

Farmaci biologici in oncologia

Meccanismi molecolari coinvolti

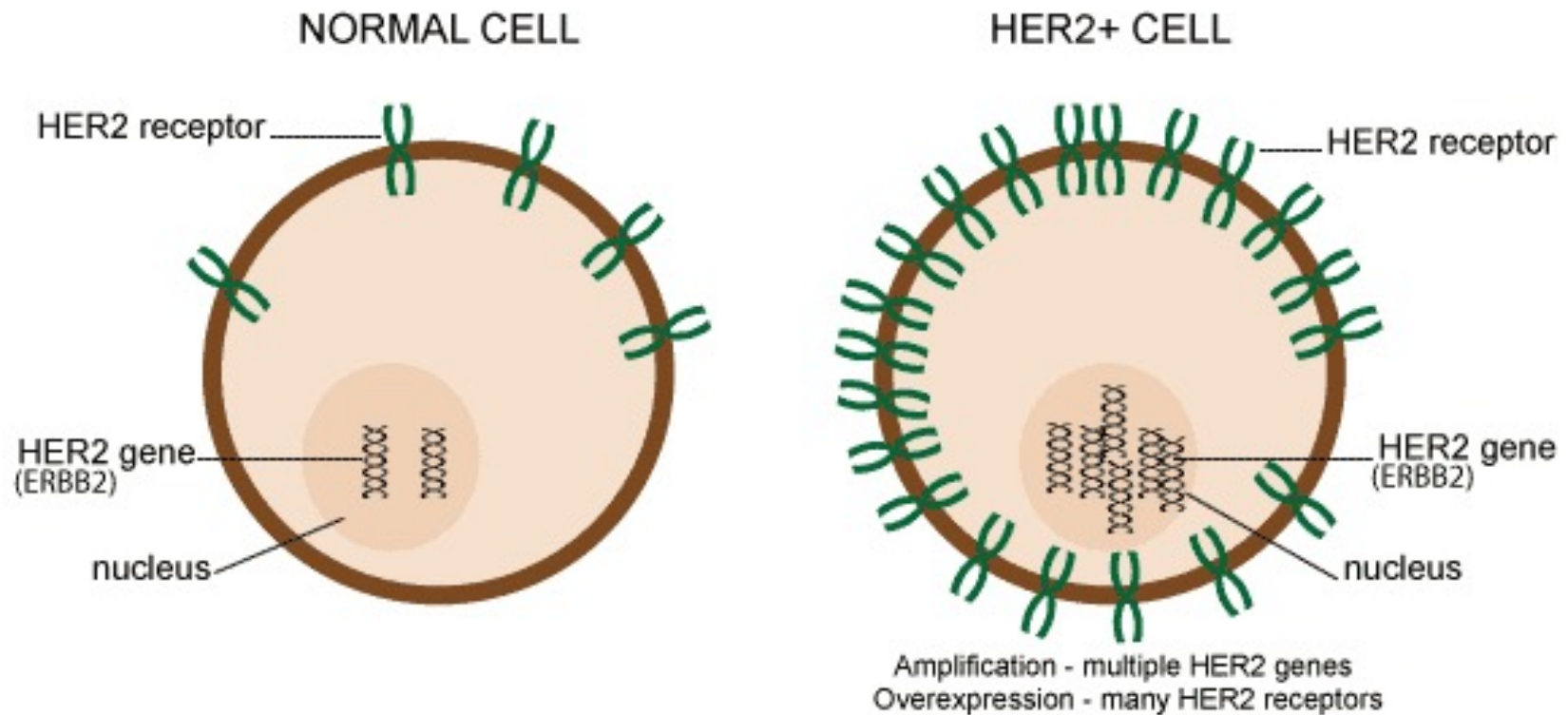
- Tossicità diretta anche attraverso la coniugazione con tossine, citochine, radionuclidi (brentuximab vedotin, trastuzumab emtasine)
- Effetto inibitorio su pathway di segnalazione promitogeniche
- Azione immunomodulatoria e distruzione indiretta delle cellule tumorali

- 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)

HER2/Neu: recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo 2, membro della famiglia HER, che comprende anche EGFR (HER1), HER3 e HER4

