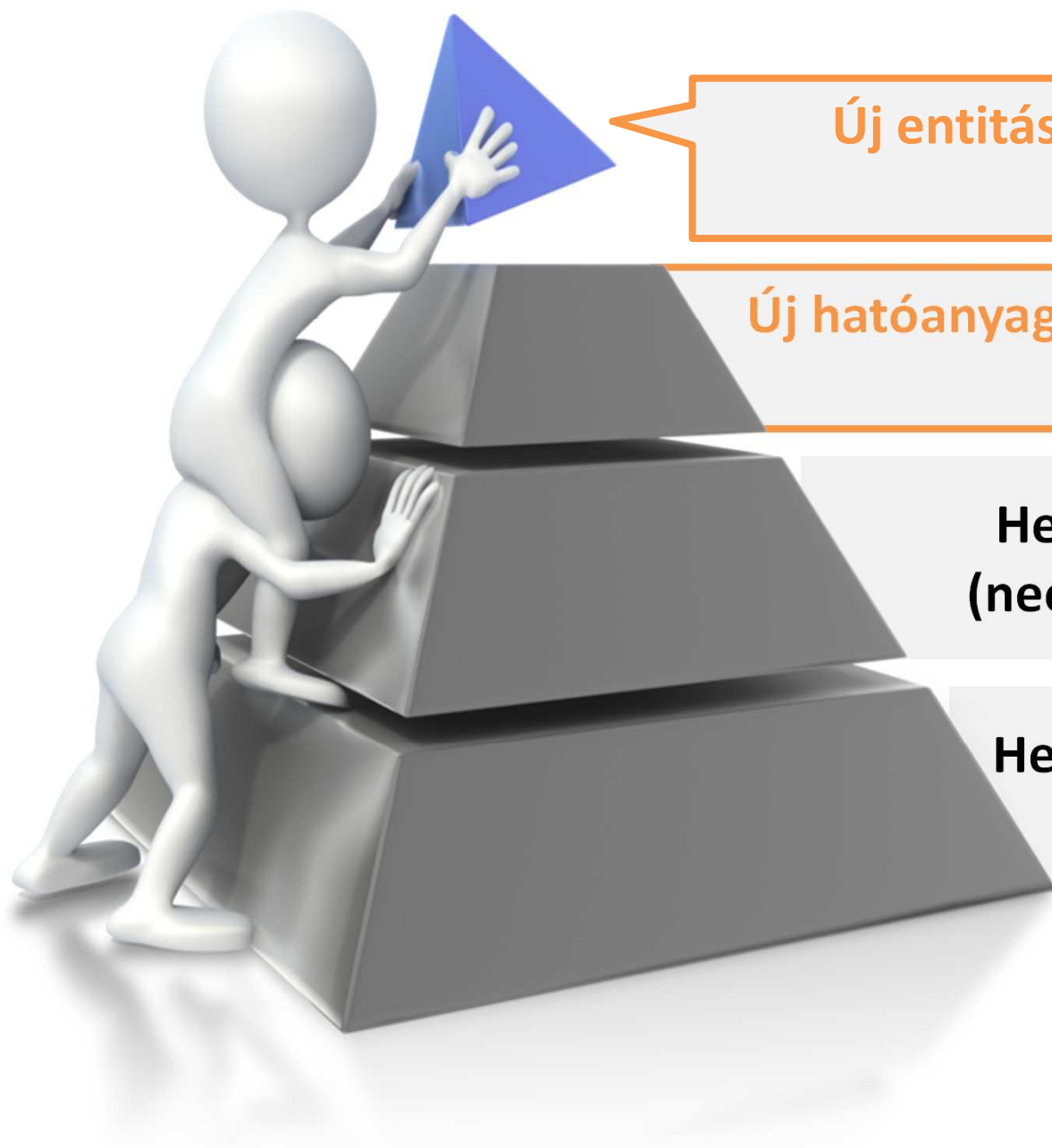


Dr. Pápai Zsuzsanna
HM-Honvédkórház



A jövő útjai a HER2-ellenes

antitest terápiában



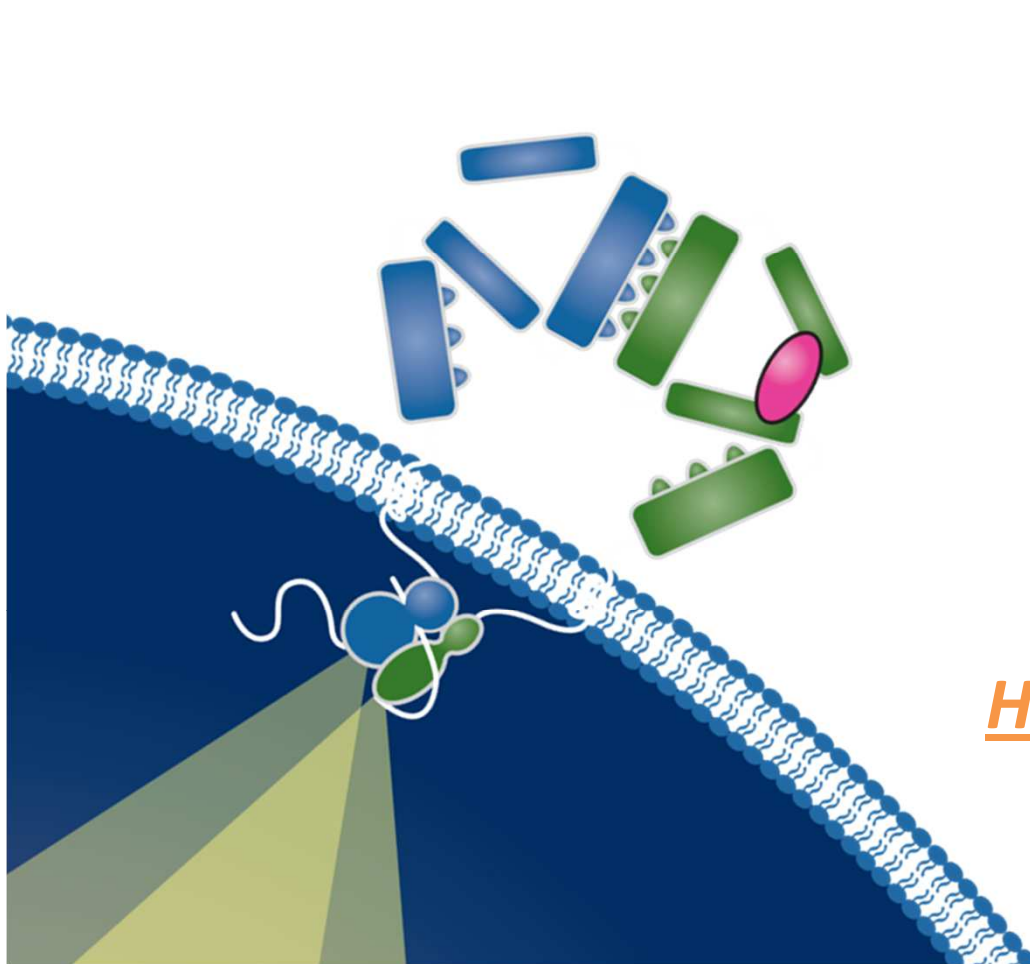
Új entitás és hatásmechanizmus:
T-DM1*

Új hatóanyag és hatásmechanizmus:
Pertuzumab*

**Herceptin a korai emlőrák
(neo)adjuváns kezelésében**

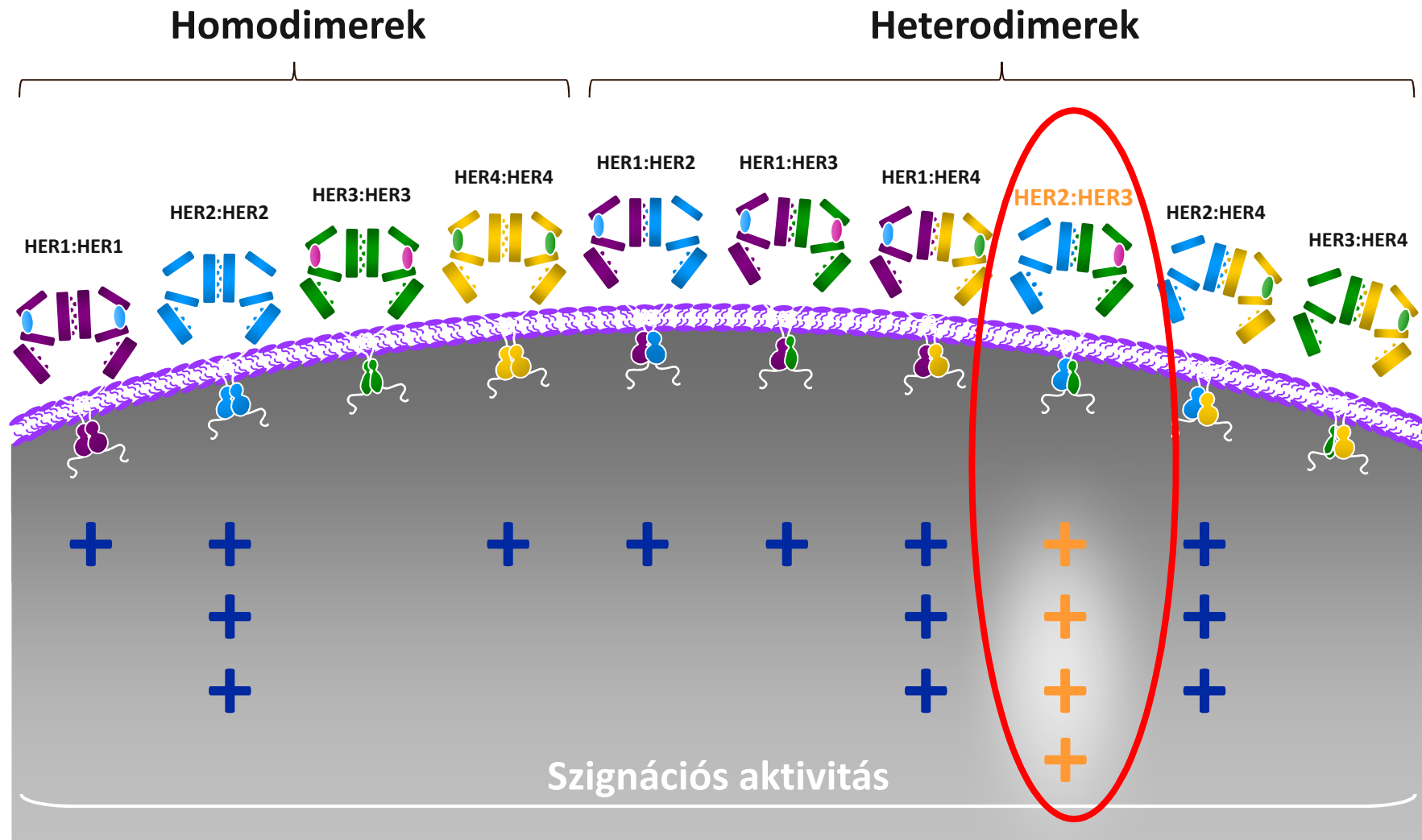
**Herceptin a metasztatikus
emlőrák kezelésében**

