



**PER UNA VITA
COME PRIMA**
7A EDIZIONE

**SABATO 11 MAGGIO
2013**

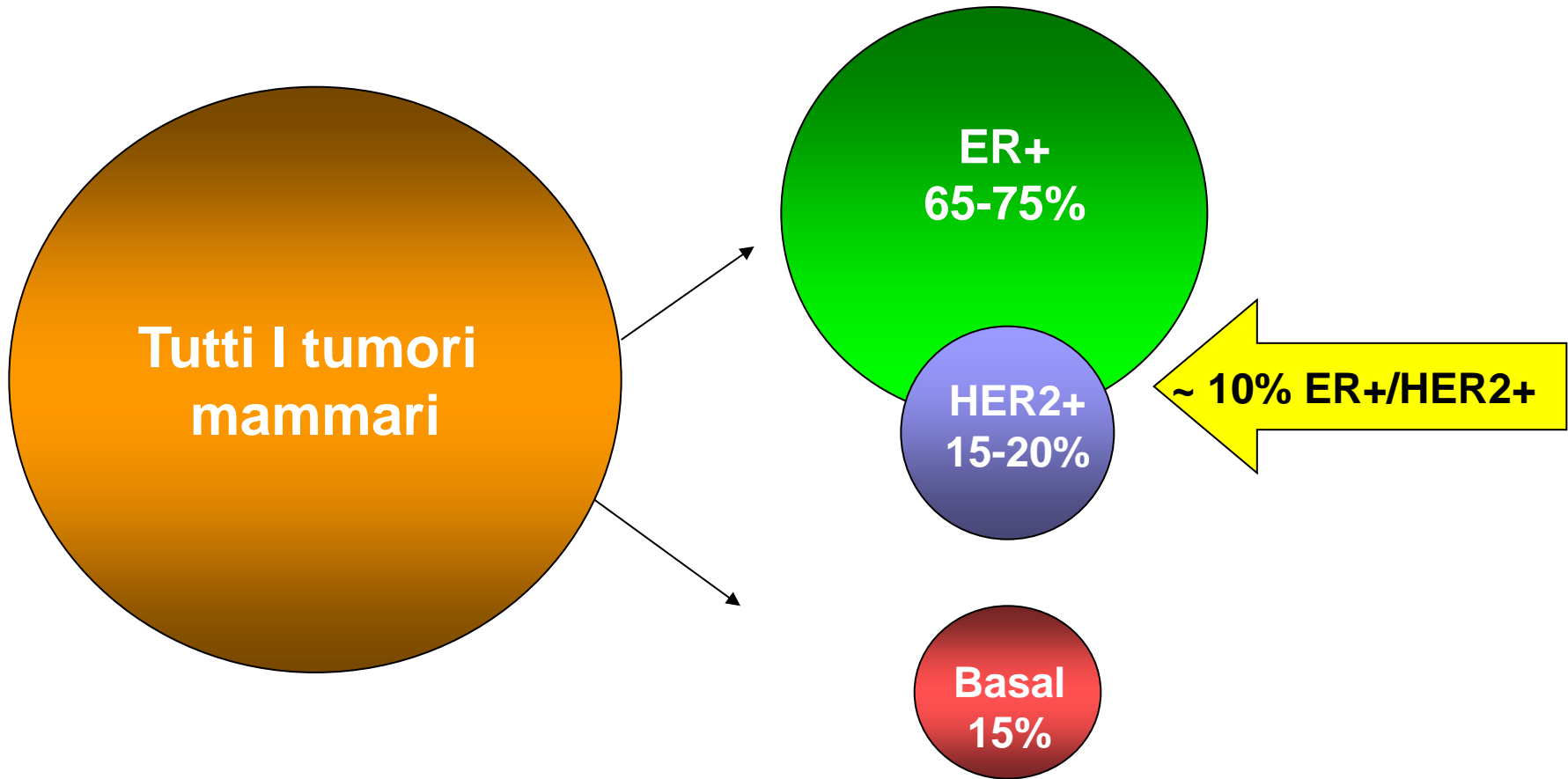
*Ospedale "Sacro Cuore
- Don Calabria"
Negrar (VR)*

