

Farmaci biologici in oncologia

Meccanismi molecolari coinvolti

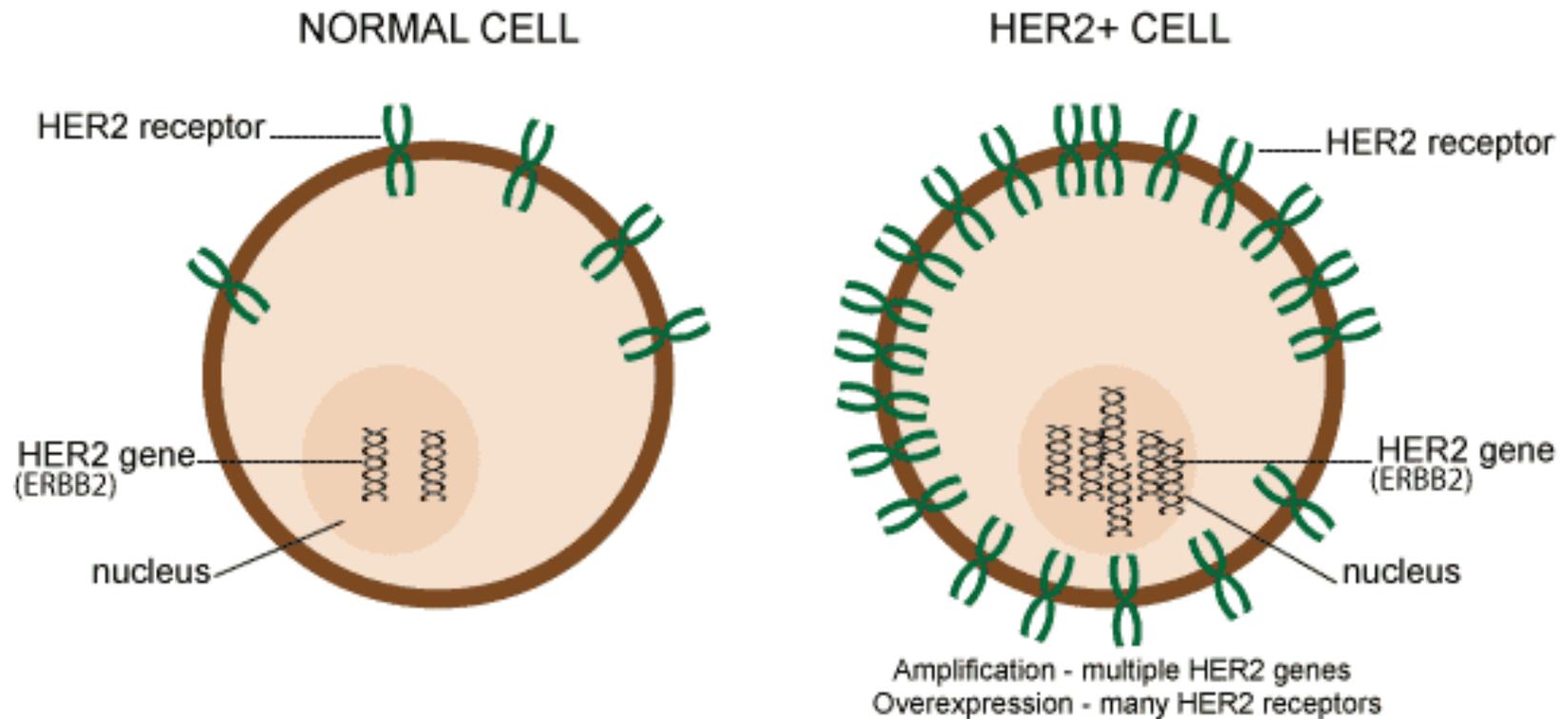
- Tossicità diretta anche attraverso la coniugazione con tossine, citochine, radionuclidi (brentuximab vedotin, trastuzumab emtasine)
- Effetto inibitorio su pathway di segnalazione promitogeniche
- Azione immunomodulatoria e distruzione indiretta delle cellule tumorali

- 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

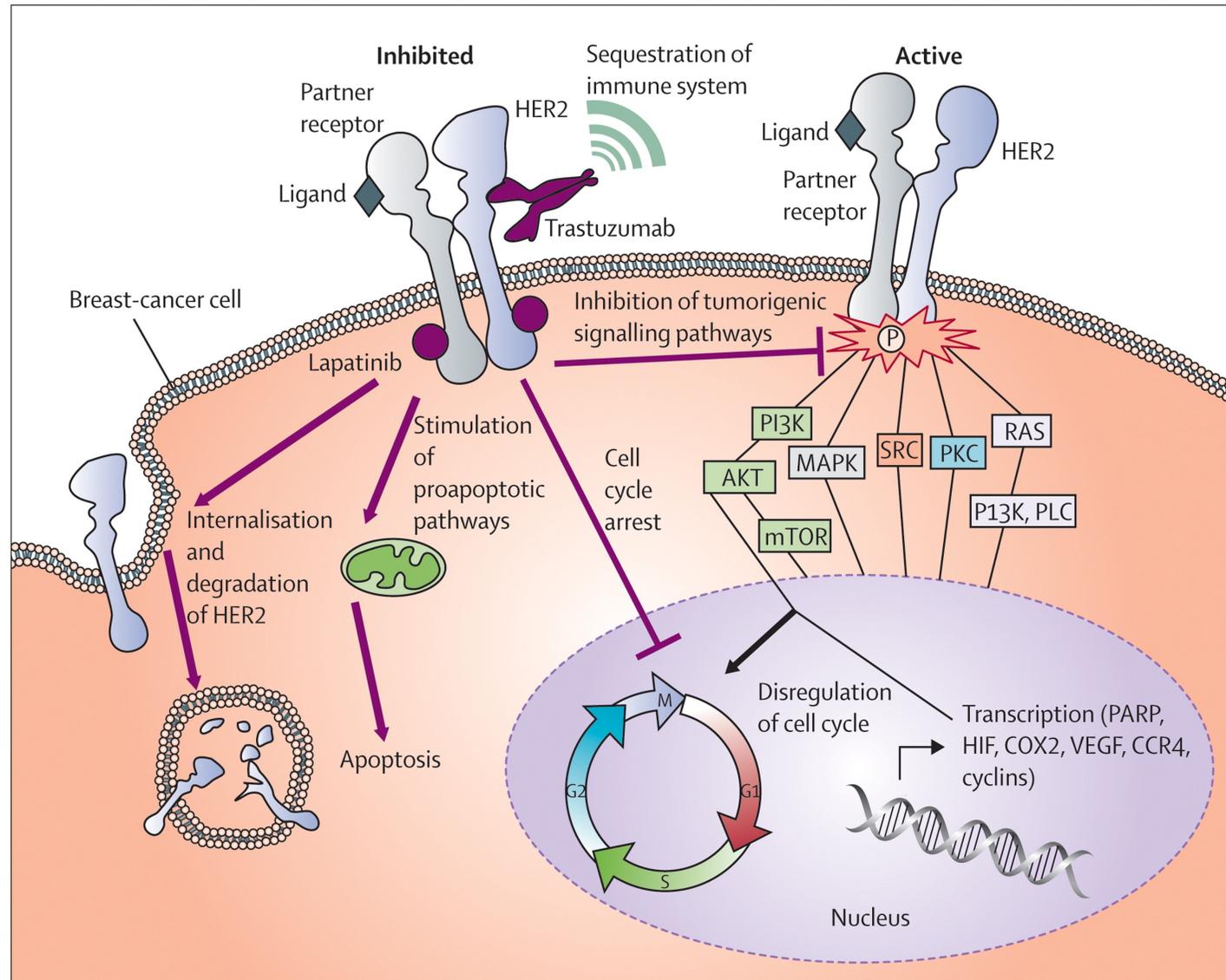
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Trastuzumab*	Herceptin®	Ca mammario HER2+, ca gastrico	HER2	i.v., s.c.
Pertuzumab	Perjeta®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	Ca mammario HER2+	HER2	i.v.