Új hatóanyag és hatásmechanizmus: Pertuzumab



*Az első
HER2 Dimerizáció Inhibítor
(HDI)*

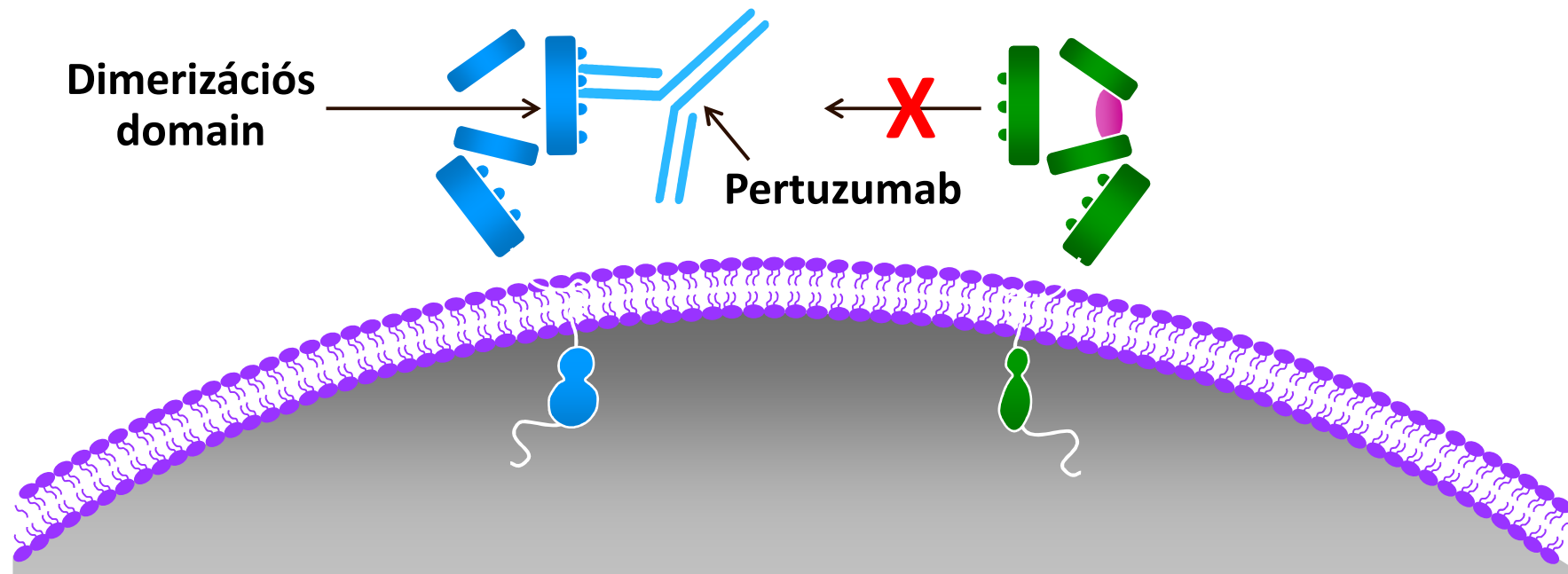
A HER2:HER3 dimerek indukálják a legerősebb mitogén szignálokat



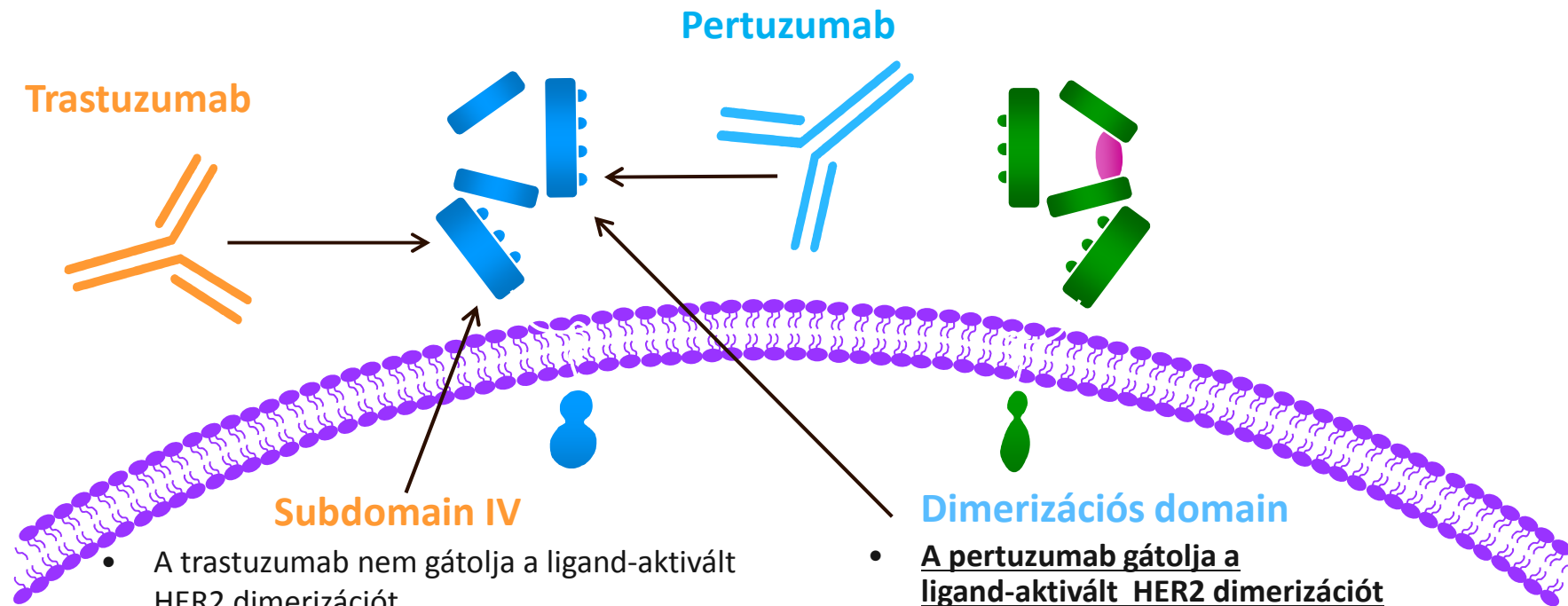
Pertuzumab: a célzott tumorellenes terápiák egyik új osztályának első tagja

HER2 Dimerizáció Inhibítor (HDI)

- A **HER2 dimerizáció gátlásával** a pertuzumab a daganatsejtek proliferációjában és túlélésében kulcsfontosságú HER szignációs útvonalakat blokkolja¹⁻⁴
- A pertuzumab **meggátolja a legaktívabb HER2:HER3** (és az egyéb HER2-tartalmú) **receptorpárok létrejöttét**^{1,5}



A trastuzumab és a pertuzumab különböző epitópokhoz kötődnek a HER2 fehérjén, hatásmechanizmusuk komplementer



- A trastuzumab nem gátolja a ligand-aktivált HER2 dimerizációt
- **A trastuzumab gátolja a nem ligand-függő HER2 szignációt és megelőzi az extracelluláris domain-vesztés által indukált HER2 aktivációt**
- A trastuzumab megjelöli a sejteket az immun-destrukcióhoz