Novità nel trattamento della malattia HER2+

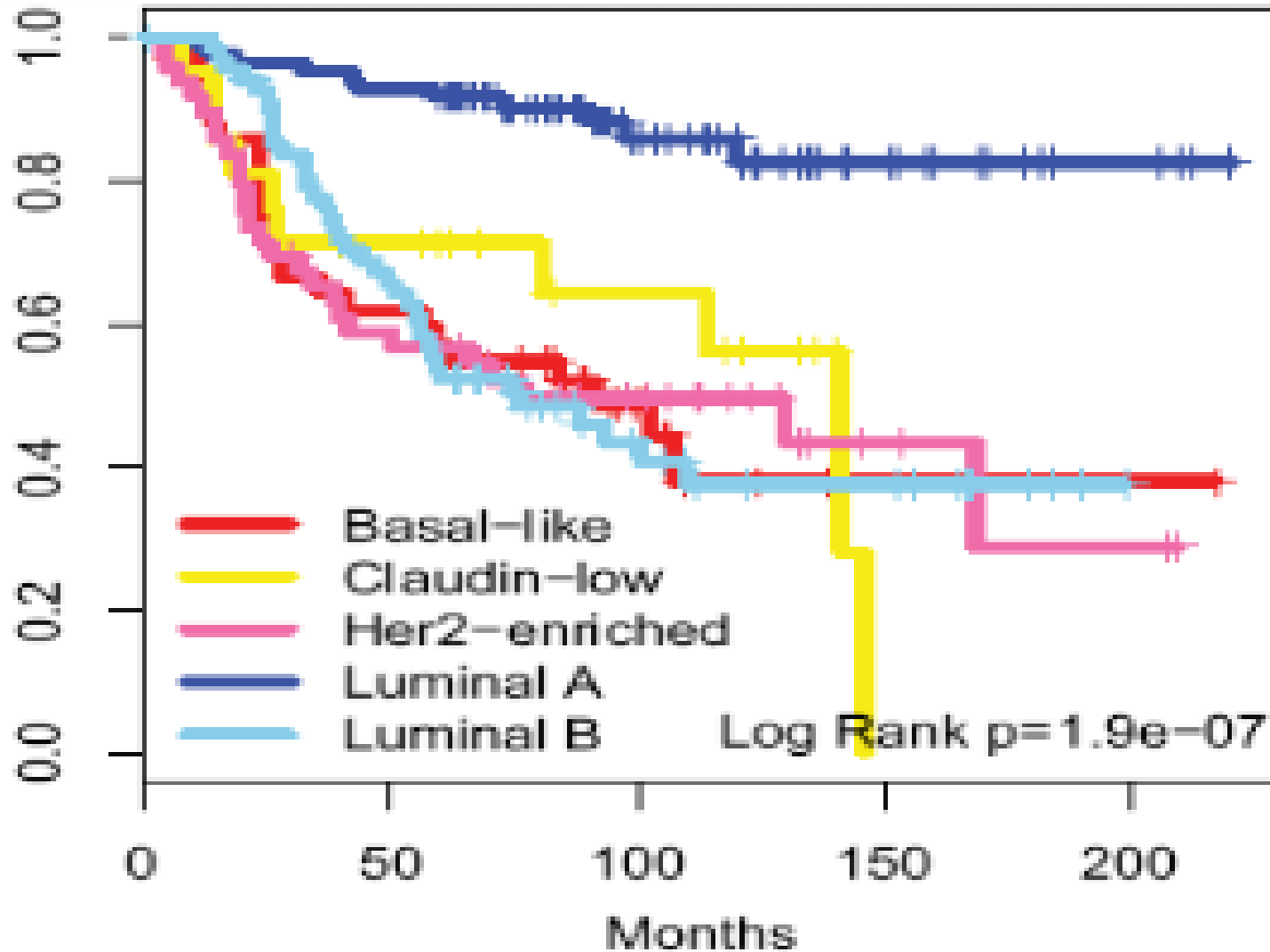
*Stato dell'arte e
prospettive*

*Antonio Frassoldati
Oncologia Clinica – Az Osp Univ Ferrara*

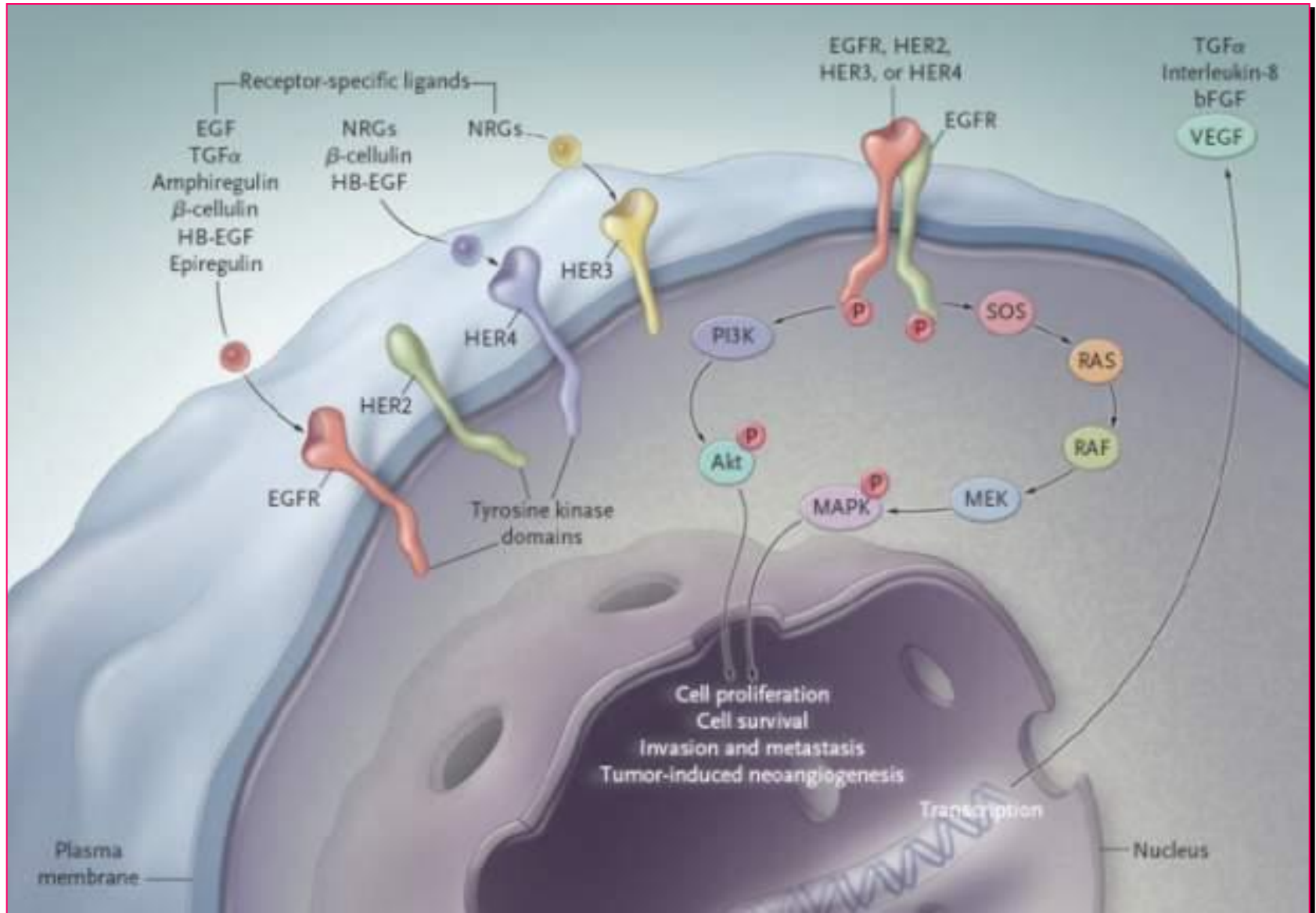
I tumori della mammella



SEGMENTAZIONE DEI TUMORI MAMMARI



HER2 ed i suoi fratelli

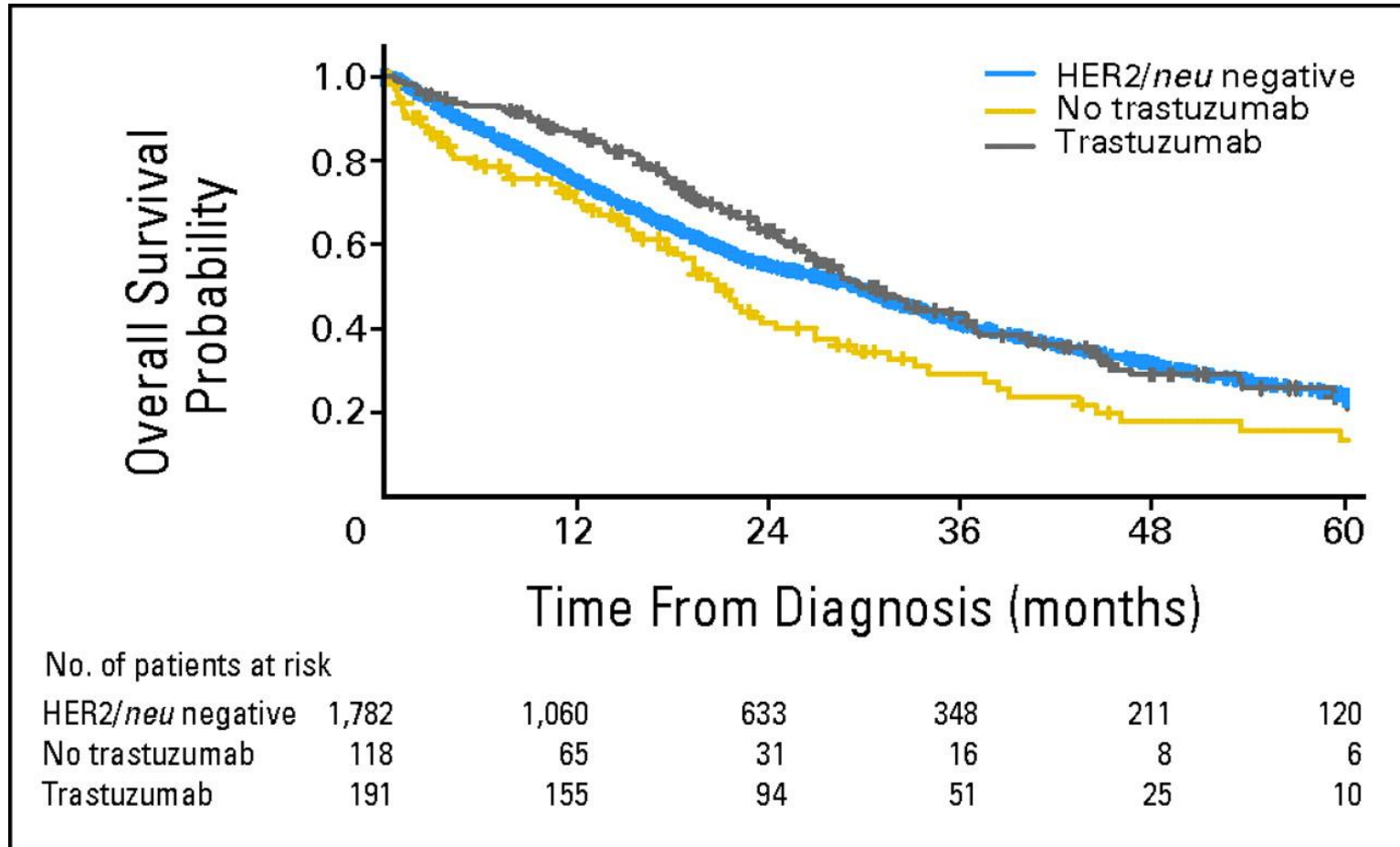


IL TRASTUZUMAB BLOCCA HER2



- Specifico per il bersaglio del recettore HER2
- Alta affinità e specificità
- 95% umano, 5% murino
 - Aumentato potenziale per effetto immuno-mediato

