

Riassunto dei risultati di una sperimentazione clinica

Studio KAITLIN: studio volto a stabilire se trastuzumab emtansine (T-DM1) sia più efficace di trastuzumab + taxano in pazienti con un tipo di tumore della mammella chiamato “tumore mammario HER2-positivo ad alto rischio”

Vedere la fine del riassunto per il titolo completo dello studio.

Informazioni sul riassunto

Il presente riassunto dei risultati di una sperimentazione clinica (chiamata, ai fini di questo documento, “studio”) è stato redatto per:

- la popolazione e
- i partecipanti dello studio.

Il riassunto si basa su informazioni note al momento della sua stesura.

Lo studio è iniziato a gennaio 2014 e il riassunto include i risultati ottenuti fino a novembre 2019.

Nessuno studio è in grado da solo di fornire informazioni su tutti i rischi e i benefici di un determinato farmaco. Per ottenere tutte le informazioni necessarie servono molte persone partecipanti ad altrettanti studi. I risultati di questa sperimentazione potrebbero essere diversi da quelli di altri studi, anche laddove questi valutino lo stesso medicinale.

- **Pertanto, eventuali decisioni non devono basarsi unicamente sul riassunto di questo singolo studio; rivolgetevi sempre al medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al vostro trattamento.**

Indice del riassunto

1. Informazioni generali sullo studio
2. Chi ha partecipato allo studio?
3. Cos'è accaduto durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?
6. In che modo lo studio ha contribuito alla ricerca?
7. Sono previsti altri studi?
8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Glossario

- HER2-positivo = positivo per il recettore del fattore di crescita dell'epidermide umano 2; un tipo di tumore della mammella

Grazie ai pazienti che hanno partecipato allo studio

I partecipanti hanno aiutato i ricercatori a rispondere a interrogativi importanti sul tumore mammario HER2-positivo e sul farmaco oggetto di studio, “T-DM1”.

Informazioni principali sullo studio

Perché viene svolto questo studio?

- Questo studio è stato condotto per stabilire se la sostituzione dei farmaci esistenti chiamati “trastuzumab” e “taxano” con un farmaco chiamato “T-DM1” sia più efficace nel trattamento di un tipo di tumore della mammella noto come “tumore mammario HER2-positivo ad alto rischio”.
- Poiché uno dei farmaci esistenti (taxano) ha molti effetti indesiderati, un altro obiettivo dello studio era determinare se T-DM1 avrebbe prodotto meno effetti indesiderati del trattamento con trastuzumab + taxano.

Quali farmaci sono stati studiati e chi ha partecipato?

- Ai pazienti è stato somministrato il farmaco in studio (chiamato “T-DM1”) o un trattamento esistente (chiamato “trastuzumab + taxano”).
- Tutti i pazienti hanno anche ricevuto un farmaco chiamato “pertuzumab” e un farmaco chiamato “antraciclina”.
- L’assegnazione del trattamento ai singoli pazienti è avvenuta in modo casuale.

Gruppi di studio



- Hanno partecipato allo studio 1846 pazienti.

Quali risultati sono stati ottenuti?

- Lo studio ha principalmente dimostrato che il nuovo farmaco non è stato più efficace del trattamento esistente. Il numero di pazienti trattati con T-DM1 che hanno manifestato una ricomparsa del tumore dopo 3 anni è infatti più o meno equivalente a quello osservato nei pazienti trattati con trastuzumab + taxano.

Quali sono stati gli effetti indesiderati?

- Il 21% circa dei pazienti (21 pazienti su 100) trattati con T-DM1 ha manifestato effetti indesiderati gravi, contro il 23% circa dei pazienti (23 pazienti su 100) trattati con trastuzumab + taxano.

1. Informazioni generali sullo studio

Perché è stato condotto questo studio?

