

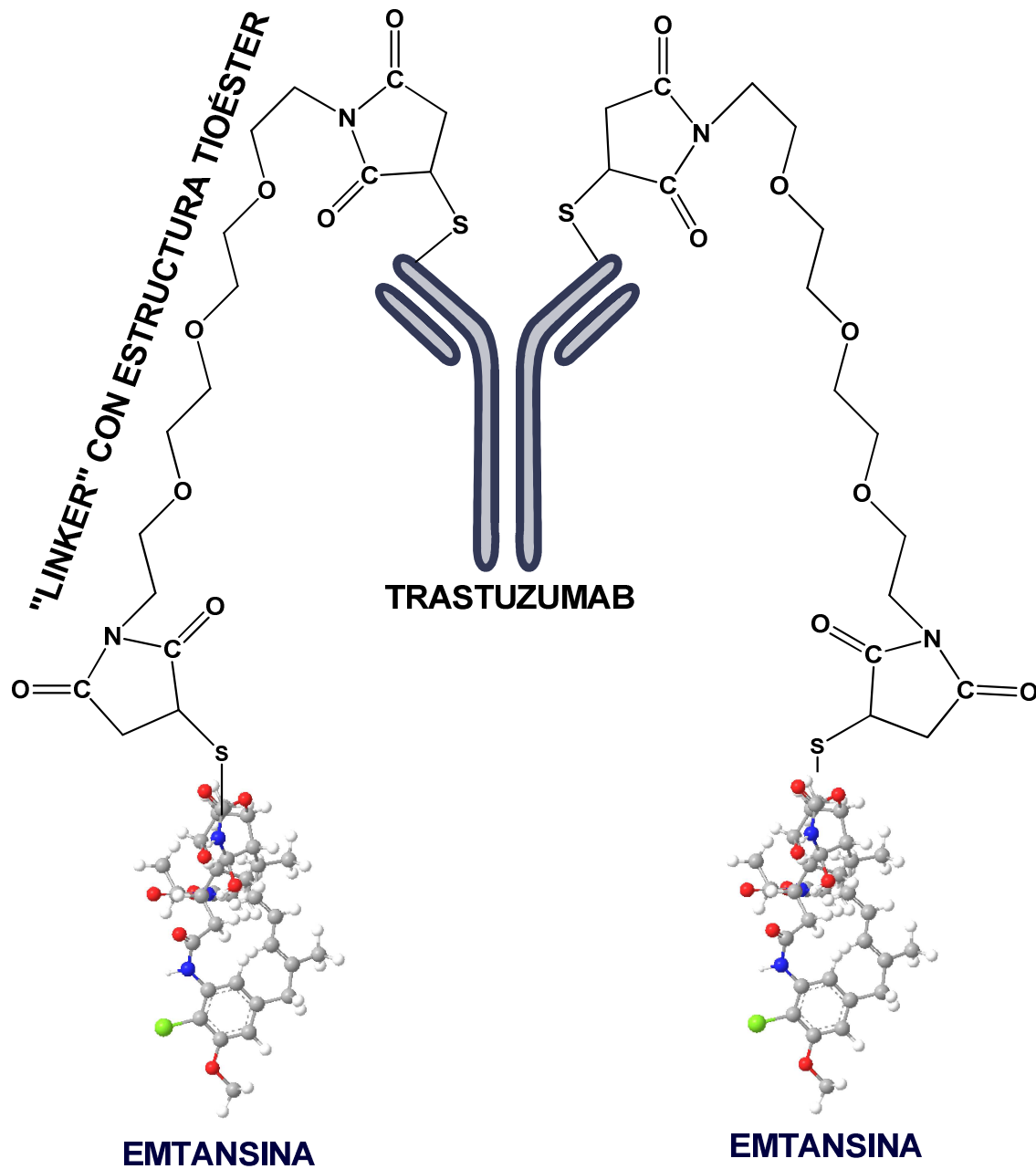
KADCYLA®: NUEVO MEDICAMENTO PARA EL CÁNCER DE MAMA

El viernes, 22 de febrero de 2013, la [Food and Drug Administration \(FDA\)](#) norteamericana aprobó un nuevo fármaco que combina un principio activo, ya en uso para el tratamiento del [adenocarcinoma de mama](#), con una potente toxina que potencia la eficacia antitumoral de aquél. La asociación de la toxina con el principio activo antitumoral consigue aumentar la potencia antineoplásica al mismo tiempo que esquiva en parte los efectos adversos.