Il trastuzumab ha cambiato la storia naturale della malattia HER2+

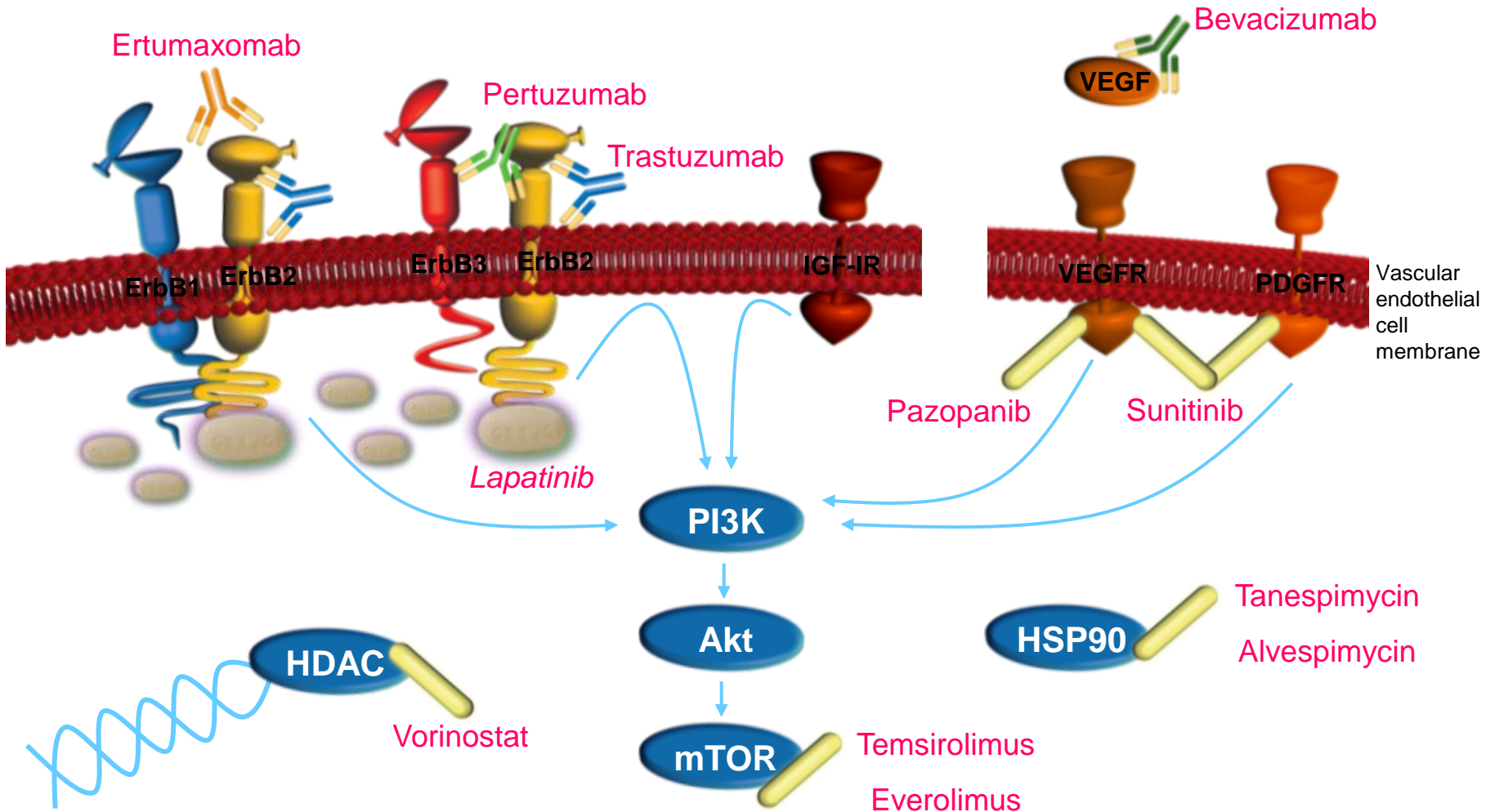


Dawood, S. et al. J Clin Oncol; 28:92-98 2010

L'organismo sviluppa spesso resistenza al trastuzumab

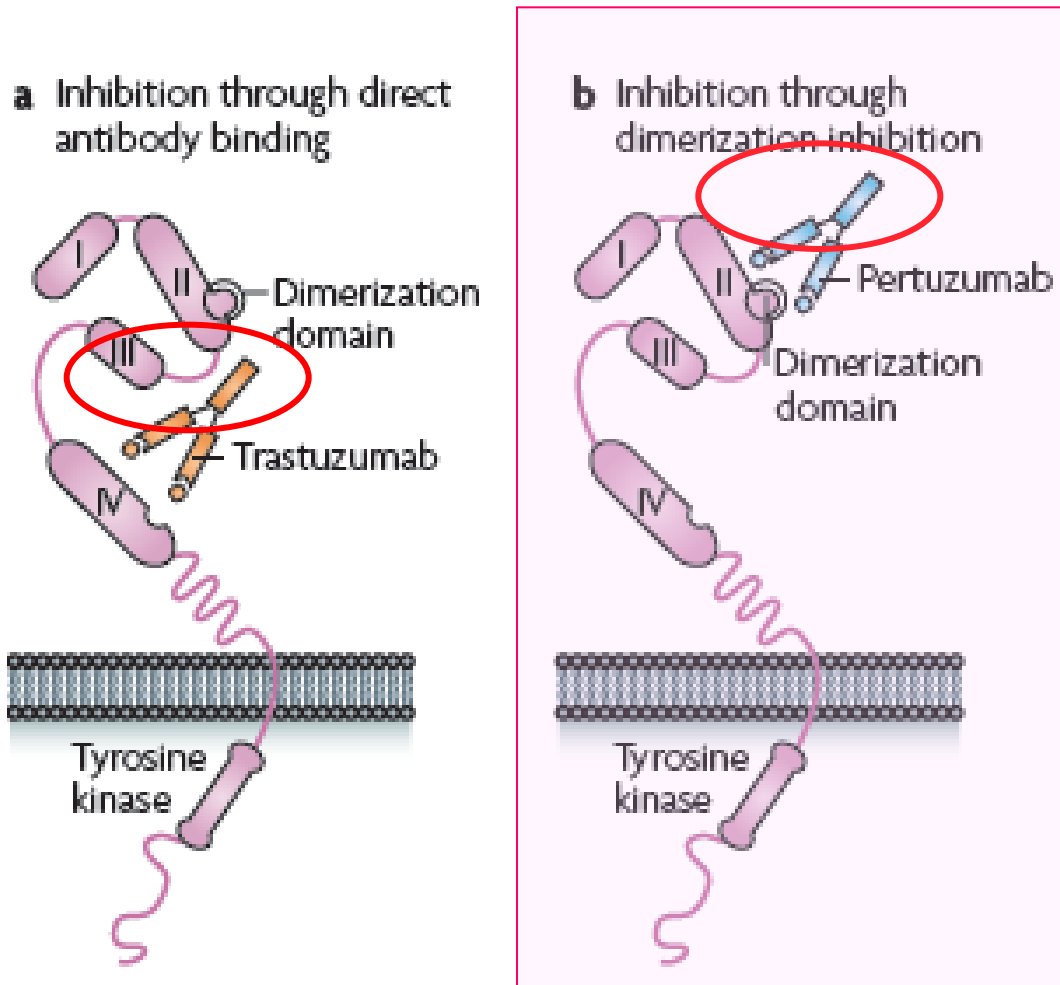
- Recettore mutato o troncato (p95)
- Aumento espressione di HER3 ed eterodimerizzazione
- Aumento espressione di HER1 e fosforilazione
- Aumento espressione IGF-1R
- Perdita di PTEN o mutazioni di PI3K/Akt
- Attivazione indipendente di Akt
- ADCC “escape” (polimorfismi di Fcγ-receptor)