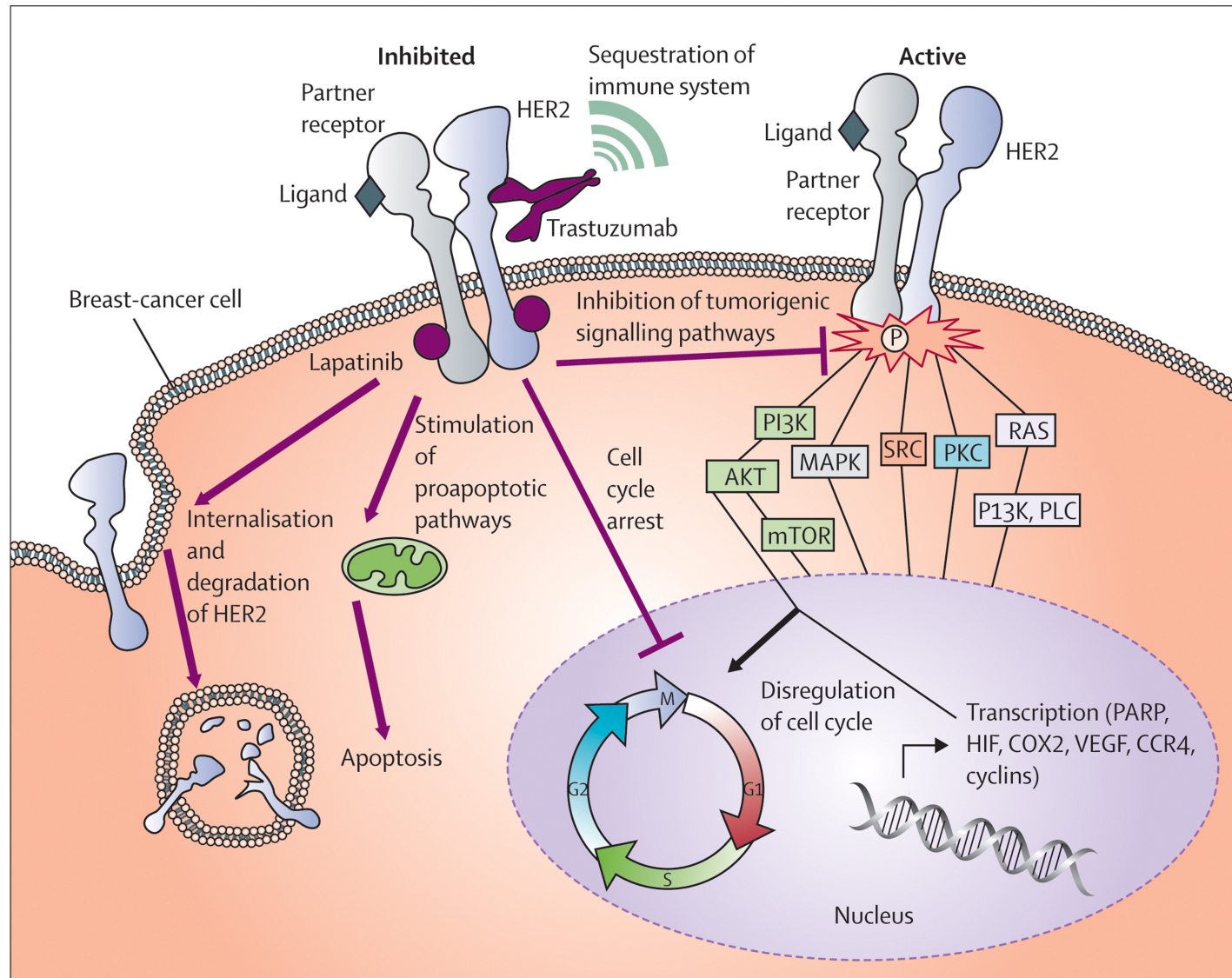
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Trastuzumab*	Herceptin®	Ca mammario HER2+, ca gastrico	HER2	i.v., s.c.
Pertuzumab	Perjeta®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.

* H farmaco ospedaliero esitabile in farmacia



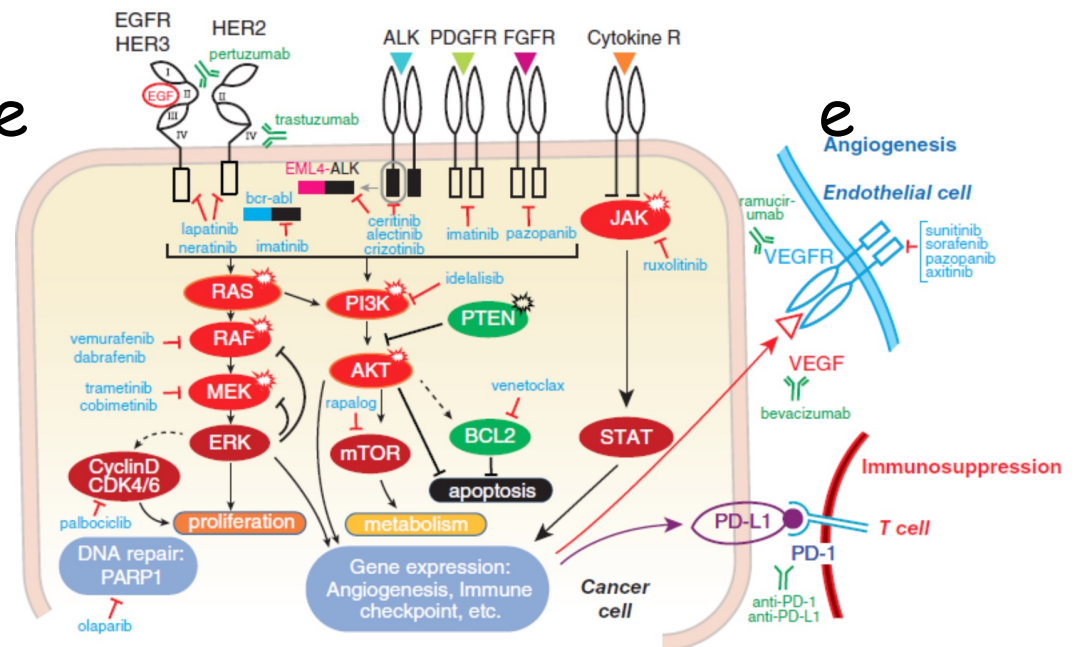
Dal 20 al 30% dei tumori mammari iperesprime HER2, come conseguenza di un'amplificazione del gene sul cromosoma 17. Questi tumori sono più aggressivi, rispondono meno alla terapia ormonale e sono frequentemente soggetti a recidive.

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.



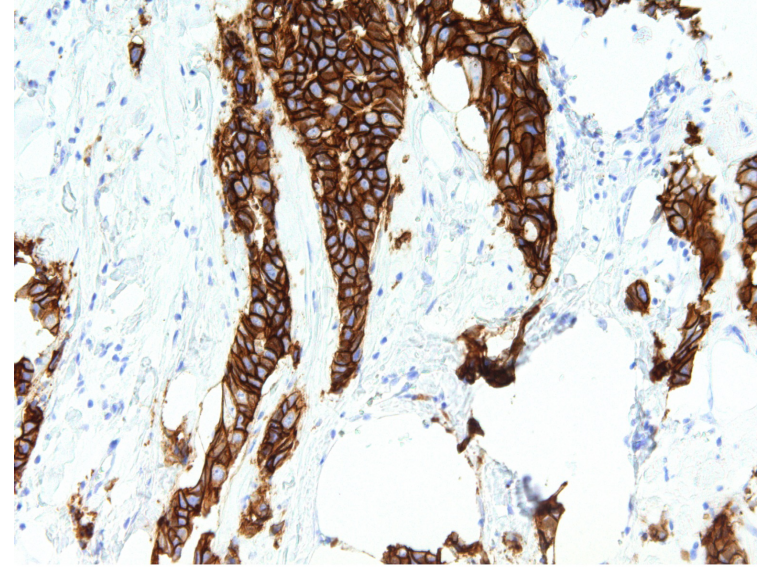
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Trastuzumab*	Herceptin®	Ca mammario HER2+, ca gastrico	HER2	i.v., s.c.