Circa 1 paziente su 5 con tumore mammario presenta un tipo di tumore che produce una quantità eccessiva di una proteina chiamata “HER2”. Questa forma tumorale della mammella si chiama tumore mammario “HER2-positivo”. I pazienti a cui viene diagnosticata questa forma tumorale della mammella e la cui malattia non si è diffusa ad altri organi (metastasi) vengono sottoposti a un intervento chirurgico per l’asportazione del tumore. Dopo l’operazione, i pazienti vengono sottoposti a un trattamento farmacologico che uccide le cellule tumorali residue. Alcuni trattamenti (chemioterapia) annientano qualsiasi tipo di tumore, mentre altri distruggono le cellule tumorali sulla cui superficie è presente la proteina HER2 (terapie mirate a HER2). In circa 1 paziente su 14 è stata riscontrata una ricomparsa del tumore entro 3 anni dall’inizio del trattamento.

Alcuni pazienti presentano un tumore mammario che si è diffuso a elementi costitutivi del sistema immunitario chiamati “linfonodi”. Poiché questo tipo di tumore ha più probabilità di ripresentarsi dopo l’intervento chirurgico, viene definito “ad alto rischio”.

Sono necessari nuovi farmaci in grado di annientare il tumore in modo più efficace.

La chemioterapia può causare effetti indesiderati quali bassi livelli di globuli bianchi, perdita di capelli, problemi ai nervi e dolore ai muscoli o alle articolazioni. Sono necessari nuovi farmaci associati a meno effetti indesiderati affinché i pazienti possano proseguire più agevolmente il trattamento senza accusare malesseri.

Quali sono i farmaci in studio?

Questo studio ha valutato se un nuovo farmaco fosse più efficace rispetto a un trattamento esistente. Il farmaco e il trattamento in questione sono:

- **trastuzumab + taxano** – il trattamento esistente;
- **T-DM1** – il nuovo farmaco oggetto di studio.

“Trastuzumab” è un farmaco esistente somministrato ai pazienti con tumore mammario HER2-positivo.

- Trastuzumab contribuisce ad arrestare la crescita del tumore mammario HER2-positivo.
- Trastuzumab è un farmaco mirato, diretto cioè contro le cellule tumorali e non contro quelle sane.
 - Questa caratteristica può indicare che potrebbe essere più efficace nel trattamento delle cellule tumorali e causare meno effetti indesiderati di altri farmaci.
- Trastuzumab è diretto contro le cellule tumorali sulla cui superficie è presente la proteina HER2.

I “taxani” sono una classe esistente di farmaci somministrati ai pazienti con tumore mammario. Esistono diversi tipi di taxani che agiscono tutti in modo simile.

- I taxani contribuiscono ad annientare qualsiasi tipo di tumore mammario (chemioterapia).
- Hanno più effetti indesiderati delle terapie mirate in quanto possono uccidere anche le cellule sane.

“Trastuzumab emtansine”, chiamato anche “T-DM1”, è il farmaco oggetto di studio, che agisce in modo diverso rispetto a trastuzumab e ai taxani.

- T-DM1 consiste nell’associazione di trastuzumab e un farmaco chemioterapico. La componente di T-DM1 costituita da trastuzumab è diretta contro la proteina HER2 presente sulla superficie delle cellule tumorali della mammella e rilascia la chemioterapia in modo da annientare il tumore mammario.
- Questa caratteristica può indicare che il farmaco è più efficace e ha meno effetti indesiderati del trattamento con trastuzumab + taxano.

Tutti i partecipanti dello studio hanno anche ricevuto altri due tipi di farmaci:

“Pertuzumab” è un farmaco esistente somministrato ai pazienti con tumore mammario HER2-positivo.

- Pertuzumab contribuisce ad arrestare la crescita del tumore mammario HER2-positivo, ma in modo diverso rispetto a trastuzumab.

Le “antracicline” sono una classe esistente di farmaci somministrati ai pazienti con tumore mammario.

- Le antracicline contribuiscono ad annientare qualsiasi tipo di tumore mammario (chemioterapia).

