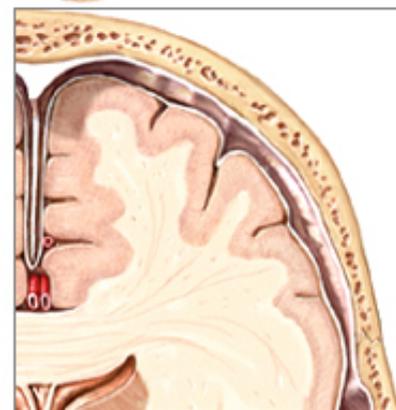
- Reazioni da infusione, anche molto severe. Fondamentale la premedicazione con antiistaminici, paracetamolo, glucocorticoidi e infusione lenta
- Reazioni mucocutanee

Rituximab tossicità

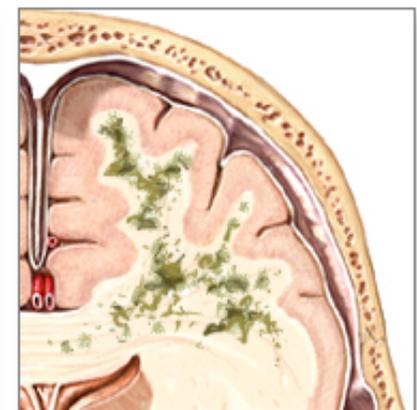
- Riattivazione del virus dell'epatite B
- Riattivazione del virus JC con leucoencefalopatia progressiva (rara)



In progressive multifocal leukoencephalopathy, lesions appear, gradually demyelinating the nerve cells (white matter) of the brain, causing loss of coordination and weakness



