

Farmaci biologici in oncologia

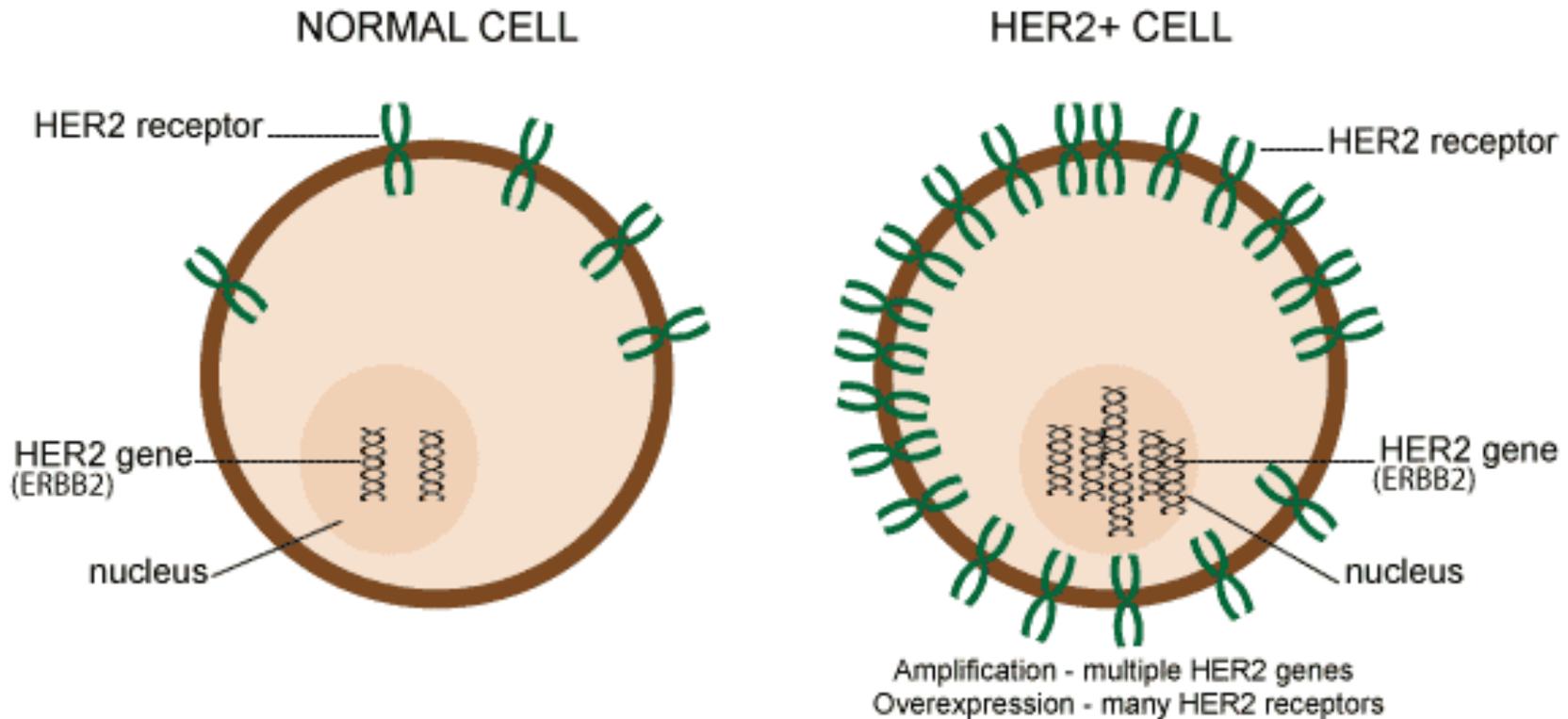
# Meccanismi molecolari coinvolti

- 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)

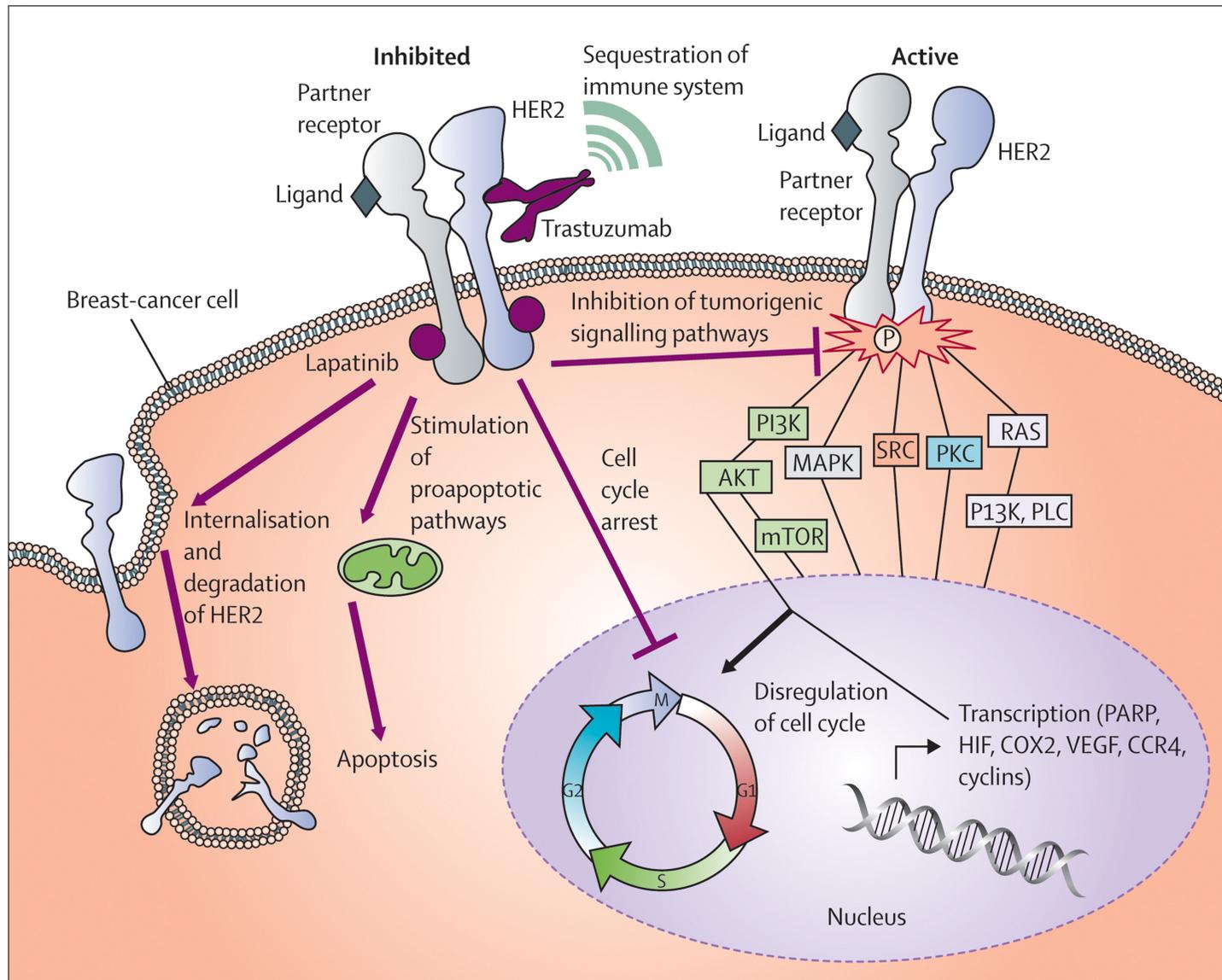
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Trastuzumab*	Herceptin®	Ca mammario HER2+, ca gastrico	HER2	i.v., s.c.
Pertuzumab	Perjeta®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.

\* H farmaco ospedaliero esitabile in farmacia



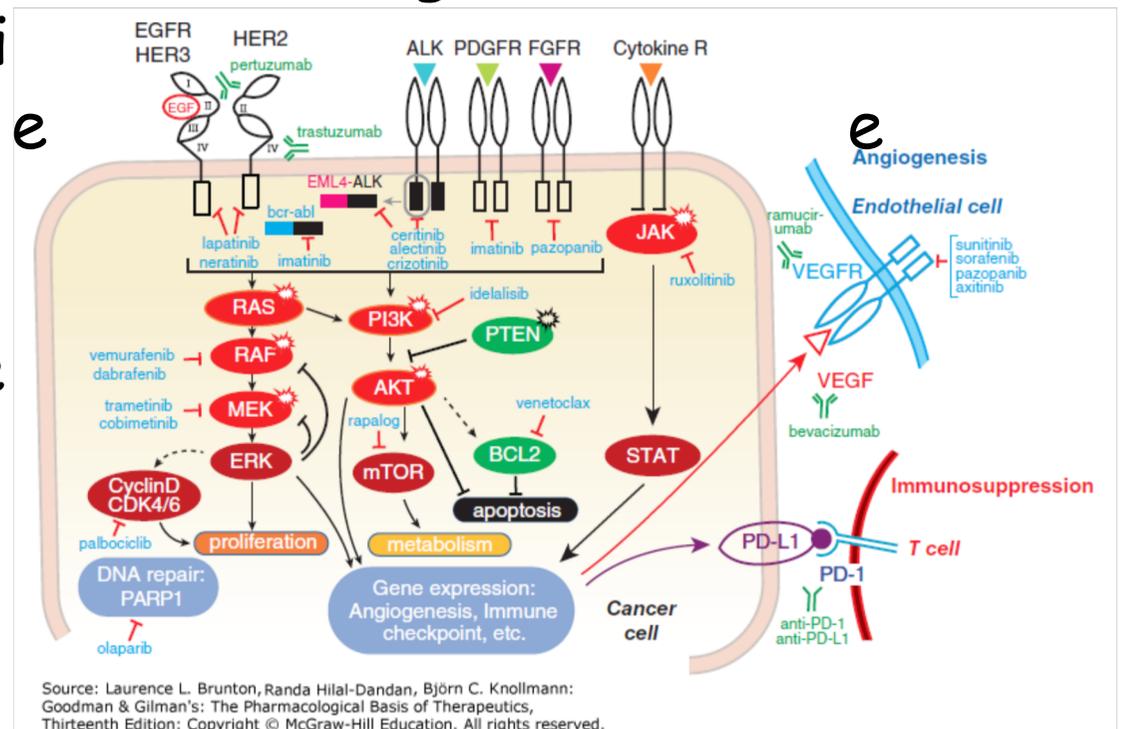
Dal 20 al 30% dei tumori mammari iperesprime HER2, come conseguenza di un'amplificazione del gene sul cromosoma 17. Questi tumori sono più aggressivi, rispondono meno alla terapia ormonale e sono frequentemente soggetti a recidive.

