



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: KADCYLA, NUEVO  
MEDICAMENTO PARA EL CANCER DE  
MAMA HER2+**

**Autor:** Díaz Jiménez, David

**D.N.I.:** 05330208-G

**Tutor:** Dra. Mercedes Méndez Marco

**Convocatoria:** Febrero 2016

## RESUMEN

T-DM1 ó Trastuzumab-Emtansina (Kadcyla®) es un nuevo fármaco antineoplásico, innovador, único y selectivo utilizado en pacientes con cáncer de mama HER2+ avanzado tratadas previamente con trastuzumab y un taxano. (6)

T-DM1 es un conjugado anticuerpo fármaco compuesto por el anticuerpo anti-HER2 trastuzumab (Herceptin®) y por el agente citotóxicos microtúbulos, DM1, unidos mediante un enlace estable. Este fármaco actúa de forma selectiva sobre las células tumorales HER2+ , ejerciendo por un lado los mecanismos de acción propios del trastuzumab y por el otro lado el potente efecto citotóxico propio del DM1. La principal ventaja de este complejo fármaco-anticuerpo conjugado es que tiene una liberación selectiva, por lo que sus efectos secundarios son mínimos respecto a otros agentes neoplásicos utilizados para la misma patología. (4,5)

Se realizó un estudio de registro ( estudio EMILIA ), en el cual se comparaba el tratamiento objeto del estudio respecto al tratamiento con lapatinib mas capecitabina, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado irresecable o metastásico HER2+ que habían sido tratados previamente con trastuzumab y un taxano. Las pacientes debían haber progresado en la enfermedad durante o después del tratamiento más reciente hasta los 6 meses siguientes a la finalización de la adyuvancia. Las conclusiones a las que se llegaron con el tratamiento del T-DM1 fueron: (4,5)

- Aumento de la supervivencia libre de progresión: 9.6 meses con T-DM1 respecto a los 6.4 meses con lapatinib mas capecitabina.
- Aumento de supervivencia global: 30.9 meses con T-DM1 frente a 25.1 meses con lapatinib mas capecitabina.
- Perfil de efectos secundarios mejor tolerado y retraso significativo en el tiempo hasta la progresión de los síntomas (7.1 meses para T-DM1 vs 4.6 meses para la lapatinib mas capecitabina)

Estos datos demuestran que TDM-1 produce una mejoría en la supervivencia en pacientes previamente tratadas con trastuzumab y un taxano. Por todo ello, se recomienda su uso en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ que haya progresado a trastuzumab y un taxano, tanto en una segunda línea como en las recidivas precoces, ocurridas durante o tras la finalización de la adyuvancia (menos o igual a seis meses).

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cáncer de mama es el tumor que con mayor frecuencia se diagnostica en la mujer. En España supone algo más de 25.000 casos nuevos todos los años. En un periodo de cinco años será la enfermedad tumoral de mayor prevalencia en nuestro país. En la mayoría de los casos el diagnóstico de la enfermedad se hace cuando ésta está localizada y es posible un tratamiento curativo. No obstante y a pesar de los avances realizados en los últimos años, unas 6.000 mujeres mueren en España anualmente debido a la progresión metastásica de la enfermedad. Gracias al desarrollo terapéutico en los últimos años, en torno a un 20-30% de las mujeres con tumores en estadios avanzados tiene una supervivencia superior a los cinco años.(5)

Aproximadamente entre un 15 y un 20% de los tumores sobreexpresan el gen HER-2, aspecto que confiere al tumor una peor evolución ya que no existía una terapia específica dirigida anti-HER2. Esta clase de tumor está caracterizado por una sobreexpresión y/o una amplificación del oncogén HER-2. Antes del desarrollo de terapias específicas anti-HER2, el pronóstico en los pacientes con HER-2+ era significativamente peor que el resto. Con el desarrollo de Trastuzumab, el mal pronóstico del cáncer de mama HER-2+ en comparación con el HER-2- se contrarrestó. En el año 2014 se ha aprobado un segundo anticuerpo anti-HER2 denominado Pertuzumab ( Perteja® ), que prolonga la supervivencia global en el tratamiento de primera línea de cáncer de mama avanzado HER-2+. (5)

En cuanto al tratamiento de segunda línea del cáncer de mama avanzado HER-2+, el único tratamiento aprobado hasta la fecha era la combinación de quimioterapia con capecitabina mas el inhibidor de la tirosina cinasa de HER-2/ EGFR lapatinib (Tyverb®), que fue superior al tratamiento con capecitabina sola en términos de supervivencia libre de progresión pero sin observarse diferencias en supervivencia global.