Pertuzumab e l’antraciclina sono stati somministrati ai pazienti di entrambi i gruppi di trattamento dello studio. Lo studio non intendeva confrontare l’efficacia o la sicurezza di questi due farmaci.

Qual era l’obiettivo dei ricercatori?

- I ricercatori hanno condotto questa sperimentazione per confrontare T-DM1 al trattamento con trastuzumab + taxano al fine di stabilire l’efficacia del farmaco in studio (vedere paragrafo 4 “Quali sono stati i risultati dello studio?”).
- I ricercatori intendevano inoltre determinare la sicurezza del medicinale verificando quanti pazienti manifestassero effetti indesiderati durante il trattamento con ciascuno dei farmaci durante lo studio (vedere paragrafo 5 “Quali sono stati gli effetti indesiderati?”).

Il principale interrogativo a cui i ricercatori desideravano dare una risposta era il seguente:

Quanti pazienti con tumore diffuso ai linfonodi (noto anche come tumore mammario ad alto rischio) non hanno manifestato una ricomparsa del tumore?

Di che genere di studio si è trattato?

La sperimentazione consisteva in uno studio “di fase III”. Ciò significa che prima di essa T-DM1 era già stato testato su un numero più esiguo di persone affette da tumore mammario. In questo studio, un numero più elevato di pazienti con tumore mammario ha assunto T-DM1 o trastuzumab + taxano per stabilire se T-DM1 contribuiva a impedire la ricomparsa del tumore mammario. I ricercatori intendevano inoltre determinare se T-DM1 produceva meno effetti indesiderati del trattamento con trastuzumab + taxano.

Lo studio era “randomizzato”, ossia è stato deciso in modo casuale quali partecipanti dello studio avrebbero ricevuto i singoli farmaci, con una procedura simile al lancio di una moneta.

Lo studio è stato condotto “in aperto”, ovvero sia i partecipanti della sperimentazione sia i medici dello studio erano a conoscenza dei farmaci in studio somministrati.

Quando e dove è stato condotto lo studio?

Lo studio è iniziato a gennaio 2014. Il riassunto include i risultati ottenuti fino a novembre 2019

Lo studio è stato condotto presso 288 centri sperimentali in 36 paesi in Asia, Europa, Oceania, e Nord e Sud America.

2. Chi ha partecipato allo studio?

Hanno partecipato allo studio 1846 pazienti con tumore mammario HER2-positivo ad alto rischio. L'età media dei pazienti che hanno partecipato allo studio era di 52 anni. 1839 pazienti su 1846 (più del 99%) erano di sesso femminile, mentre 7 su 1846 (meno dell'1%) erano di sesso maschile.

I pazienti potevano partecipare allo studio:

- se presentavano un tumore mammario HER2-positivo e
- se erano stati sottoposti a un intervento chirurgico per l'asportazione del tumore.

Il tumore dei pazienti doveva essere inoltre classificato come “ad alto rischio”, ossia:

- essersi diffuso ai linfonodi, o
- non essersi diffuso ai linfonodi e
 - avere dimensioni superiori a 2 cm e
 - non presentare sulla superficie delle proprie cellule un tipo di proteina che permette al tumore di crescere sfruttando gli ormoni estrogeno e progesterone (“negativo per i recettori ormonali”).

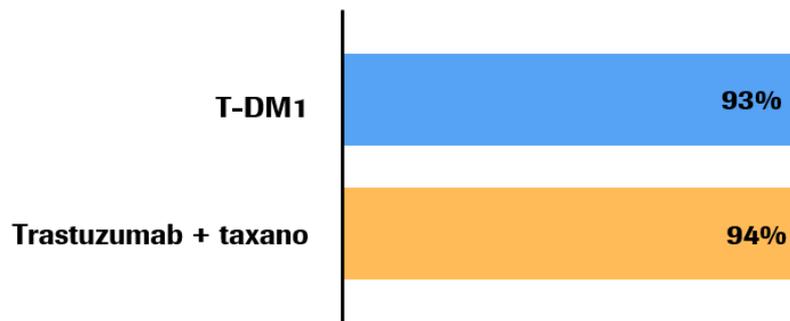
I pazienti non potevano partecipare allo studio:

- in presenza di un tumore diffuso ad altre parti del corpo oltre ai linfonodi (metastasi);
- se in passato avevano avuto un tumore mammario;
- se negli ultimi 5 anni avevano avuto un tumore diverso dal tumore mammario;
- se avevano ricevuto un trattamento per il tumore mammario, o
- se presentavano alcuni problemi ai polmoni, al cuore o al fegato.

3. Cos'è accaduto durante lo studio?

Durante lo studio, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a uno di 2 trattamenti. I trattamenti sono stati scelti a caso da un computer.

Quanti pazienti con tumore diffuso ai linfonodi non hanno manifestato una ricomparsa del tumore 3 anni dopo l'inizio dello studio?



In questo paragrafo vengono riportati solo i risultati principali dello studio finora. Le informazioni relative a tutti gli altri risultati sono consultabili sui siti web indicati alla fine del riassunto (vedere paragrafo 8).

5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?

Gli effetti indesiderati sono problemi medici (per esempio capogiri) che si verificano durante lo studio.

- Vengono illustrati nel riassunto indipendentemente dalla loro correlazione con i trattamenti della sperimentazione secondo il medico dello studio.
- Non tutti i partecipanti dello studio hanno manifestato tutti gli effetti indesiderati.
- Gli effetti indesiderati possono essere di intensità da lieve a molto grave e variare da persona a persona.
- È importante tenere presente che gli effetti indesiderati indicati in questo documento sono relativi solo a questo studio e pertanto potrebbero essere diversi da quelli osservati in altri studi o che compaiono nei fogli illustrativi.
- Per tali informazioni, i ricercatori hanno incluso solo i pazienti a cui erano stati effettivamente somministrati i farmaci in studio (912 pazienti sono stati trattati con T-DM1 e 926 con trastuzumab + taxano).
- Nei seguenti paragrafi vengono riportati gli effetti indesiderati gravi e comuni.

Effetti indesiderati gravi

Un effetto indesiderato è considerato “grave” se è potenzialmente letale, il paziente necessita di cure ospedaliere o l'effetto indesiderato causa problemi persistenti.

Durante questo studio, circa 1 paziente su 5 (22%) ha sviluppato almeno un effetto indesiderato grave. Il 21% circa dei pazienti trattati con T-DM1 ha manifestato un effetto indesiderato grave, contro il 23% circa dei pazienti trattati con trastuzumab + taxano.

L'effetto indesiderato grave più comune sono stati bassi livelli di globuli bianchi accompagnati da febbre. Nella seguente tabella sono riportati gli effetti indesiderati gravi che hanno interessato almeno 20 pazienti trattati con uno dei trattamenti dello studio. Alcuni pazienti hanno manifestato più di un effetto indesiderato e pertanto sono inclusi in più righe della tabella.

Effetti indesiderati gravi segnalati nello studio	Pazienti trattati con T-DM1 (912 pazienti in totale)	Pazienti trattati con trastuzumab + taxano (926 pazienti in totale)
Bassi livelli di globuli bianchi accompagnati da febbre	3% (31 pazienti su 912 in questo gruppo di trattamento)	6% (51 pazienti su 926 in questo gruppo di trattamento)
Febbre	2% (19 su 912)	1% (13 su 926)
Polmonite	1% (12 su 912)	1% (12 su 926)
Bassi livelli di globuli bianchi	1% (10 su 912)	2% (16 su 926)
Diarrea	1% (8 su 912)	2% (20 su 926)

Alcuni partecipanti dello studio sono deceduti a causa di effetti indesiderati. Secondo i medici dello studio, nessuno di questi effetti era correlato ai trattamenti dello studio. Gli effetti indesiderati fatali si sono manifestati in:

- 5 pazienti su 912 (meno dell'1%) nel gruppo T-DM1;
- 2 pazienti su 926 (meno dell'1%) nel gruppo trastuzumab + taxano;
- dei 7 pazienti deceduti, 3 sono morti per polmonite, 2 per altri tumori, 1 per depressione grave che ha portato al suicidio e 1 per acidosi metabolica, una condizione caratterizzata da un accumulo eccessivo di acido nell'organismo.

