

Farmakologický profil – trastuzumab emtansin

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Trastuzumab emtansin, konjugát trastuzumabu s inhibítozem mikrotubulů DM1, zajišťuje přímé intracelulární dodávání silného cytotoxinu DM1 do buněk zvýšeně exprimujících HER2, přičemž si zachovává aktivitu trastuzumabu. Aktuálně je v České republice schválen k léčbě nemocných s časným nebo metastazujícím karcinomem prsu. Tento článek stručně popisuje jeho základní farmakologické vlastnosti a klinické zkušenosti ve vztahu k léčivému přípravku Kadcyla®.

Klíčová slova: karcinom prsu, HER-2, trastuzumab, emtansin, T-DM1, léčba.

Pharmacological profile – trastuzumab emtansine

Trastuzumab emtansine, a conjugate of trastuzumab with a DM1 microtubule inhibitor, provides direct intracellular delivery of the potent cytotoxin DM1 to HER2-overexpressing cells while retaining trastuzumab activity. It is currently approved in the Czech Republic for the treatment of patients with early or metastatic breast cancer. This article briefly describes its basic pharmacological properties and clinical experience with registered medicinal product Kadcyla®.

Key words: breast cancer, HER-2, trastuzumab, emtansine, T-DM1, treatment.

Úvod

Přibližně 15–25 % případů primárního karcinomu prsu je pozitivních na amplifikaci receptoru 2 lidského epidermálního růstového faktoru (HER2) (1, 2). Neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci s léčbou cílenou na HER2 se používá k léčbě pacientů s HER2-pozitivním časným typem karcinomu. Navzdory výraznému zlepšení celkového přežití dosaženého zavedením anti-HER2 terapie u mnohých žen stále dochází k recidivám onemocnění, což podněcuje vývoj dalších terapeutických modalit. Tu mimo jiné představují i konjugáty monoklonální protilátky s cytostaticky působící látkou umožňující dodávání vysoce účinných cytotoxinů selektivně přímo do nádorově transformovaných buněk. Tím nabízejí lepší snášenlivost a bezpečnostní profil ve srovnání se samotnými cytostatiky. Příkladem takového přístupu je látka trastuzumab emtansin, v České republice schválená pod označením Kadcyla® ve formě prášku (100 nebo 160 mg)

pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku o výsledné koncentraci 20 mg/ml.

Farmakologické vlastnosti

Trastuzumab emtansin je konjugát protilátka-léčivo obsahující trastuzumab, humanizovanou monoklonální protilátku IgG1, která je produkována buněčnou suspenzí kulturovanou savčích buněk (z ovarií čínského křeččíka), s kovalentní vazbou na DM1, mikrotubulární inhibitor (derivát maytansinu), pomocí stabilního thioéterového vazebného můstku MCC (4-[N-maleimidomethyl]cyklohexan-1-karboxylát). Emtansin je označen pro komplex MCC-DM1, přičemž na každou molekulu trastuzumabu jsou navázány průměrně 3,5 molekuly DM1.

Mechanismus účinku

Velká hydrofilní molekula trastuzumabu dodává DM1 do rakovinných buněk nadměrně exprimujících HER2 (1, 2), a to prostřednictvím

receptorem zprostředkované endocytózy: po vazbě na HER2 receptor následuje receptorem zprostředkovaná internalizace a lysozomální degradace, což vede k intracelulárnímu uvolnění katabolitů DM1 (1, 2, 3). Tyto se následně vážou na tubulin a inhibují skládání mikrotubulů. Zastavuje se tak mitotické dělení a nastává buněčná smrt. Současně platí, že cytotoxicky působící katabolity prakticky nejsou schopné difundovat do okolních zdravých buněk, což příznivě ovlivňuje celkovou bezpečnost konjugátu. Kromě uvedeného se uplatňuje i vlastní protinádorová aktivita trastuzumabu. Ten navozuje cytotoxicitu spočívající v inhibici uvolňování extracelulární domény HER2, inhibuje dráhu fosfoinositid-3 kinázy (PI3K) (1, 4). Díky tomu je trastuzumab emtansin terapeuticky účinnější než jeho nekonjugovaná forma a navíc in vitro vykazuje protinádorovou aktivitu dokonce i v HER2-pozitivních buňkách necitlivých na trastuzumab (1, 4, 5).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha
Ruská 2411/87, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie. 2022;16(3):273-275

Článek přijat redakcí: 16. 3. 2022

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2022

Maximální tolerovaná dávka trastuzumabu emtansinu odpovídá 3,6 mg/kg 1× za 3 týdny (6). Bohužel i zde se může vyvinout rezistence v průběhu léčby, přičemž její mechanismy vycházejí z ovlivnění intracelulárního transportu, lysozomální degradace apod. (1).

Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání je centrální distribuční objem (V_d) trastuzumabu emtansinu 3,13 l (2, 7). Trastuzumab je v organismu odbouráván proteolytickým štěpením, u DM1 je uváděna metabolizace prostřednictvím cytochromu P450 3A4 a v menší míře též 3A5, přičemž zde nepůsobí jako inhibitor ani induktor. Clearance (CL) trastuzumabu emtansinu 0,68 l/den a eliminační poločas ($t_{1/2}$) přibližně 4 dny. Věk ani rasa farmakokinetiku nikterak neovlivňuje. Cílené hodnocení kinektiky u osob se selhávajícími ledvinami nebylo prováděno, nicméně lehká až středně těžká nedostatečnost ledvin ji nikterak významně neovlivňovala. Obdobně významná odlišnost nebyla pozorována ani u nemocných s mírnou až středně těžkou nedostatečností jater (7).

Indikace

Trastuzumab emtansin obsažený v léčivém přípravku Kadcyla® je v České republice schválen k adjuvantní léčbě *časného HER2-pozitivního karcinomu prsu (eBC)* u nemocných s reziduálním invazivním onemocněním v prsu a/nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě cílené proti HER2. Kromě toho je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *HER2-pozitivním neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu (mBC)*, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci.

Kontraindikace

Známa přecitlivělost na kteroukoliv z obsažených látek přípravku.

Těhotenství a laktace

Nedoporučuje se. Ženy ve fertilním věku mají během léčby trastuzumabem emtansinem a po dobu 7 měsíců po podání poslední dávky trastuzumabu emtansinu používat účinnou antikoncepci. Ženy mohou začít kojit 7 měsíců po ukončení léčby (7).

Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen výhradně k nitrožilnímu podání formou infuze (iniciálně s délkou aplikace 90 min. a v případě dobré tolerance s možností zkrácení na 30 min.).

Doporučená dávka trastuzumabu emtansinu je 3,6 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny (21denní cyklus). Při eBC mají být pacienti léčeni celkem 14 cykly léčby, pokud nedojde k recidivě nebo nezvladatelné toxicitě. V případě mBC mají nemocní v léčbě pokračovat do progresu onemocnění nebo nezvladatelné toxicity. Dávku lze redukovat na 3 mg/kg, event. na 2,4 mg/kg v závislosti na zaznamenaném výskytu nežádoucích účinků. Pro doporučené úpravy dávkování při zaznamenaném výskytu nežádoucího účinku (trombocytopenie, zvýšená hladina transamináz, hyperbilirubinémie, polékové poškození jater (DILI), nodulární regenerativní hyperplazie, dysfunkce levé komory, periferní neuropatie či plicní toxicita) odkazujeme na aktuální verzi SPC přípravku Kadcyla® (7).

Klinické zkušenosti

V kontextu schválených terapeutických indikací uvedme především klinické studie KATHERINE (8) a EMILIA (9).

Studie KATHERINE byla otevřená klinická studie fáze 3 zahrnující pacientky s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu, u kterých bylo zjištěno reziduální invazivní onemocnění prsu nebo axily po operaci po neoadjuvantní léčbě obsahující taxan (s antracyklinem nebo bez něj) a trastuzumab. Nemocné (n = 1 486) byly randomizovány do skupin léčených adjuvantně trastuzumabem nebo trastuzumab emtansinem (T-DM1) po dobu 14 cyklů. Primárně hodnoceným ukazatelem bylo přežití bez invazivního onemocnění definované jako absence recidivy ipsilaterálního invazivního nádoru prsu, recidivy ipsilaterálního lokoregionálního invazivního karcinomu prsu, kontralaterálního invazivního karcinomu prsu, vzdálené recidivy nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Během sledování se invazivní onemocnění nebo úmrtí vyskytlo u 91 žen ve skupině T-DM1 (12,2 %) a 165 žen ve skupině s trastuzumabem (22,2 %). Odhadovaný počet žen, které byly po třech letech bez invazivního onemocnění, byl 88,3 % ve skupině T-DM1 a 77,0 % ve skupině s trastuzumabem. Přežití