Bersagli e “pallottole”



HDAC=histone deacetylase

E' possibile bloccare HER2 in modo diverso



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

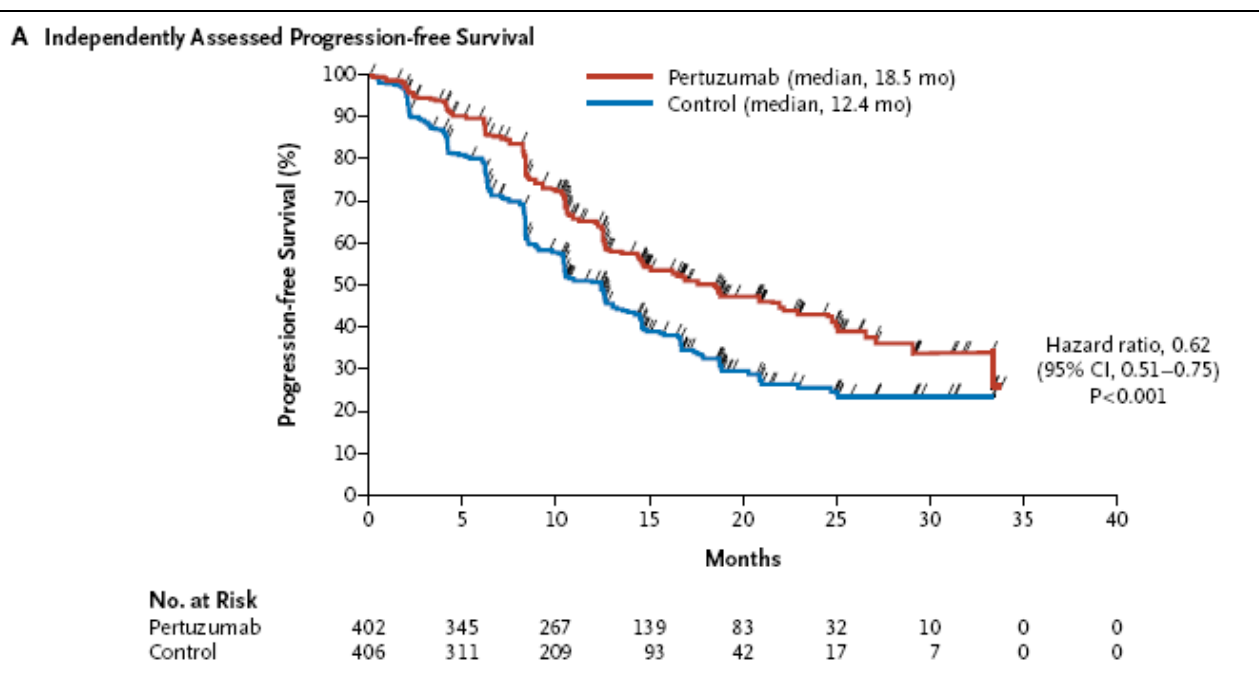
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2012

VOL. 366 NO. 2

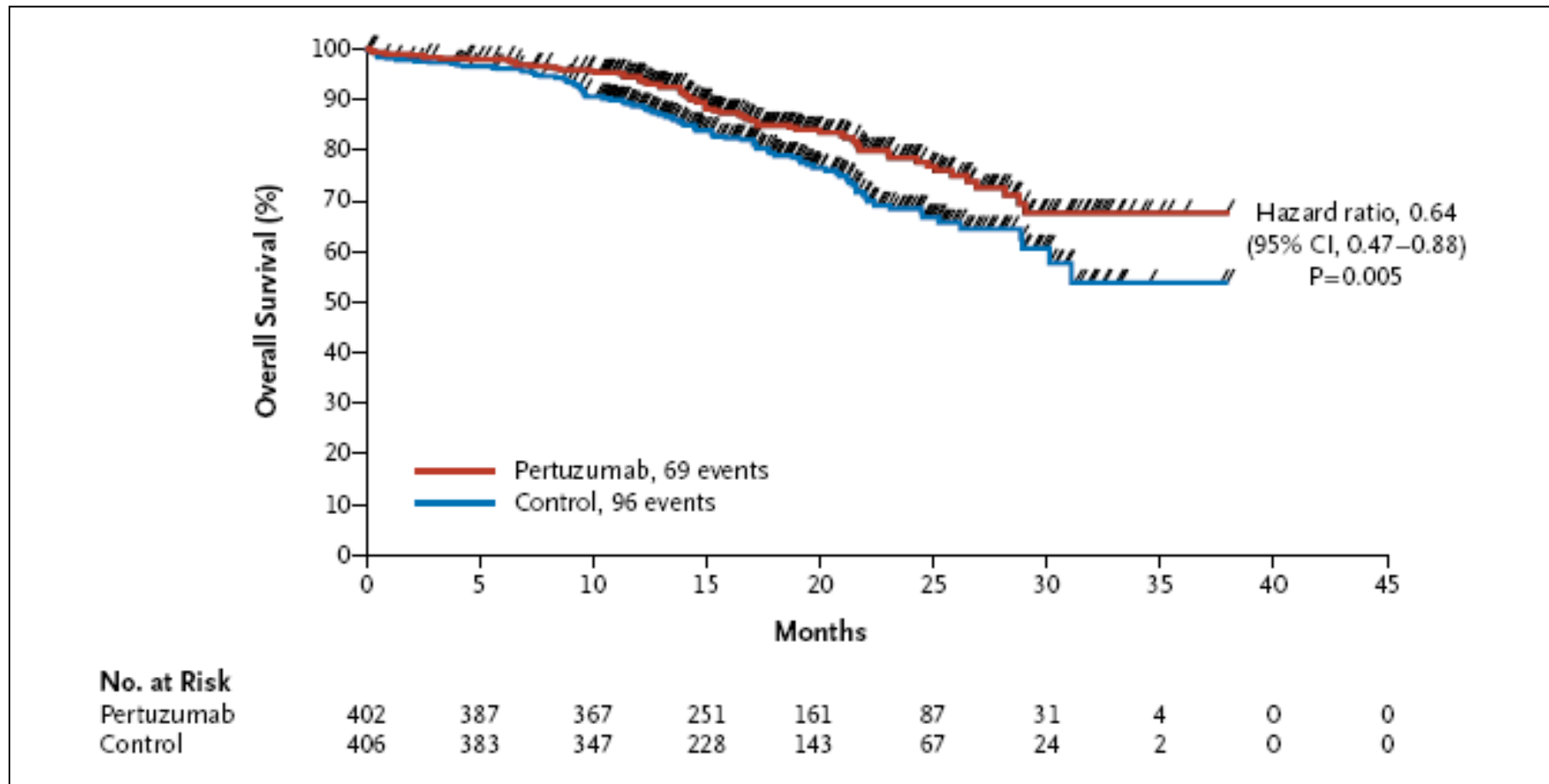
Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain, M.D., for the CLEOPATRA Study Group*