El nuevo medicamento se comercializa como [Kadcyla](#)® pero se designó como *T-DM1* durante su desarrollo preclínico, durante el cual demostró incrementar la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama avanzado algo más de un semestre. [Kadcyla](#)® combina [Trastuzumab](#) ⁽¹⁾ (*per se*, un principio activo antitumoral) con *Emtansina* (la toxina, designada también como *Maytansina*), soliendo denominarse [ado-Trastuzumab-Emtansina](#). (Ver figura 1).

Emtansina (también denominado *Maytansina*) es una sustancia extraída inicialmente de varias especies del familia [Celastraceae](#), género *Maytenus* (*M. ovatus*, *M. serrata*, *M. buchannanii*), plantas originarias de diversas regiones de África y la Sudamérica no-tropical.

Maytansina (*Emtansina*) se estudió a mediados de la década de 1970 en razón de su capacidad para interrumpir la mitosis celular cuando se ensayaba en modelos experimentales de [leucemia](#) y carcinoma de células escamosas ([carcinoma epidermoide](#)) en animales. Los ensayos se interrumpieron debido a la toxicidad inaceptable de la sustancia. Además, el coste de aproximadamente 1g de *Maytansina* de elevado grado de pureza se estimaba en 75.000 dólares (de la década de 1970), si bien la posibilidad de llevar a cabo su síntesis completa en el laboratorio ha rebajado algo el precio.



**REPRESENTACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE KADCYLA®
(ado-Trastuzumab-Emtansina)**

Figura 1

El laboratorio investigador y comercializador del fármaco, [Genentech](#), recomendó un coste del tratamiento de 9.800 dólares mensuales ó \$94,000 para un tratamiento estándar. Esto supone casi el doble del coste del tratamiento con [Herceptin®](#) ([Trastuzumab](#)), administrado solo. [Genentech](#) comercializa tanto [Herceptin®](#) ([Trastuzumab](#)) como [Kadcyla®](#) ([ado-Trastuzumab-Emtansina](#)). (Ver figura 2).