Los medicamentos aprobados para esta clase de tumor son los siguientes : (4,8,9)

- Trastuzumab : anticuerpo monoclonal IgG anti-HER2 está demostrado su actividad antitumoral solo y asociado a tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia, en el tratamiento de cáncer de mama tanto en estadios precoces como cuando la enfermedad está avanzada. Su administración puede ser subcutánea o intravenosa, pero se prefiere la primera, por su rápida administración ocasionando menos molestias al paciente y presentando los mismos efectos adversos. (8)
- Lapatinib : fármaco inhibidor de la actividad tirosina cinasa presente en el dominio citoplasmático de HER-1/ HER-2. Esta indicado en terapia de combinación en el tratamiento de la enfermedad metastásica tras haber recibido previamente tratamiento con Trastuzumab.
- Pertuzumab : anticuerpo monoclonal IgG anti-HER2 que actúa fundamentalmente evitando la formación de heterodímeros dependientes del ligando HER-2/ HER-1, HER-3 y HER-4. Está indicado en combinación con Trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea de la enfermedad diseminada.
- Por último, en aquellos casos de enfermedad avanzada previamente tratada con terapia anti-HER2 y receptores hormonales negativos, una opción terapéutica aprobada es la combinación de Lapanitib y Trastuzumab.

El tratamiento del cáncer de mama HER-2+ en estadio precoz se realiza con la combinación de quimioterapia y Trastuzumab, administrándose este último durante un año. En el caso de la enfermedad metastásica o irreseccable HER-2+ en la primera línea de tratamiento suele emplearse la combinación de quimioterapia con Trastuzumab ( con la adición de Pertuzumab desde su reciente aprobación). En casos seleccionados puede plantearse la combinación de hormonoterapia con una terapia anti-HER2. En la segunda línea de tratamiento, pueden plantearse diversas combinaciones de quimioterapia y terapias anti-HER2.

## OBJETIVOS

Trastuzumab-Emtansina ( Kadcyla® ) es un agente único que está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con cáncer de mama HER-2+ localmente avanzado irreseccable o metastásico, que han recibido previamente Trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. (5)

Los pacientes deben reunir los siguientes requisitos : (4)

- Haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica.
- Haber mantenido recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.

El principal objetivo que se ha querido buscar y se ha conseguido con el T-DM1 es aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con una menor toxicidad que Lapatinib más la Capecitabina ( fármacos que se utilizan en segunda línea) en pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2+ previamente tratados con Trastuzumab y un taxano.

El nivel de evidencia se sustenta en los resultados de un ensayo randomizado fase III, y en varios estudios fase II ( de los que trataremos posteriormente ) que avalan adicionalmente la actividad y seguridad del fármaco. Estos resultados son un gran avance terapéutico, fruto de una innovación que cristaliza en el primer conjugado fármaco-anticuerpo diseñado para el tratamiento del cáncer de mama HER-2+.

## METODOLOGÍA

### Estructura química : (4,5)

T-DM1, Trastuzumab-Emtansina (Kadcyla® ) ,es un conjugado anticuerpo-fármaco, compuesto por el anticuerpo anti-HER2, Herceptin® ( Trastuzumab ) y el agente citotóxico antimicrotúbulos DM1, unidos mediante un enlace estable.

Es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero ( ovario de hámster chino ) cultivadas en suspensión, unido covalentemente a DM1, un inhibidor microtubular ( derivado de la maitansina ), a través del enlace tioéter estable MCC ( 4-[N- maleimidometil] ciclohexano- 1- carboxilato ).

### Farmacología : (1,2,4,5)

En cuanto al mecanismo de acción T-DM1 es el primer conjugado anticuerpo-fármaco desarrollado para el cáncer de mama HER-2+. Consiste en una nueva clase de medicamento que se une de forma selectiva a las células neoplásicas HER-2+ por la acción de Trastuzumab, llevando por consiguiente el agente quimioterápico ( DM1 ) directamente al interior de dichas células neoplásicas.

Los conjugados anticuerpo-fármaco son fármacos biológicos que contienen un anticuerpo monoclonal unido mediante un enlace covalente a un fármaco citotóxico por medio de un acoplador sintético. Estos agentes se han creado con la finalidad de aunar la potencia farmacológica de los citotóxicos con la de un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente contra un antígeno tumoral. Este anticuerpo está diseñado de tal forma que una vez que llega a su célula diana libera el citotóxico en el interior de la misma. HER2 es un antígeno ideal dado la cantidad de HER2 de las células que sobre-

expresan este receptor es unas 100 veces superior que la cantidad de receptor de las células que no lo sobreexpresan, lo que causa un alto índice terapéutico.