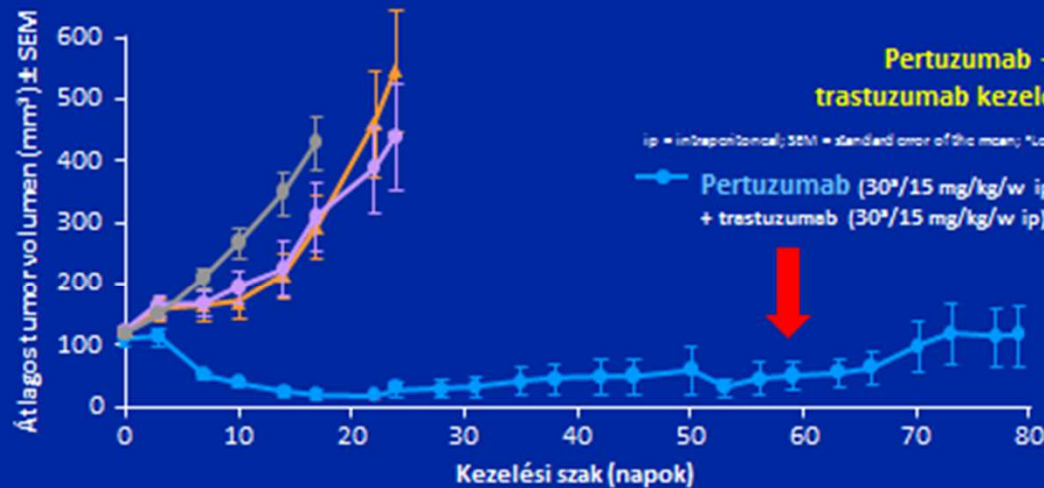
- **A pertuzumab gátolja a ligand-aktivált HER2 dimerizációt**
- A pertuzumab többféle HER szignációs útvonalat gátol, ezáltal **a HER2-vezérelt szignáció kiterjedtebb blokádját biztosítja**
- A pertuzumab megjelöli a sejteket az immun-destrukcióhoz

Preklinikai eredmények

A pertuzumab szinergista prek
mutatott trastuzumabbal kom

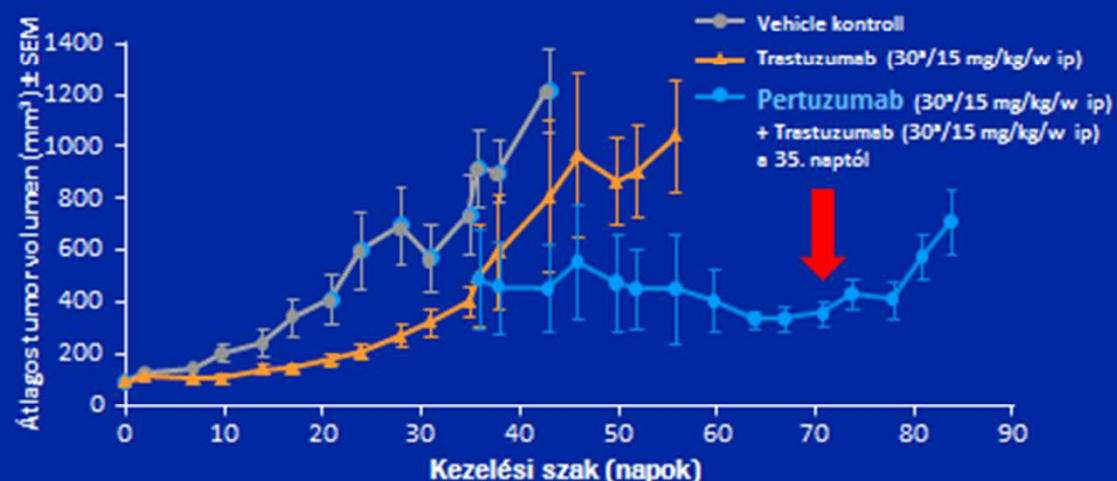
A pertuzumab és trastuzumab kombinációja
trastuzumab kezelés mellett kialakult progressziót
követően is hatásos lehet

KPL-4 emlőrák xen



Pertuzumab + trastuzumab = a HER2 jelátvitel kiterjedtebb blokádjá

KPL-4 emlőrák xenograft modell

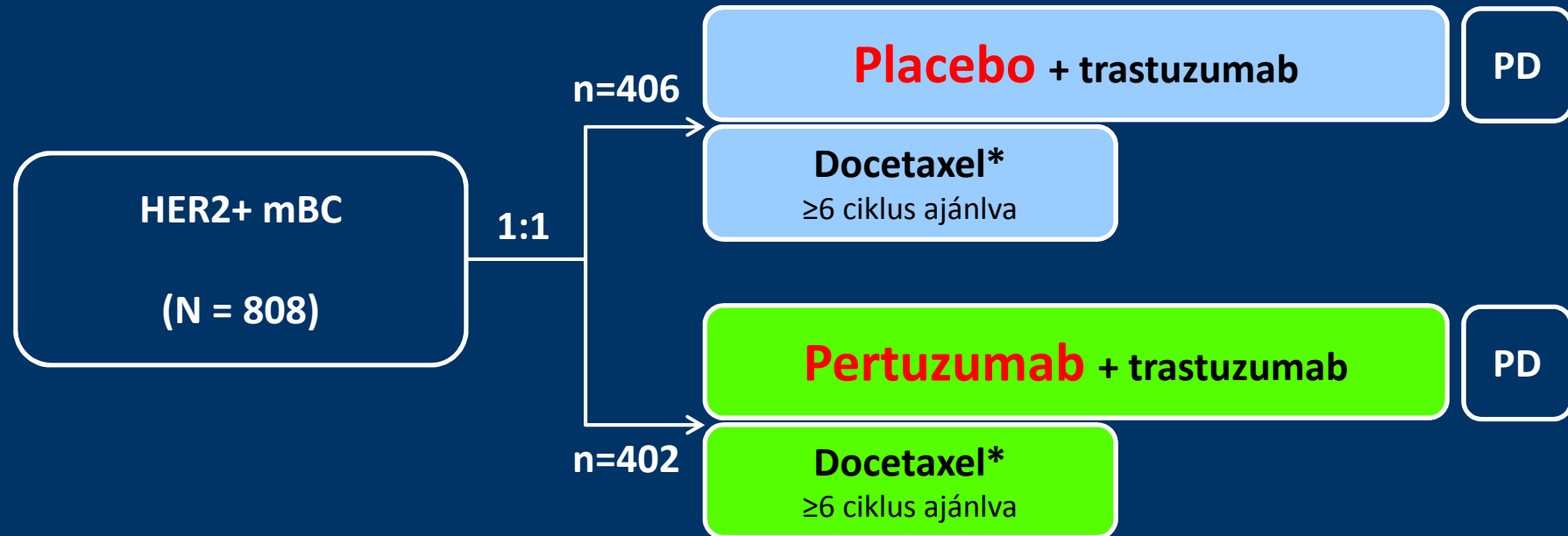


Pertuzumab + trastuzumab = hatásos kombináció
trastuzumab kezelés során kialakult progressziót követően is

**Egy szenzációs felfedezés
az mBC kezelésének kutatásában**



CLEROPATRA vizsgálat

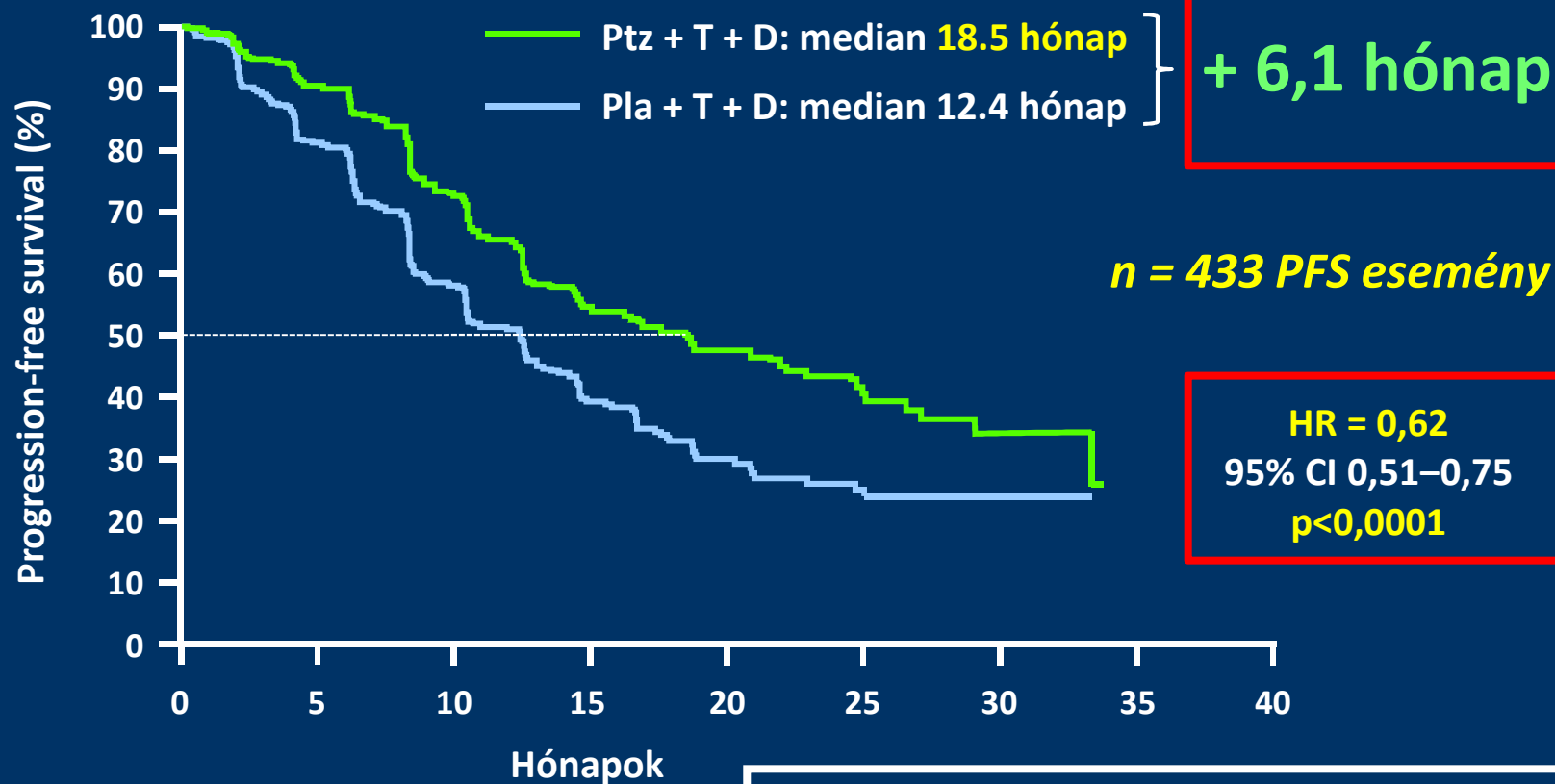


- Stratifikáció: geográfiai régiók, előző kezelések (neo/adjuváns CT +/-)
- Adagolás q3w:
 - Pertuzumab/Placebo: 840 mg kezdő, 420 mg fenntartó
 - Trastuzumab: 8 mg/kg kezdő, 6 mg/kg fenntartó
 - Docetaxel: 75 mg/m², eszkalálva 100 mg/m²-ig, ha tolerálható