- 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.



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.

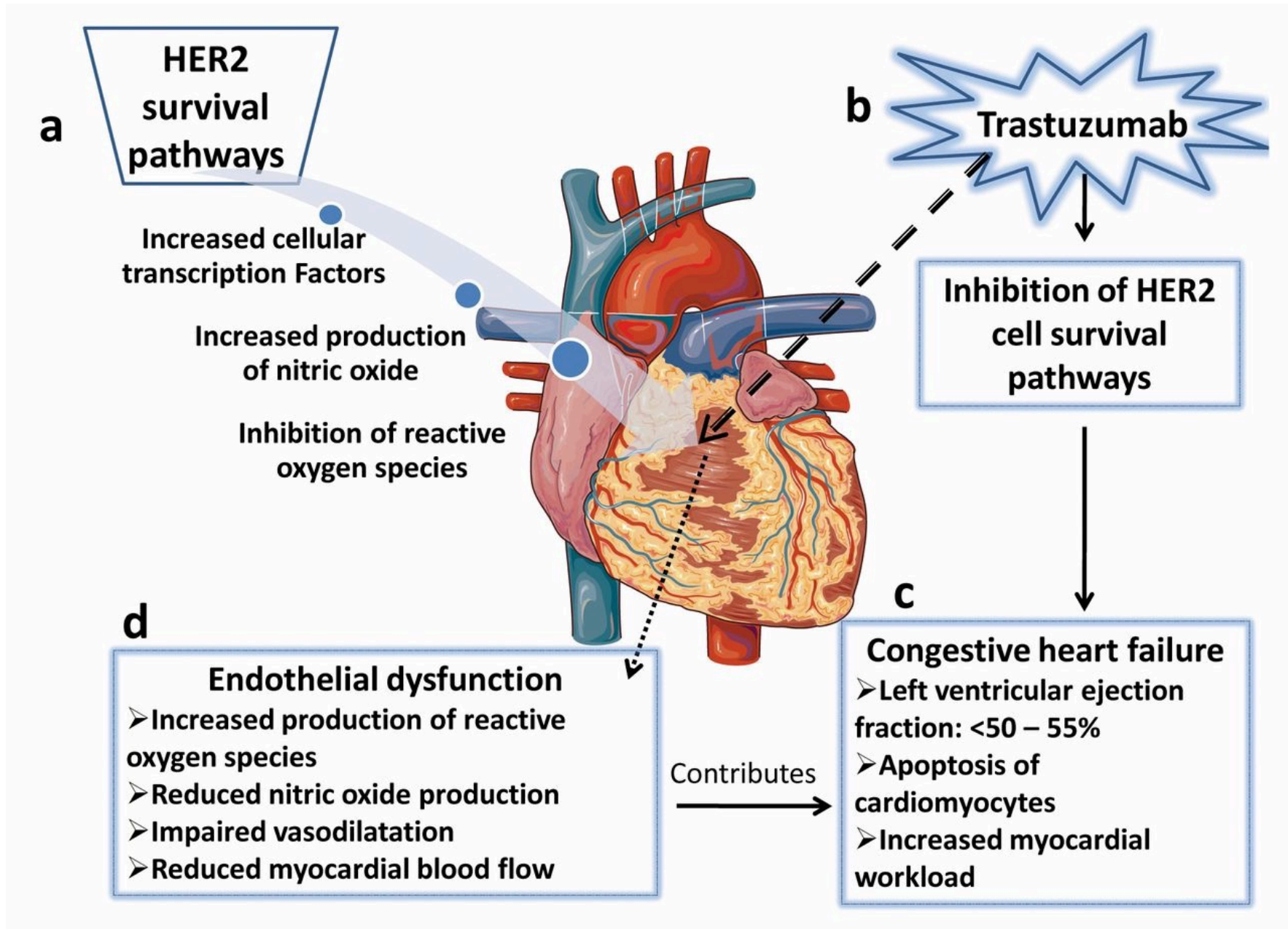
Trastuzumab farmacocinetica



- 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

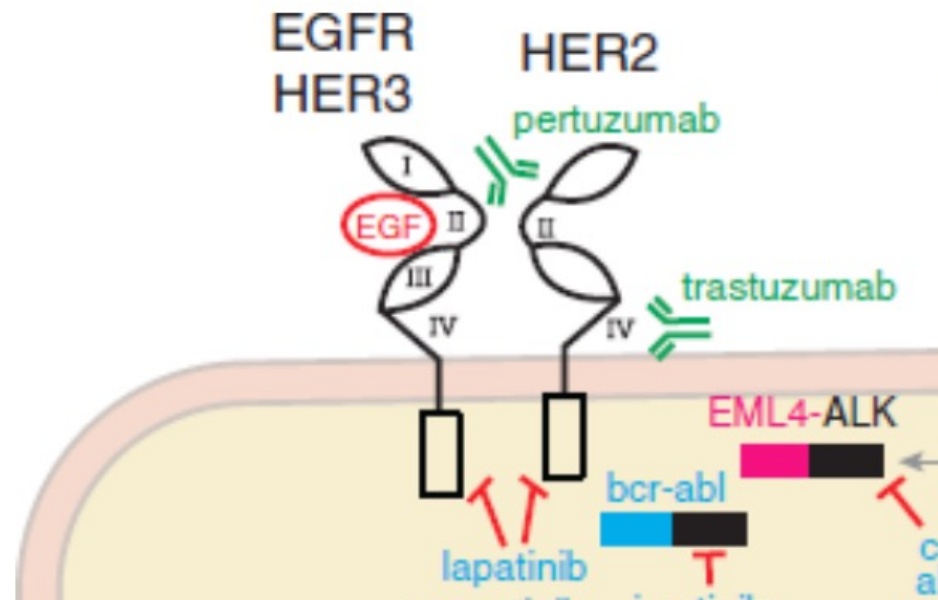


Trastuzumab cardiotoxicità

- 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.