La conjugación de DM1 a Trastuzumab confiere selectividad al agente citotóxico por las células de tumores que sobreexpresan HER-2, lo que potencia el transporte intracelular de DM1 directamente hacia el interior de las células malignas. La unión a HER-2 causa la internalización de Trastuzumab emtansina mediada por el receptor y la consiguiente degradación en lisosomas, lo que da lugar a la liberación de catabolitos citotóxicos que contienen DM1 ( principalmente lisina- MCC- DM1 ).

Este fármaco combina los mecanismos de acción de Trastuzumab y DM1 :

- Trastuzumab-emtansina, igual que Trastuzumab, se une al subdominio IV del dominio extracelular (ECD) de HER-2, así como a los receptores Fcγ y al complemento C1q. Además inhibe la liberación del ECD de HER-2, así como la señalización a través de la vía fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3-K) e interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) en células de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER-2.
- DM1, el componente citotóxico, se une a la tubulina. Al inhibir la polimerización de tubulina, tanto DM1 como Trastuzumab-emtansina, producen la detención del ciclo celular en la fase G2/M, lo que finalmente provoca la muerte celular por apoptosis. Los resultados de los ensayos de citotoxicidad in vitro muestran que DM1 es entre el 20 y 200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides de la vinca.
- El enlazador MCC está destinado a limitar la liberación sistémica y potenciar el transporte de DM1 hacia dianas específicas, lo que se demostró por la detección de niveles muy bajos de DM1 libre en el plasma.

El mecanismo de acción dual de T-DM1 es novedoso y único, diferenciándose del mecanismo de acción de los otros agentes anti-HER2 disponibles ( incluyendo Trastuzumab ) para el tratamiento de cáncer de mama HER-2+.

Posología y formas de administración : (2,4,5,6) Kadcyła® debe ser prescrito únicamente por un médico y administrado bajo la supervisión de un personal sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Los pacientes tratados con este medicamento deben tener tumores HER-2+ que se definen por una puntuación 3+ mediante inmunohistoquímica (IHC) o un cociente  $\geq 2.0$  mediante hibridación in situ (ISH), determinado por medio de un dispositivo médico para diagnóstico in vitro (IVD) con el marcado CE. Si no se dispone de un dispositivo IVD con el marcado CE, el estado de HER-2 se debe evaluar utilizando una técnica alternativa validada.

La dosis de Trastuzumab-emtansina recomendada es de 3.6 mg/ Kg de peso corporal, administrada en perfusión intravenosa cada tres semanas en ciclos de 21 días. Los pacientes tienen que ser tratados hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis inicial se debe administrar en perfusión intravenosa de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y al menos hasta 90 minutos después de la primera perfusión por si se produjera fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la perfusión. Se debe de controlar estrechamente el lugar de la perfusión por si se produjera una posible infiltración subcutánea durante la administración.

Si la perfusión anterior fue bien tolerada, las dosis siguientes de Trastuzumab emtansina se pueden administrar en perfusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser sometidos a observación durante la perfusión y al menos hasta 30 minutos después de la perfusión.

Si se observan síntomas relacionados con la perfusión, se debe reducir la velocidad de perfusión o se interrumpirá la administración de Trastuzumab-emtansina. Trastuzumab emtansina se debe interrumpir en caso de que se produzcan reacciones a la perfusión que pongan en peligro la vida del paciente.

Debe haber medicamentos disponibles para tratar las reacciones alérgicas/anafilácticas a la perfusión, así como un equipo de urgencia que pueda ser utilizado inmediatamente.

### Farmacocinética : (4,5)

- Absorción : T-DM1 se administra en perfusión intravenosa. No se han realizado estudios en otras vías de administración. T-DM1 administrado a 3.6 mg/Kg IV cada tres semanas muestra una concentración sérica máxima (  $C_{max}$  ) de 83.4  $\mu\text{g/mL}$ .
- Distribución : El volumen de distribución central de T-DM1 fue similar al volumen plasmático (3.13 L). Los valores de aclaramiento medio oscilaron entre 7 y 13 mL / día / Kg, y la vida media terminal fue aproximadamente de 4 días. El volumen medio de distribución en la fase de meseta ( *steady state*;  $V_{ss}$  ) de T-DM1 administrado a 3.6 mg/ Kg cada tres semanas osciló entre 28.4 mL/ Kg y 58.4 mL/ Kg en el primer ciclo, y entre 33.3 mL/ Kg y 43.6 mL / Kg en la fase de meseta.
- Metabolismo : Se predice que T-DM1 sufra desconjugación y catabolismo mediante proteólisis en los lisosomas celulares. Estudios de metabolismo in vitro con microsomas hepáticos humanos sugieren que DM1 se metaboliza principalmente por CYP3A4 y en menor grado por CYP3A5. DM1 no inhibió enzimas principales de CYP450 in vitro. En plasma humano, se detectan bajos niveles de catabolitos de T-DM1; MCC-DM1, Lys-MCC-DM1, y DM-1. In vitro, DM-1 fue un sustrato de la glucoproteína-P.
- Eliminación : El aclaramiento de T-DM1 fue de 0.68 L/día y la vida media de eliminación fue de unos 4 días. No se observó acumulación de T-DM1 tras la administración intravenosa repetida cada tres semanas.