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

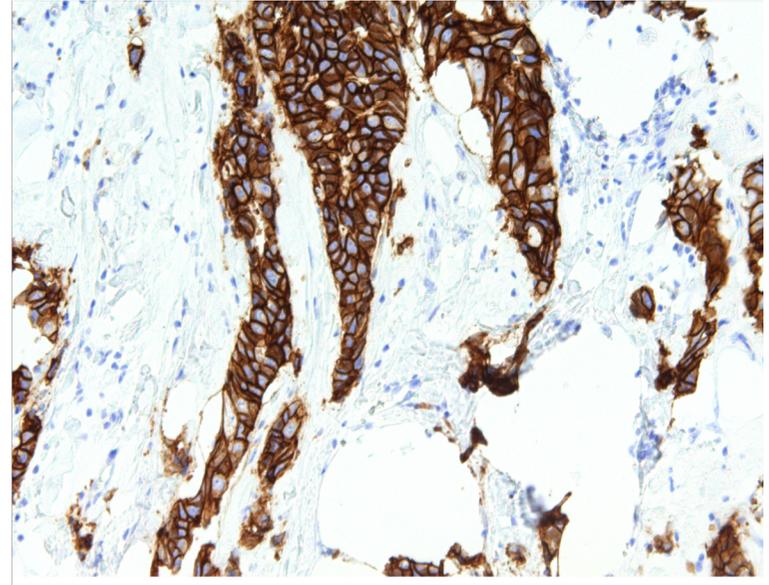


Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Trastuzumab*	Herceptin®	Ca mammario HER2+, ca gastrico	HER2	i.v., s.c.

- 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.



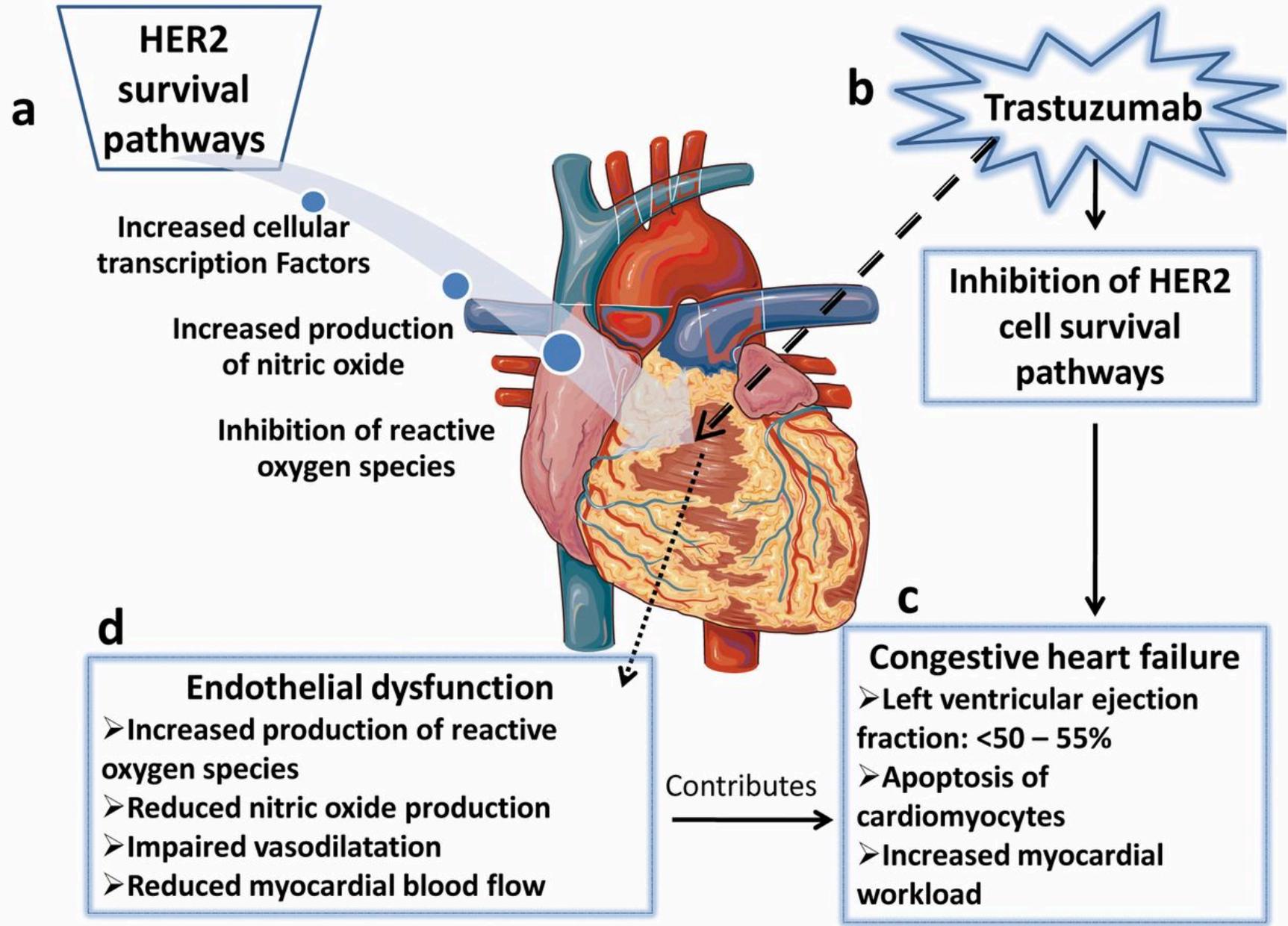
# Trastuzumab farmacocinetica



- 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

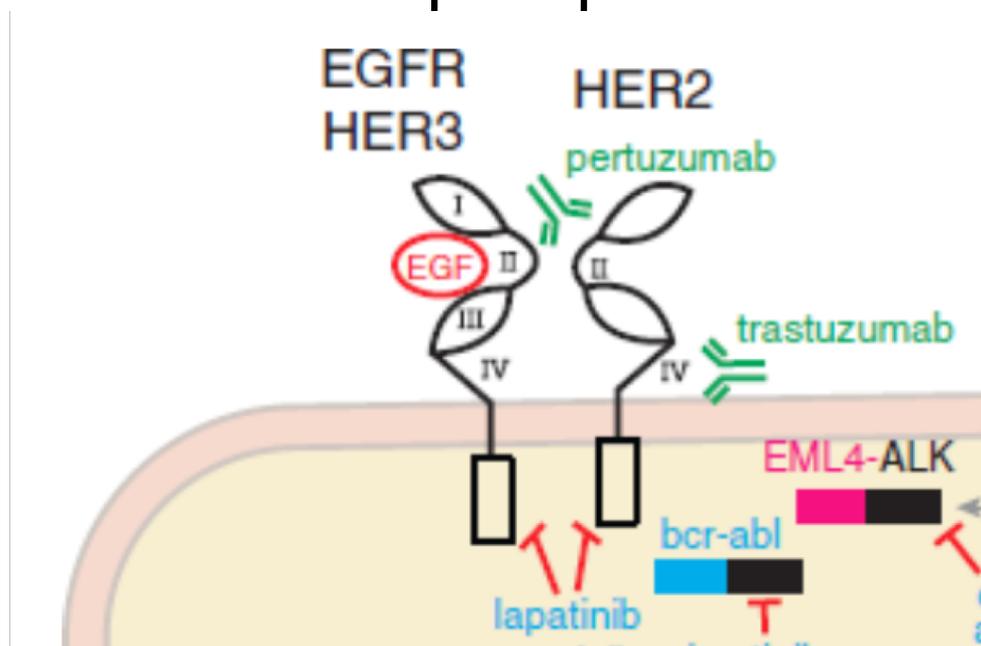


# Trastuzumab cardiotoxicità

- 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.