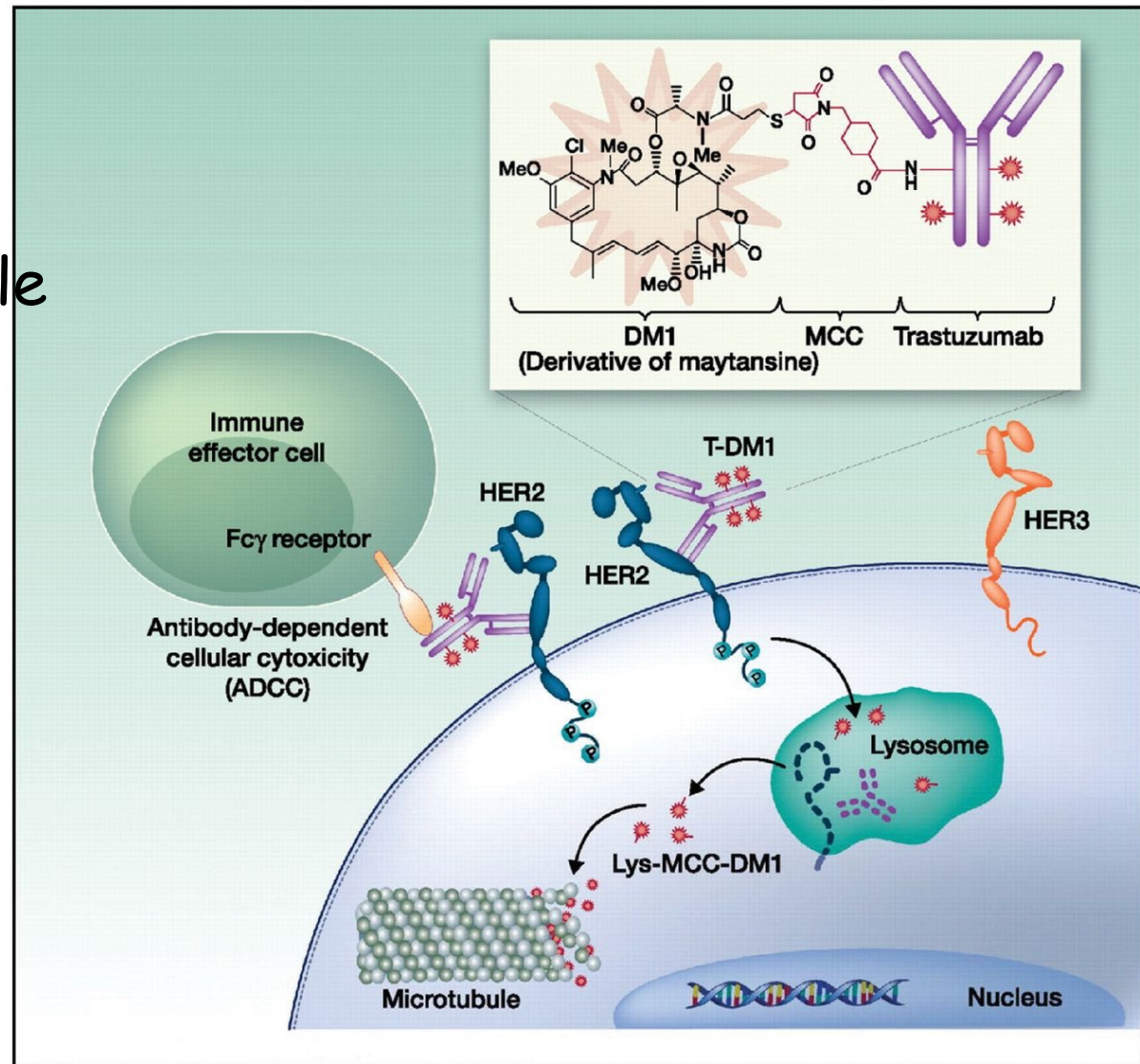


Pertuzumab farmacocinetica

- 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

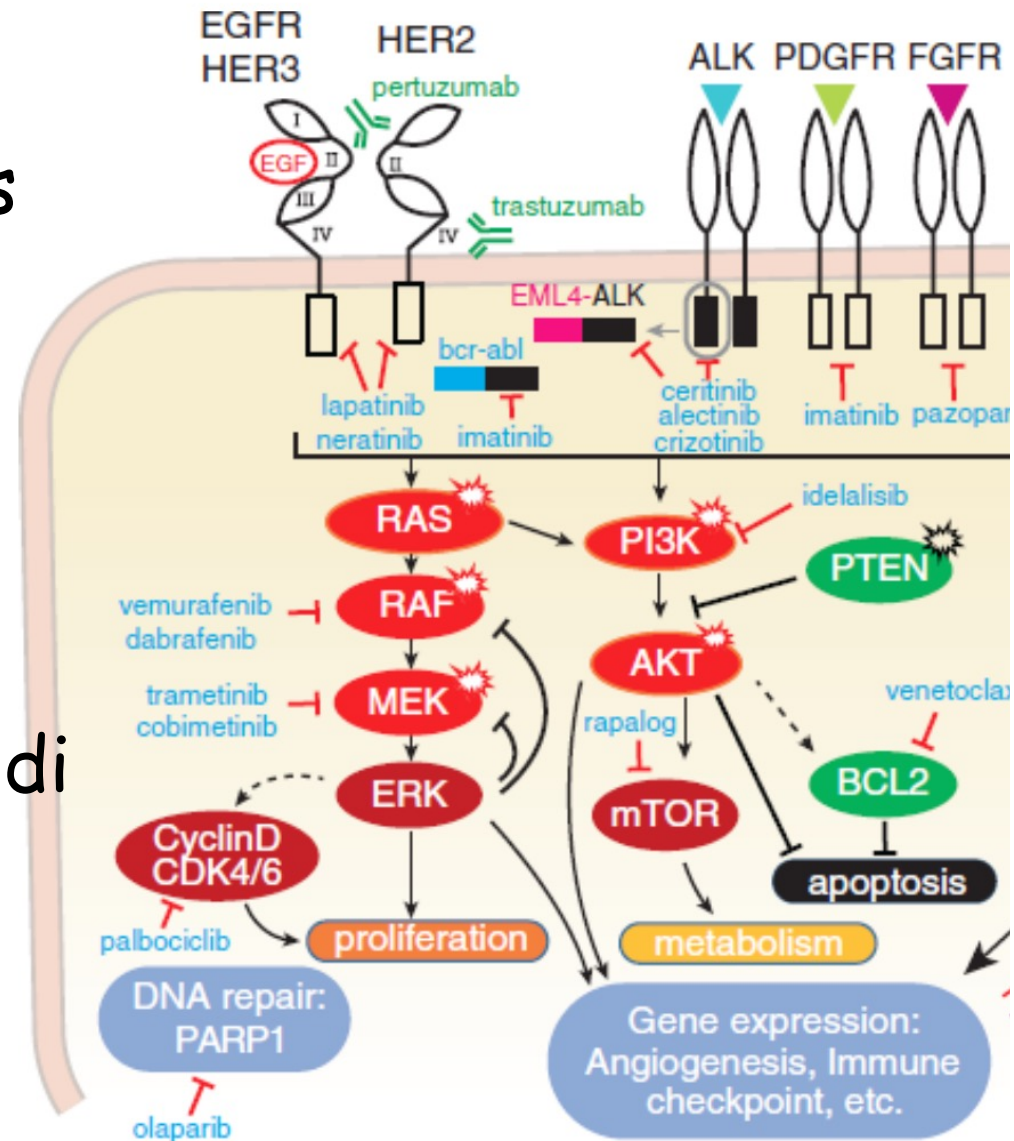


Farmaco	Nome commerciale		Costo	Costo di una somm. paziente 70 kg
Trastuzumab*	Herceptin®	150 mg polvere infusione iv	953 €	2859 €
		600 mg polvere iniezione sc	2728 €	2728 €
Pertuzumab	Perjeta®	420 mg polvere infusione iv	4762 €	4762 €
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	100 mg polvere infusione iv	3032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