Los análisis farmacocinéticos de población mostraron que el aclaramiento de creatinina no afecta a la farmacocinética de T-DM1. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no es necesaria ajustar la dosis inicial. Los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (  $CL_{Cr}$  15 a 29 mL/min ) son limitados, y por tanto no pueden realizarse recomendaciones sobre su dosificación. Debe monitorizarse con cuidado en esta población.

No se dispone de resultados de estudios en pacientes con insuficiencia hepática, se está realizando un ensayo farmacocinética de T-DM1 en pacientes con fallo hepático leve o moderado.

Reacciones adversas : (2,4,5) La seguridad de Trastuzumab Emstansina se ha realizado sobre 884 pacientes con cáncer de mama HER-2 +. En esta población de pacientes sucedió lo siguiente :

- Las reacciones adversas al medicamento ó RAMs graves más frecuentes fueron pirexia, trombocitopenia, vómitos, dolor abdominal, nauseas, estreñimiento, diarrea, disnea y neumonitis.
- Las RAMs más frecuentes (  $\geq 25\%$  ) con el T-DM1 fueron hemorragia, transaminasas elevadas, fatiga, dolor musculo-esquelético y cefalea. La mayoría fueron catalogadas de grado 1 o de grado 2.
- Las RAMs de grado 3 o 4, de acuerdo con los criterios de terminología común para acontecimientos adversos del National Cancer Institute ( NCI-CTCAE), más frecuentes ( mayores al 2% ) fueron trombocitopenia ,fatiga, transaminasas elevadas, anemia, hipopotasemia, dolor muscular esquelético y neutropenia.

En la tabla 1 se observan las RAMs en estos 884 pacientes tratados con T-DM1. Las RAMs se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órgano y sistema (SOC) del MedDRA y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes (  $\geq 1/10$  ) , frecuentes (  $\geq 1/100$  a  $\leq 1/10$  ), poco frecuentes (  $\geq 1/1000$  a  $\leq 1/100$  ), raras (  $\geq 1/10000$  a  $\leq 1/1000$  ), muy raras (  $\leq 1/10000$  ) y frecuencia no conocida ( no puede estimarse a partir de los datos disponibles ). Dentro de cada grupo de frecuencia y SOC, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las RAMs se notificaron utilizando los criterios NCI-CTCAE para la evaluación de la toxicidad.

**Tabla 1 : Tabla de RAM notificadas en pacientes tratados con Trastuzumab Emtansina**

Clasificación por órgano y sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto urinario		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, y anemia	Neutropenia y leucopenia	
Trastorno del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento	

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipopotasemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, cefalea, mareo	Disgeusia y alteración de la memoria	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos cardiacos		Disfunción ventricular	
Trastornos vasculares	Hemorragia	Hipertensión	
Trastornos respiratorios	Epistaxis, tos y disnea		Neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, diarrea, vómitos nauseas, estreñimiento.	Dispepsia y sangrado gingival	
Trastornos hepatobiliales			Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática
Trastornos hepatobiliales			Hepatotoxicidad, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rush	Prurito, alopecia, urticaria	
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesqueletico, artralgia, mialgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia, astenia, escalofríos	Edema periférico	Extravasación de la zona de inyección
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas	Concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina en sangre	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacciones relacionadas con la perfusión	