Trastuzumab+Pertuzumab+ CT

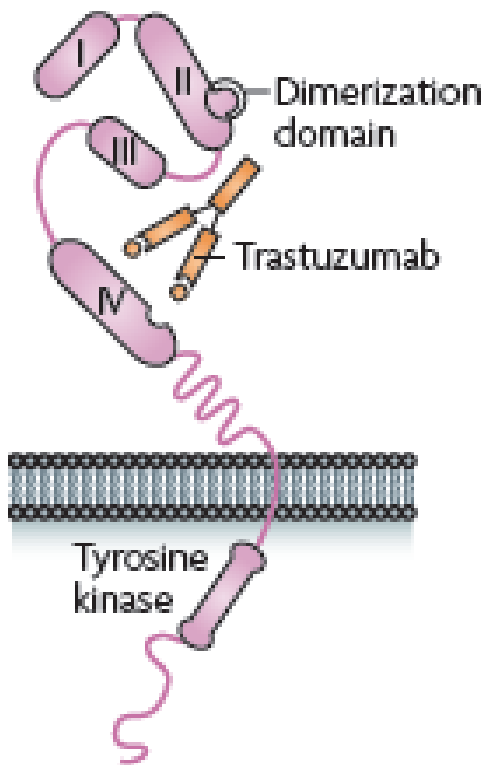
Effetto sulla sopravvivenza



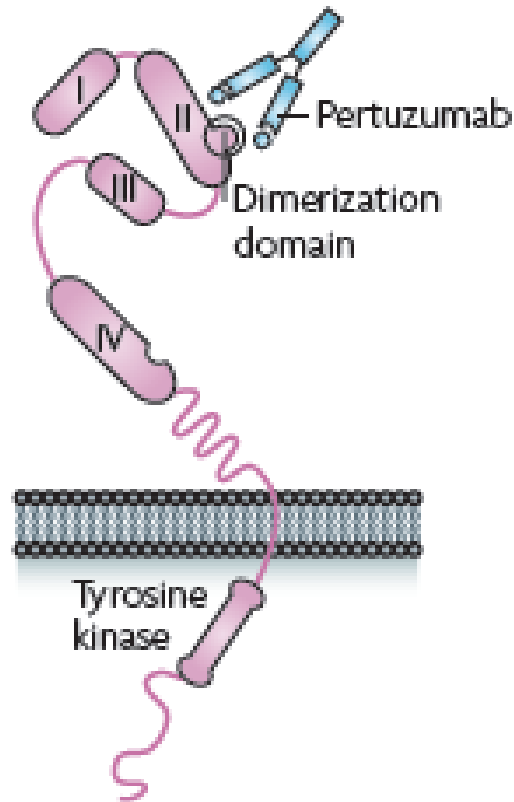
Interim overall survival analysis was performed after 165 events (43% of the prespecified total number for the final analysis) had occurred

Immunotossine

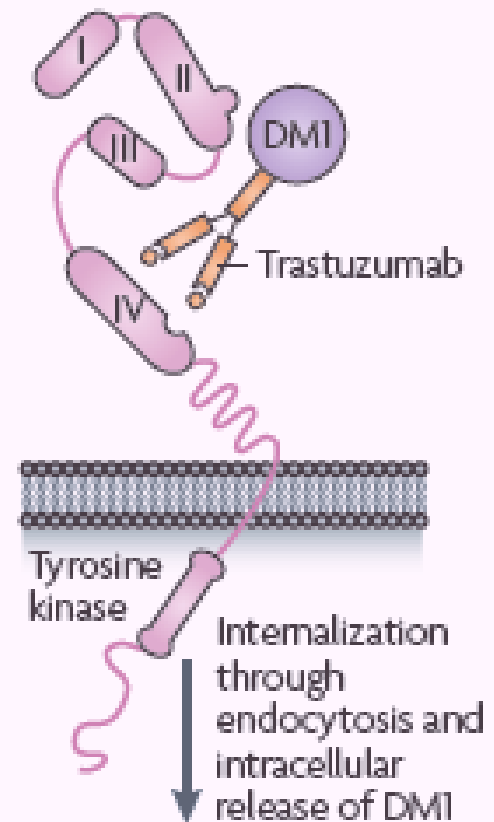
a Inhibition through direct antibody binding