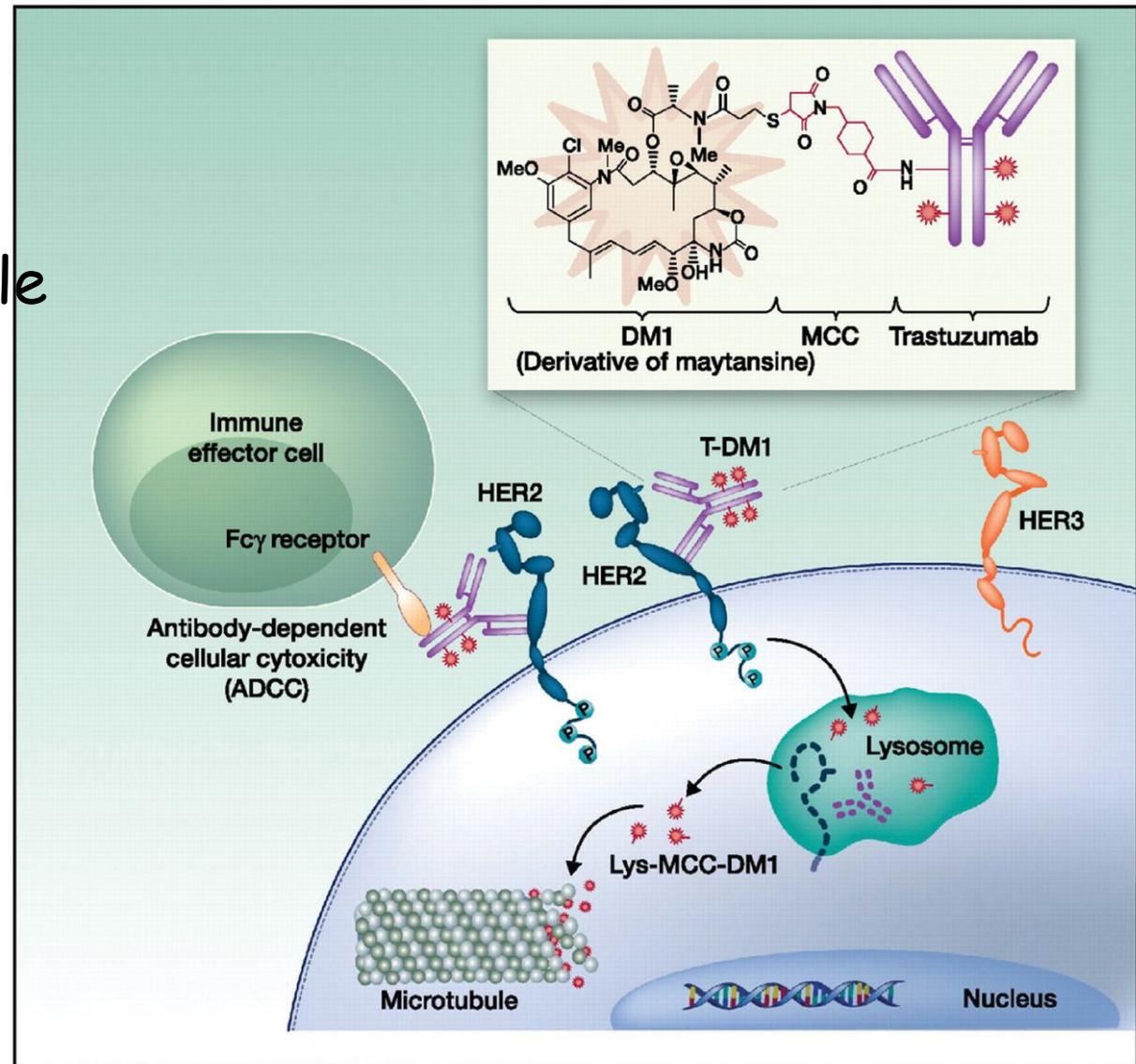


# Pertuzumab farmacocinetica

- 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)

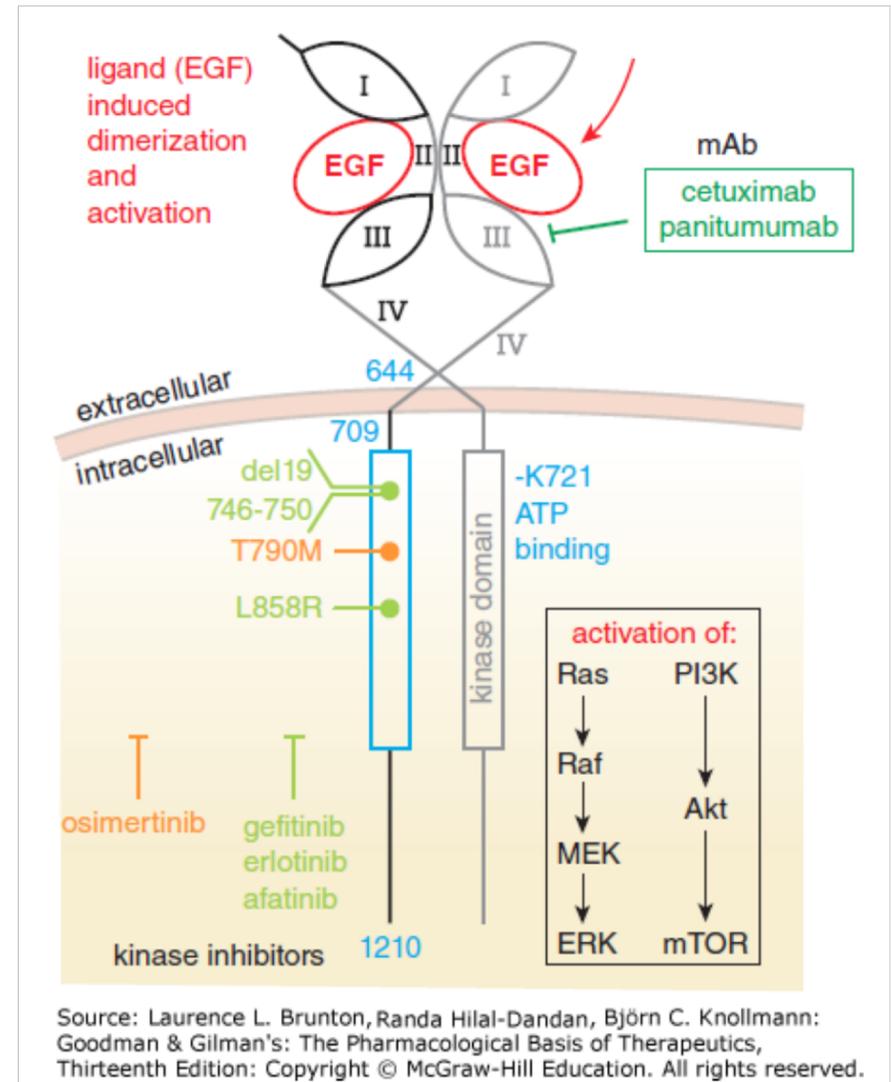
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.

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 €	

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



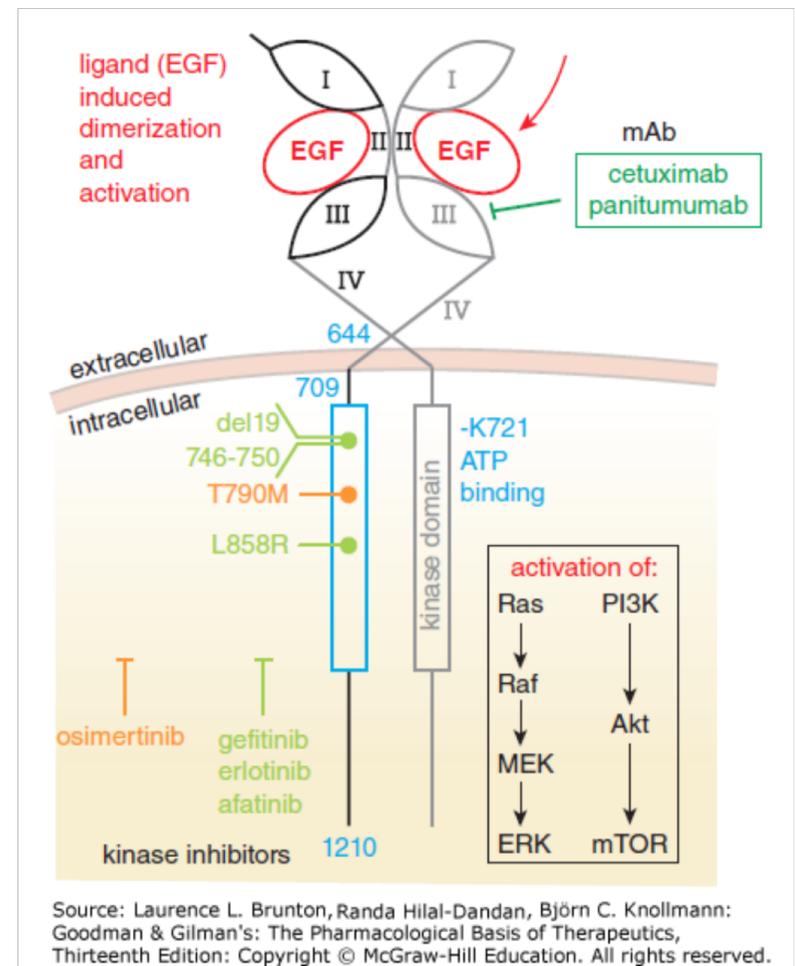
Cell growth and survival signals

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.

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.



# 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

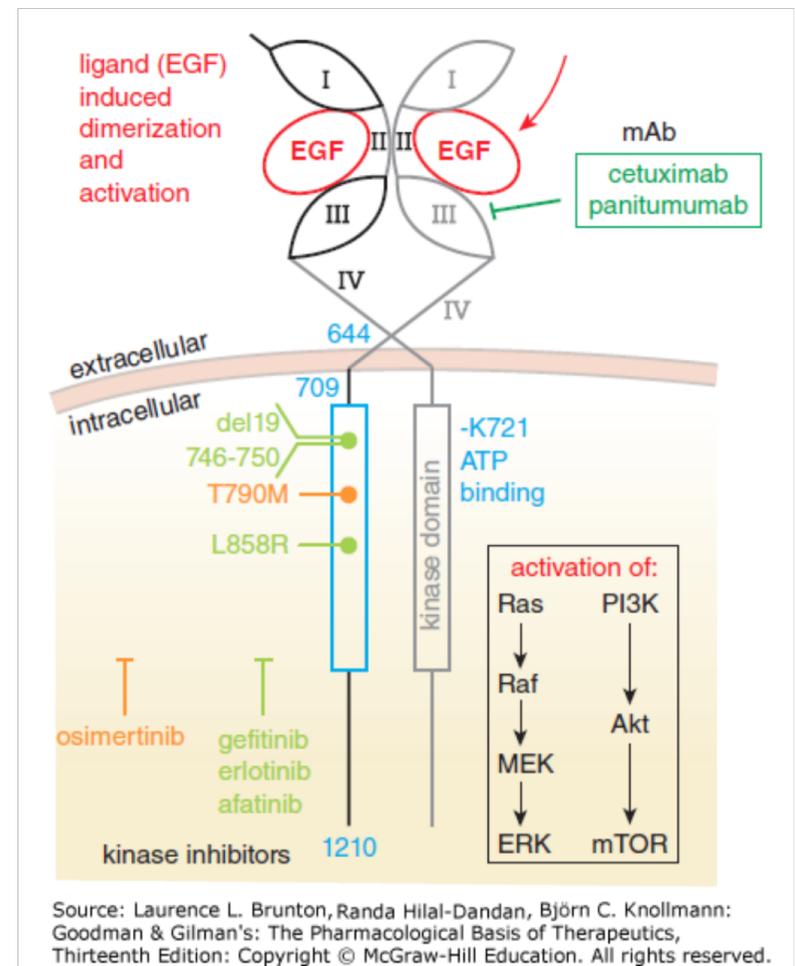
# Cetuximab tossicità

- Arresto cardiaco
- Malattia polmonare interstiziale
- Squilibri elettrolitici (ipomagnesiemia)

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

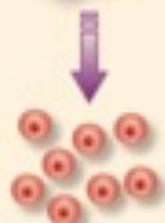
Anticorpo umano, si lega al III domino di EGFR, previene il signalling ligando dipendente e la dimerizzazione, bloccando la replicazione cellulare e i segnali di sopravvivenza.