### Seguridad : (4,5)

- Toxicología y/o farmacología en animales : La administración de Trastuzumab Emtansina fue bien tolerada en ratas y monos a dosis de hasta 20 y 10 mg/ Kg respectivamente, que corresponden a 2040  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  de DM1 en ambas especies, que es aproximadamente equivalente a la dosis clínica de T-DM1 en pacientes. A excepción de la neuropatía axonal periférica irreversible ( observada solo en monos tratados con dosis  $\geq$  a 10 mg/Kg ) y la toxicidad sobre los órganos reproductores ( observada únicamente en ratas que recibieron dosis de 60 mg/ Kg ), las toxicidades dependientes de la dosis identificadas en los estudios de toxicidad GLP fueron parcial o totalmente reversible en ambos modelos animales. Las toxicidades principales incluyeron hepatotoxicidad ( elevación de las enzimas hepáticas ) con dosis de  $\geq$  20 mg/Kg y  $\geq$  10 mg/Kg, mielotoxicidad (disminución de los recuentos de plaquetas y leucocitos ) respecto a toxicidad hematológica con dosis de  $\geq$  20 mg/Kg y  $\geq$  10 mg/Kg, y toxicidad en órganos linfoides con dosis de  $\geq$  20 mg/Kg y  $\geq$  3 mg/Kg, en ratas y monos, respectivamente.
- Mutagenicidad : DM1 fue aneugénico o clastogénico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata in vitro utilizando una dosis única, a exposiciones que fueron comparables a las concentraciones máximas medias de DM1 determinadas en humanos tratadas con T-DM1. DM1 no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana inversa in vitro.
- Deterioro de la fertilidad y la teratogenicidad : No se han llevado a cabo estudios específicos sobre la fertilidad con Trastuzumab Emtansina. Sin embargo, basándose en los resultados obtenidos en los estudios generales de toxicidad en animales, es previsible que Trastuzumab Emtansina tenga efectos adversos sobre la fertilidad.

No se han llevado a cabo estudios específicos sobre el desarrollo embrionfetal en animales con Trastuzumab Emtansina. Se ha identificado toxicidad sobre el desarrollo con Trastuzumab en el entorno clínico, aunque no se preveía en el programa de estudios preclínicos. Además, en estudios preclínicos se ha observado toxicidad sobre el desarrollo con Maytansina, lo cual sugiere que DM1, el componente maytansinoide citotóxico de Trastuzumab Emtansina que inhibe al microtúbulo, será igualmente teratogénico y potencialmente embriotóxico.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias reguladoras :

-Ensayo fase III de registro ( ensayo EMILIA ) : (2,4,5,7)

Es un ensayo clínico de fase III aleatorizado, abierto e internacional que evaluó la eficacia y la seguridad de T-DM1 en comparación con la combinación de Lapatinib mas Capecitabina, en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado irresecable HER-2+ que habían sido tratadas previamente con Trastuzumab y un taxano. Fueron aleatorizadas en una relación 1:1 siendo tratadas con Capecitabina en la rama control o T-DM1 en la rama experimental.

Las pacientes del estudio fueron estratificadas según la región geográfica, el numero de tratamientos previos para la enfermedad avanzada y la afección visceral. Los objetivos primarios del estudio fueron : supervivencia libre de progresión o SLP (es el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión o la muerte por cualquier causa); Supervivencia global o SG ( es el tiempo desde la aleatorizacion hasta la muerte por cualquier causa); La seguridad ( fue monitorizada por un comité de monitorización independiente y un comité de revisión cardiaca.

Los objetivos secundarios fueron la SLP determinadas por los propios investigadores, la tasa de respuesta global ( TRG ), la duración de respuesta y el tiempo hasta la progresión de los síntomas.

Los pacientes elegibles deben de tener un buen estado general y funcional, una progresión documentada de su cáncer de mama HER-2 + durante o después del tratamiento más reciente para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o bien, durante el tratamiento adyuvante para la enfermedad localizada o en los seis primeros meses desde la finalización del mismo, y haber sido tratadas previamente con Trastuzumab y un taxano.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de neuropatía periférica de grado tres o mayor, la presencia de metástasis sintomática en el sistema nervioso central o que estas hubiesen sido tratadas en los dos meses previos a la aleatorizacion. También era criterio de exclusión la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva ( ICC ) sintomática, de arritmias cardiacas graves, de infarto agudo de miocardio ( IAM ) o de angina inestable en los seis meses previos a la aleatorizacion.

En la rama control los pacientes recibían una dosis de 1250 mg/día por vía oral de Lapatinib y una dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup>/12horas por vía oral durante los días 1 a 14 de cada 21 días de Capecitabina. Por otro lado los pacientes de la rama experimental fueron tratados con T-DM1 a la dosis de 3.6 mg/Kg intravenoso cada 21 días, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

-Otros ensayos que apoyan la indicación y seguridad de T-DM1 : (4,5)

Existen dos ensayos de T-DM1 en monoterapia con el mismo esquema que en ensayo pivotal EMILIA, que constatan la actividad de T-DM1 con cáncer de mama metastásico HER-2+ tratados previamente con otros regímenes anti-HER2 y quimioterapia. El ensayo clínico de fase II de una sola rama, TDM4258g, evaluó la eficacia y la seguridad de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2+ que hubieran progresado previamente a terapias anti-HER-2 y quimioterapias.