Lapatinib

Piccola molecola biodisponibile per os che inibisce le tirosinchinasi dell'HER2 e dell'EGFR.

Metabolizzato dal CYP3A4, possibilità di interazioni farmacologiche

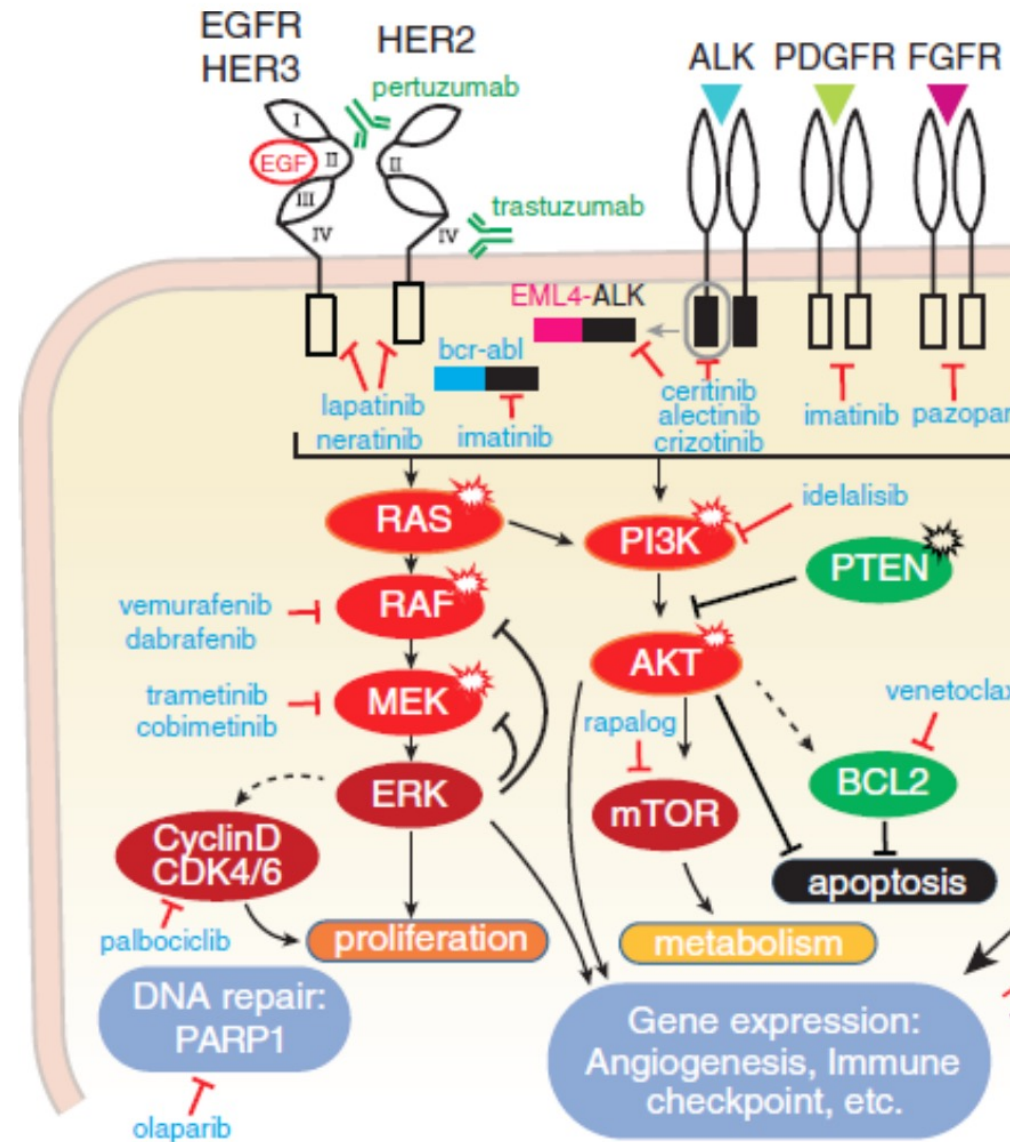


Lapatinib

- In combinazione con capecitabina nel trattamento di pazienti con cancro al seno metastatico, positivo a HER2 e refrattario a trastuzumab
- Effetti avversi: eritemi acneiformi, diarrea, crampi

