

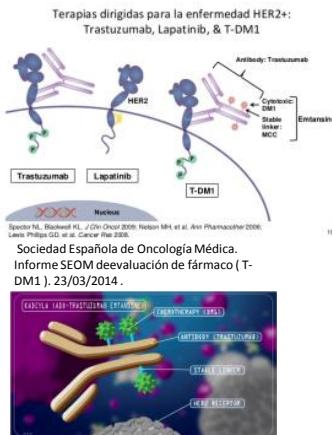


KADCYLA, NUEVO MEDICAMENTO PARA EL CANCER DE MAMA HER2+

REALIZADO POR: DÍAZ JIMÉNEZ, DAVID; NAVARRO MARTÍNEZ DE ABELLANOSA, JAVIER; RODRÍGUEZ DE LA RUA ESTÉVEZ, JUAN

RESUMEN:

- T-DM1 ó Trastuzumab-Emtansina (Kadcyla®) es un nuevo fármaco selectivo utilizado en pacientes con **cáncer de mama HER2+ avanzado** tratadas previamente con trastuzumab y un taxano.
- Es un conjugado **anticuerpo CONJUGADO**: anti-HER2 trastuzumab (Herceptin®) + agente citotóxicos microtúbulos (DM1), unidos mediante un enlace estable.
- **LIBERACION SELECTIVA (efectos secundarios mínimos).**
- **Estudio EMILIA:**
 - Kadcyla® vs lapatinib mas capecitabina
 - cáncer de mama localmente avanzado irresecable o metastásico HER2+ tratados previamente con **trastuzumab y un taxano**
- **CONCLUSIONES:**
 - AUMENTO SLP: 9.6 vs 6.4
 - AUMENTO SG: 30.9 vs 25.1
 - MENOR EFECTOS SECUNDARIOS



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

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

- Tumor mas frecuente en mujeres en España.
- 6.000 mujeres mueren en España por progresión metastásica de la enfermedad.
- **15-20%** sobreexpresan el oncogen HER2: hace unos años peor evolucion porque no existia un tratamiento posible.
- Con el desarrollo de **Trastuzumab** (primer anticuerpo) el mal pronostico del cancer de mama HER2+ se contrarestro.
- Segundo anticuerpo: **Pertuzumab (Perjeta®)**. Aumenta la supervivencia global y entra dentro del tratamiento de primera linea
- Tratamiento de segunda linea: **capecitabina** mas el inhibidor de la tirosina cinasa de HER-2/EGFR **lapatinib** (Tyverb®)
- Medicamentos aprobados:
 - **Trastuzumab**: actividad antitumoral solo y asociado a tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia (estadios precoces y avanzados)
 - **Lapatinib**: en terapia de combinación tras haber recibido previamente tratamiento con Trastuzumab.
 - **Pertuzumab**: combinación con Trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea de la enfermedad diseminada.
 - Estadios muy **avanzados**: **trastuzumab mas lapatinib**.

OBJETIVOS

- Requisitos para el tratamiento:
 - Tratamiento previo
 - mantenido recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación
- Aumento SLP Y SG y menor toxicidad que con Lapatinib más la Capecitabina

RESULTADOS

1. ENSAYO EMILIA

- Estudio 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.
- **Objetivos primarios:** SLP, SG y seguridad
- **Objetivos secundarios:** SLP de los investigadores, TRG, duracion de respuesta y tiempo hasta progresion de los sintomas
- **Criterio de exclusion:** 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.
- **RESULTADOS:** 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).

Figura 2. Objetivo primario: Supervivencia libre de progresión evaluado por un comité independiente.

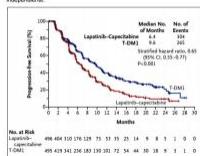


Figura 3. Co-objetivo primario de eficacia: supervivencia global.

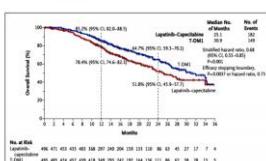
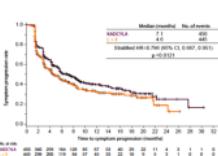


Figura 4. Tiempo hasta la progresión de los síntomas del estudio EMILIA.



Sociedad Española de Oncología Médica. Informe SEOM de evaluación de fármaco (T-DM1). 23/03/2014

2. ESTUDIO TDM4258g

- Estudio de **fase II**
- 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.**

- **SLP:** 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).
- **SG:** 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).
- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:** SLP de los investigadores similares a la del estudio independiente. TRG mayor para T-DM1

METODOLOGIA

1. ESTRUCTURA QUIMICA

Trastuzumab (un anticuerpo monoclonal IgG1) + DM1 (un inhibidor microtubular) unidos por un **enlace tioéter estable MCC**

2. FARMACOLOGIA

- Trastuzumab-emtansina se une al subdominio IV del dominio extracelular 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, lo que produce la detención del ciclo celular en la fase G2/M, que finalmente provoca la muerte celular por apoptosis
- El enlazador MCC esta destinado a limitar la accion sistémica.

3. POSOLOGIA

- 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.
- 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.
- Si la perfusión anterior fue bien tolerada, las dosis siguientes de Trastuzumab emtansina se pueden administrar en perfusión de 30 minutos.
- Si se observan síntomas relacionados con la perfusión, se debe reducir la velocidad de perfusión o se interrumpirá la administración.

4. FARMACOCINETICA

- **ABSORCION:** perfusion intravenosa.
- **DISTRIBUCION:** Vd similar Vp
- **METABOLISMO:** Desconjugacion y catabolismo
- **ELIMINACION:** Renal

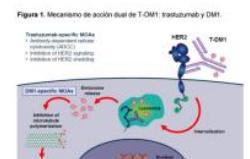
5. REACCIONES ADVERSA

Enormemente variadas.

- **RESULTADOS:** 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).

3. ESTUDIO TDM 4374g

- Estudio de **fase II**
- **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.**
- **RESULTADOS:** La tasa de respuestas objetivas fue mayor en las pacientes con el estado HER-2+ confirmado en comparación con las pacientes con el estado HER-2- (41,3% vs 20%), así como la supervivencia libre de progresión



Sociedad Española de Oncología Médica.

Informe SEOM de evaluación de fármaco (T-DM1). 23/03/2014.

DISCUSION:

- 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.
- Mayor beneficio en SLP para aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico.
- No se observan diferencias estadísticamente significativas para el T-DM1 en aquellos pacientes que tienen enfermedad no medible (edad ≥ 65 años) y aceptación no visceral.
- 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
- ESTUDIO TH3RESA:
 - T-DM1 fue administrado a pacientes previamente tratados con dos o más líneas con terapias anti-HER2.
 - 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.
 - Muestran aumento de la SG y SLP

CONCLUSIONES:

- el nuevo estándar de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2+, previamente tratados con Trastuzumab y un taxano.
- ha demostrado ser más eficaz y probablemente más tolerable que la combinación de Lapatinib-capecitabina
- Tratamiento de segunda línea.

BIBLIOGRAFIA:

- 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.
- 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.
- Ian E. Krop et col. Trastuzumab Emtansine versus Treatment of Physician's choice for pretreated 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\(14\)70178-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-9)
- Sociedad Española de Oncología Médica. Informe SEOM de evaluación de fármaco (T-DM1). 23/03/2014.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ficha técnica del Kadcyla®. 15/10/2013.