Somministrato ogni 2 settimane  
Effetti avversi simili al cetuximab



### Tumor-associated Angiogenesis

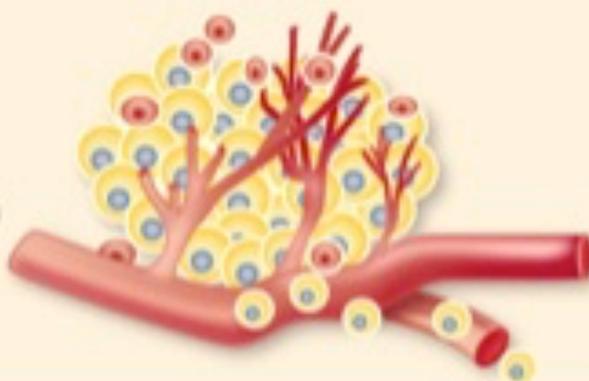
Hypoxia induced expression of VEGF by tumor cells



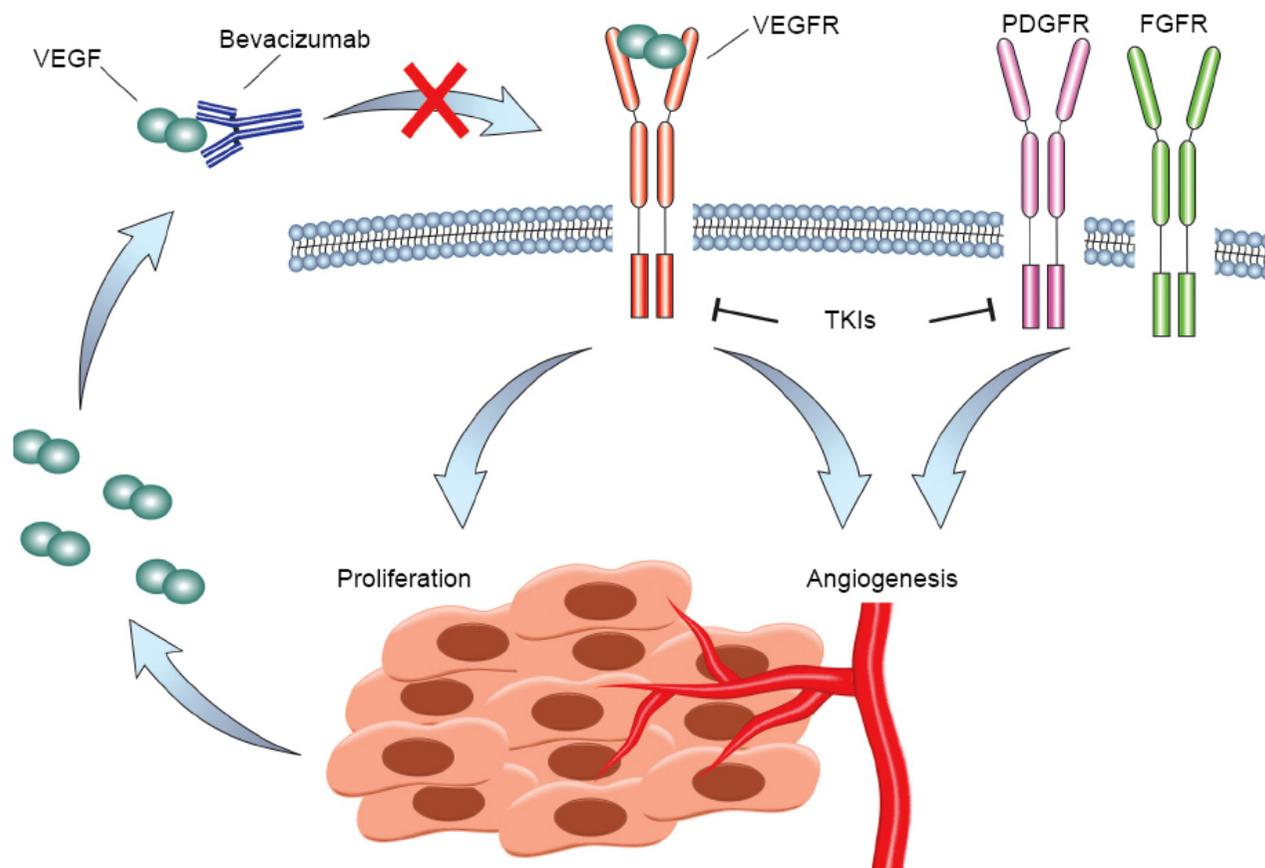
Stimulation of angiogenesis by VEGF



Rapid tumor growth and metastasis



Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Bevacizumab	Avastin®	Ca colon retto, mammella, NSCLC, ovaio, rene	VEGF	i.v.
Ramucirumab	Cyramza®	Ca gastrico, colon retto, NSCLC	VEGFR-2	i.v.



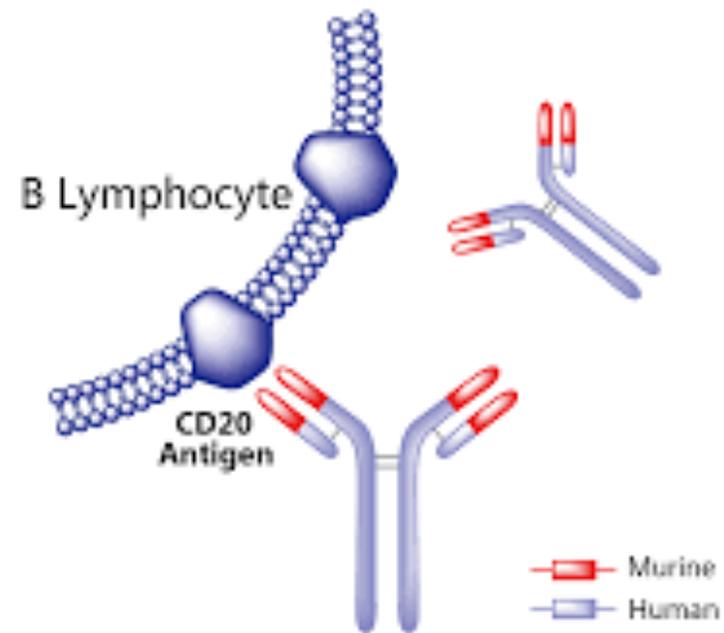
# Bevacizumab tossicità

- Danno vasale, ipertensione, infarto, stroke
- Perforazione GI, alterata guarigione dopo interventi di colectomia
- Sanguinamenti in pazienti con NSCLC

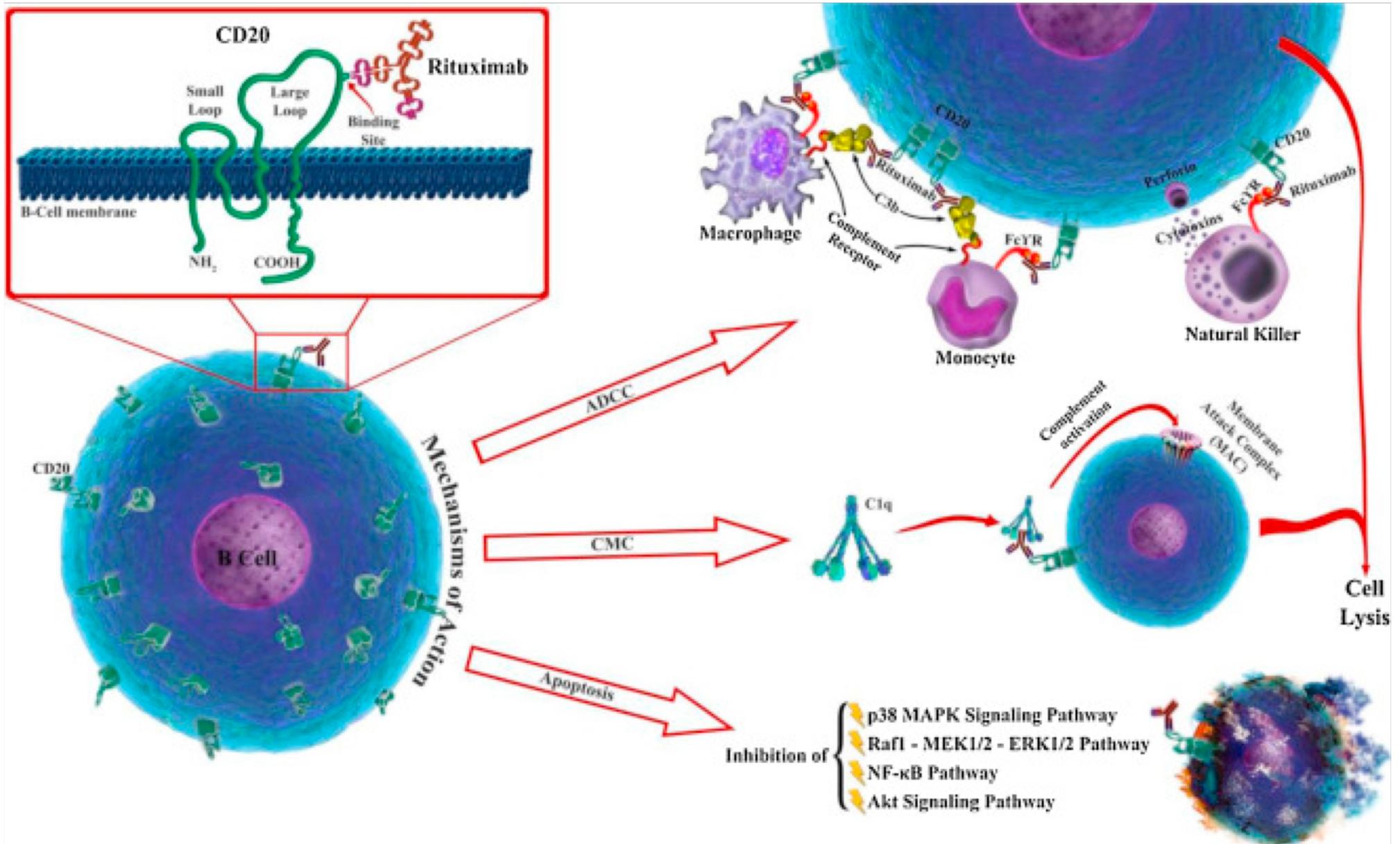
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Rituximab	Mabthera®, Truxima®, Rixathon®	Linfoma non H, LLC, RA	CD20	i.v., s.c.
Ofatumumab	Arzerra®	LLC	CD20	i.v.
Brentuximab vedotin	Adcetris®	Linfoma di H CD30+		i.v.
Obinutuzumab	Gazyvaro®	LLC, linfoma follicolare	CD20	i.v.
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin®	Linfoma	CD20	i.v.
Blinatumomab	Blinicyto®	LLA B recidivante	CD19/CD3ε	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