Neratinib

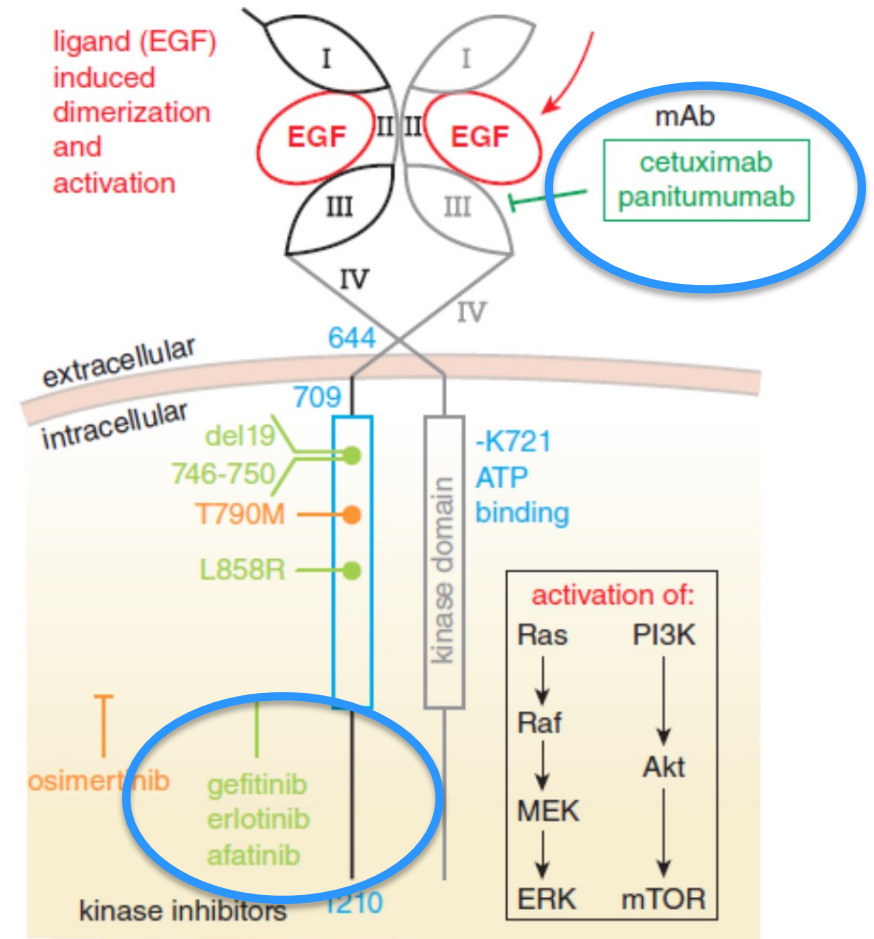
Inibitore irreversibile



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.

EGFR; recettore del fattore di crescita epidermico o HER1

- 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.

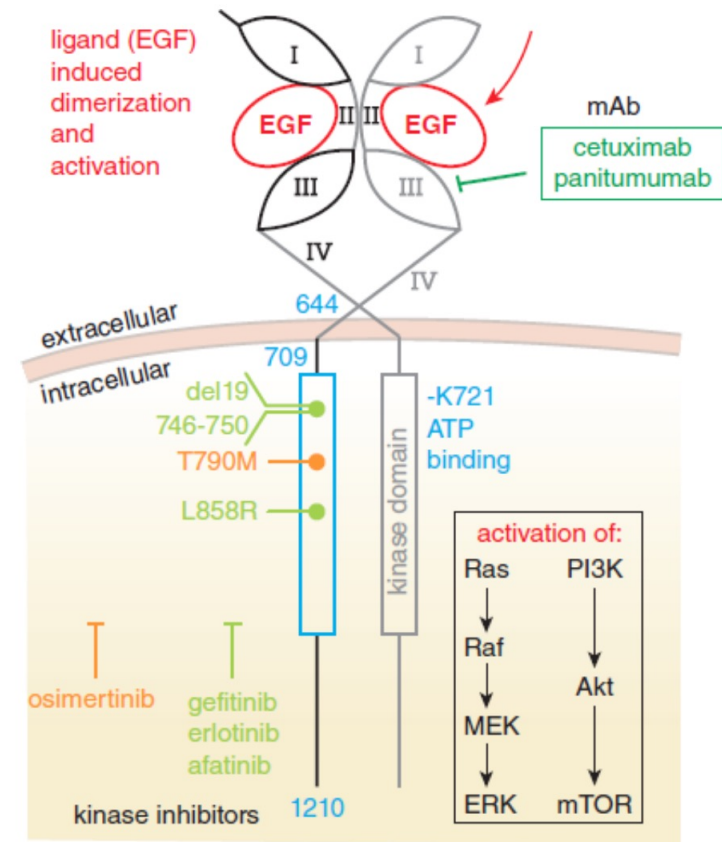
Cell growth and survival signals

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.