Durante lo studio, alcuni pazienti hanno deciso di interrompere il trattamento a causa di effetti indesiderati:

- nel gruppo T-DM1, circa 1 paziente su 4 (27%) ha interrotto il trattamento con T-DM1;
- nel gruppo trastuzumab + taxano, circa 1 paziente su 20 (4%) ha interrotto il trattamento con trastuzumab;
- nel gruppo trastuzumab + taxano, circa 1 paziente su 14 (7%) ha interrotto il trattamento con il taxano.

Effetti indesiderati più comuni

Durante lo studio, circa 99 pazienti su 100 (99%) in ogni gruppo di trattamento hanno manifestato un effetto indesiderato non considerato grave.

Nella seguente tabella vengono riportati gli effetti indesiderati più comuni. Questi effetti indesiderati hanno interessato almeno 1 paziente su 10 in ogni gruppo di trattamento. Per essere incluso nell'elenco, l'effetto indesiderato doveva anche manifestarsi più spesso in un gruppo di trattamento che nell'altro: era necessaria una differenza minima di 50 o più pazienti tra i gruppi. Alcuni pazienti hanno manifestato più di un effetto indesiderato e pertanto sono inclusi in più righe della tabella.

Effetti indesiderati più comuni segnalati nello studio	Pazienti trattati con T-DM1 (912 pazienti in totale)	Pazienti trattati con trastuzumab + taxano (926 pazienti in totale)
Diarrea	44% (405 pazienti su 912 in questo gruppo di trattamento)	65% (605 pazienti su 926 in questo gruppo di trattamento)
Perdita di sangue dal naso	37% (333 su 912)	20% (182 su 926)
Danno al fegato, al cuore o ai reni – evidenziato da livelli più elevati di una sostanza chiamata “aspartato aminotransferasi” o “AST” nel sangue	35% (317 su 912)	11% (98 su 926)
Danno al fegato – evidenziato da livelli più elevati di una sostanza chiamata “alanina aminotransferasi” o “ALT” nel sangue	33% (300 su 912)	12% (108 su 926)
Febbre	25% (227 su 912)	19% (175 su 926)
Bassi livelli di frammenti di cellule ematiche che contribuiscono alla coagulazione del sangue, chiamati “piastrine”*	18% (162 su 912)	3% (25 su 926)
Dolore muscolare	17% (153 su 912)	23% (215 su 926)
Bassi livelli di frammenti di cellule ematiche che contribuiscono alla coagulazione del sangue, chiamati “piastrine”*	16% (143 su 912)	2% (15 su 926)
Vampate di calore	11% (100 su 912)	18% (167 su 926)
Gonfiore	8% (74 su 912)	17% (156 su 926)

*Questo effetto indesiderato compare due volte in quanto nel sistema di registrazione esistono due nomi diversi per questo effetto e i medici possono indicarne solo uno o entrambi.

Altri effetti indesiderati

Per informazioni su altri effetti indesiderati (non riportati nei precedenti paragrafi), consultate i siti web indicati alla fine del riassunto (vedere paragrafo 8).

6. In che modo lo studio ha contribuito alla ricerca?

Le informazioni presentate in questo documento sono tratte da un unico studio condotto su 1846 pazienti con un tipo di tumore della mammella chiamato “tumore mammario HER2-positivo ad alto rischio”. Questi risultati hanno aiutato i ricercatori a conoscere meglio il tumore mammario e T-DM1.