# Rituximab farmacocinetica

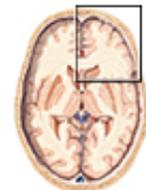
- Somministrato 1 x settimana x 4 settimane, dosi di mantenimento ogni 3 - 6 mesi
- Nei linfomi non H, CLL, AR e altre malattie autoimmuni

# Rituximab tossicità

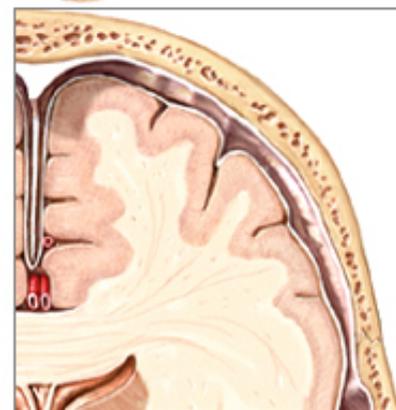
- Reazioni da infusione, anche molto severe. Fondamentale la premedicazione con antiistaminici, paracetamolo, glucocorticoidi e infusione lenta
- Reazioni mucocutanee

# Rituximab tossicità

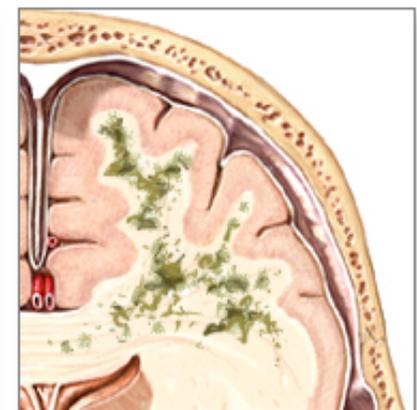
- Riattivazione del virus dell'epatite B
- Riattivazione del virus JC con leucoencefalopatia progressiva (rara)



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



Normal brain

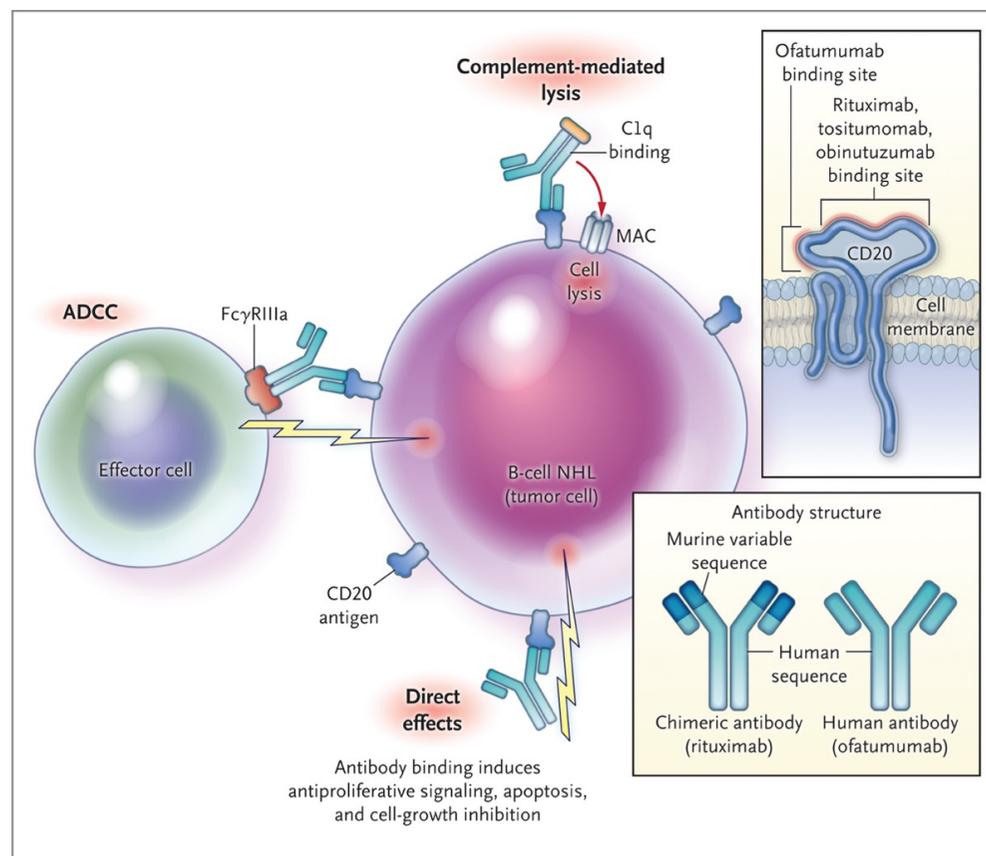


Brain with lesions

# Rituximab tossicità

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

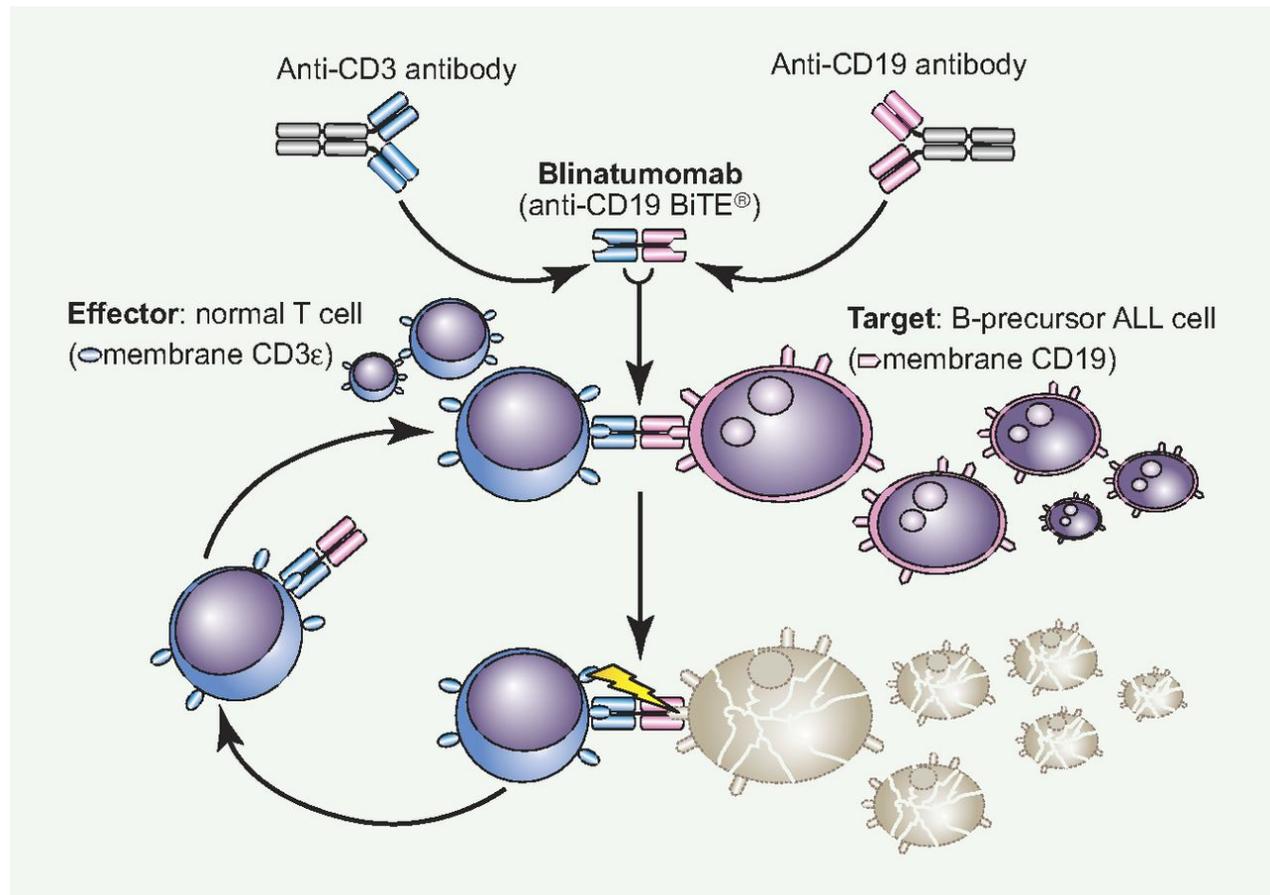
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Rituximab	Mabthera®, Truxima® Rixathon®	Linfoma non H, LLC, RA	CD20	i.v., s.c.
Ofatumumab	Arzerra®	LLC	CD20	i.v.