b Inhibition through dimerization inhibition



c Targeting for intracellular drug delivery



T-DM1: Un anticorpo coniugato con un chemioterapico



Espressione del bersaglio: HER2

Anticorpo monoclonale:
trastuzumab



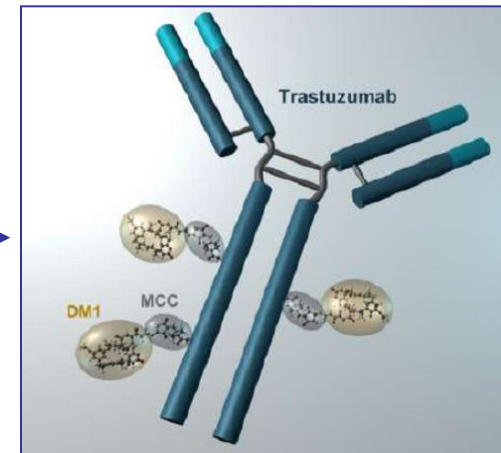
Chemioterapico: DM1

DM1 (maytansine),
stabilizzatore della tubulina



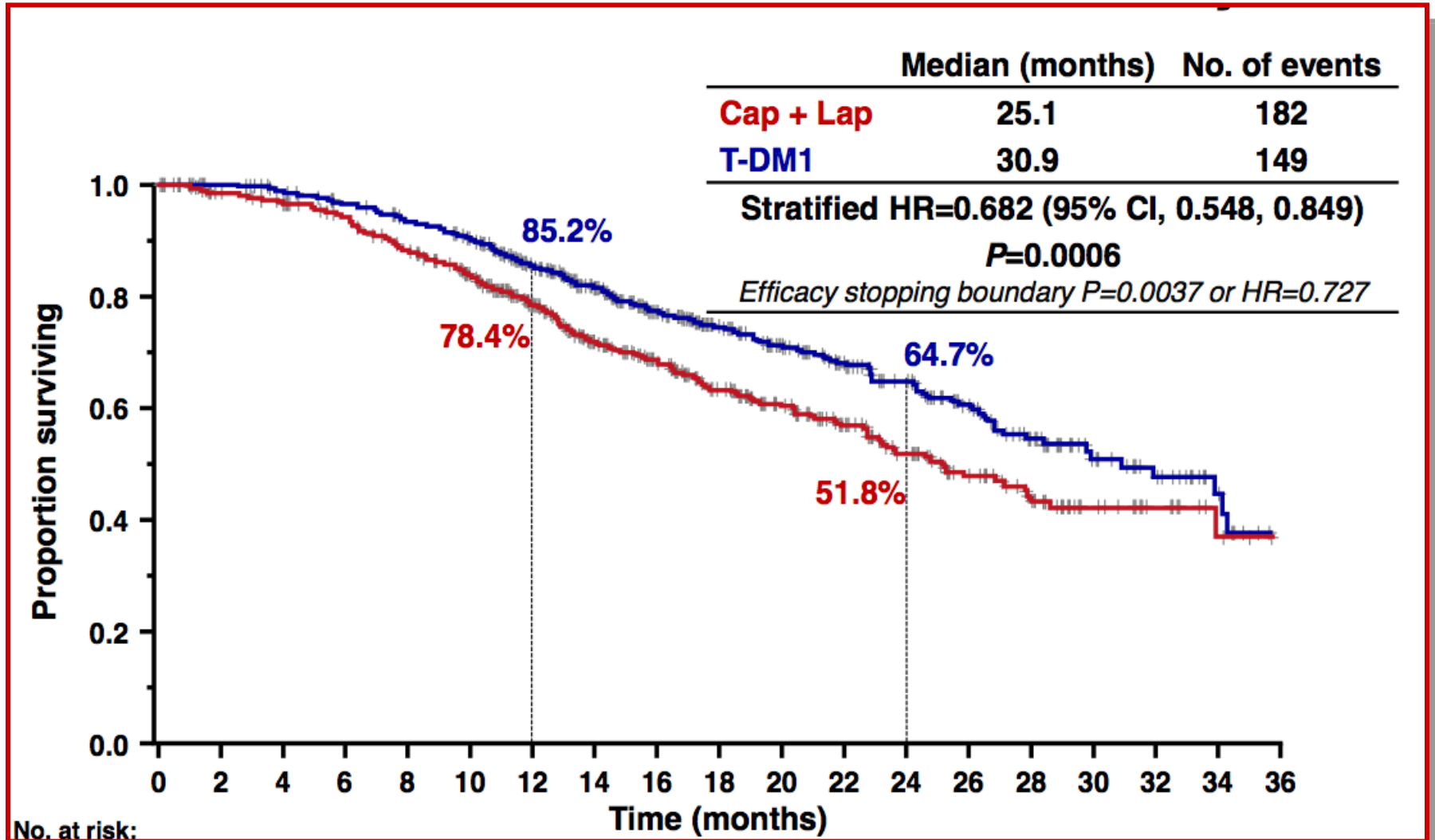
Legame

Stabile a livello sistemico

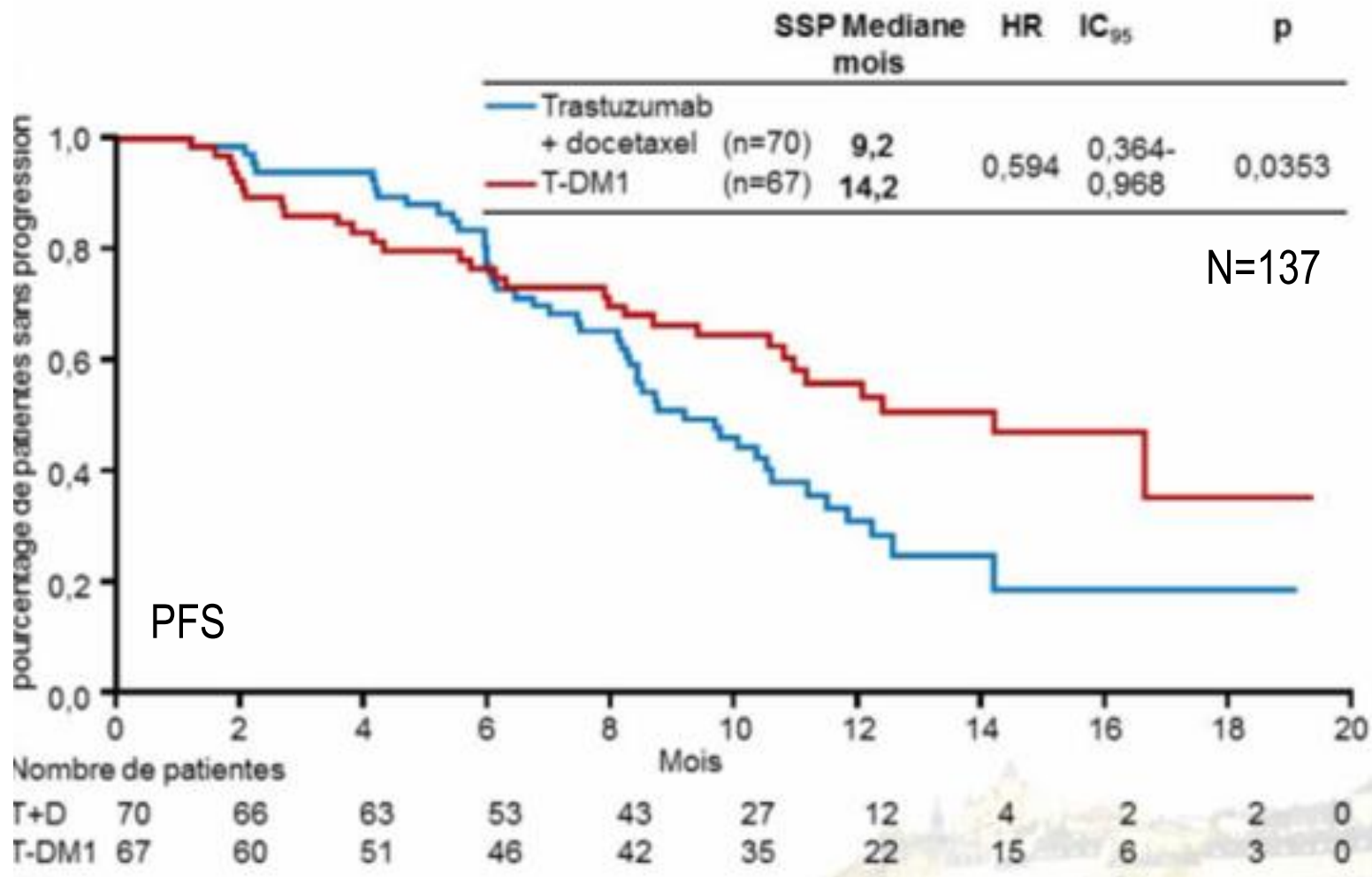


T-DM1

Studio EMILIA- Sopravvivenza (2° int.)



TDM1 vs Trastuzumab+Docetaxel.