Normal brain

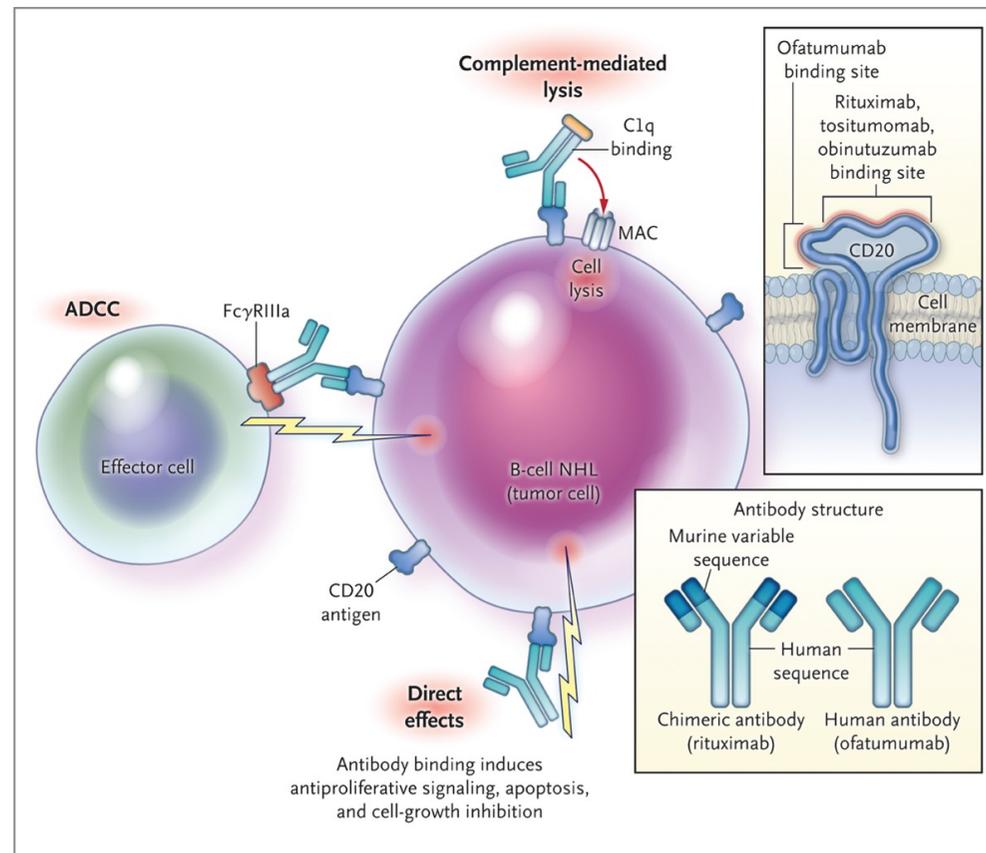


Brain with lesions

Rituximab tossicità

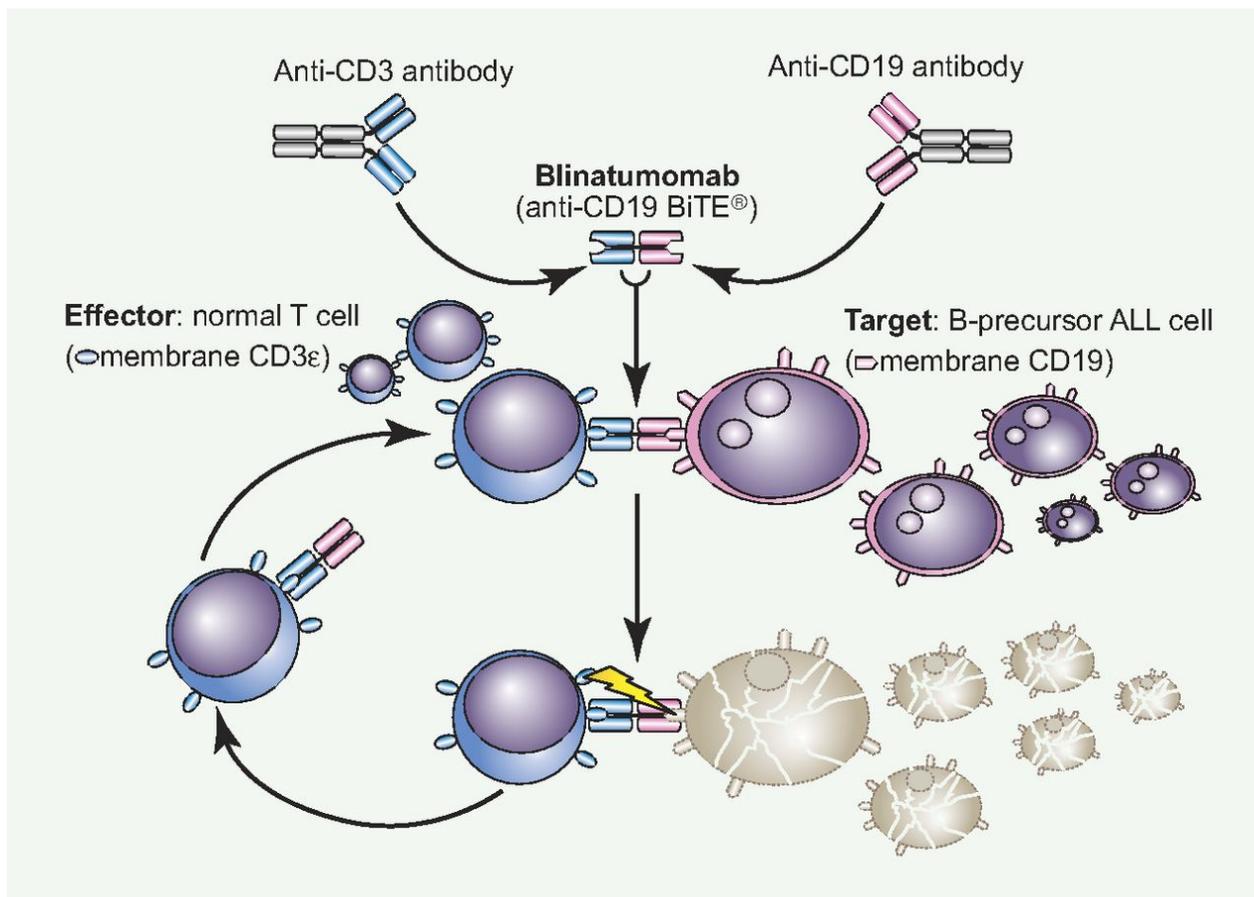
- Sindromi autoimmuni (porpora trombocitopenica, anemia emolitica, aplasia midollare, neutropenia ritardata) dopo 1 - 5 mesi di terapia

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Rituximab	Mabthera®, Truxima®, Rixathon®	Linfoma non H, LLC, RA	CD20	i.v., s.c.
Ofatumumab	Arzerra®	LLC	CD20	i.v.