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

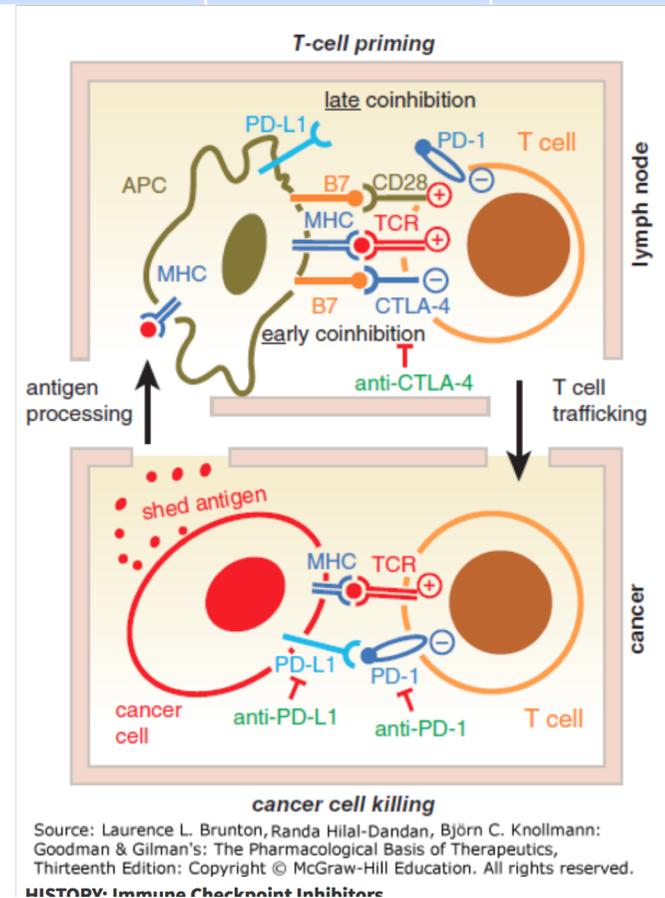
Attiva i linfociti T inducendo citotossicità sulle cellule B CD19+

BITE bispecific T cell engager

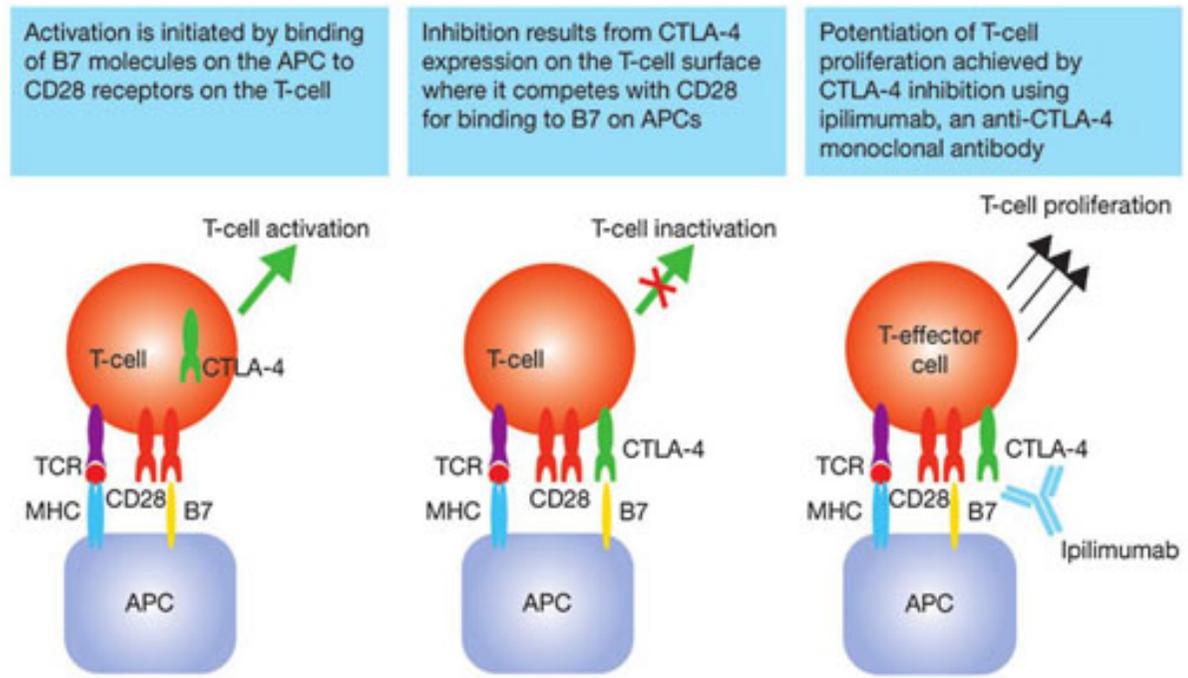


Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Ipilimumab	Yervoy®	Melanoma	CTLA-4	i.v.
Nivolumab	Opdivo®	Melanoma, NSCLC, ca renale, linfoma di H.	PD-1	i.v.
Pembrolizumab	Keytruda®	Melanoma, NSCLC, ca uroteliale, linfoma di H.	PD-1	i.v.

## Immune checkpoint inhibitors

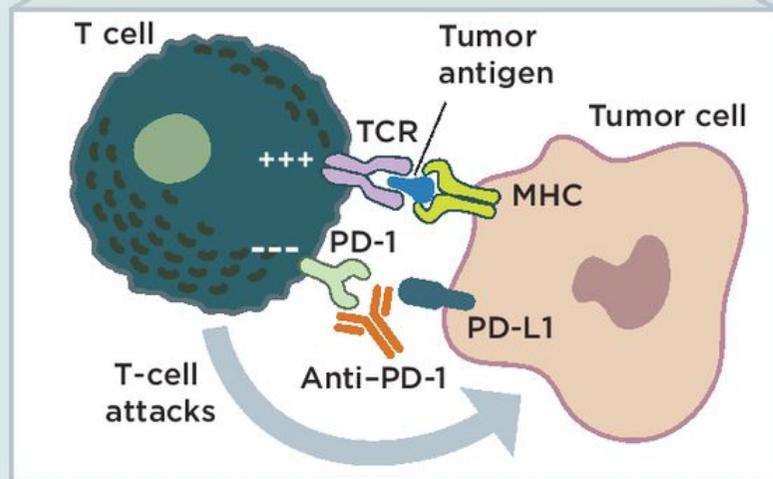
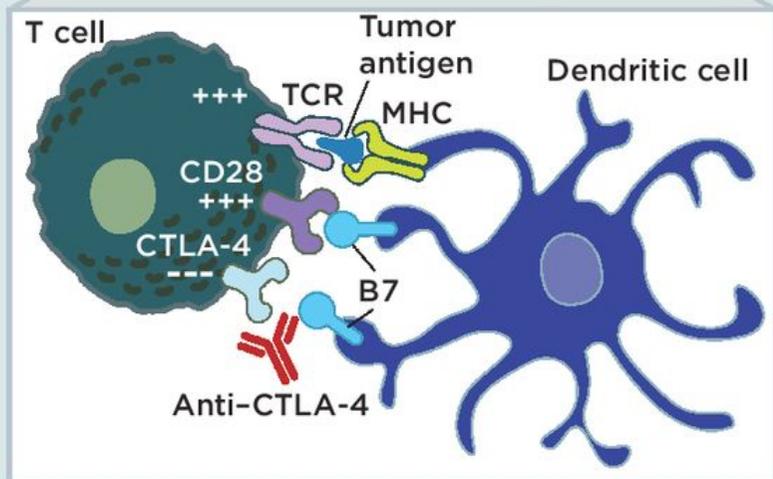
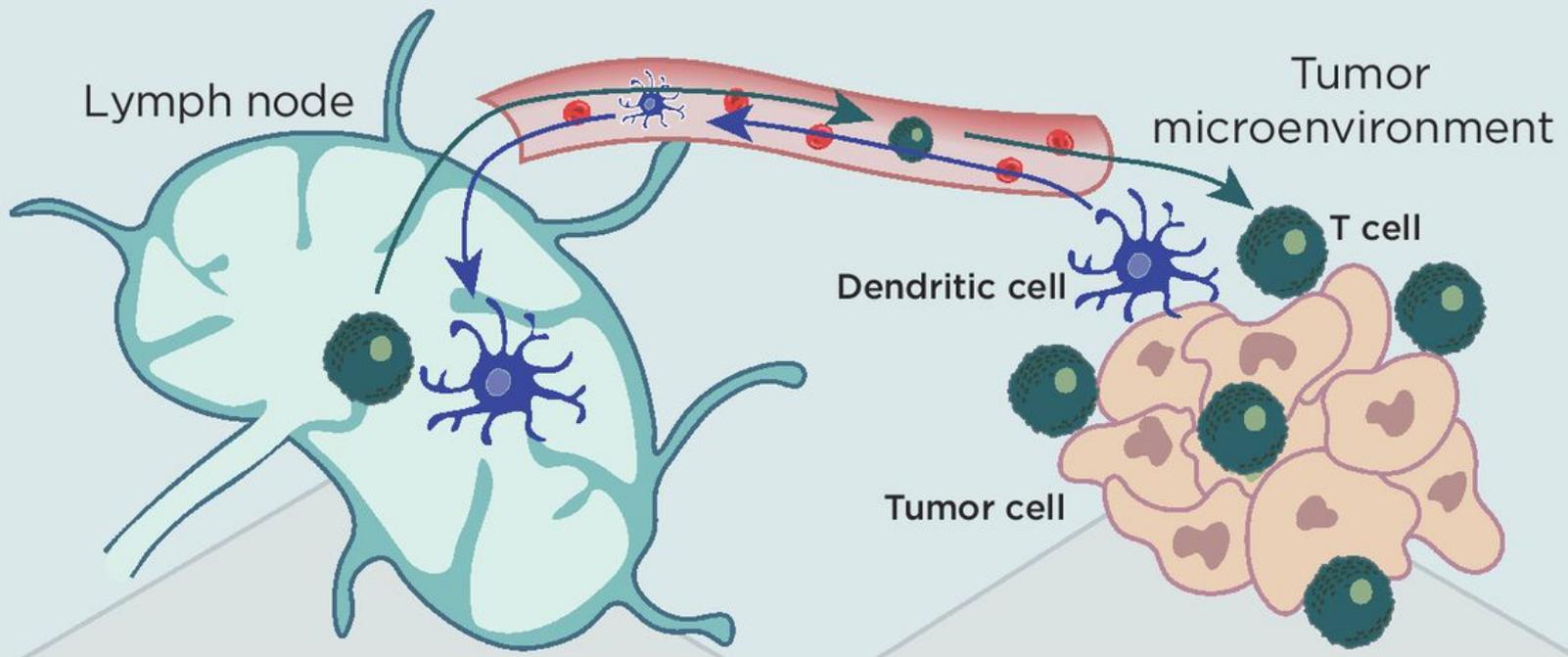


Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Ipilimumab	Yervoy®	Melanoma	CTLA-4	i.v.
Nivolumab	Opdivo®	Melanoma, NSCLC, ca renale, linfoma di H.	PD-1	i.v.
Pembrolizumab	Keytruda®	Melanoma, NSCLC, ca uroteliale, linfoma di H.	PD-1	i.v.



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 Weber<sup>51</sup>). 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

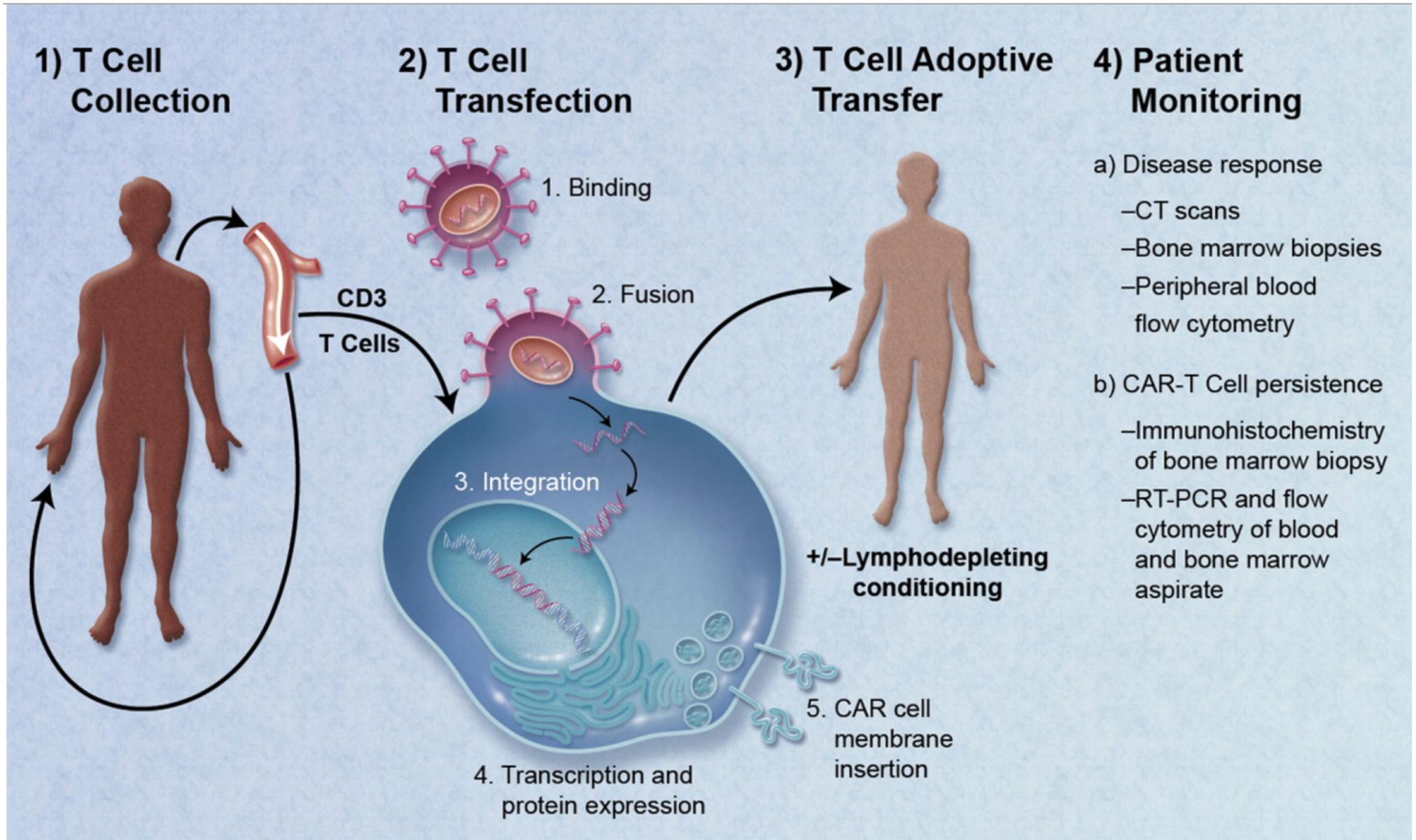
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Ipilimumab	Yervoy®	Melanoma	CTLA-4	i.v.
Nivolumab	Opdivo®	Melanoma, NSCLC, ca renale, linfoma di H.	PD-1	i.v.
Pembrolizumab	Keytruda®	Melanoma, NSCLC, ca uroteliale, linfoma di H.	PD-1	i.v.

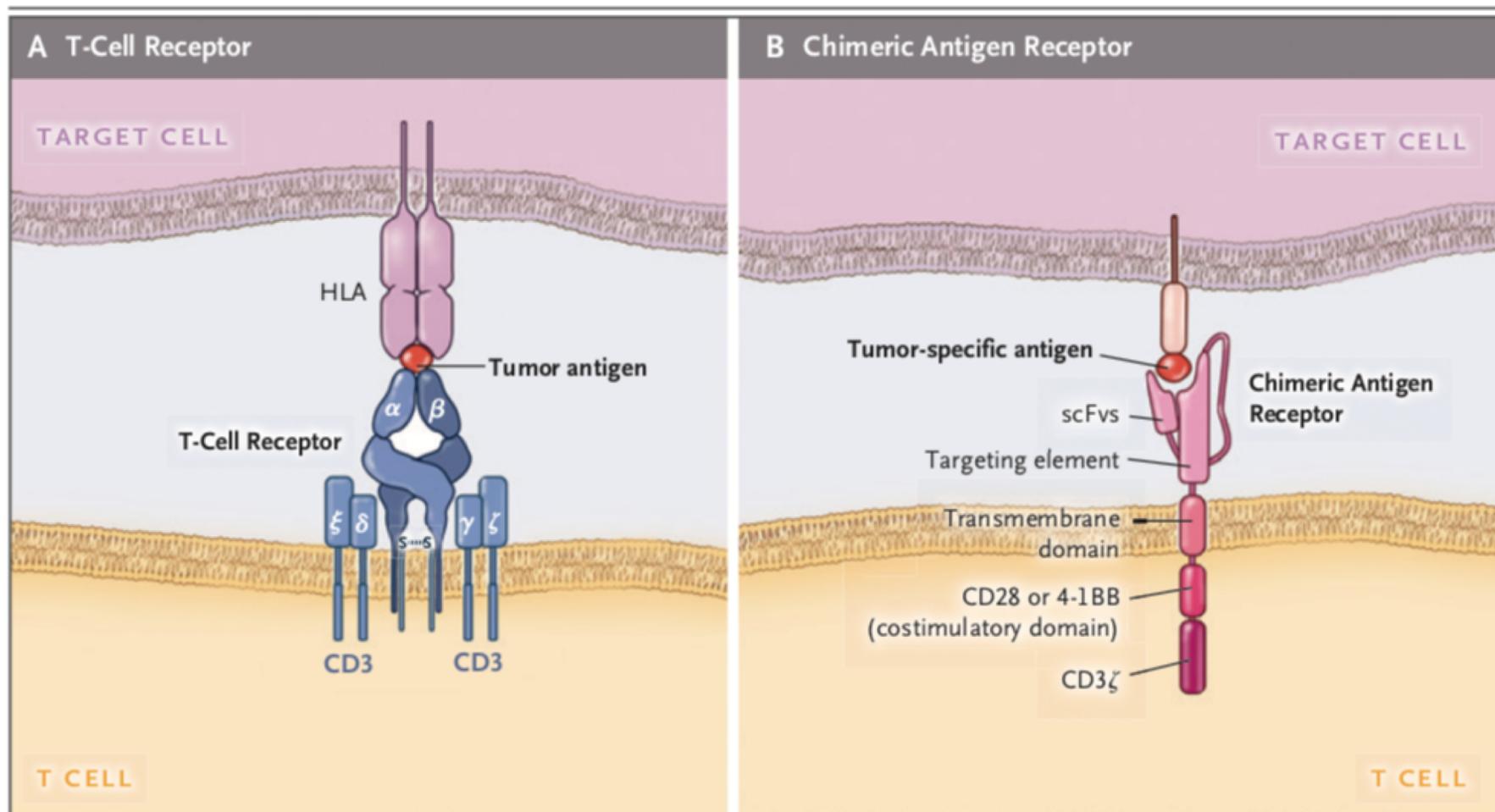
Ipilimumab: tossicità immunomediata nella maggior parte dei pazienti (73,6%), a carico della cute (prurito, rash, vitiligine) e tratto GI (diarrea, colite).