* Il farmaco ospedaliero esitabile in farmacia a totale carico del cittadino



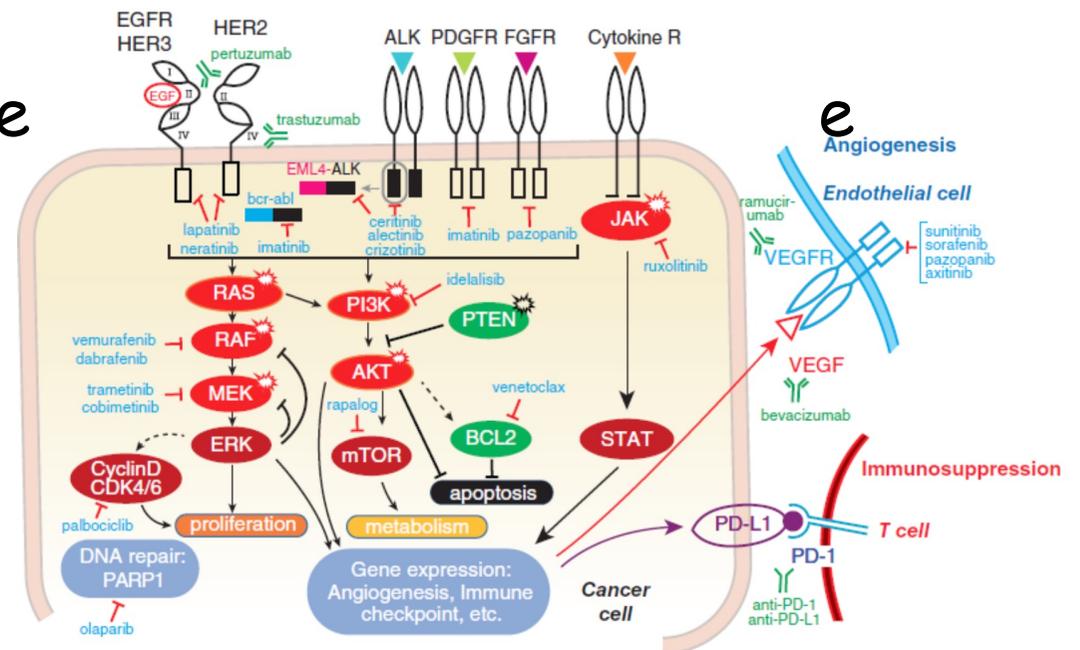
Dal 20 al 30% dei tumori mammari iperesprime HER2, come conseguenza di un'amplificazione del gene sul cromosoma 17. Questi tumori sono più aggressivi, rispondono meno alla terapia ormonale e sono frequentemente soggetti a recidive.

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.



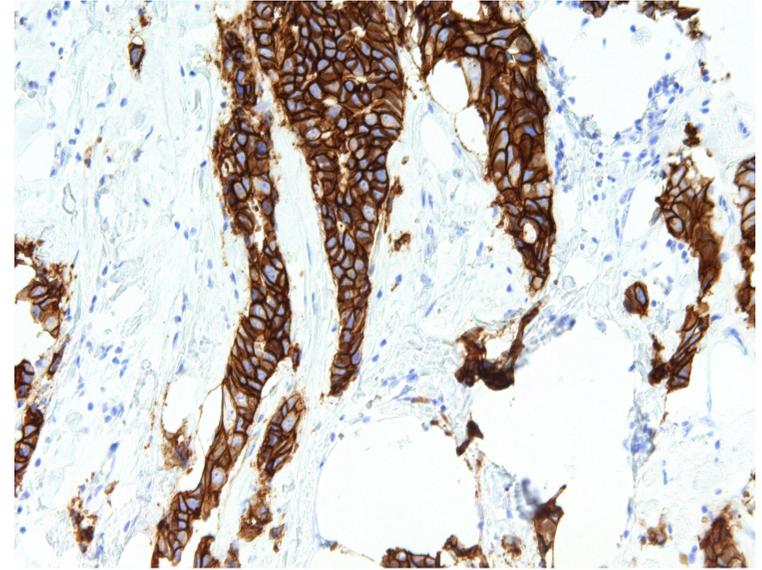
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Trastuzumab*	Herceptin®	Ca mammario HER2+, ca gastrico	HER2	i.v., s.c.

- 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.

