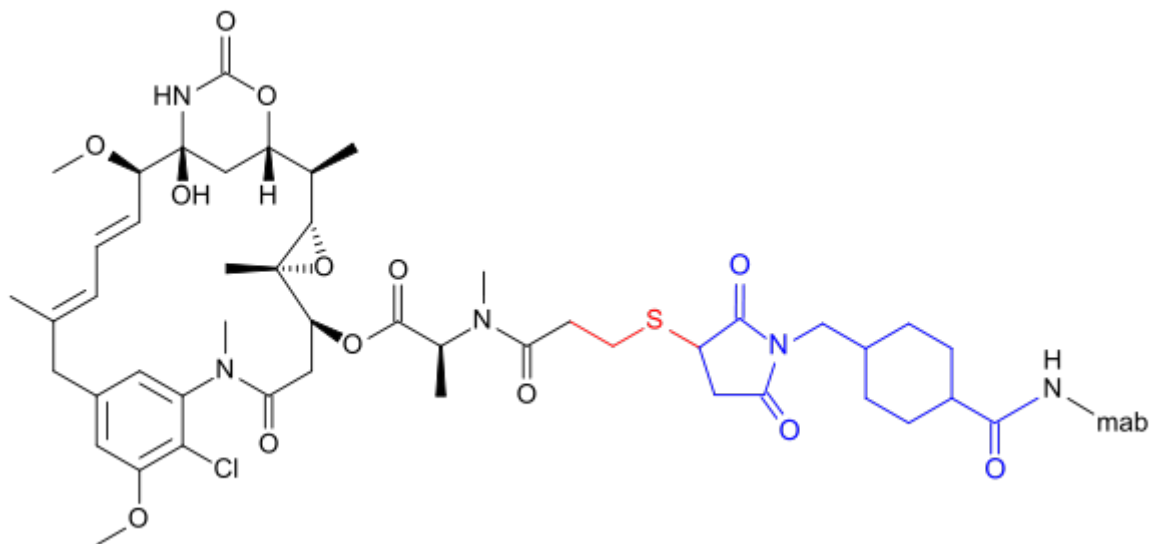


Trastuzumab emtansine nel trattamento del carcinoma HER2 positivo

Trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcylla) è il primo ADC (farmaco anticorpo coniugato) approvato dalla FDA (Food and Drug Administration), per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, una forma aggressiva della malattia. Sviluppato da La Roche/Genethech, Trastuzumab emtansine (negli Stati Uniti, emtansine ado-trastuzumab, nome commerciale Kadcylla) è il quarto farmaco approvato dalla FDA per il trattamento di carcinomi dopo trastuzumab, lapatinib (piccola molecola target che “spegne” il recettore legandosi alla parte intracellulare dello stesso) e pertuzumab (mAb monoclonale diretto contro la cellula tumorale con meccanismo molto simile all’Herceptin).

T-DM1 è un coniugato anticorpo-farmaco composto dall’ anticorpo monoclonale trastuzumab (Herceptin), legato alla citotossina mertansine (DM1), che ha funzione chemioterapica, mediante un tioetere (legame tra acido carbossilico e tiolo) linker stabile.



Trastuzumab emtansine rappresenta un modo completamente nuovo di trattare il carcinoma della mammella metastatico HER2-positivo: un nuovo tipo farmaco mirato in grado di legarsi selettivamente alle cellule tumorali e rilasciare direttamente al loro interno la chemioterapia. Trastuzumab emtansine unisce quindi 2 meccanismi di azione: il Trastuzumab (mAb) si lega selettivamente alle cellule tumorali HER2 positive e blocca i segnali incontrollati che

contribuiscono alla crescita e alla sopravvivenza del tumore, il DM1 (mertansine) viene rilasciato all'interno della cellula e le distrugge bloccandone la duplicazione. Poiché il T-DM1, grazie all'azione del trastuzumab, bersaglia solo le cellule tumorali che sovraesprimono l'HER2, l'esposizione delle cellule sane al DM1 è ridotta al minimo. Attraverso il suo meccanismo d'azione unico, il T-DM1 è pertanto in grado di bersagliare specificamente le cellule tumorali HER2-positivo, massimizzando il beneficio clinico e minimizzando al contempo gli effetti collaterali tossici.

L'approvazione di trastuzumab emtansine da parte della FDA, il 22 febbraio 2013, si basa sui risultati dell' EMILIA (TDM4370g/BO21977), uno studio internazionale randomizzato aperto di Fase III, che ha posto a confronto trastuzumab emtansine in monoterapia con lapatinib in combinazione con capecitabina in 991 pazienti affette da tumore al seno localmente avanzato HER2-positivo o carcinoma bilaterale metastatico (mCB) precedentemente trattate con trastuzumab e una chemioterapia a base di taxani. I risultati sono stati i seguenti:

- ✓ lo studio ha raggiunto entrambi gli endpoint co-primari di efficacia: la Sopravvivenza Libera da Progressione (PFS, valutata da un comitato di revisione indipendente) e la sopravvivenza globale;
- ✓ le pazienti che hanno ricevuto trastuzumab emtansine sono vissute in media 5,8 mesi più a lungo (sopravvivenza globale) rispetto a quelle che hanno ricevuto la combinazione di lapatinib e capecitabina (mediana della sopravvivenza totale: 30,9 mesi vs. 25,1 mesi);
- ✓ le pazienti trattate con trastuzumab emtansine hanno ottenuto una riduzione del rischio di mortalità pari al 32% rispetto a quelle trattate con lapatinib e capecitabina (HR=0,68; p=0,0006);
- ✓ le pazienti trattate con trastuzumab emtansine sono vissute significativamente più a lungo senza peggioramento della malattia (PFS) rispetto a quelle trattate con lapatinib più capecitabina (HR=0,65, riduzione pari al 35% del rischio di peggioramento della malattia o di mortalità, p<0,0001; PFS mediana di 9,6 mesi vs. 6,4 mesi);

- ✓ gli effetti avversi (EA) sono stati in linea con quelli osservati negli studi precedenti. In generale, emtansine trastuzumab è stato meglio tollerato rispetto al trattamento di controllo (lapatinib più capecitabina), con il 43% delle pazienti nel gruppo trastuzumab emtansine che hanno mostrato effetti tossici gravi, rispetto ai 59 % di quelli trattati con lapatinib e capecitabina,. Per le pazienti trattate con trastuzumab emtansine, gli effetti avversi più comuni (verificatisi in più del 2% delle partecipanti) sono stati: bassa conta piastrinica (14,5%), aumento delle concentrazioni di enzimi rilasciati dal fegato ed altri organi (8,0%), bassa conta dei globuli rossi (4,1%), basse concentrazioni di potassio nel sangue (2,7%), problemi del sistema nervoso (2,2%) e stanchezza (2,5%). Mentre danni al cuore ed effetti gastrointestinali, come vomito, diarrea e stomatite , sono stati più comuni nel trattamento con lapatinib e capecitabina.

A partire dal 2013 , diversi studi clinici di trastuzumab emtansine, per fornire altre indicazioni, sono previsti o in corso:

- ✓ lo studio MARIANNE che confronta tre diversi regimi di trattamento (chemioterapia a base di trastuzumab emtansine da solo, trastuzumab emtansine in combinazione con pertuzumab, e trastuzumab in combinazione con chemioterapia a base di taxani) in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, che non sono state precedentemente trattate per la malattia metastatica.
- ✓ TH3RESA, che confronta trastuzumab emtansine con il trattamento scelto dal medico, in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, precedentemente trattate con trastuzumab e lapatinib.