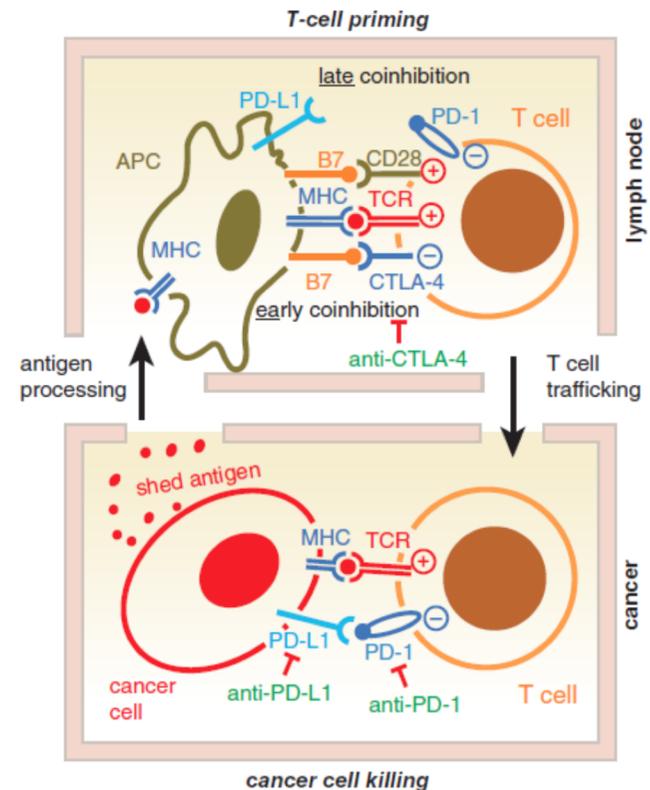


Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Blinatumomab	Blincyto®	LLA B recidivante	CD19/CD3ε	i.v.