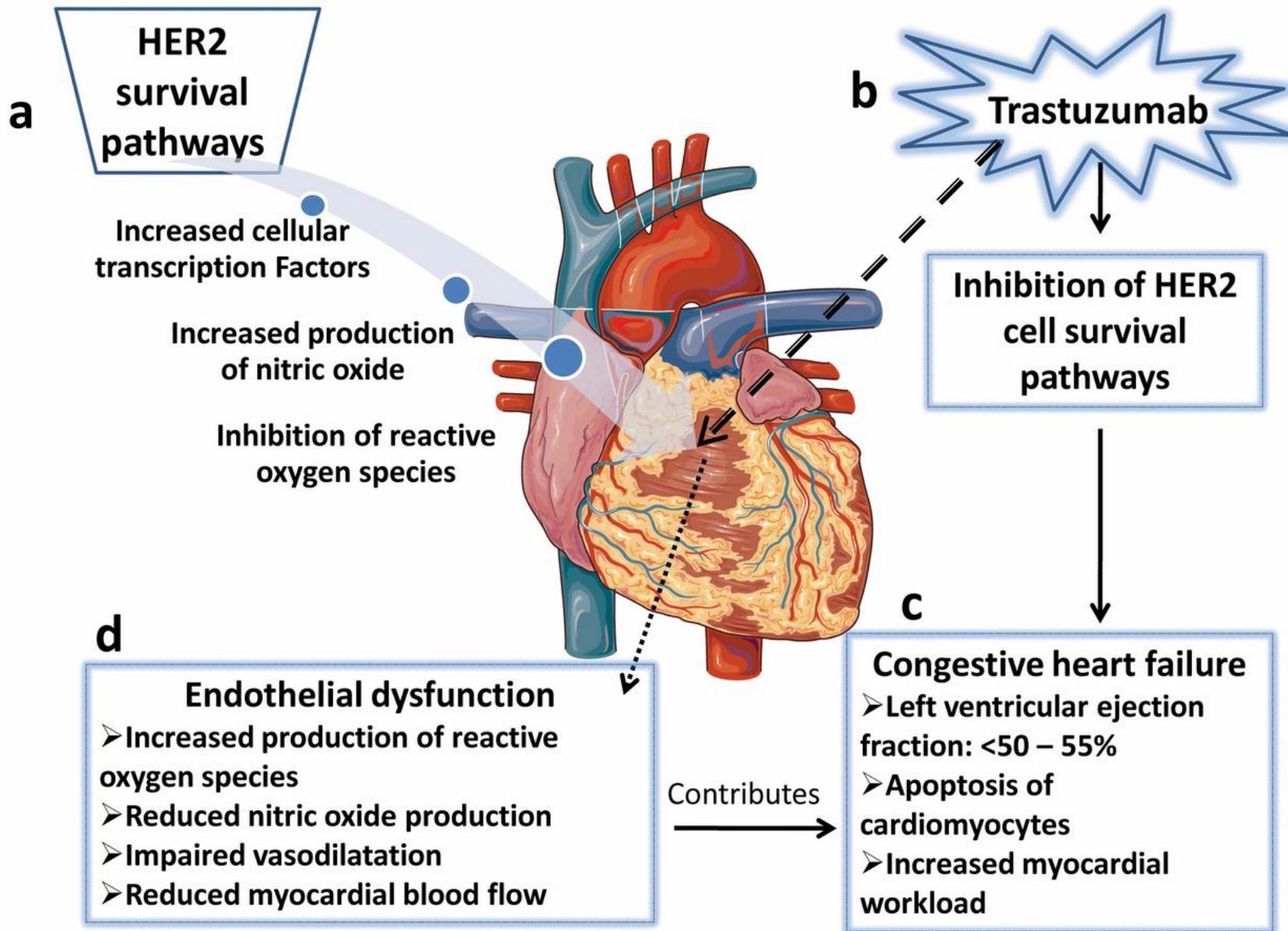
Trastuzumab farmacocinetica



- 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

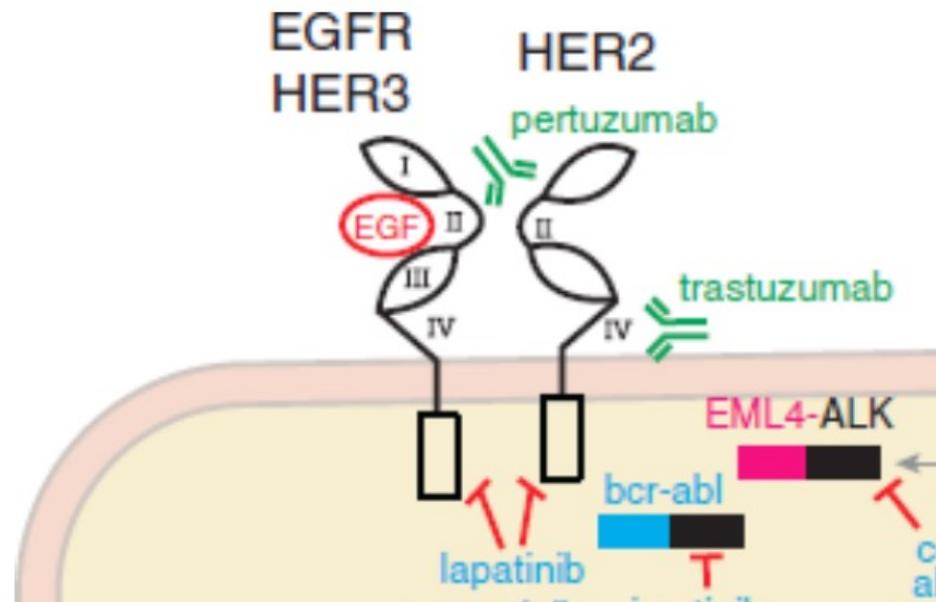


Trastuzumab cardiotoxicità

- 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.