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

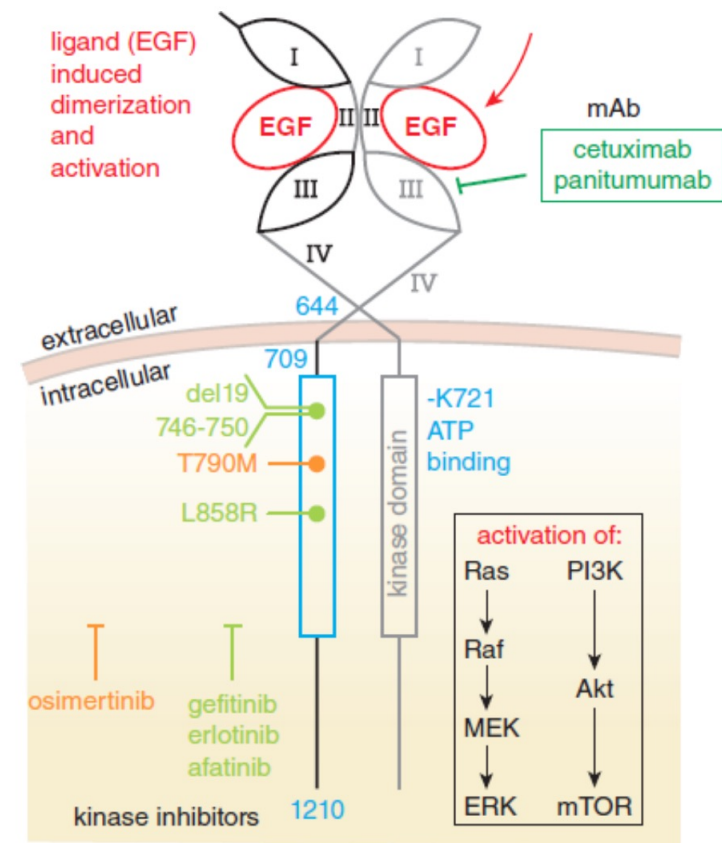
Cetuximab tossicità

- 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.