Un segundo ensayo clínico de fase II de una sola rama, TDM4374g, evaluó la eficacia y la seguridad de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2+ que hubieran recibido previamente Trastuzumab, Lapatinib, un taxano, una antraciclina y capecitabina.

Existe además un amplio programa de desarrollo en distintas fases de la enfermedad metastásica y también del cáncer de mama precoz HER-2+.

-Informe de las agencias reguladoras :

Tanto la FDA como la EMA han aprobado el uso de la T-DM1.

#### Resultados de los ensayos clínicos :

-Resultados del ensayo de fase III de registro ( Ensayo EMILIA ) :

En el estudio EMILIA se incluyeron a un total de 991 pacientes de Febrero del 2009 a Octubre del 2011 ; 496 pacientes fueron asignadas a recibir Lapatinib mas Capecitabina ( rama de control ), y 495 a recibir T-DM1 ( rama experimental ).

Las características demográficas de los pacientes y de la enfermedad tumoral en el momento basal fueron similares en las dos ramas. La mediana de edad en ambas ramas del estudio fue de 53 años, y las dos terceras partes de las pacientes en ambas ramas

tenían afectación visceral. El 84% de las pacientes en ambas ramas habían recibido Trastuzumab para la enfermedad metastásica y/o localizada, y el 16% restante solamente para la enfermedad localizada. Los tumores expresaban receptores hormonales en el 53% y el 57% de las pacientes en la rama control y experimental respectivamente. La fecha del primer punto de corte para el análisis primario del SLP fue el 14 de Enero del 2012, con una mediana de seguimiento aproximadamente de 13 meses, y la fecha del punto de corte para el segundo análisis interino de la SG fue el 31 de julio de 2012, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 19 meses.

- Supervivencia Libre de Progresión ( Objetivo primario del estudio) : El estudio EMILIA alcanzó uno de sus objetivos primarios en el primer análisis. En el momento del análisis primario de la SLP, se habían producido 569 eventos ( 304 debidos a Lapatinib mas Capecitabina y 265 a T-DM1 ). (2,4)  
T-DM1 mejoró significativamente la SLP, se constató una reducción significativa del riesgo relativo de progresión o muerte del 35% a favor del tratamiento con T-DM1, con un incremento significativo y clínicamente relevante de 3,2 meses en la mediana de SLP ( pasando de 6,4 meses en la rama control a 9,6 meses en la rama experimental ). (2,4)
- Supervivencia Global ( Co-objetivo primario del estudio ): En el segundo análisis interino de la SG con 331 muertes ( 149 debidas al T-DM1 y 182 en la rama control), T-DM1 mejoró significativamente la mediana de SG y cruzó el límite de parada de O'Brien-Fleming predefinido en el protocolo. Se observó una reducción significativa del riesgo relativo de muerte del 32%, con un incremento significativo y clínicamente relevante de 5,8 meses en la mediana de SG (de 25,1 meses en la rama control a 30,9 meses en la rama experimental ) (2,4)
- Objetivos secundarios pre-especificados de la eficacia : La evaluación de la SLP por los propios investigadores del estudio reveló resultados similares a la evaluación independiente. Se constató una reducción significativa del riesgo relativo de progresión o muerte del 34 % y con un incremento de 3,6 meses en la mediana de SLP, pasando de 5,8 meses en la rama control a 9,4 meses en la rama experimental. La tasa de respuesta global ( TRG ) fue 43,6 % para la rama de T-DM1 respecto a 30,8 % de la rama control, y la mediana de duración de respuesta fue de 12,6 meses para la rama de T-DM1 respecto a 6,5 meses en la rama de Lapatinib mas Capecitabina. (2,4)

- Calidad de vida : El tiempo hasta la progresión de los síntomas fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer descenso de al menos 5 puntos con respecto a la puntuación inicial en la escala FACT-B/TOI, en los pacientes que tenía una puntuación basal y al menos una puntuación posterior. También se llevaron a cabo otros análisis exploratorios de la calidad de vida : cambios medios en la subescala del bienestar físico del FACT-B entre las dos ramas del tratamiento con respecto al momento basal y la proporción de pacientes con síntomas de diarrea evaluado mediante la escala de evaluación de diarreas ( DAS ).

En la rama de T-DM1 la mediana del tiempo hasta la progresión de los síntomas fue de 7,1 meses en comparación con los 4,6 meses de la rama control.