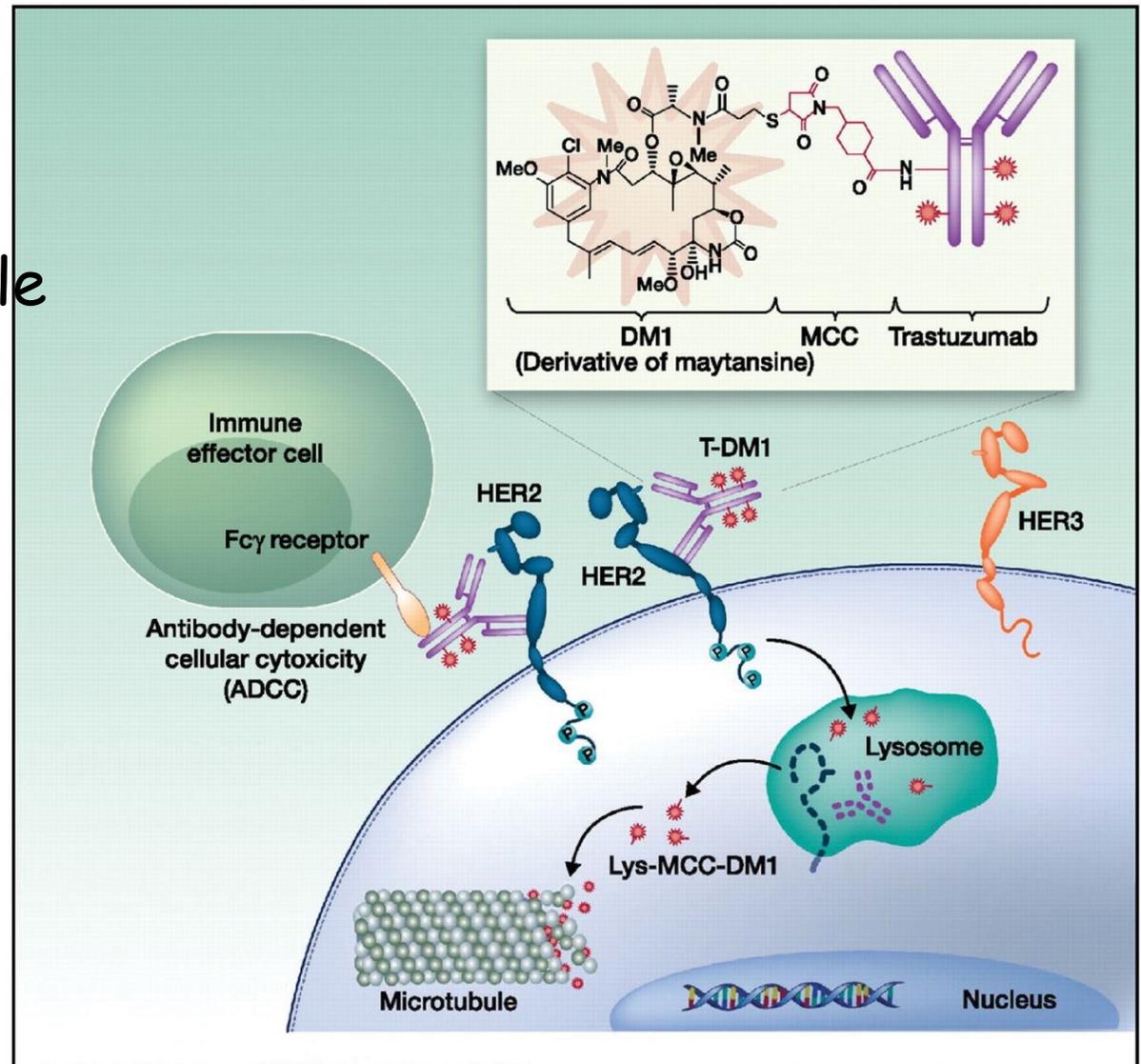


Pertuzumab farmacocinetica

- 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

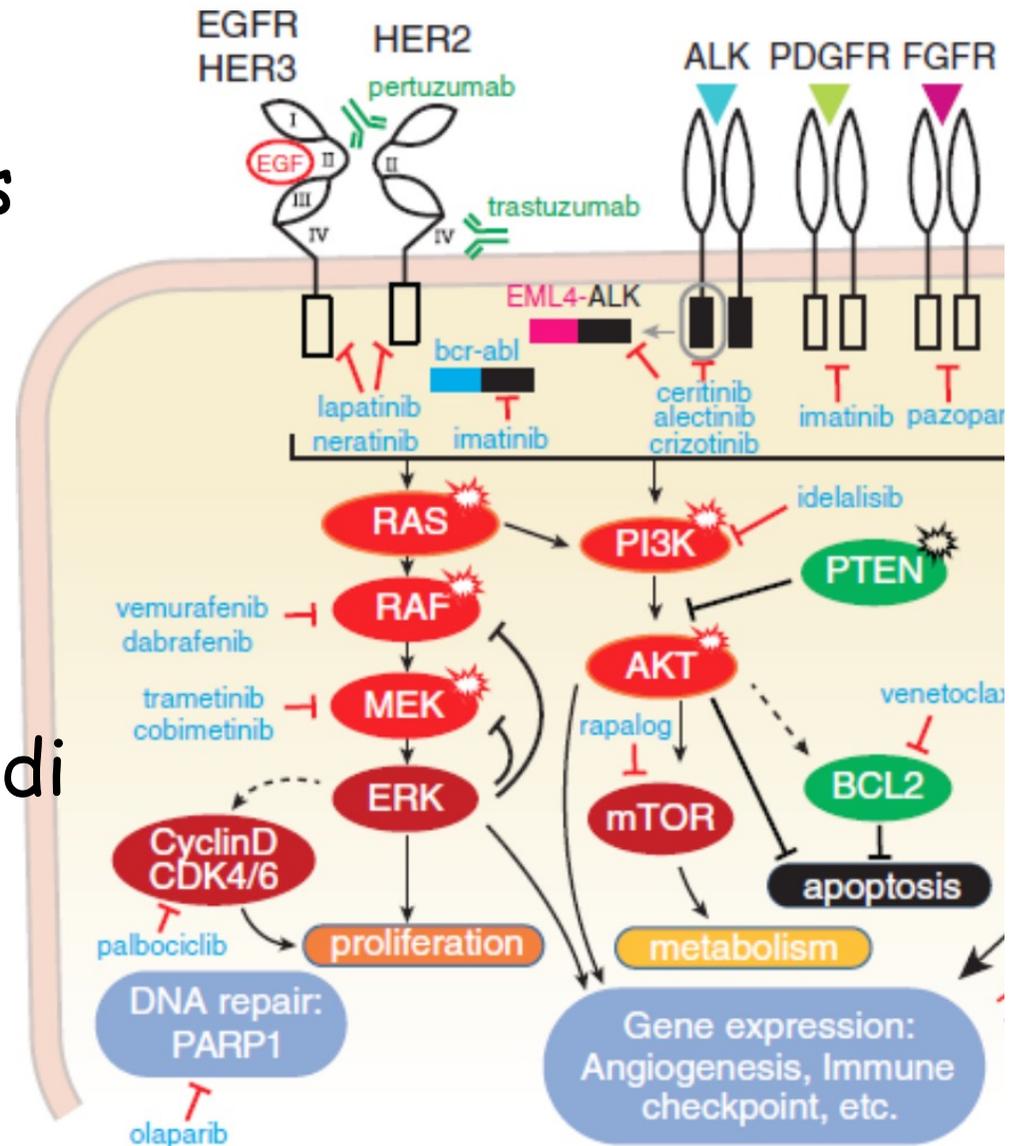


Farmaco	Nome commerciale		Costo	Costo di una somm. paziente 70 kg
Trastuzumab*	Herceptin®	150 mg polvere infusione iv	953 €	2859 €
		600 mg polvere iniezione sc	2728 €	2728 €
Pertuzumab	Perjeta®	420 mg polvere infusione iv	4762 €	4762 €
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	100 mg polvere infusione iv	3032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

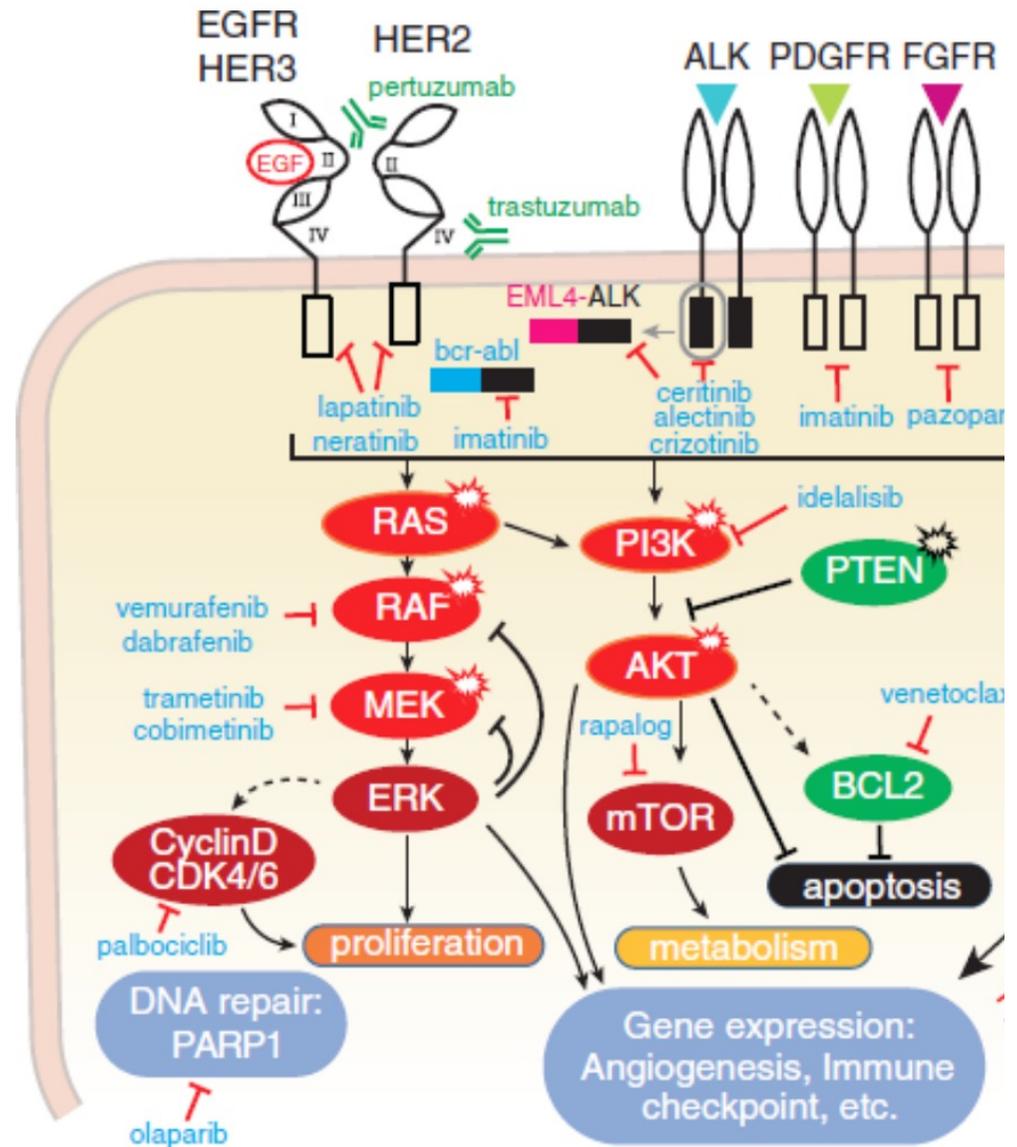


Lapatinib

- 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, da usare con cautela in combinazione con farmaci citotossici.