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

Spesso usati in combinazione

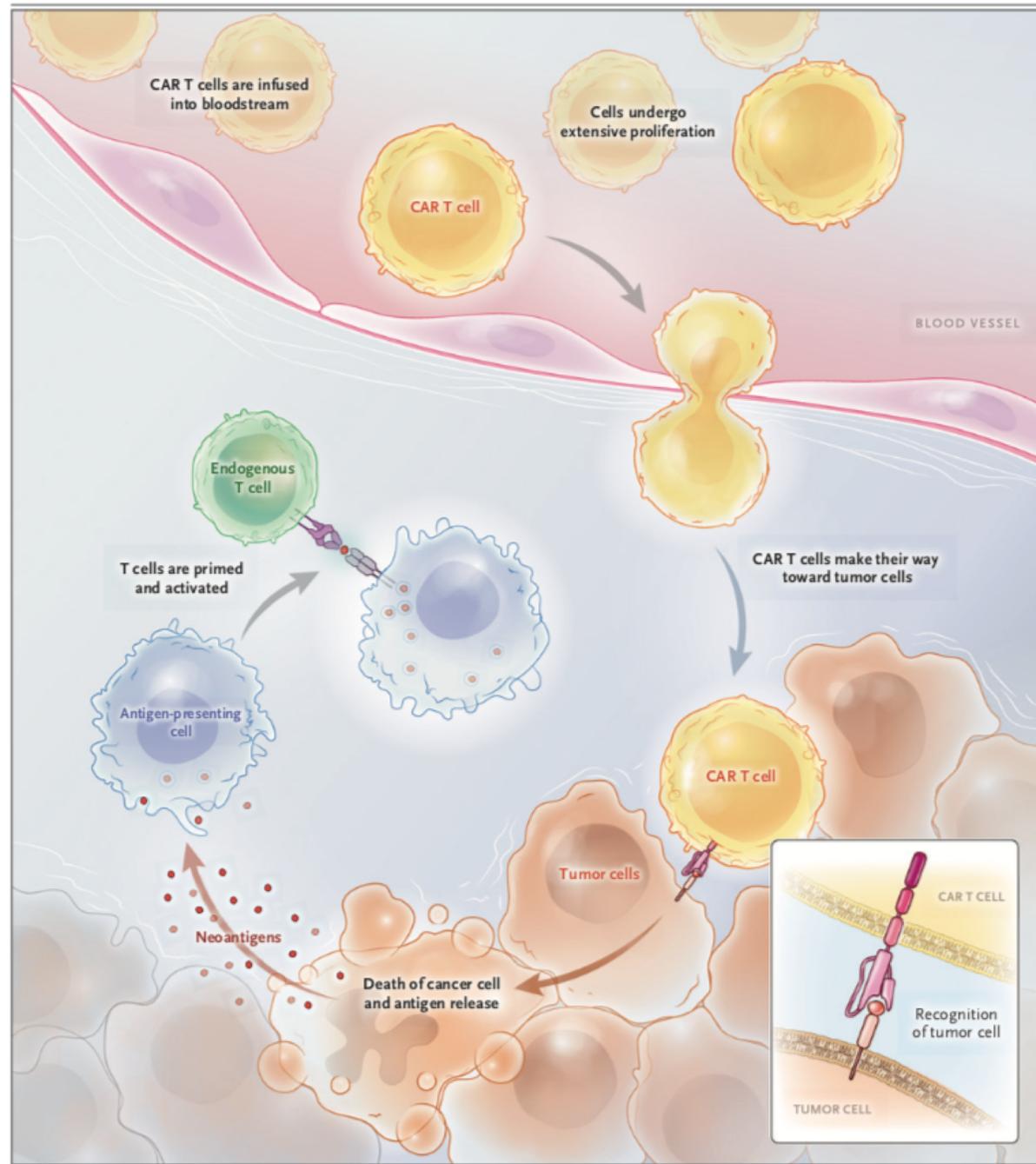
# CAR-T (Chimeric Antigen Receptor)





**Figure 2. Structure of CARs and T-Cell Receptors.**

Panel A shows the structure of a T-cell receptor, which consists of heterodimeric and antigen-specific  $\alpha$  and  $\beta$  chains that closely associate with the invariant  $\epsilon$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ , and  $\zeta$  chains of the CD3 complex. The T-cell receptor binds to the HLA allele that has a bound peptide derived from a tumor antigen on the target cell. Panel B shows the CAR, which includes the single-chain variable fragment (scFv) that binds to tumor antigens, fused to a spacer and transmembrane domain. The intracellular domain contains costimulatory domains, such as CD28 and 4-1BB and the CD3 $\zeta$  chain, which drive signal activation and amplification of CAR T cells. S–S denotes disulfide bond.



**Figure 1. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells Engrafting, Trafficking to Tumor, and Proliferating Extensively after Infusion.**

After infusion, CAR T cells leave the blood and travel to sites of tumor, where they identify and kill tumor cells. This can trigger extensive proliferation of CAR T cells and the release of tumor antigens, which activates the immune system to recruit non-CAR T cells, thus eliciting further antitumor responses in a process known as cross priming.

**Table 1. Responses to CAR T-Cell Therapy.\***

Disease	Response Rate <i>percent</i>	Comments	Reference
<b>Leukemia</b>			
B-cell acute lymphoblastic leukemia (in adults)	83–93	High initial remission rates; unresolved issue is whether CAR T-cell therapy is definitive therapy or should be followed by allogeneic hematopoietic stem-cell therapy	Park et al., <sup>35</sup> Davila et al., <sup>36</sup> Turtle et al. <sup>37</sup>
B-cell acute lymphoblastic leukemia (in children)	68–90	Approximately 25% of patients reported to have a relapse with CD19-negative or CD19-low leukemia; CD22 CAR T cells may improve survival among some patients with CD19 relapses	Maude et al., <sup>34</sup> Maude et al., <sup>38</sup> Fry et al., <sup>39</sup> Lee et al. <sup>40</sup>
Chronic lymphocytic leukemia	57–71	Relapse is rare in patients who have a complete response; ibrutinib appears to increase response rates	Porter et al., <sup>41</sup> Turtle et al. <sup>42</sup>
<b>Lymphoma</b>			
Diffuse large B-cell lymphoma	64–86	Approximately 40–50% of patients reported to have a durable complete response	Turtle et al., <sup>43</sup> Kochenderfer et al., <sup>44</sup> Schuster et al., <sup>45</sup> Neelapu et al. <sup>46</sup>
Follicular lymphoma	71	At a median follow-up of 28.6 mo, the response was maintained in 89% of patients who had a response	Schuster et al. <sup>45</sup>
Transformed follicular lymphoma	70–83	A total of 3 of 3 patients with transformed follicular lymphoma had a complete response	Turtle et al., <sup>43</sup> Schuster et al., <sup>45</sup> Neelapu et al. <sup>46</sup>
Refractory multiple myeloma	25–100	B-cell maturation antigen CAR T cells; stringent complete response in approximately 25% of patients	Ali et al., <sup>47</sup> Fan et al., <sup>48</sup> Berdeja et al. <sup>49</sup>
<b>Solid tumors</b>			
Glioblastoma	ND	In case report from phase 2 study, complete response on magnetic resonance imaging after intravenous and cerebrospinal fluid administration of CAR T cells; response lasted 7.5 mo	Brown et al. <sup>50</sup>
Pancreatic ductal adenocarcinoma	17	In one patient with liver metastasis, CAR T-cell treatment produced a complete metabolic response in the liver but was ineffective against the primary pancreatic tumor	Beatty et al. <sup>51</sup>

\* ND denotes not determined.

**Table 2.** Reported Toxic Effects of CAR T Cells.

CAR Specificity and Adverse Effect	Reference
CD19 CAR	
B-cell aplasia and hypogammaglobulinemia	Kochenderfer et al., <sup>52</sup> Kalos et al. <sup>53</sup>
Cytokine release syndrome	Davila et al., <sup>36</sup> Lee et al., <sup>54</sup> Teachey et al. <sup>55</sup>
Dermatitis	Rubin et al. <sup>56</sup>
Hematophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome	Grupp et al., <sup>32</sup> Porter et al., <sup>41</sup> Teachey et al. <sup>55</sup>
Neurologic effects such as ataxia and aphasia	Brudno and Kochenderfer <sup>57</sup>
Cerebral edema	Gust et al. <sup>58</sup>
B-cell maturation antigen CAR: the cytokine release syndrome	Riches et al. <sup>59</sup>
Mesothelin CAR: anaphylaxis (antibody to murine single-chain variable fragments)	Maus et al. <sup>60</sup>
Carbonic anhydrase IX CAR: cholangitis (on-target)	Lamers et al. <sup>61</sup>
HER2/neu CAR: lethal cytokine release syndrome	Morgan et al. <sup>62</sup>
Carcinoembryonic antigen–related cell-adhesion molecule 5 (CEACAM5) CAR: hemorrhagic colitis (on-target)	Thistlethwaite et al. <sup>63</sup>

- Ad oggi, negli Stati Uniti e in Europa, sono due le terapie CAR-T approvate, il tisagenlecleucel (nome commerciale Kymriah) e axicabtagene ciloleucel (nome commerciale YesCARta) per le leucemie linfoblastiche acute (LLA) a cellule B e per i linfomi a grandi cellule B (DLBCL). Se negli Usa i prezzi per le due terapie sono stati fissati - 475 mila dollari e 373 mila dollari (pari rispettivamente a 400 mila euro e 320 mila euro circa) in Europa al momento solo il Regno Unito ha fissato un prezzo, e solo per il tisagenlecleucel: 282 mila sterline (312 mila euro circa).

Si tratta però di prezzi che non riferiscono al costo totale della terapia, che per essere somministrata necessita di strutture e personale adeguatamente formato, preparazione clinica del paziente (come la leucaferesi e la linfodeplezione) e capacità di gestione degli effetti collaterali, anche gravi, che possono insorgere in seguito alla somministrazione del farmaco vivente. Tutto questo, secondo alcune stime, potrebbe far crescere sensibilmente il costo della somministrazione delle terapie.