Attiva i linfociti T inducendo citotossicità sulle cellule B CD19+

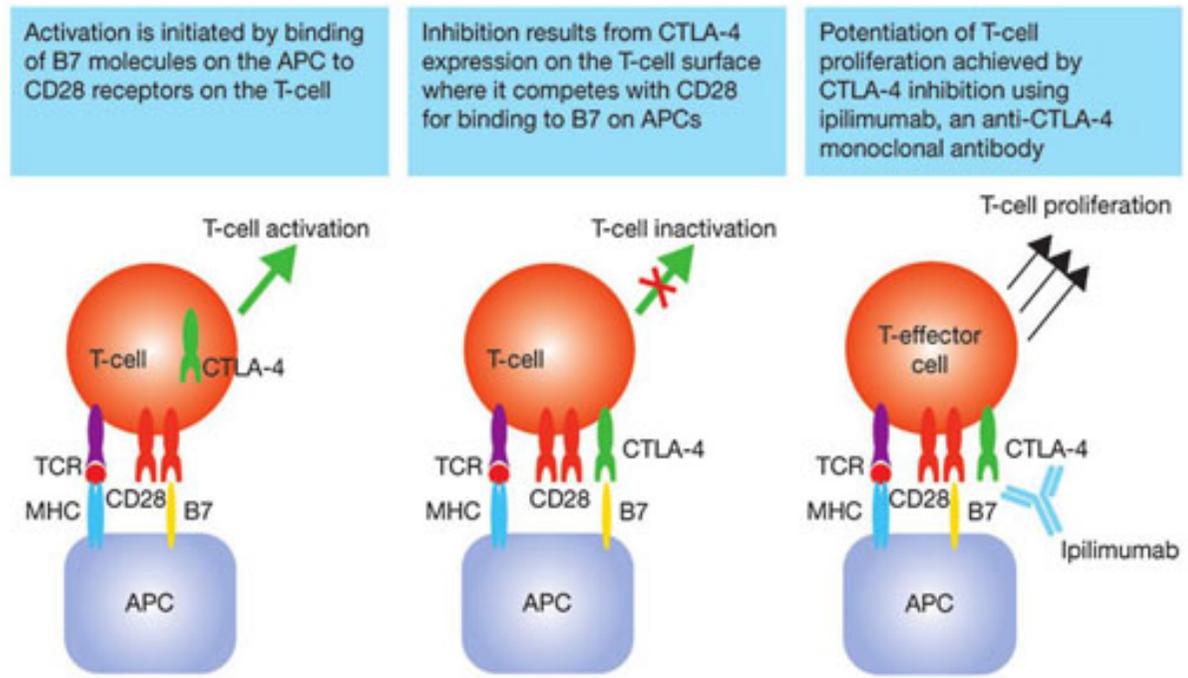


Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Ipilimumab	Yervoy®	Melanoma	CTLA-4	i.v.
Nivolumab	Opdivo®	Melanoma, NSCLC, ca renale, linfoma di H.	PD-1	i.v.
Pembrolizumab	Keytruda®	Melanoma, NSCLC, ca uroteliale, linfoma di H.	PD-1	i.v.



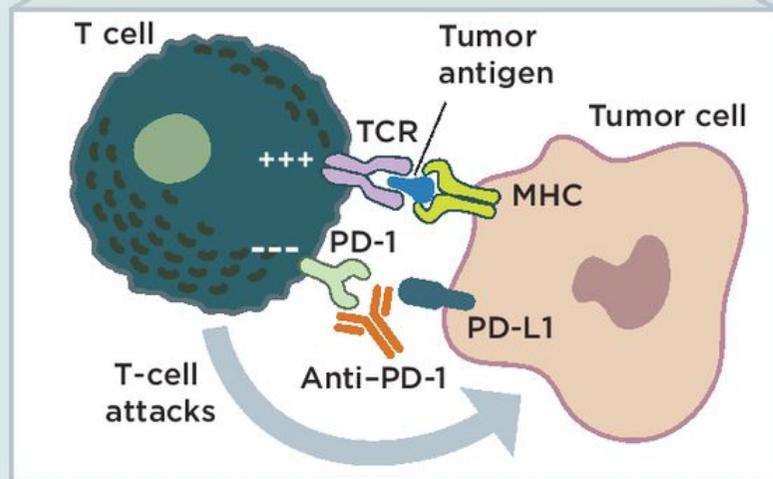
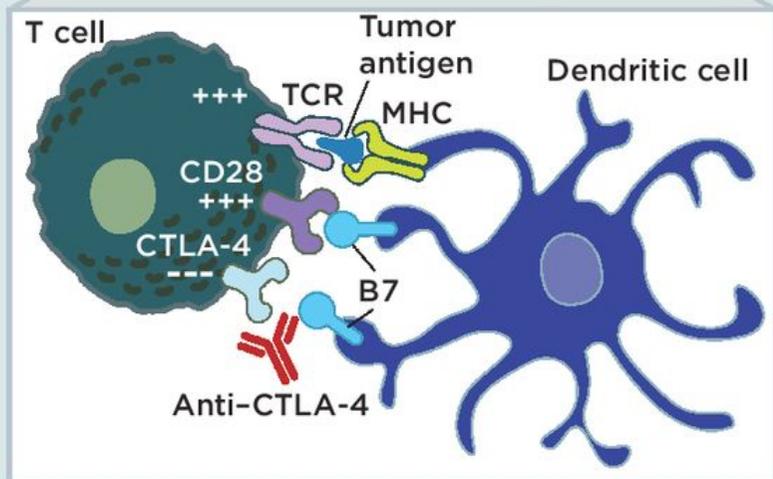
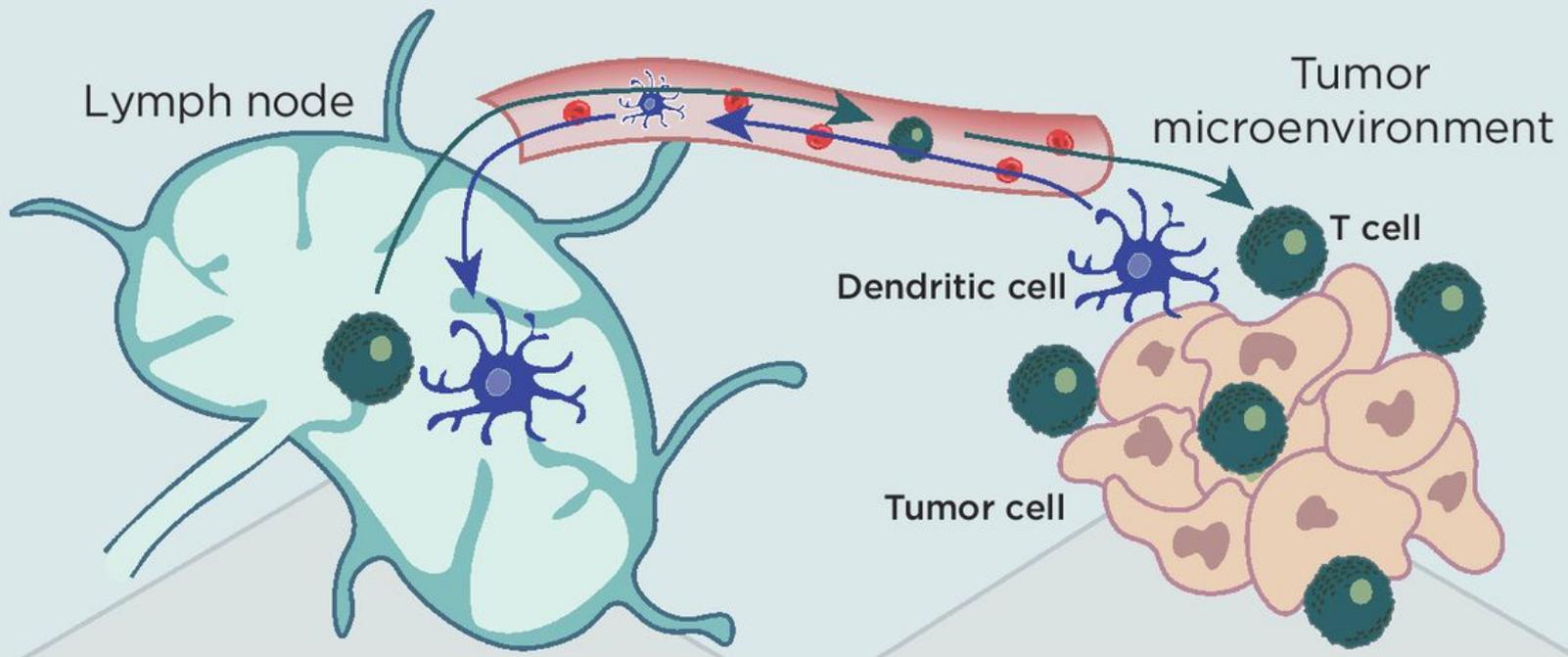
Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition. Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.
HISTORY: Immune Checkpoint Inhibitors