* <6 ciklus megengedett elfogadhatatlan toxicitásig vagy PD-ig; >6 adható a vizsgáló mérlegelése alapján

mBC, metastatic breast cancer; PD, progressive disease

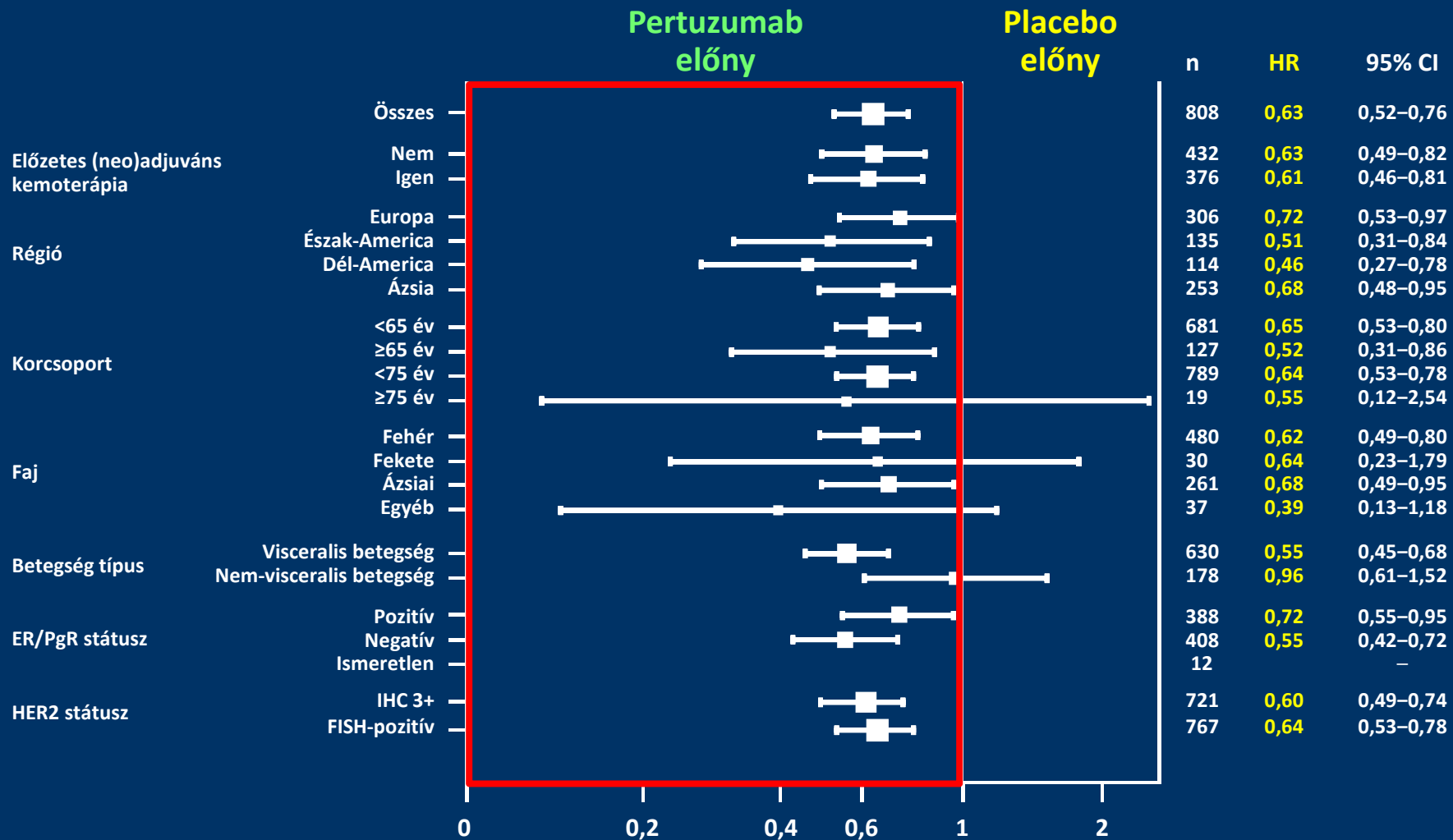
Az elsődleges végpont teljesült: szignifikánsan hosszabb PFS (független értékelés)



D, docetaxel; PFS, progression-free survival;
Pla, placebo; Ptz, pertuzumab; T, trastuzumab

**A köztes OS eredmény még éretlen,
de a terdjje pozitív!**
($n = 165$ OS esemény; medianFU: 19,3 hónap;
HR = 0,64 [95% CI 0,47–0,88]; $p = 0,0053$)

A PFS előny az előre meghatározott alcsoportokban döntő többségében megjelent



ER, estrogen receptor; IHC, immunohistochemistry; FISH, fluorescence *in situ* hybridization; PgR, progesterone receptor; PFS, progression-free survival

Baselga J et al. 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); Abstract S5-5.

Kedvezőnek mutatózó kardiális tolerabilitás

	Placebo + trastuzumab + docetaxel (n = 397)	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n = 407)
Vizsgáló által értékelt szimptómás LVSD*	1,8%	1,0%
Függetlenül elbírált szimptómás LVSD*	1,0%	1,0%
LVEF csökkenés <50%-ra <u>ÉS</u> ≥10%-kal a kiindulási értékhez képest	6,6%	3,8%

* LVSD - NYHA class III/IV

LVEF, left ventricular ejection fraction; LVSD, left ventricular systolic dysfunction

Hasonló Grade ≥ 3 mellékhatás profil

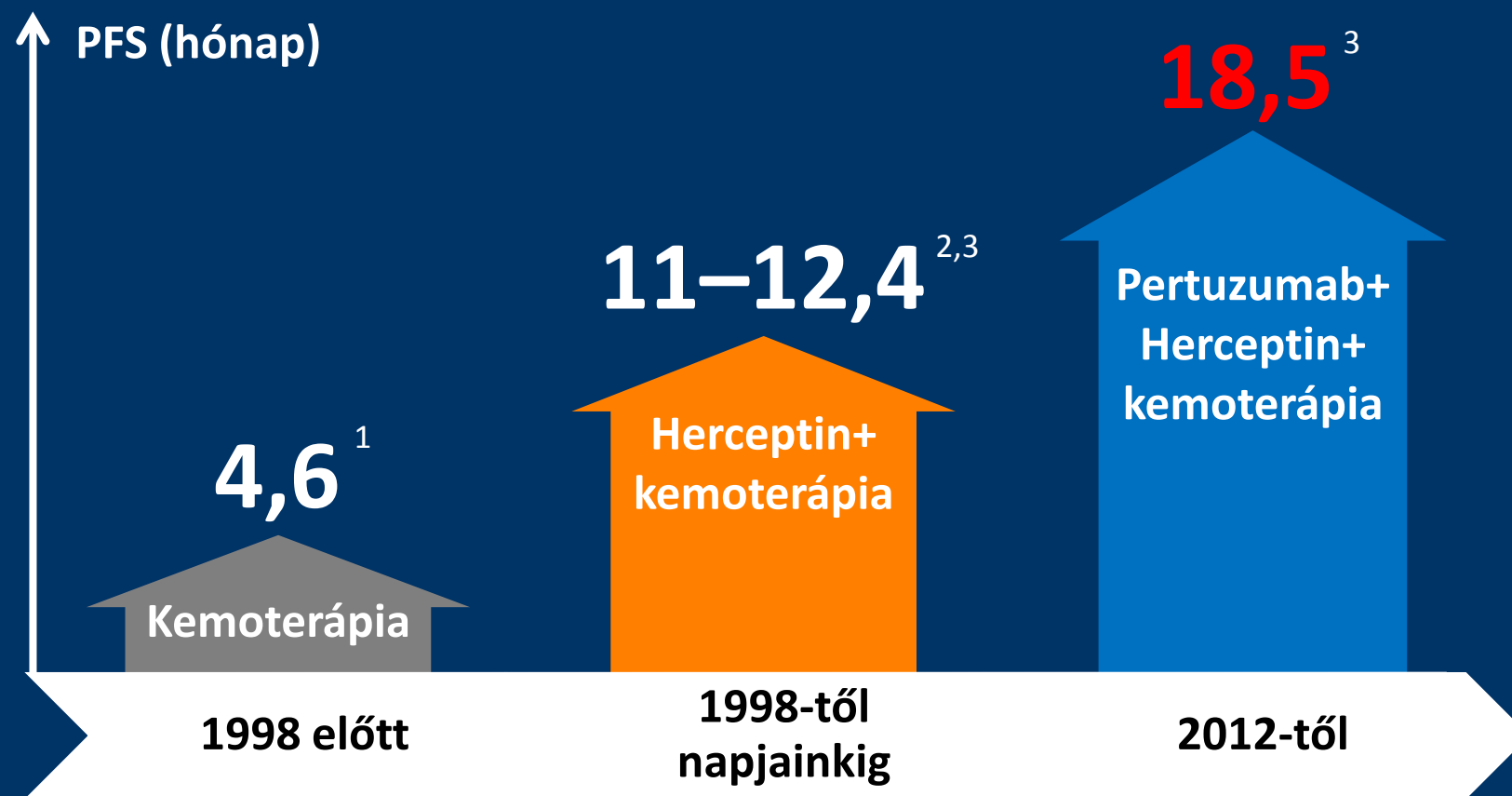
(incidencia $\geq 5\%$)