Effetto di trastuzumab adiuvante sulla Sopravvivenza

Trial	HR	Median FU
B31/N9831	0.61	48 mos
N9831 AC-T vs AC-T-H AC-T-H vs AC-TH-H	0.88 0.78	72 mos
HERA ^o	0.85	48 mos
BCIRG006 AC-T vs AC-TH-H AC-T vs TCH	0.63 0.77	65 mos
FinHER	0.55	62 mos

^o ITT, not adjusted for selective crossover

Durata della terapia con trastuzumab

Trial	Duration in months	CT regimen	No. of pts
HERA (BIG)	12 vs. 24	Center's choice	3,387
PHARE (France)	6 vs. 12	Center's choice	3,400
PERSEPHONE (UK)	6 vs. 12	Center's choice	4,000
SHORTER (Italy)	3 vs. 12	A+T vs. T+FEC	1,500
SOLD (Finland & BCG)	3 vs 12	T+FEC	3,000

Terapia adiuvante

- Al momento, la durata standard di trattamento è di un anno, con somministrazione endovenosa
- Pertanto, una paziente deve accedere al DH oncologico
 - 18 volte se la somministrazione è ogni 3 settimane
 - 52 volte, se la somministrazione è settimanale

Verso una semplificazione della terapia

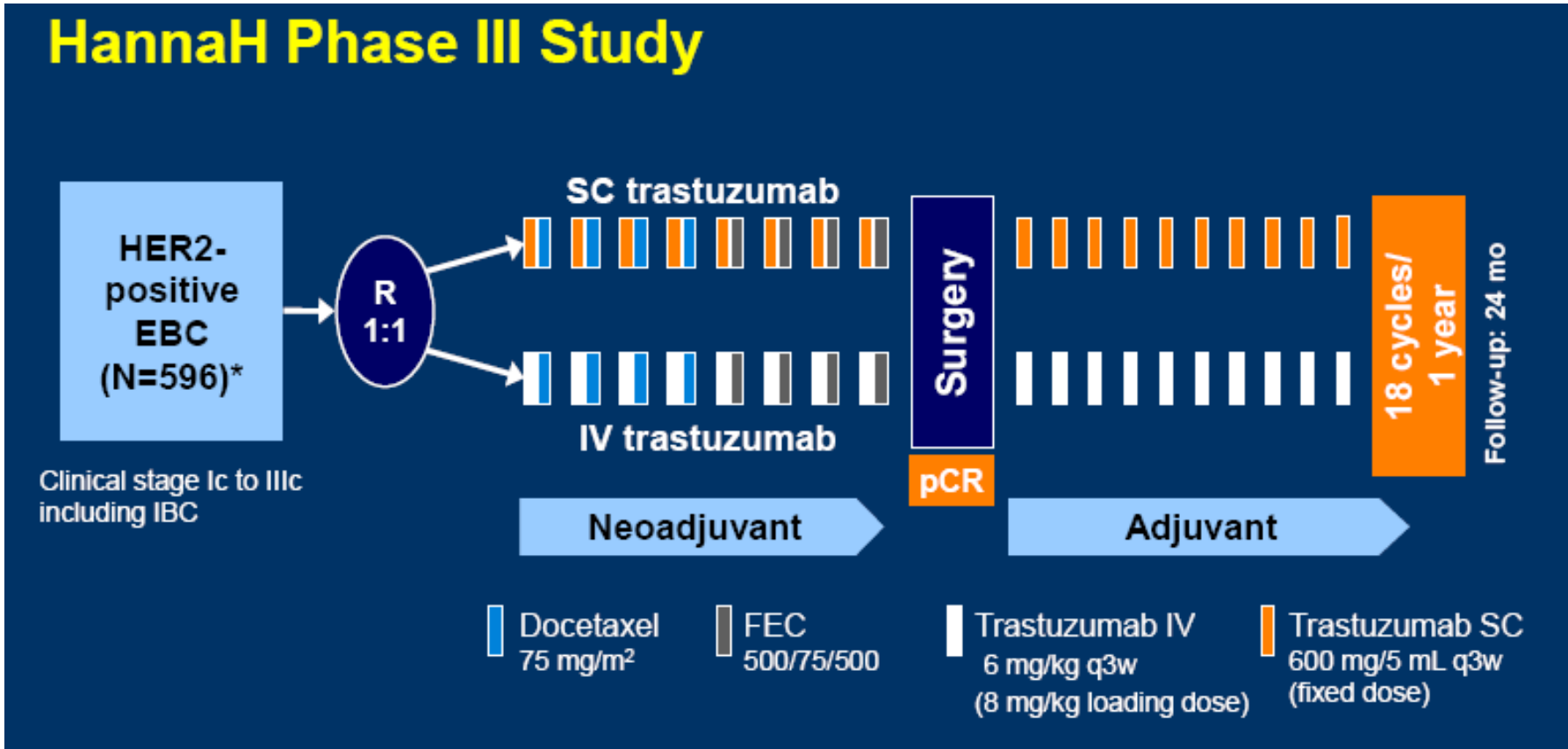
- Sviluppo di una formulazione per uso sottocutanea
- Utilizzata a dose fissa (600 mg/5ml)
- Non richiede la dose di carico
- Utilizza come eccipiente ialuronidasi ricombinante umana, che “scioglie” temporaneamente l’acido ialuronico presente nel sottocute, migliorando il trasporto del farmaco verso la circolazione sistemica

Possibili vantaggi della somministrazione sottocutanea

- Nessuna necessità di cateteri venosi centrali
- Nessuna necessità di puntura venosa
- Dose prefissata
- Minore durata di somministrazione
- Minori modifiche della vita quotidiana
- Maggiori possibilità di uso domiciliare
- Possibile autosomministrazione da parte della paziente

Studi clinici con trastuzumab sottocute

HannaH Phase III Study



Risultati farmacocinetici

	Trastuzumab IV n=235	Trastuzumab SC n=234
Primary endpoint		
Observed C_{trough} pre-dose Cycle 8		
Geometric mean (µg/mL)	51.8	69.0
Geometric mean ratio (90% CI)	1.33 (1.24; 1.44)	
	<i>Non-inferiority of SC vs IV demonstrated as lower bound of 90% CI > pre-specified non-inferiority margin of 0.8</i>	
Secondary endpoints		
Patients >20 µg/mL pre-dose Cycle 8	232 (98.7%)	227 (97.0%)
AUC at Cycle 7		
Geometric mean (µg/mL*day)	1978	2108
Geometric mean ratio (90% CI)	1.07 (1.01; 1.12)	

Risultati della fase pre-operatoria

	Trastuzumab IV n=263 No. (%)	Trastuzumab SC n=260 No. (%)
Primary endpoint		
pCR in the breast	107 (40.7%)	118 (45.4%)
Difference in pCR rates (95% CI)	4.7% (-4.0%; 13.4%)	
	<i>Non-inferiority of SC vs IV demonstrated as lower bound of 95% CI > pre-specified non-inferiority margin -12.5%</i>	
Secondary endpoints		
pCR in breast and axilla (tpCR)	90 (34.2%)	102 (39.2%)
Difference in tpCR (95% CI)	5.0% (-3.5%; 13.5%)	
Overall response rate	231 (88.8%)	225 (87.2%)
Median time to response	6 weeks	6 weeks

I risultati sono stati indipendenti dal peso corporeo e dai livelli di costanza circolanti di trastuzumab

Sicurezza e tollerabilità

n (%)	Trastuzumab IV n=298	Trastuzumab SC n=297
Total patients with at least one AE	280 (94)	289 (97)
Severe (grade \geq 3) AE	155 (52)	154 (52)
Serious AEs (SAEs)	37 (12)	62 (21)
Deaths due to AEs	1 (< 1)	3 (1)
<i>Imbalance in SAE reports was not explained by underlying patient baseline or treatment characteristics</i>		
Cardiac safety		
Asymptomatic LVEF decrease*	6 (2.0)	7 (2.4)
Symptomatic CHF, NYHA class II	0	2 (0.7)
Cardiac AEs \geq grade 3	3 (1.0)	5 (1.7)