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Ipilimumab	Yervoy®	Melanoma	CTLA-4	i.v.
Nivolumab	Opdivo®	Melanoma, NSCLC, ca renale, linfoma di H.	PD-1	i.v.
Pembrolizumab	Keytruda®	Melanoma, NSCLC, ca uroteliale, linfoma di H.	PD-1	i.v.



MHC = major histocompatibility complex; APC = antigen presenting cell; TCR = T-cell receptor; CTLA-4 = cytotoxic T lymphocyte-4

FIG. 1. T-cell activation and mechanism of action of ipilimumab (adapted with permission from Weber⁵¹). APC, antigen presenting cell; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen-4; TCR, T-cell receptor; MHC, major histocompatibility complex.



© 2016 American Association for Cancer Research

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Ipilimumab	Yervoy®	Melanoma	CTLA-4	i.v.
Nivolumab	Opdivo®	Melanoma, NSCLC, ca renale, linfoma di H.	PD-1	i.v.
Pembrolizumab	Keytruda®	Melanoma, NSCLC, ca uroteliale, linfoma di H.	PD-1	i.v.

Ipilimumab: tossicità immunomediata nella maggior parte dei pazienti (73,6%), a carico della cute (prurito, rash, vitiligine) e tratto GI (diarrea, colite).

Tossicità immunomediata molto più rara con i mab anti PD-1

Spesso usati in combinazione