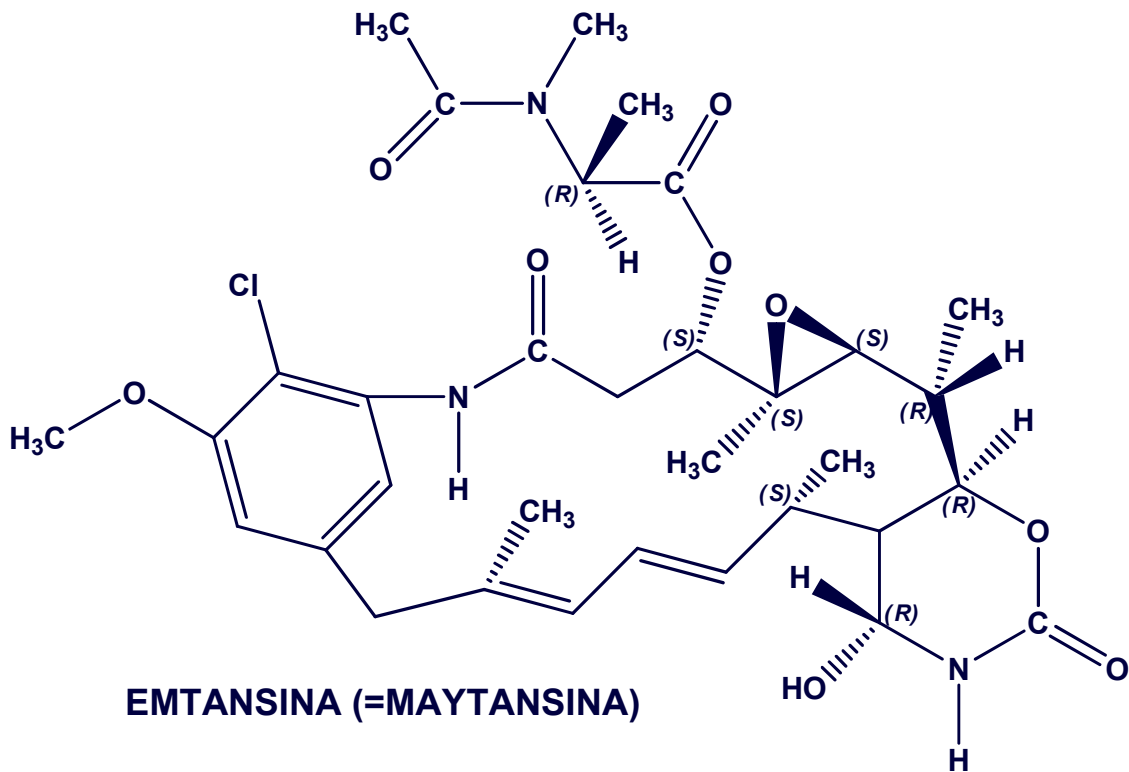


Figura 2

Kadcyla® es el segundo ejemplo de un novedoso abordaje farmacológico en el que se asocian en un mismo preparado farmacéutico una potente toxina y un anticuerpo monoclonal. El diseño conceptual es intelectualmente atractivo: el anticuerpo monoclonal (en este caso *Trastuzumab*) se une al antígeno expresado en las células tumorales (marcador), liberando la toxina que destruye la célula. El anticuerpo monoclonal, además de su efecto farmacológico *per se*, actúa como transportador de la toxina hasta su diana farmacológica. De esta guisa, se soslayan efectos tóxicos que harían inviable la administración directa de la toxina (ver 4º párrafo del artículo).

Este medicamento, perteneciente al grupo conocido como “[conjugados anticuerpo↔toxina](#)” ⁽²⁾, inicia (¿?) una nueva área de investigación farmacológica. En la actualidad (febrero 2013) existen dos docenas de tales fármacos en distintos estadios de ensayos clínicos.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria. Zaragoza.