I profili di tossicità sono simili

Body system / adverse event	Trastuzumab IV n=298 N (%)	Trastuzumab SC n=297 N (%)
Total pts with at least one AE	155 (52.0)	154 (51.9)
Total number of AEs	266	242
Blood and lymphatic system disorders	110 (36.9)	105 (35.4)
Gastrointestinal disorders	19 (6.4)	17 (5.7)
Infections	15 (5.0)	20 (6.7)
Reproductive system and breast disorders	12 (4.0)	12 (4.0)
General disorders and administration site conditions	11 (3.7)	8 (2.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (4.0)	7 (2.4)
Vascular disorders	6 (2.0)	11 (3.7)
Investigations	7 (2.3)	5 (1.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (2.0)	6 (2.0)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (2.7)	3 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	8 (2.7)	3 (1.0)
Nervous system disorders	6 (2.0)	4 (1.3)

Sviluppo di reazione anticorpale

	Trastuzumab IV	Trastuzumab SC	
	Anti-trastuzumab	Anti-trastuzumab	Anti-rHuPH20
Pts positive for ADA at BL	17/290 5.9%	12/287 4.2%	22/287 7.6%
Pts positive for ADA post-BL ("Immunogenicity rate")	10/295 3.4%	20/295 6.8%	34/295 11.2%

Non sono stati riscontrati autoanticorpi dopo la valutazione basale

Nessuna correlazione fra anticorpi anti-trastuzumab o anti rHuPH20 con:

- Farmacocinetica
- Efficacia (pRC)
- Sicurezza (reazioni correlate alla somministrazione)

Nuovi studi con trastuzumab s.c

Trastuzumab SC single-use injection device (SID; 5 mL)

Medical Affairs
Studies



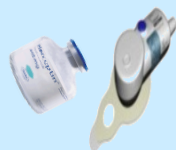
Ph I BO25532

Bioequivalence
vial / device



Ph II MO22982/PrefHer

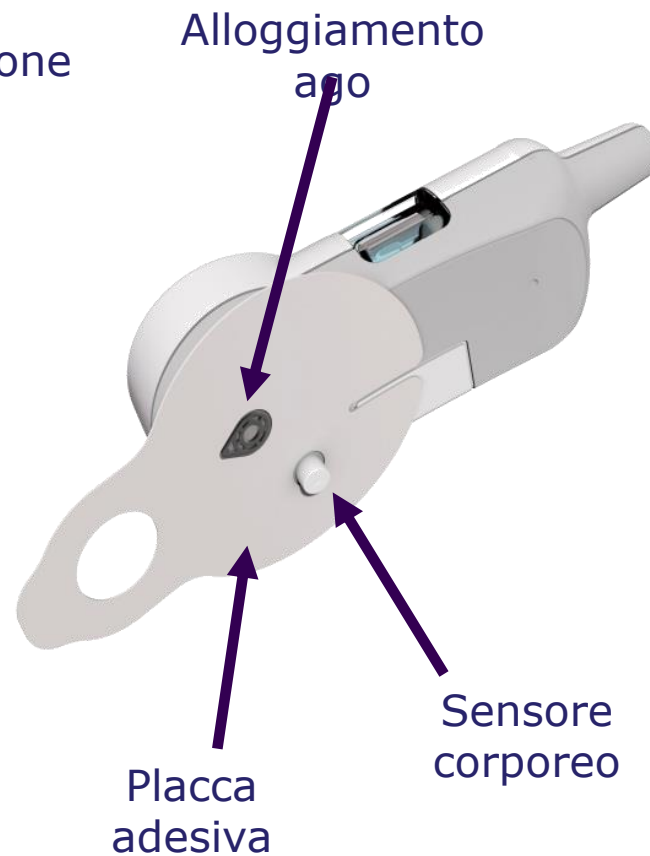
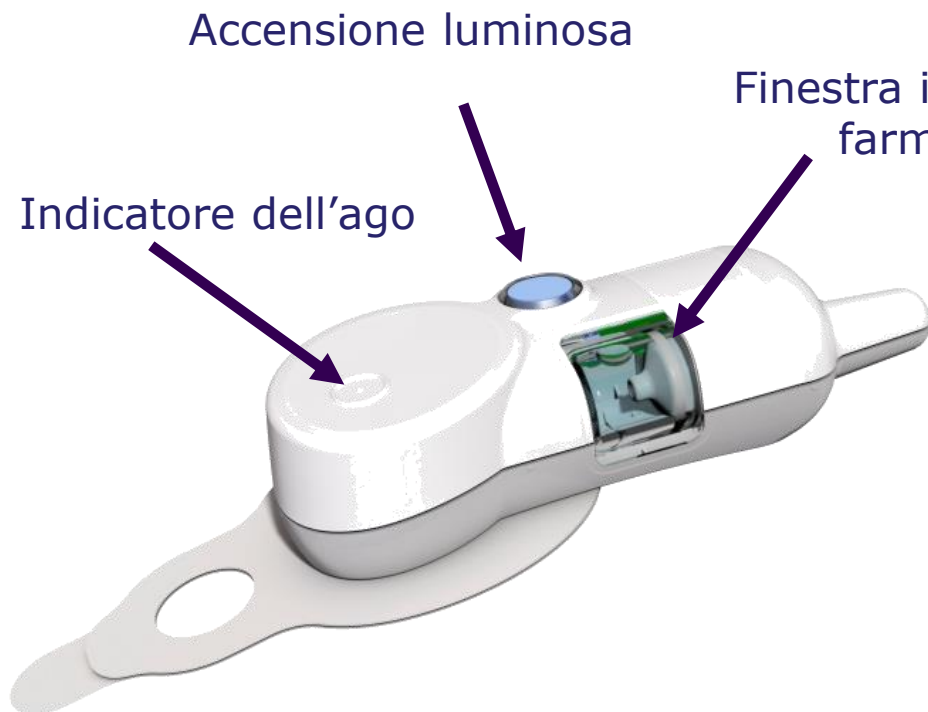
Dual-cohort patient preference study



Ph III MO28048/SafeHer – Safety study

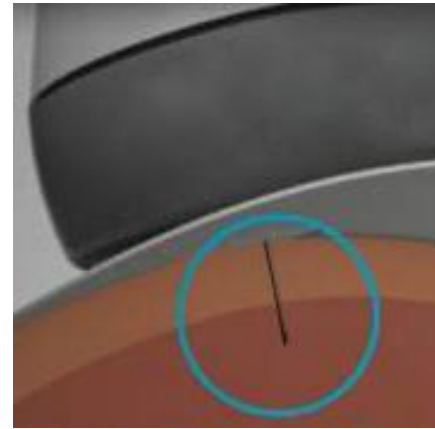
Patients'
preference
and
additional
safety data

Sistema per autosomministrazione



Sistema per autosomministrazione

- Ago
 - lunghezza: 8mm
 - Diametro: 0.4mm (27G)
- Durata somministrazione
 - 4-5min
- Sistema controllo
 - Acustico
 - Visuale: spia luminosa
- Sicurezza
 - 3 secondi di attesa
 - Sensore corporeo



Conclusioni

- Il trastuzumab ha cambiato la storia clinica del carcinoma mammario HER2+
- Nuovi farmaci sono stati sviluppati per superare fenomeni di resistenza
 - Lapatinib, Pertuzumab, TDM1
- L'uso combinato di questi farmaci rappresenta un importante sviluppo nel prossimo futuro
- La somministrazione sottocutanea offre possibilità di migliore compliance a terapie di lunga durata, ed è in fase di avanzata sperimentazione