Neratinib

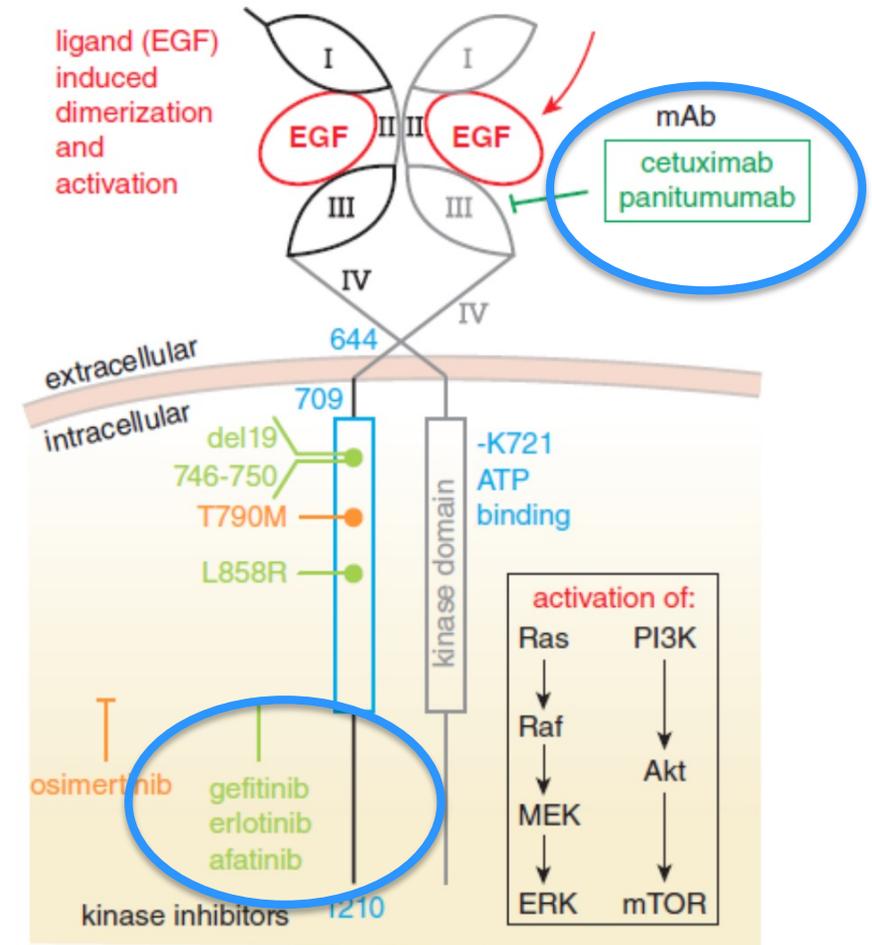
Inibitore irreversibile



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) dovuta a mutazioni (delezioni in frame nell'esone 19 o mutazioni puntiformi leucina arginina, L858R nell'esone 21), 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.