	Placebo + trastuzumab + docetaxel (n = 397)	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n = 407)
Mellékhatás, n (%)		
Neutropenia	182 (45,8)	199 (48,9)
Lázás neutropenia	30 (7,6)	56 (13,8)
Leukopenia	58 (14,6)	50 (12,3)
Hasmenés	20 (5,0)	32 (7,9)

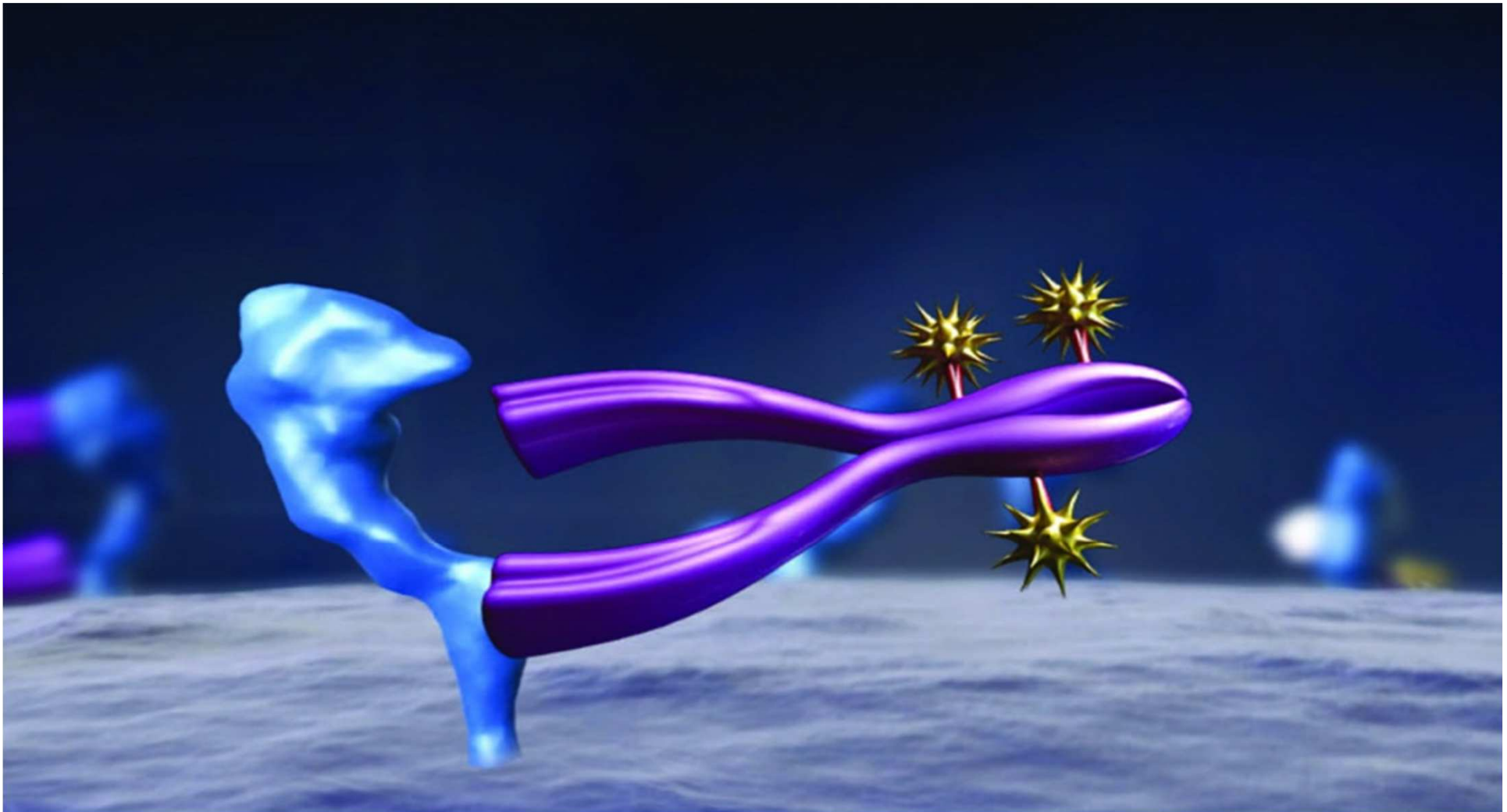
Összegzés és konklúziók

- **A CLEOPATRA elérte elsődleges végpontját és szignifikáns, klinikailag jelentős PFS előnyt igazolt (HR = 0,62) HER2+ mBC-ben**
 - Median PFS 6,1 hónappal meghosszabbodott
 - Konzisztens PFS javulás a vizsgált alcsoportokban
 - A pertuzumab + trastuzumab + docetaxel kezelés fokozta a hasmenés, rash, mucosa gyulladás, lázas neutropenia és bőrszárazság előfordulását, de ezek a mellékhatások elsődlegesen Gr1/2 fokozatúak és jól kezelhetők voltak
 - A cardialis mellékhatások incidenciája nem emelkedett
- **Ez az új rezsim megváltoztathatja a HER2+ mBC 1L kezelésének eddigi gyakorlatát**

A pertuzumab – a Herceptin bevezetéséhez hasonló módon – megváltoztathatja a HER2+ mBC kezelésének gyakorlatát



Új entitás és hatásmechanizmus: T-DM1



Antibody–Drug Conjugate (ADC) vagy immunkonjugátum

- A **cél a tumorsejtek támadása a mellékhatások minimalizálásával**

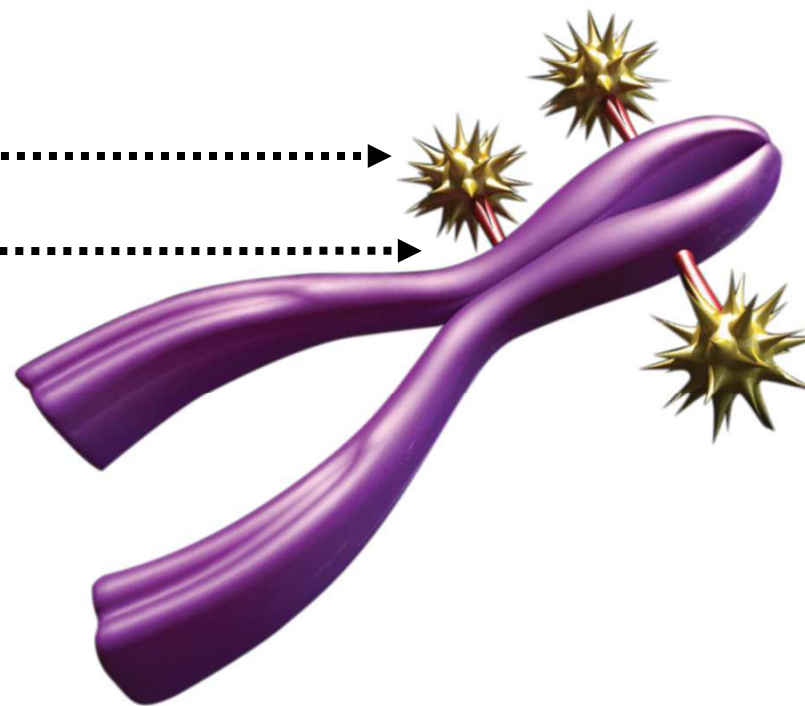
- *Szélesebb terápiás ablak*

- Egy **ADC összetevői**:

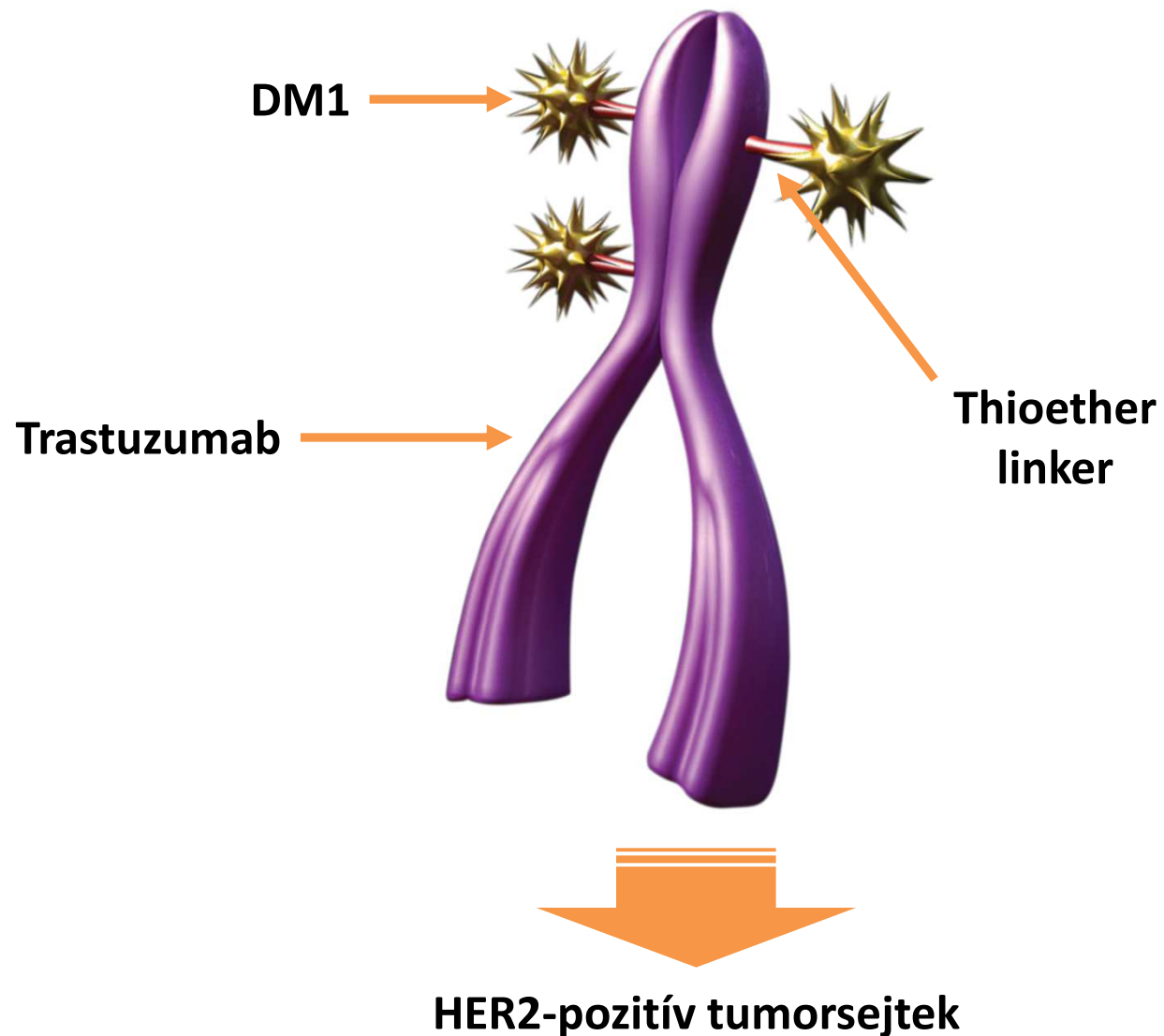
- Egy **potens citotoxikus szer**

- Egy **stabil „linker”**

- Egy **célzott monoclonalis antitest (mAb)**

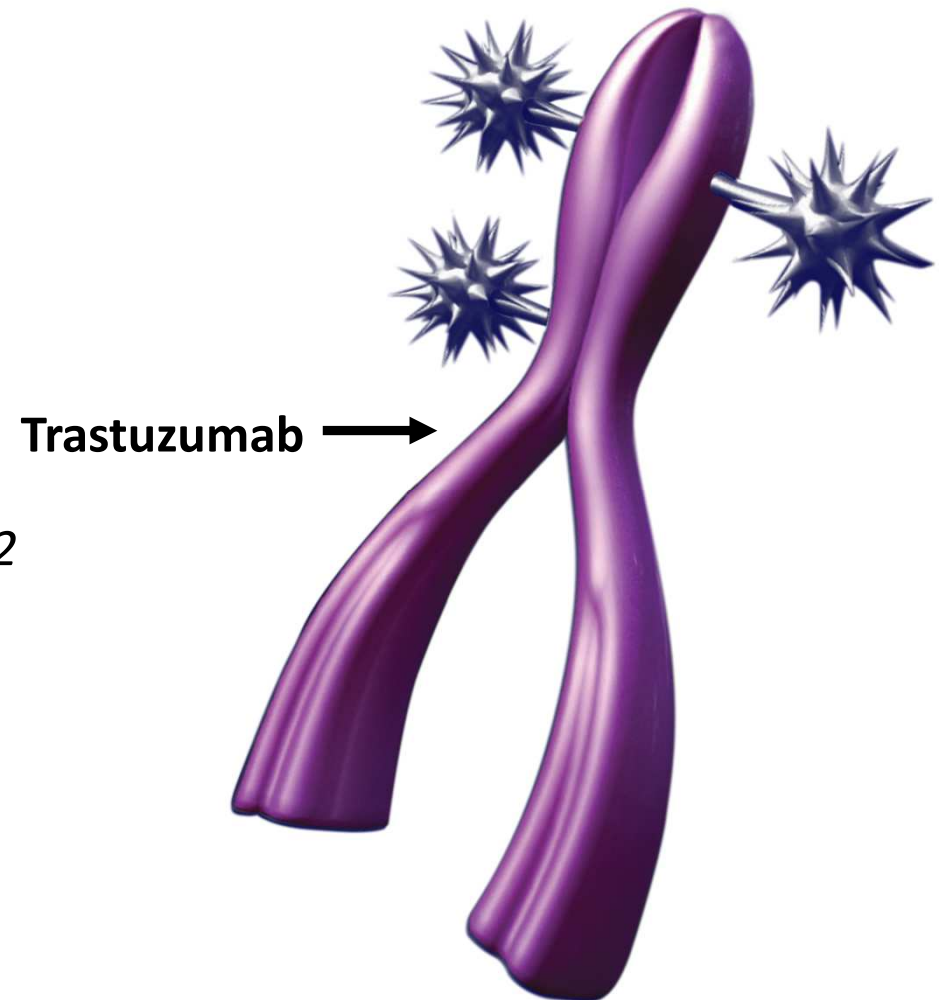


T-DM1 (Trastuzumab-emtansine): egy unikális immunkonjugátum (ADC)



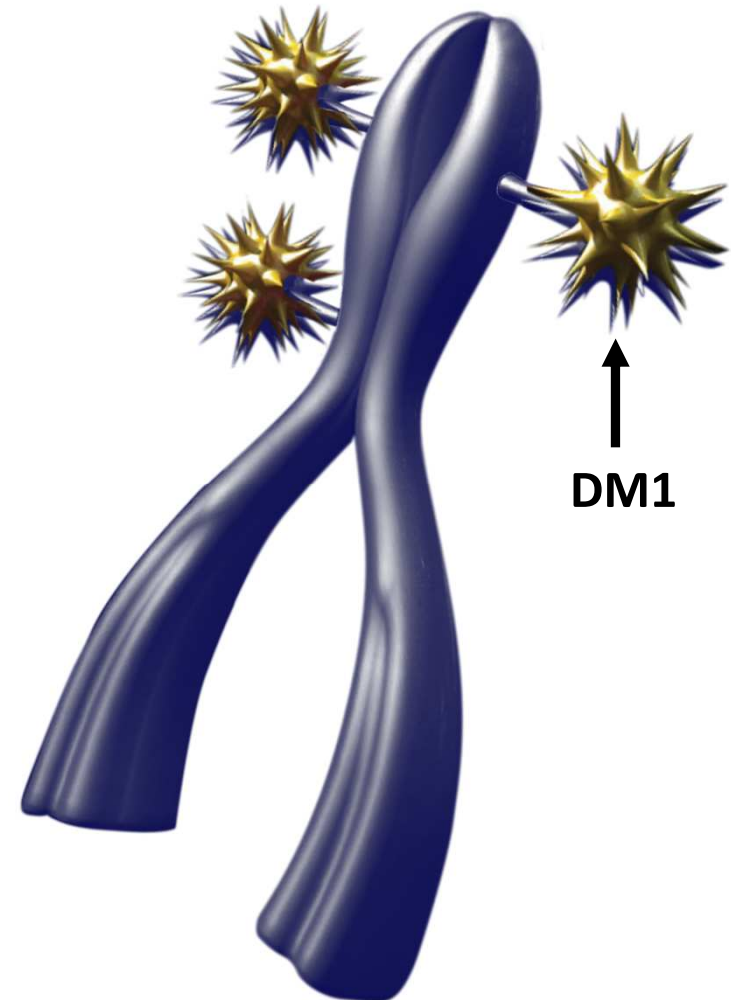
Trastuzumab: egy törzskönyvezett HER2-ellenes mAb

- **Jól körülírt, összetett hatásmechanizmus:**
 - *Antitest-függő cellularis citotoxicitás (ADCC) aktiválása*
 - *A p95HER2 (a HER2 receptor csonkolt, de nagyon aktív formája) képződésének megelőzése*
 - *A sejtproliferáció gátlása a HER2 által aktivált intracellularis jelátvitel blokkolása révén*
 - *HER2 által szabályozott angiogenezis gátlása*



DM1 (emtansine): egy potens citotoxikus szer

- A DM1 egy maytansinoid, az antimitotikus maytansine számos származékának egyike
- Maytansinoid-ok:
 - 24-270x potensebb szerek, mint a paclitaxel
 - 2-3 nagyságrenddel potensebbek, mint a doxorubicin
- A DM1 **gátolja a mikrotubulusok kialakulását**, ami apoptózishoz vezet
 - Közvetlenül a mikrotubulusokhoz kötődve gátolja a polimerizációt, megállítja a sejtciklust és sejthalált okoz