bez invazivního onemocnění bylo signifikantně vyšší ve skupině T-DM1 – HR pro invazivní onemocnění nebo smrt: 0,50 (95% CI: 0,39 až 0,64; p < 0,001). Vzdálená recidiva jako první příhoda invazivního onemocnění se vyskytla u 10,5 % žen ve skupině T-DM1 a u 15,9 % při léčbě trastuzumabem (8).

Z pohledu metastazujícího karcinomu prsu je klíčová studie EMILIA. Této studii se zúčastnily ženy s HER2-pozitivním pokročilým karcinomem prsu, které byly dříve léčeny trastuzumabem a taxanem (n = 991). Randomizovány byly k T-DM1 nebo lapatinibu v kombinaci s kapecitabinem. Primárně hodnocené zde bylo přežití bez progresu, celkové přežití a bezpečnost. Zaznamenaný medián přežití bez progresu činil 9,6 měsíce u T-DM1 oproti 6,4 měsícům u kontrolní skupiny – HR pro progresi nebo úmrtí z jakékoli příčiny: 0,65 (95% CI: 0,55 až 0,77; p < 0,001). Ve prospěch léčby T-DM1 svědčil i významně delší medián celkového přežití, a sice 30,9 měsíce vs. 25,1 měsíce – HR pro smrt z jakékoli příčiny: 0,68 (95% CI: 0,55 až 0,85; p < 0,001). Vyšší byla též míra objektivní odpovědi – 43,6 % vs. 30,8 % (p < 0,001). Výskyt nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně přitom byl vyšší u lapatinibu s kapecitabinem než u T-DM1 (57 % vs. 41 %). Výskyt trombocytopenie a zvýšených hladin sérových aminotransferáz byl vyšší u T-DM1, zatímco výskyt průjmu, nauzey, zvracení a palmárně-plantární erytrodysestázie byl vyšší u lapatinibu a kapecitabinu (9).

Lékové interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí. Vzhledem k zapojení cytochromu P450 do metabolismu účinné látky se nedoporučuje užívání přípravku současně se silnými inhibitory CYP 3A4 (např. azolová antimykotika, klaritromycin, nefazodon či antiretrovirotika) (7).

Bezpečnost a snášenlivost

Dle SPC přípravku Kadcyla® jsou nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (> 0,5 % pacientů) při léčbě T-DM1 krvácení, pyrexie, trombocytopenie, dušnost, bolest břicha, muskuloskeletální bolest a zvracení. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 25 %) T-DM1 jsou nicméně nauzea, únava, muskulo-

skeletální bolest, krvácení, bolest hlavy, zvýšení transamináz, trombocytopenie a periferní neuropatie (7). Toto spektrum i četnost korelují s pozorováními v obou výše citovaných klinických studiích KATHERINE a EMILIA.

Závěr

HER-2 pozitivní karcinom je v populaci velmi prevalentním typem nádoru, v jehož léčbě se mj. využívá monoklonálních protilátek, nově v konjugaci s cytotoxickými léčivými

Takovým příkladem je trastuzumab emtansin, jenž ve schválených indikacích časného i metastazujícího karcinomu prsu prokazuje svoji účinnost i bezpečnost, a to nikoliv pouze ve srovnání s placebem, nýbrž i aktivní léčbou.

LITERATURA

1. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2):209.
2. Girish S, Gupta M, Wang B, et al. Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(5):1229-1240.
3. Diéras V, Bachelot T. The success story of trastuzumab emtansine, a targeted therapy in HER2-positive breast cancer. *Target Oncol.* 2014;9(2):111-122.
4. Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128(2):347-356.
5. Dhillon S. Trastuzumab emtansine: a review of its use in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab-based therapy. *Drugs.* 2014;74(6):675-686.
6. Krop IE, Beeram M, Modi S, et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2698-2704.
7. SPC Kadcyla®. Available from: www.sukl.cz.
8. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628.
9. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-1791.