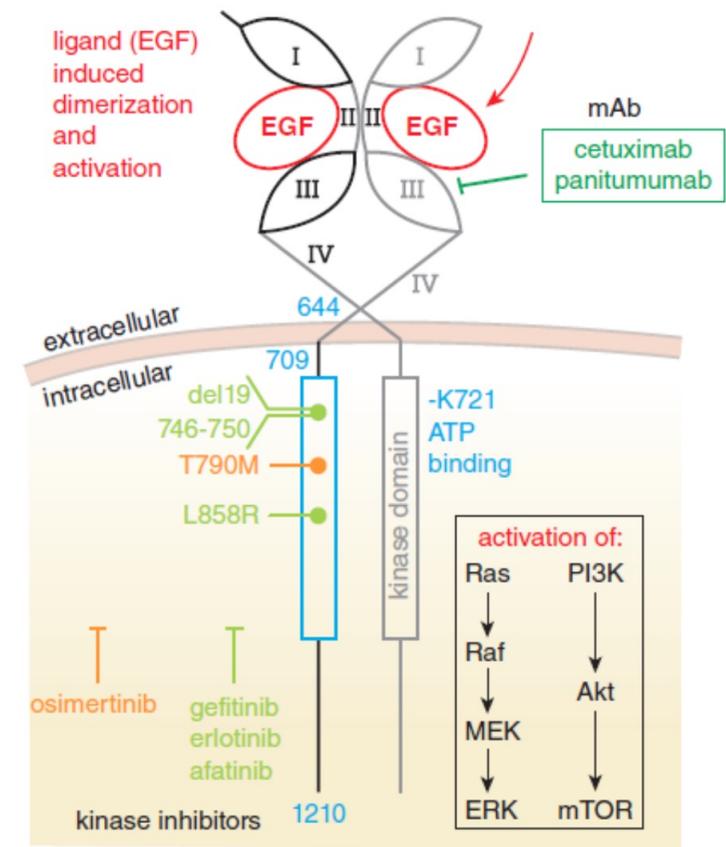
Cell growth and survival signals

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

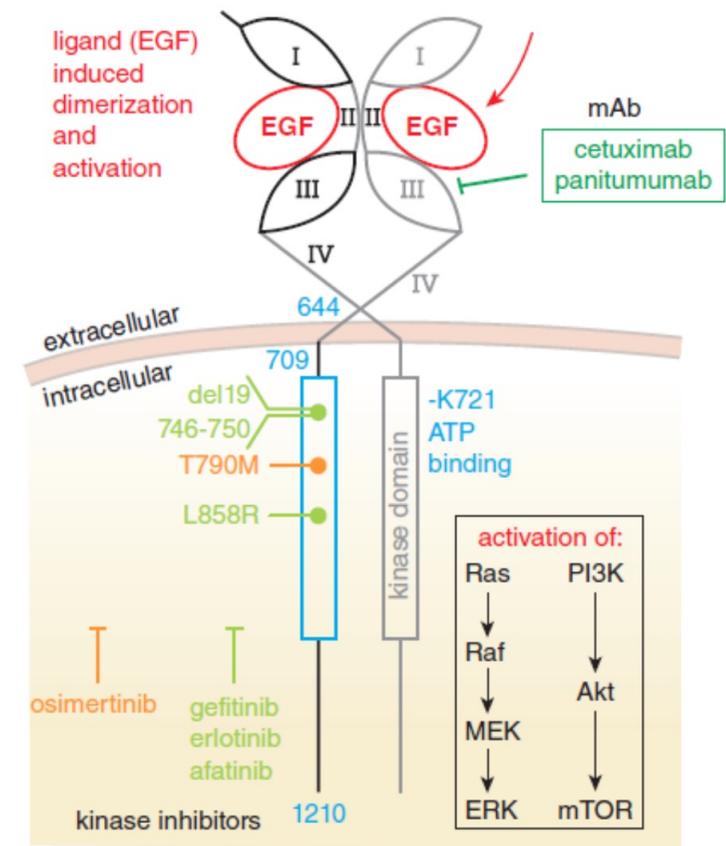
Cetuximab tossicità

- 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

Inibitori competitivi bloccano il legame dell'ATP

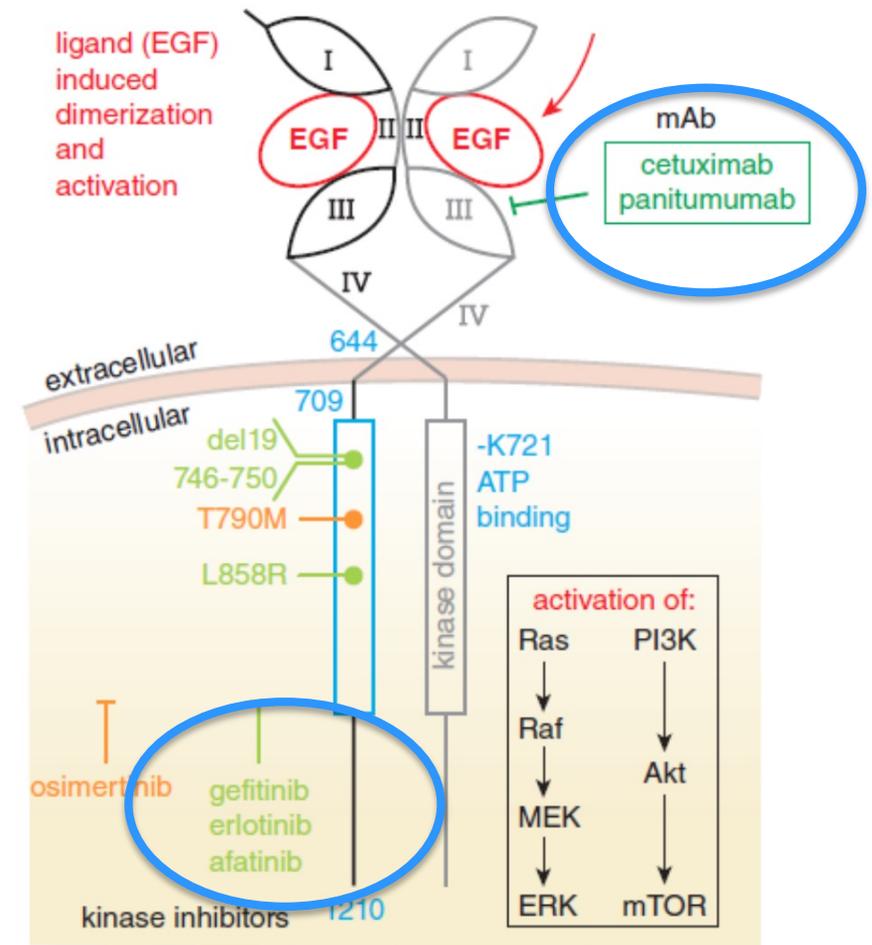
Erlotinib (I linea)

Gefitinib (I linea)

Afatinib (II linea, legame irreversibile)

Inibitore irreversibile di EGFR con mutazione T790M (gatekeeper di EGFR, mutazione che compare in circa il 60% dei NSCLC)

Osimertinib



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

Inibitori della proteinchinasi dell'EGFR

Tutti hanno una buona biodisponibilità orale, ridotta dai farmaci che aumentano il pH gastrico

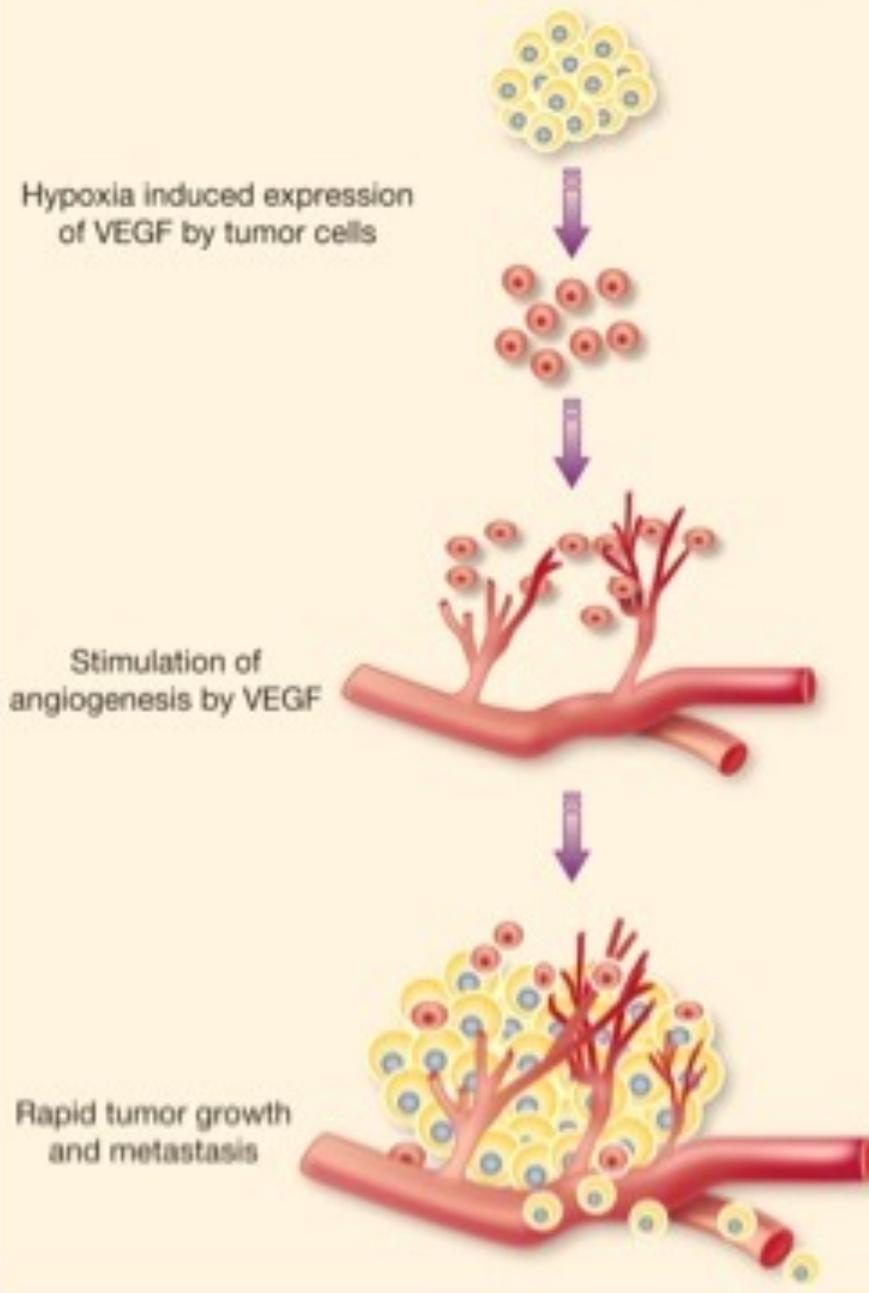
Metabolizzati dal CYP 3A4, interazioni farmacologiche!

Nel trattamento di pazienti con NSCLC metastatico e mutazioni dell'EGFR.