En la subescala FACT-B/PWB ( bienestar físico ), hubo una mejoría clínicamente relevante en el ítem “ preocupados por los efectos secundarios “ en las pacientes de la rama de T-DM1 hasta la semana 24, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con la rama de Capecitabina mas Lapatinib. El número de pacientes afectados por diarrea fue mayor en la rama control. (2,4)

-Resultados de eficacia de ensayo en fase II en población pre-tratada :

Se presentan resultados de eficacia de dos ensayos fase II llevados a cabo en poblaciones muy extensamente pre-tratadas en comparación con la población del ensayo pivotal EMILIA.

El ensayo clínico de fase II de una sola rama, TDM4258g, que evaluó la eficacia de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2+ que hubiera progresado previamente a terapias anti- HER2 y quimioterapia demostró los siguientes datos :

- La tasa de respuestas objetivas fue del 25,9 % según la evaluación de los revisores independientes en el conjunto global de las pacientes del estudio, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 4,6 meses.
- La tasa de respuestas objetivas fue del 37,5 % según la evaluación llevada a cabo por los propios investigadores.

- El subgrupo de pacientes que habían abandonado el tratamiento previo con Trastuzumab con quimioterapia por progresión de la enfermedad, la tasa de respuesta subjetiva fue del 28 %.
- En el subgrupo de pacientes tratadas previamente con Lapatinib, la tasa de respuestas objetivas fue del 24,2 % según la revisión independiente.
- La tasa de respuestas objetivas fue mayor en los pacientes con el estado HER-2+ confirmado de forma centralizada en comparación con los pacientes con el estado HER-2- ( 33,8 % vs 4,8 % ), así como la supervivencia libre de progresión ( mediana de 8,2 meses vs 2,6 meses ).

El ensayo clínico de fase II de una sola rama, TDM4374g, que evaluó la eficacia y la seguridad de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2+ que hubieran recibido previamente Trastuzumab, Lapatinib, un taxano, una antraciclina y capecitabina demostró los siguientes datos :

- La tasa de respuestas objetivas fue del 34,1 % según la evaluación de revisores independientes en el conjunto global de las pacientes del estudio, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 6,9 meses.
- La tasa de respuestas objetivas fue del 32,7 % según la evaluación llevada a cabo por los propios investigadores, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,5 meses.
- La tasa de respuestas objetivas fue mayor en las pacientes con el estado HER-2+ confirmado de forma centralizada en comparación con las pacientes con el estado HER-2- ( 41,3 % vs 20 % ), así como la supervivencia libre de progresión ( mediana de 7,3 meses vs 2,8 meses )

#### Discusión : (2,3,4)

Desde el punto de vista clínico los resultados observados en los estudios con Trastuzumab y Emtansina son relevantes ya que se trata de una población con mal pronóstico y prevalente, que precisa de tratamientos activos. Hasta el momento, ninguna de las opciones terapéuticas empleadas en el tratamiento de pacientes pre-tratadas con Trastuzumab había mostrado un impacto en supervivencia global. De hecho, el ensayo pivotal EMILIA, es el primer estudio que muestra un aumento significativo de

supervivencia global frente a una terapia anti-HER2 aprobada ( Lapatinib y Capecitabina ) en pacientes pre-tratadas con Trastuzumab.

Respecto a los análisis por subgrupos, y teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas propias de los mismos, se observó un mayor beneficio en SLP para aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica y en aquellos pacientes con tumores receptor hormonal negativo. Por el contrario, no se observan diferencias estadísticamente significativas para el T-DM1 en aquellos pacientes que tienen enfermedad no medible ( edad  $\geq$  65 años ) y aceptación no visceral. Con respecto a este último subgrupo y estrato de la aleatorización ( pacientes con aceptación no visceral ) un posterior re-análisis en que se analizaron los datos de enfermedad visceral ( si / no ) por un comité independiente con dos nuevas definiciones de afectación visceral, mostró beneficios tanto en SLP como en SG con una de las definiciones. Pese a estos dos nuevos re-análisis y a la teórica ausencia de plausibilidad biológica según el mecanismo de acción del fármaco como causa del resultado en este subgrupo, la interpretación del mismo podría plantear cierto grado de incertidumbre. Aun asumiendo este posible grado de desconocimiento, no resulta posible sacar conclusiones firmes del estudio EMILIA en relación al subgrupo de pacientes con enfermedad no visceral.

En relación a los resultados de SG en los distintos subgrupos deben ser interpretados con mucha cautela debido al bajo número de eventos de cada uno de los subgrupos en el momento del análisis.