Il numero di pazienti trattati con T-DM1 che hanno manifestato una ricomparsa del tumore entro 3 anni è più o meno equivalente a quello osservato nei pazienti trattati con trastuzumab + taxano.

Il numero di pazienti trattati con T-DM1 che hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati è risultato superiore a quello osservato nei pazienti trattati con trastuzumab + taxano:

- perdite di sangue dal naso;
- danno al fegato, al cuore o ai reni – evidenziato da livelli più elevati di una sostanza chiamata “aspartato aminotransferasi” o “AST” nel sangue;
- danno al fegato – evidenziato da livelli più elevati di una sostanza chiamata “alanina aminotransferasi” o “ALT” nel sangue;
- bassi livelli di frammenti di cellule ematiche che contribuiscono alla coagulazione del sangue, chiamati “piastrine”;
- febbre.

Il numero di pazienti trattati con trastuzumab + taxano che hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati è risultato superiore a quello osservato nei pazienti trattati con T-DM1:

- diarrea;
- dolore muscolare;
- vampate di calore;
- gonfiore.

Nessuno studio è in grado da solo di fornire informazioni su tutti i rischi e i benefici di un determinato farmaco. Per ottenere tutte le informazioni necessarie servono molte persone partecipanti ad altrettanti studi. I risultati di questa sperimentazione potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti con lo stesso medicinale.

- **Pertanto, eventuali decisioni non devono basarsi unicamente sul presente riassunto; rivolgetevi sempre al medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al vostro trattamento.**

7. Sono previsti altri studi?

Poiché il trattamento con T-DM1 + pertuzumab non è stato più efficace del trattamento con trastuzumab + taxano + pertuzumab, non sono previsti studi futuri su T-DM1 + pertuzumab.

8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Per maggiori informazioni sullo studio, consultate i siti web indicati di seguito:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01966471>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004902-82/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/bc/a-study-of-trastuzumab-emtansine--kadcyla--plus-pertuzu-91245.html>

I risultati principali dello studio sono stati presentati al convegno scientifico dell'American Society of Clinical Oncology a maggio 2020. Il titolo della presentazione è: "Primary Analysis of KAITLIN: A Phase 3 Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) + Pertuzumab Versus Trastuzumab + Pertuzumab + Taxane, after Anthracyclines as Adjuvant Therapy for High-Risk HER2-Positive Early Breast Cancer". Gli autori della presentazione sono: N. Harbeck, S-A. Im, C. Barrios, H. Bonnefoi, J. Gralow *et al.*

Chi posso contattare in caso di domande sullo studio?

In caso di altre domande dopo la lettura del riassunto:

- visitate la piattaforma ForPatients e compilate il modulo di contatto – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/bc/a-study-of-trastuzumab-emtansine--kadcyla--plus-pertuzu-91245.html>
- <https://peripazienti.roche.it/>
- contattate un rappresentante della sede locale di Roche.

Se avete partecipato allo studio e avete delle domande sui risultati:

- rivolgetevi al medico o al personale dello studio presso l'ospedale o la clinica in cui è stata condotta la sperimentazione.

In caso di domande sul vostro trattamento:

- rivolgetevi al vostro medico curante.

Chi ha organizzato e finanziato lo studio?

Lo studio è stato organizzato e finanziato da F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede a Basilea, in Svizzera.

Titolo completo dello studio e altre informazioni identificative

Il titolo completo dello studio è: "Trastuzumab emtansine + pertuzumab rispetto a trastuzumab + taxano + pertuzumab dopo un'antraciclina come terapia adiuvante per il tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo ad alto rischio: uno studio randomizzato di fase III (KAITLIN)".

Lo studio è noto come "KAITLIN".

- Il numero di protocollo dello studio è: BO28407.
- Il codice identificativo ClinicalTrials.gov dello studio è: NCT01966471.
- Il numero EudraCT dello studio è: 2012-004902-82.