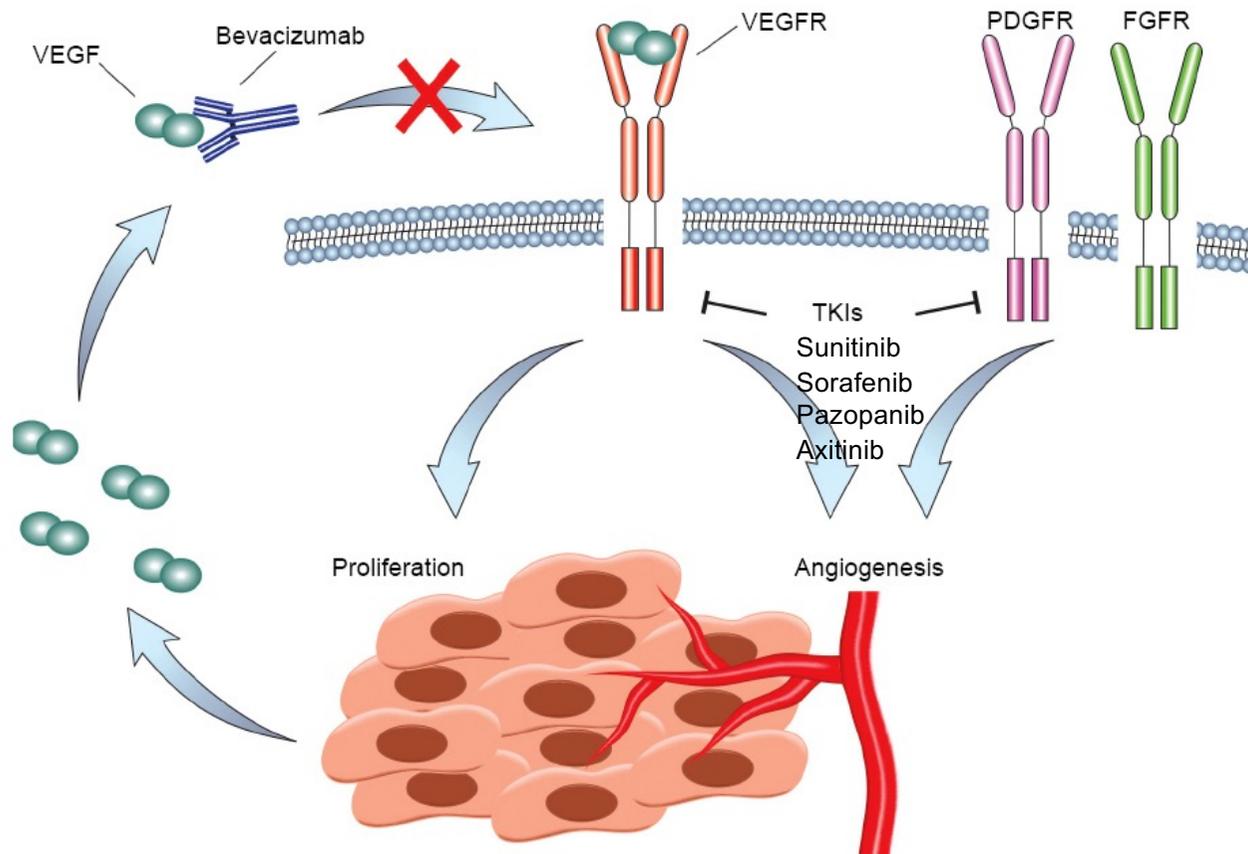
Effetti avversi: tossicità cutanea, diarrea

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Via di somm.	Costo per un mese di terapia
Erlotinib	Tarceva [®] , generico	NSCLC avanzato o metastatico dopo fallimento della terapia con composti del platino	os	2466,59 € 1726,61 €
Gefitinib	Iressa [®] , generico	NSCLC avanzato o metastatico	os	3614,98 € 2458,18 €
Afatinib	Giotrif [®]	NSCLC avanzato o metastatico	os	3373,98 €
Osimertinib	Tagrisso [®]	NSCLC avanzato o metastatico con mutazione T790M	Os	10804,22 €

Tumor-associated Angiogenesis



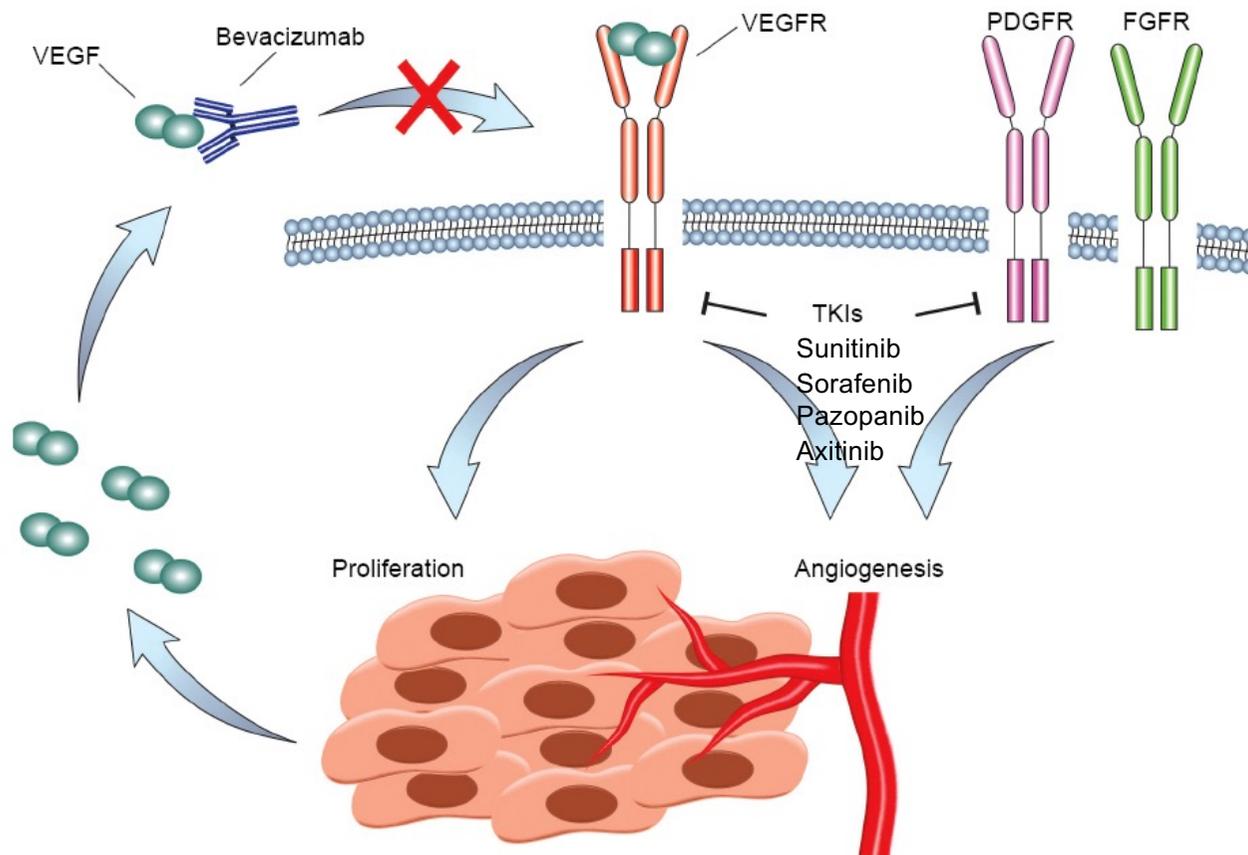
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Bevacizumab	Avastin®	Ca colon retto, mammella, NSCLC, ovaio, rene	VEGF	i.v.
Ramucirumab	Cyramza®	Ca gastrico, colon retto, NSCLC	VEGFR-2	i.v.



Bevacizumab tossicità

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

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.



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/CD3ε	i.v.
Elotuzumab	Empliciti®	Mieloma multiplo	SLAMF7	i.v.
Daratumumab	Darzalex®	Mieloma multiplo	CD38	i.v.