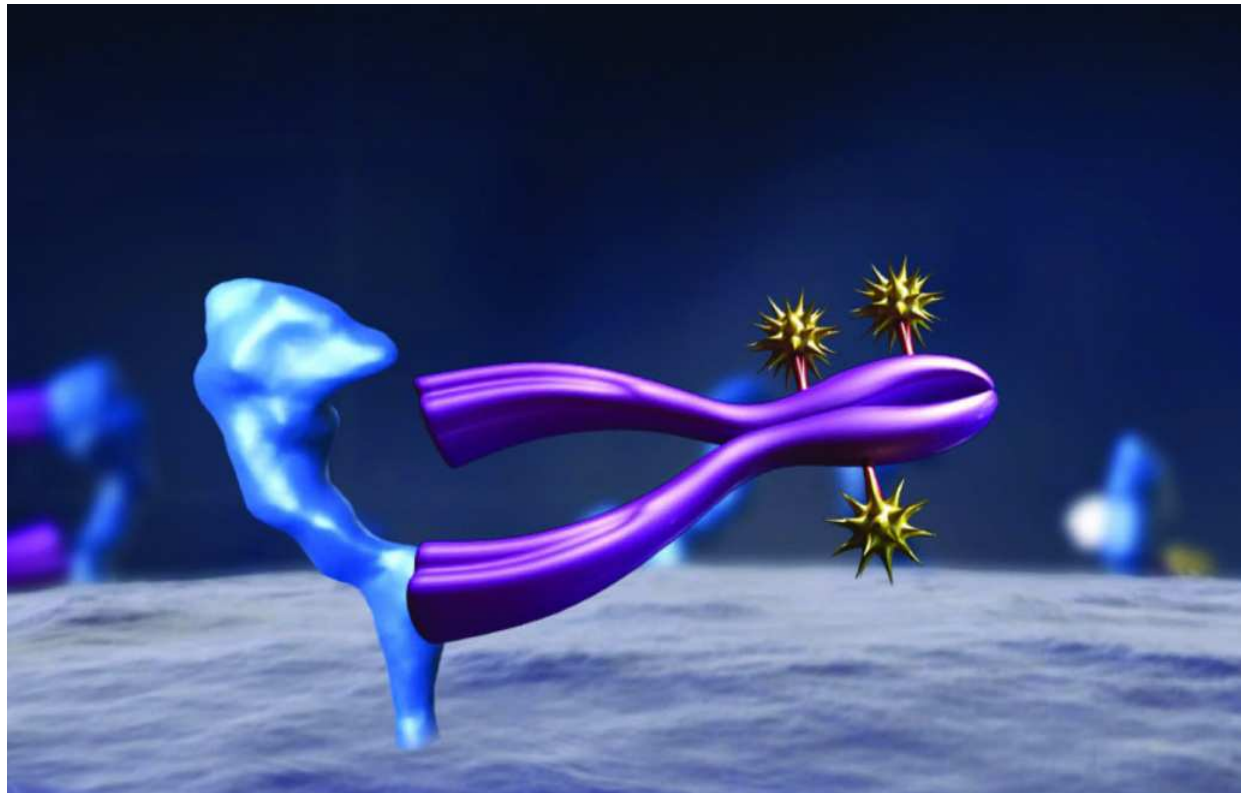


Thioether linker: egy stabil kapcsoló molekula

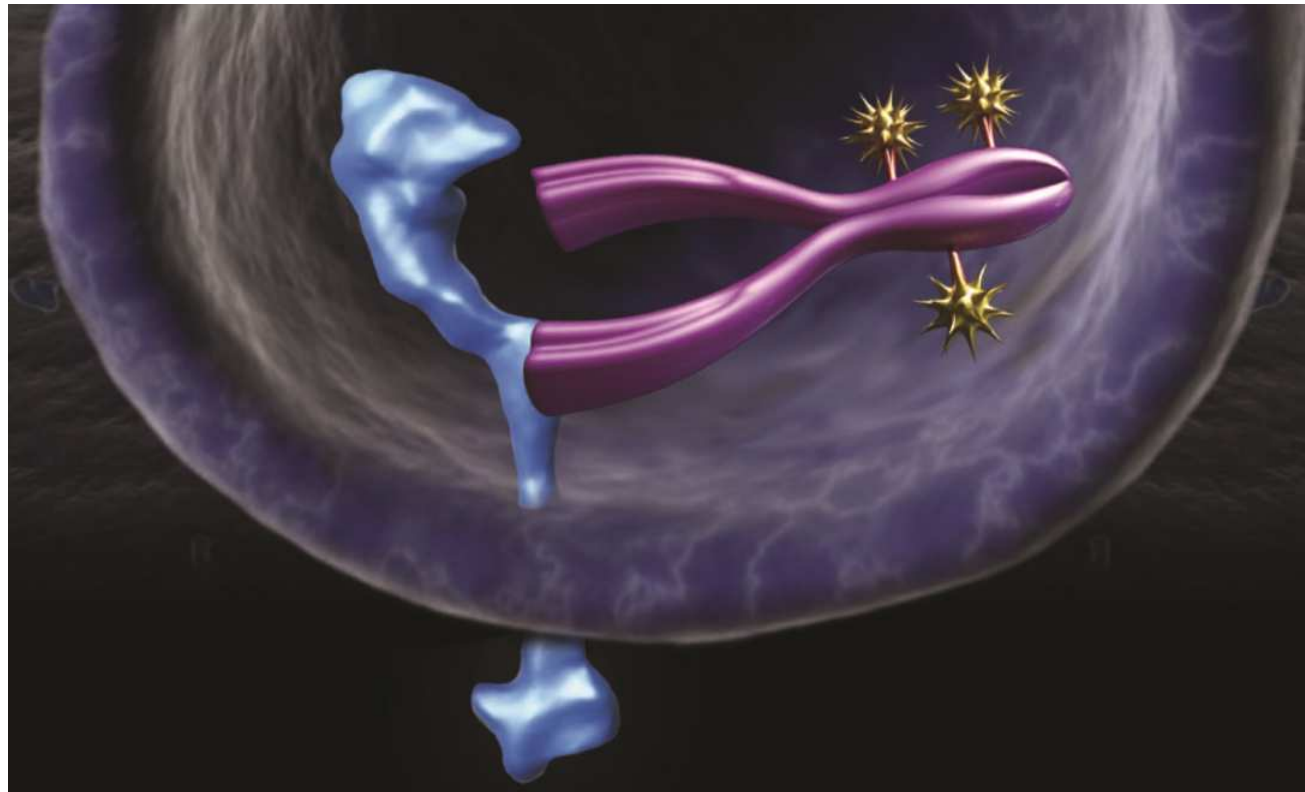
- A trastuzumab és a DM1 kovalensen kapcsolódik egymáshoz a stabil linker révén, ami ...
- ... **megakadályozza, hogy a DM1 idő előtt** (pl. a véráramban) **leváljon a trastuzumabról**, ...
- ... ezáltal növeli HER2-pozitív sejtek DM1 expozícióját, egyúttal minimalizálja a szisztémás toxicitását



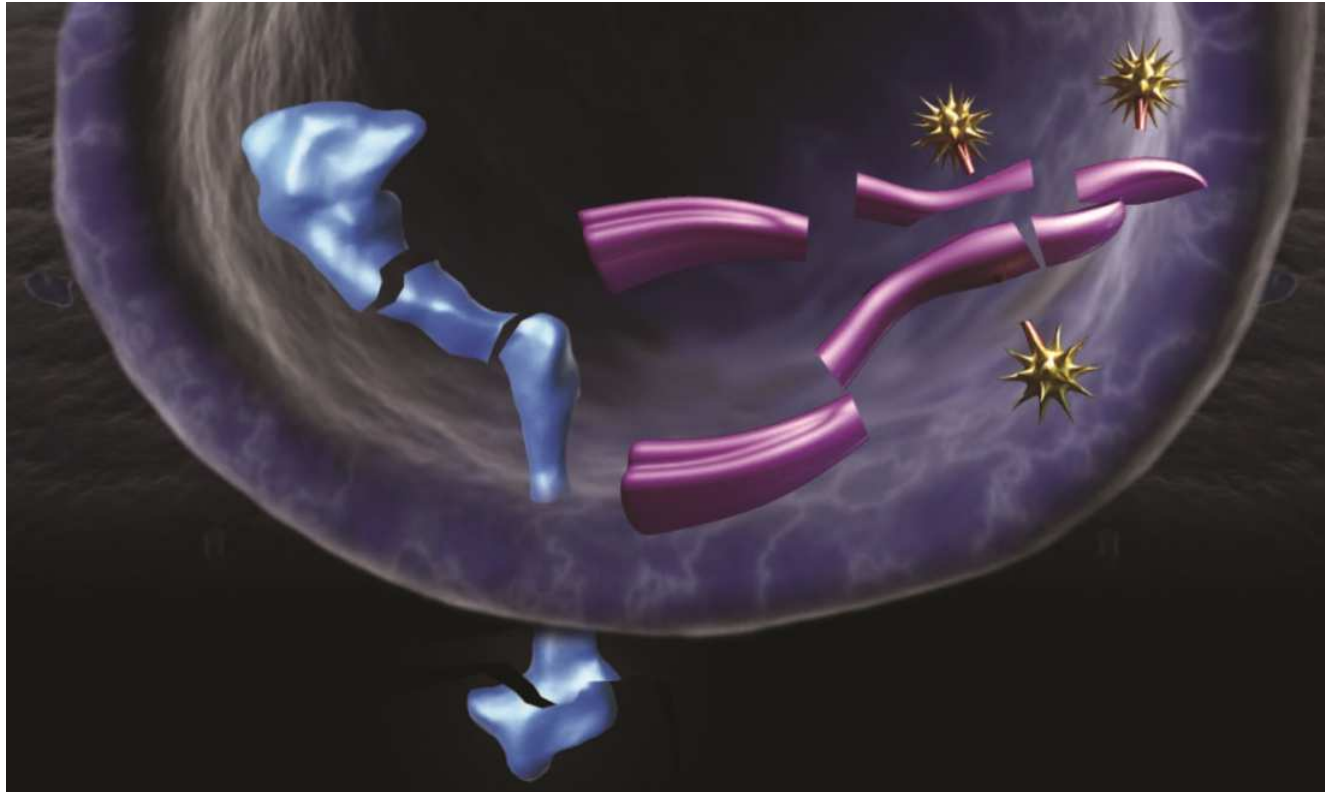
1.) A T-DM1 kötődik
a HER2 receptorhoz
a daganatsejt felszínén