EGFR; recettore del fattore di crescita epidermico o HER1

Inibitori della
proteinchinasi dell'EGFR

Erlotinib

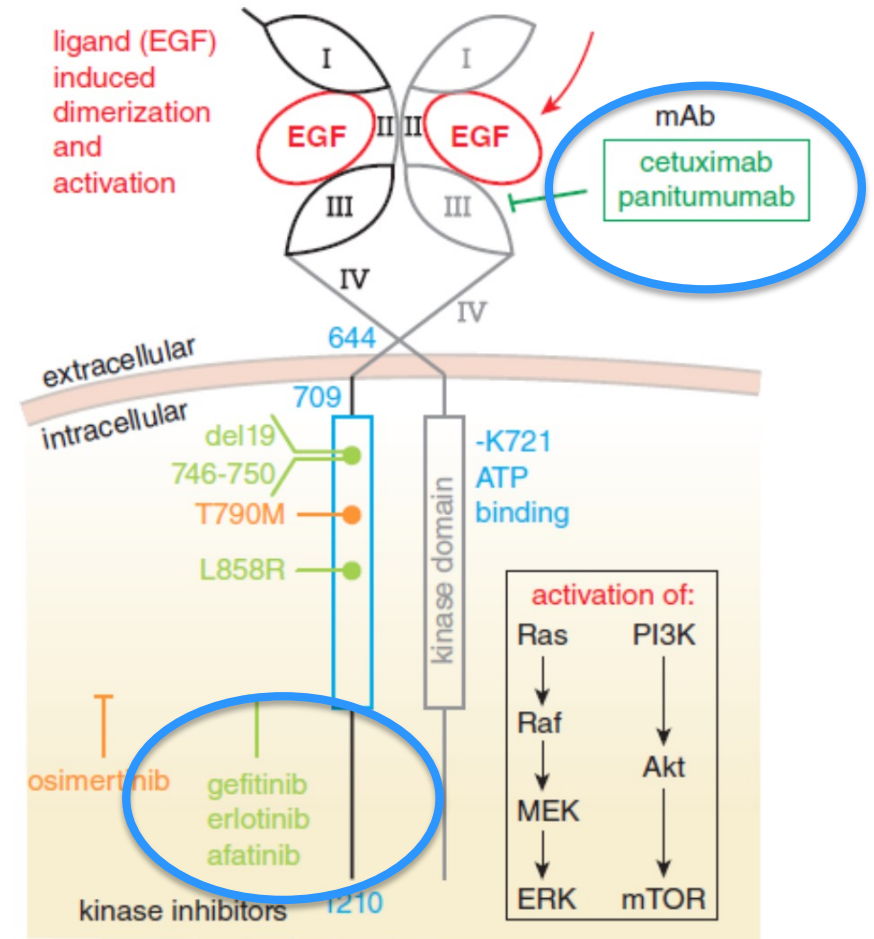
Gefitinib

Afatinib

Inibitori competitivi
bloccano il legame
dell'ATP

Osimertinib

Inibitore irreversibile
di EGFR con mutazione
T790M

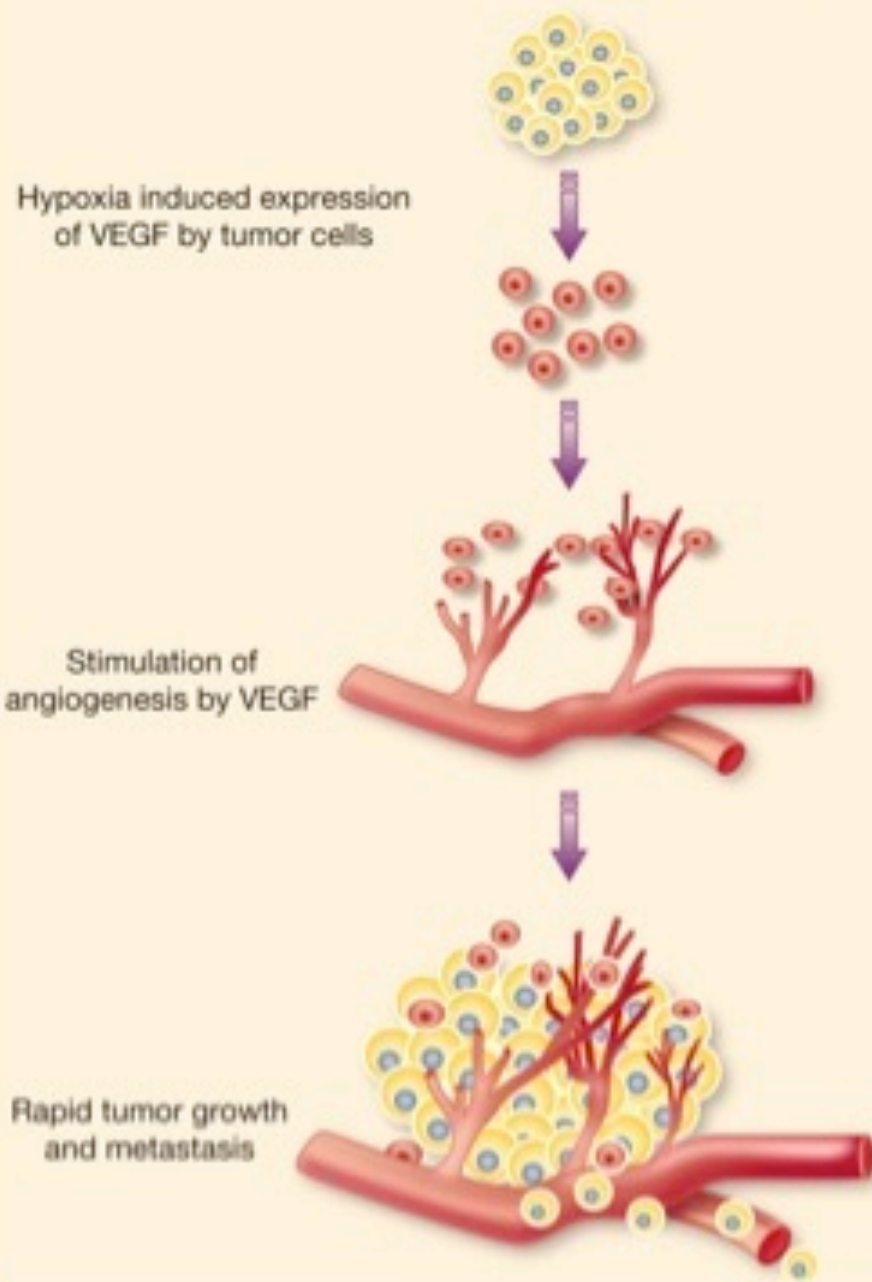


Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

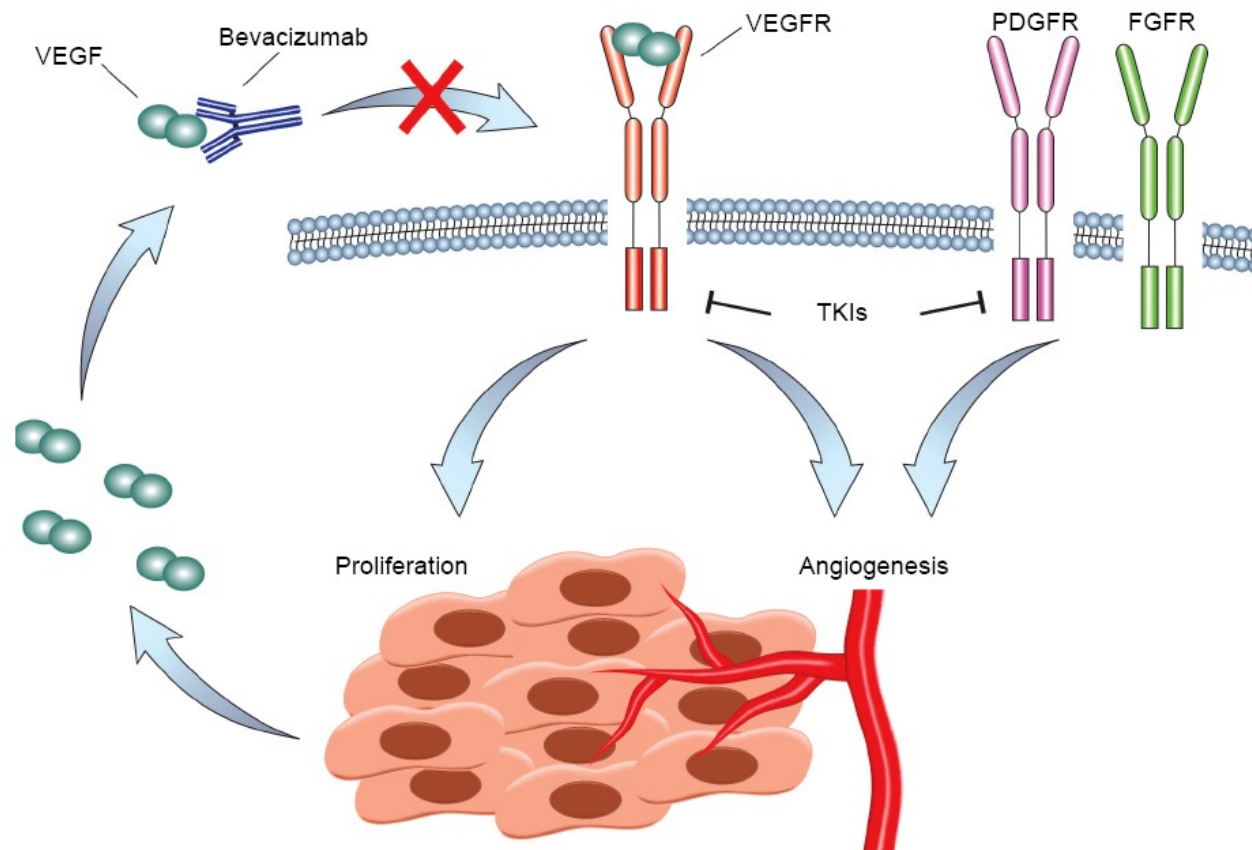


Cell growth and survival signals

Tumor-associated Angiogenesis



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