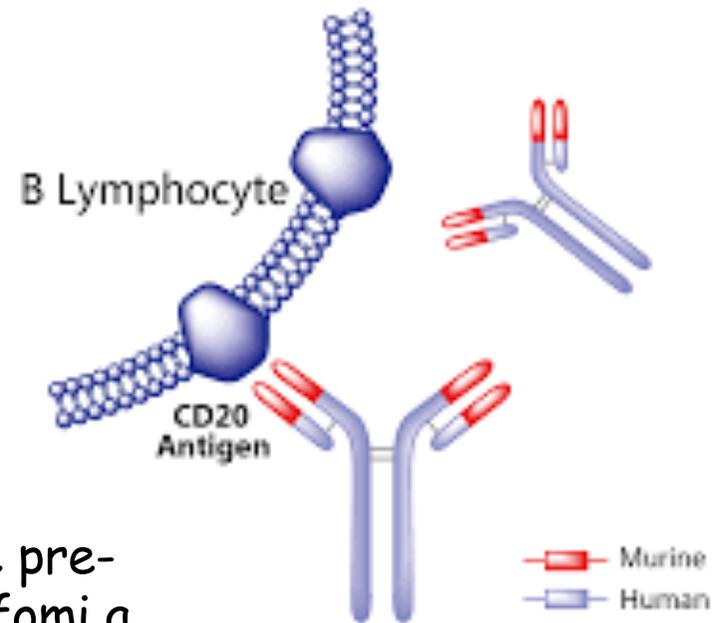
ott
29
2021

Mieloma multiplo, verso il primo farmaco anticorpo-coniugato anti-BCMA. Ecco come ci si è arrivati

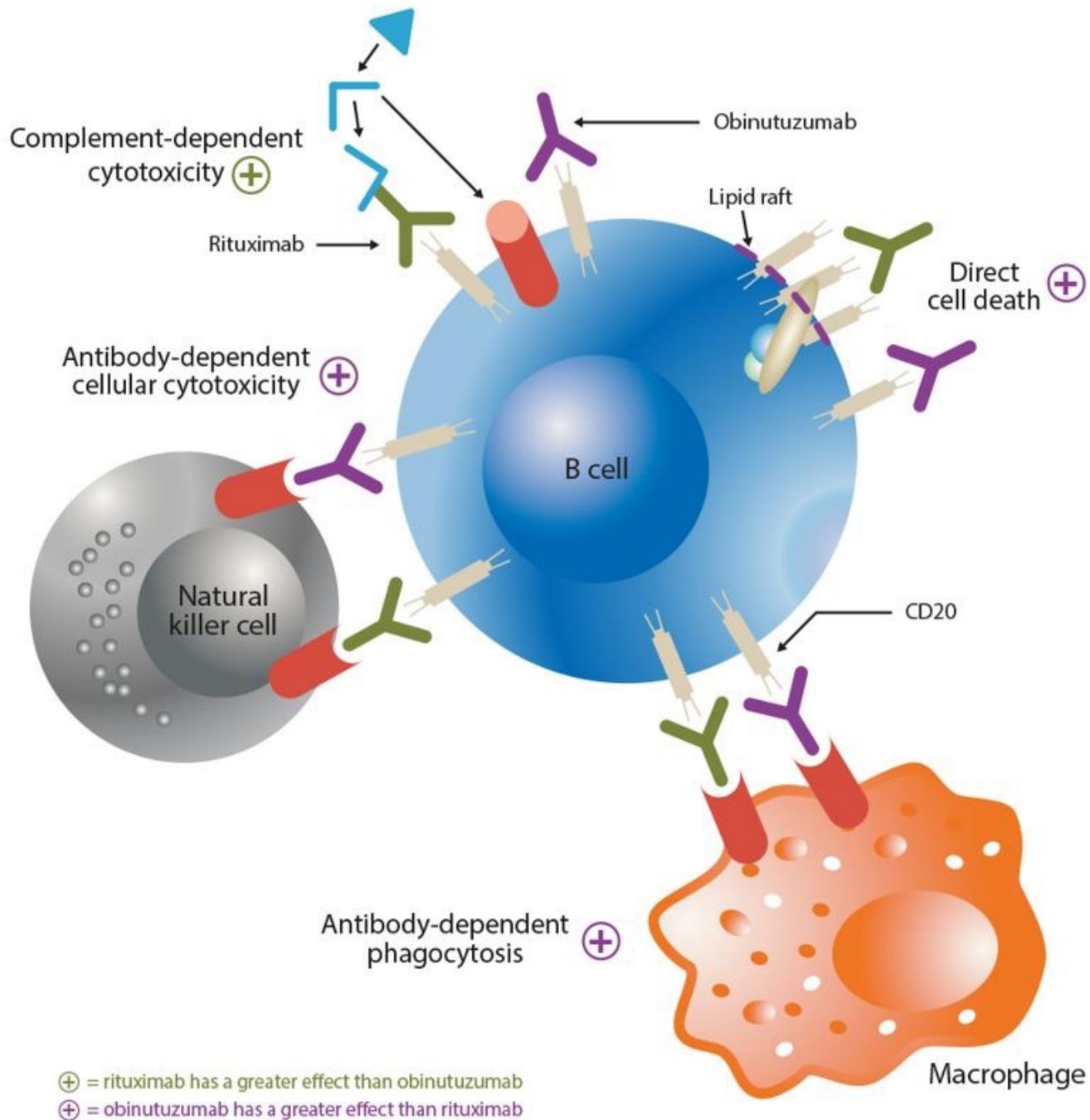
L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sta per rendere disponibile una nuova, importante opzione di trattamento per i pazienti con mieloma multiplo avanzato non responsivo alle terapie finora utilizzate. Si tratta di **belantamab mafodotin**, il primo **trattamento anti-BCMA** (antigene di maturazione delle cellule B)¹ umanizzato di prima classe approvato nell'Unione Europea² come monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia è refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38 e che hanno dimostrato la progressione della malattia durante l'ultima terapia. In particolare, belantamab è un **anticorpo IgG1 coniugato a monometil auristatina-F (agente antimitotico che inibisce la divisione cellulare bloccando la polimerizzazione della tubulina) in grado di entrare nella cellula tumorale svolgendo la propria azione tossica.**³ Il meccanismo d'azione di belantamab mafodotin contro le cellule mielomatose è articolato: l'anticorpo, che ha come target il BCMA, da un lato mostra un'aumentata citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, dall'altro trasporta un 'carico' di farmaci antineoplastici che, come detto, disgrega i microtubuli. Pertanto, **quando questo farmaco anticorpo coniugato (ADC) incontra una cellula che espone in superficie il BCMA, vi si aggancia e rilascia rapidamente all'interno della plasmacellula tumorale gli agenti antineoplastici di cui è dotato.** Esistono elementi che inducono a ritenere che belantamab mafodotin sia in grado anche di indurre una morte cellulare immunogenica anticorpo-dipendente.¹

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)



CD20 antigene espresso sulle cellule pre-B, linfociti B maturi e leucemie e linfomi a cellule B



Rituximab farmacocinetica

- Somministrato 1 x settimana x 4 settimane, dosi di mantenimento ogni 3 - 6 mesi
- Anche in associazione con chemioterapia
- 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, frequenti dopo la prima infusione, poi più rare
- Reazioni mucocutanee
- In pazienti con un elevato numero di cellule tumorali in circolo rischio di sindrome da lisi tumorale, iniziare con dosaggi bassi.

Rituximab tossicità

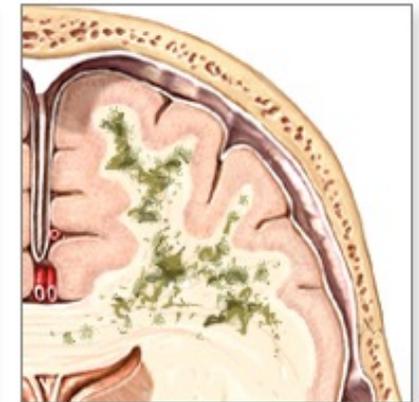
- Riattivazione del virus dell'epatite B
- Riattivazione del virus JC con leucoencefalopatia progressiva (rara)



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.