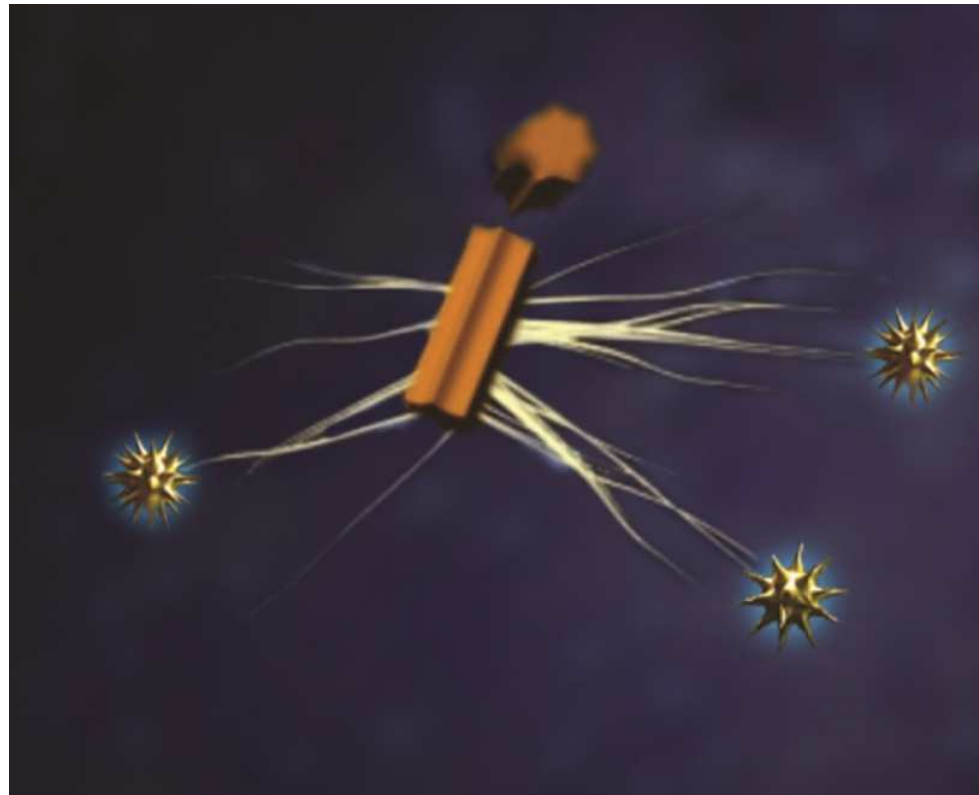
**2.) Endocitózis révén
a HER2-receptor-T-DM1 komplex
internalizálódik a tumorsejt belsejébe**



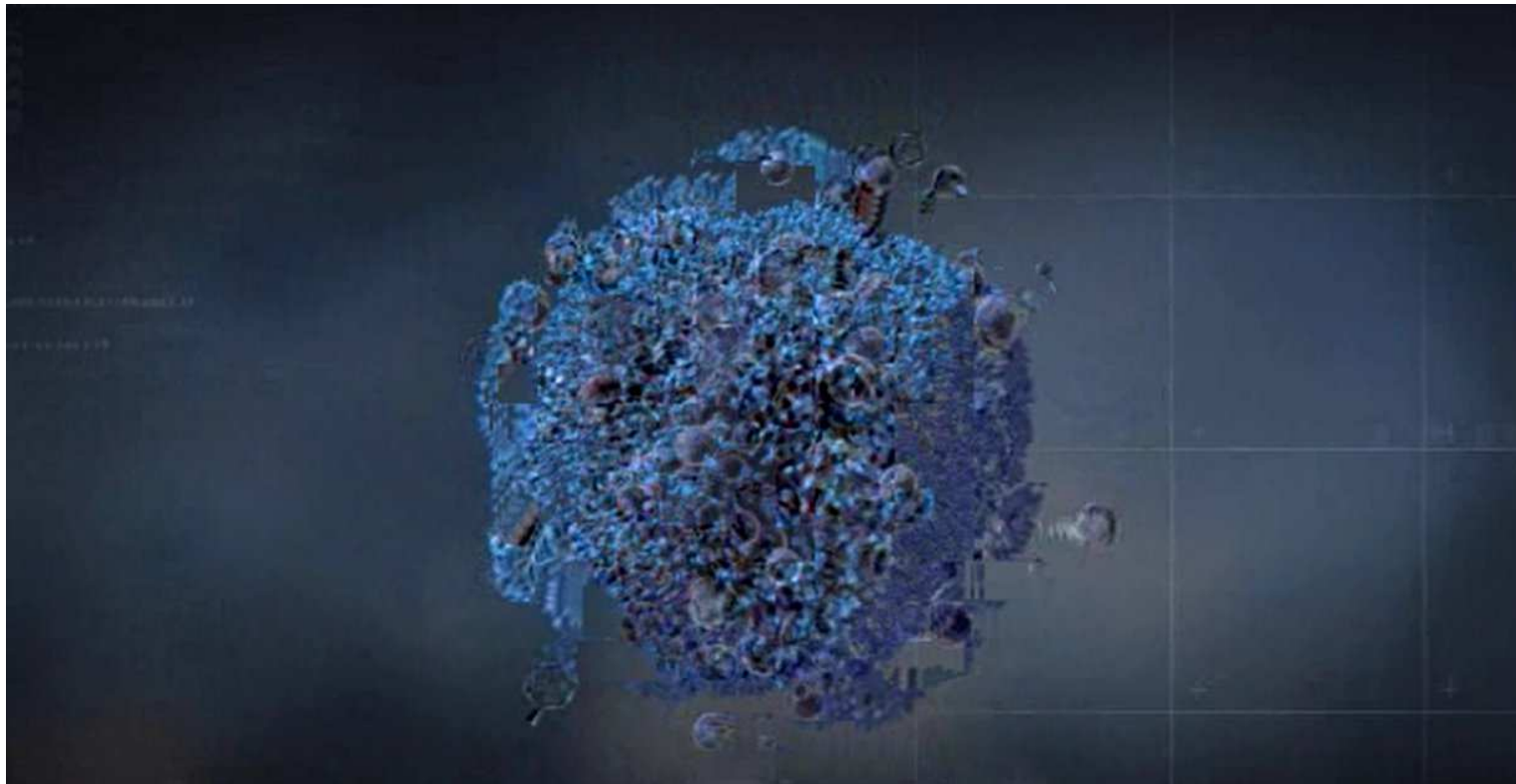
3.) Lizoszómális degradáció:
a trastuzumab és a HER2-receptor
feldarabolódik, a citotoxikus DM1
felszabadul



**4.) A tumorsejt belsejében
a DM1 kötődik a mikrotubulusokhoz
és gátolja azok polimerizációját**



5.) A mikrotubulus polimerizáció gátlása a sejtciklus leállításához és sejthalálhoz vezet



Összegzés

- A **T-DM1** egy új típusú gyógyszercsoport (ADC) első tagja, amelyet HER2-pozitív daganatok ellen fejlesztettek ki
- A T-DM1 immunkonjugátum komponensei:
 - **Trastuzumab** – egy törzskönyvezett mAb
 - **Stabil linker** – meggátolja a konjugátum idő előtti felbomlását
 - **DM1** – egy potens citotoxikus szer
- A trastuzumab és a DM1 hatásmechanizmusa egyenként megtartott
- A DM1 terápiás ablaka kiszélesedett
- A T-DM1 sejthalált okoz
- Kiterjedt klinikai vizsgálati program folyik, amelynek eredményeként már az első fázis III-as eredményeket várjuk

Friss hír!

Fázis III-as EMILIA vizsgálat: 2L/3L mBC T-DM1 vs. Kapecitabin + Lapatinib

- HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák
- Előzetesen trastuzumab-bázisú kezelés történt (N=980)

T-DM1 (3,6 mg/kg)
q3w

Lapatinib (1250 mg/nap, 1–21. nap)
+ kapecitabin (1000 mg/m², 1–14. nap)
q3w

- Elsődleges végpontok
 - Függetlenül értékelt PFS, OS, 1-éves és 2-éves túlélési ráták, Safety

Sajtóközlemény - Bazel, 2012. március 30.

„Roche's trastuzumab emtansine (T-DM1) showed positive Phase III results in HER2-positive metastatic breast cancer”

Az EMILIA részletes eredményeit a következő ASCO-n fogják először publikálni. Még az idén várható a törzskönyvezési folyamat elindulása.

**Együtt jobbá tehetjük
az emlőrákos nők életét!**



Köszönöm megtisztelő figyelmüket!