Recientemente se han comunicado los resultados de un nuevo estudio ( Estudio TH3RESA ) en el que T-DM1 fue administrado a pacientes previamente tratados con dos o más líneas con terapias anti- HER2. Los datos de este estudio fase III, comparado frente a un tratamiento de elección del investigador, parecen confirmar la actividad de Trastuzumab Emtansina en una población sin muchas opciones terapéuticas eficaces. Los resultados muestran un incremento de alrededor de 3 meses en SLP ( mediana 6,2 meses vs 3,3 meses ) para el grupo de pacientes tratados con Trastuzumab Emtansina frente al grupo de pacientes tratados con el tratamiento de elección del investigador. Los resultados de SG, si bien prometedores, no han conseguido mostrar una diferencia estadística con respecto al grupo control, ya que el análisis intermedio llevado a cabo para supervivencia no alcanzó el límite prefijado de significación, por lo que habrá que esperar a los resultados definitivos de SG. (2,3)

En este estudio, el estrato de aleatorización definido como pacientes sin enfermedad visceral mostró un resultado positivo en términos de SLP.

Los resultados del estudio TH3RESA podrían apuntar que el tratamiento con Trastuzumab Emtansina en pacientes previamente expuestos a Trastuzumab y Lapatinib se convierta también en la terapia de elección en esta población. Este estudio ha sido recientemente aprobado por las agencias reguladoras.

## CONCLUSIÓN (2)

T-DM1 es el nuevo estándar de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2+, previamente tratados con Trastuzumab y un taxano.

Con la autorización de Trastuzumab Emtansina, el arsenal terapéutico dirigido frente a HER-2 ha aumentado. Los pacientes disponen de varios tratamientos dirigidos frente a esta diana molecular.

Trastuzumab Emtansina ha demostrado ser más eficaz y probablemente más tolerable que la combinación de Lapatinib-capecitabina en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER-2+ localmente avanzado irreseccable o metastásico, que han recibido previamente Trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Hasta la fecha no hay evidencia para recomendar T-DM1 en primera línea de cáncer de mama metastásico HER-2+ en pacientes que no hayan recibido terapia previa anti-HER2 y que hayan recaído al tratamiento en adyuvancia en un periodo superior a los seis meses.

Los pacientes previamente tratados con un anti-HER2 para la enfermedad avanzada, deberían recibir tratamiento con T-DM1 en segunda línea. En aquellas pacientes que hubiesen recibido tratamiento previo con Trastuzumab en (neo)adyuvancia podría plantearse la utilización de T-DM1 en primera línea en el caso de progresión tumoral precoz ( que ocurriese durante la adyuvancia o en los primeros seis meses tras la finalización de la misma ).

Por último, ante la ausencia de respuesta o progresión precoz de la enfermedad , se hace necesario la revisión y confirmación de la sobreexpresión de HER-2 antes de continuar con alguna de estas terapias anti-HER2.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dr. José Ángel García Sáenz, Hospital Universitario Clínico San Carlos. El éxito de los tratamientos dirigidos a membrana: Pertuzumab y T-DM1. 5/10/2015 Madrid. X edición Jornadas Hitos Oncológicos : Lo mejor de 2015.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ( AEMPS ) . Informe de posicionamiento terapéutico de Trastuzumab Emtansina (Kadcyla®). 18/09/2014. Ministerio de Sanidad, de Servicios Sociales e Igualdad, departamento de medicamentos de uso humano; 2014.
3. Ian E. Krop et col. Trastuzumab Emtansine versus Treatment of Physician's choice for pre-treated HER-2 positive advanced breast cancer ( TH3RESA ): a randomised, open-label, phase 3 trial. 2014, May 2. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70178-o](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-o)
4. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe SEOM de evaluación de fármaco ( T-DM1 ). 23/03/2014.
5. Agencia Europea de Medicamentos ( EMA ). Ficha técnica del Kadcyla®. 15/10/2013.
6. Enrique Méndez Rabadán. Jefe de servicios comerciales. Carta referencia al inicio de la comercialización Kadcyla®-Trastuzumab Emtansina. Roche Farma S.A., Madrid 17/06/2013.
7. Sunil Verma et col. for the EMILIA Study Group. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. 08/11/2012; Vol.367 no. 19: 1783-1791.
8. Gustavo Ismael et col. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant Trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer ( HannaH study ) : a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. 2012 August 9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70329-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70329-7)
9. José Baselga, M. D. et col. for the CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. 12/01/2012; Vol. 366 No. 2: 109-118.
10. Material informativo autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ( AEMPS ). Kadcyla® ( Trastuzumab Emtansina ). Información importante de seguridad para el profesional sanitario.