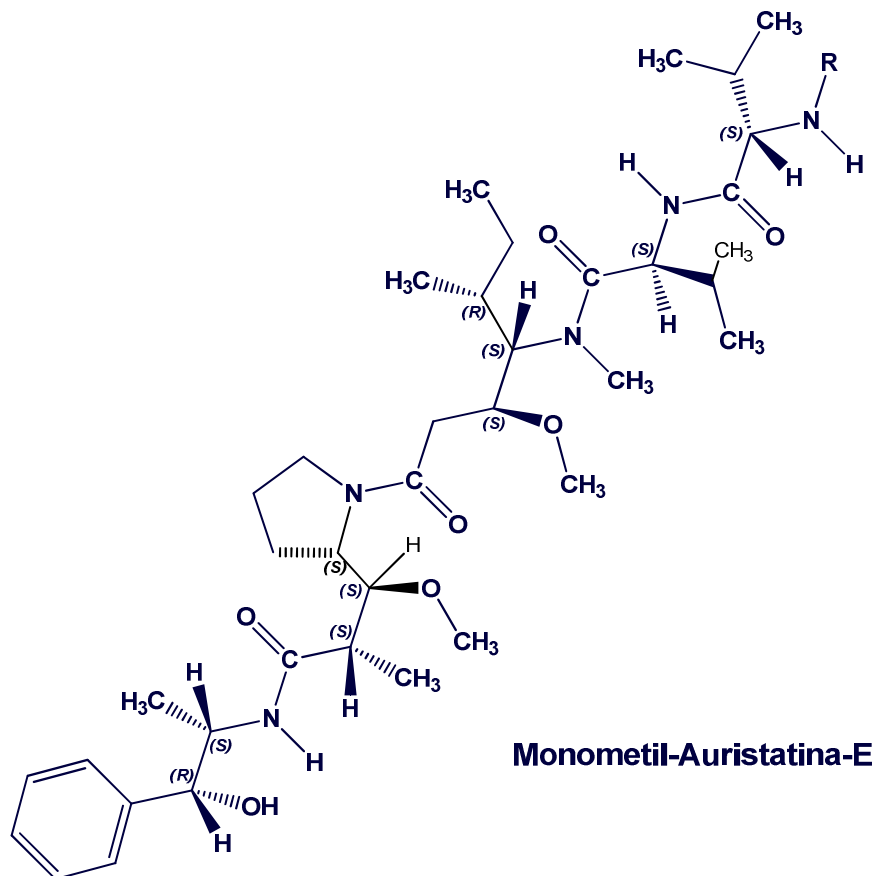


Figura 3

En el año 2011 la FDA autorizó *Adcetris*®^(3, 4, 5, 6) de *Seattle Genetics*, para el tratamiento de variantes inusuales de dos tipos de linfomas: [linfoma Hodgkin](#) y [linfoma anaplásico de células grandes](#) (un tipo de linfoma *no-Hodgkin* de rápido crecimiento). *Adcetris*® es un conjugado entre *Brentuximab*⁽⁶⁾ (un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno CD30⁽⁷⁾) y *Monometil-auristatina-E* (*MMAE*), una toxina que desestructura los microtúbulos que constituyen el andamiaje celular y son fundamentales para la construcción del huso mitótico durante la división celular. (Ver figura 3).

En el preparado farmacéutico *Kadcyla*®, tanto la toxina (*Emtansina*) como la estructura *tioéster* (*linker*) que une el anticuerpo monoclonal (*Trastuzumab*) con la toxina, han sido desarrollados por *ImmunoGen*, empresa biotecnológica afincada en *Waltham, Massachusetts*, Estados Unidos. Una parte de los royalties obtenidos de la comercialización de *Kadcyla*® por *Genentech*, serán devueltos a *ImmunoGen*, empresa que ha estado investigando durante casi tres décadas el desarrollo de conjugados “fármaco↔anticuerpo”.

El principal [ensayo clínico que condujo a la autorización de *Kadcyla*®](#)⁽⁸⁾ involucró a 911 pacientes con cáncer de mama metastásico con progresión desfavorable de

su enfermedad a pesar del tratamiento con *Herceptin*® (*Trastuzumab*) y *Paclitaxel* (9, 10). Las mujeres se dividieron de modo aleatorio en dos brazos de estudio: el primer grupo fue tratado con infusiones intravenosas de *Kadcyla*®; mientras el segundo grupo recibió tratamiento *per os* con *Lapatinib* (11, 12) (*Tykerb*®) y *Capecitabina* (12, 13) (*Xeloda*®).

Las mujeres incluidas en el brazo de estudio tratado con *Kadcyla*® lograron una supervivencia media de 30,9 meses; en tanto que aquellas tratadas con *Lapatinib* y *Capecitabina* (tratamientos habituales en mujeres con adenocarcinoma mamario metastásico) tuvieron una supervivencia (promedio) de 25,1 meses. Haciendo otra lectura de los resultados: en el grupo de mujeres tratadas con *Kadcyla*® el tiempo medio hasta el agravamiento de la neoplasia fue de 9,6 meses, en relación con 6,4 meses en el grupo tratado con *Lapatinib* y *Capecitabina*.

Tristemente, los logros con *Kadcyla*® no son espectaculares. Pero, además de mostrar una mayor eficacia, los efectos adversos fueron menos significativos: un 43% de las mujeres tratadas con *Kadcyla*® refirieron efectos adversos graves; porcentaje que fue del 59% en el grupo control (tratado con *Lapatinib* y *Capecitabina*, conjuntamente).

La [información técnica que acompaña a *Kadcyla*®](#) previene sobre riesgos de hepatotoxicidad y cardiotoxicidad. Además es un medicamento muy teratogénico, por lo que las mujeres embarazadas jamás deben ser tratadas; y las que no lo están deben usar contracepción.

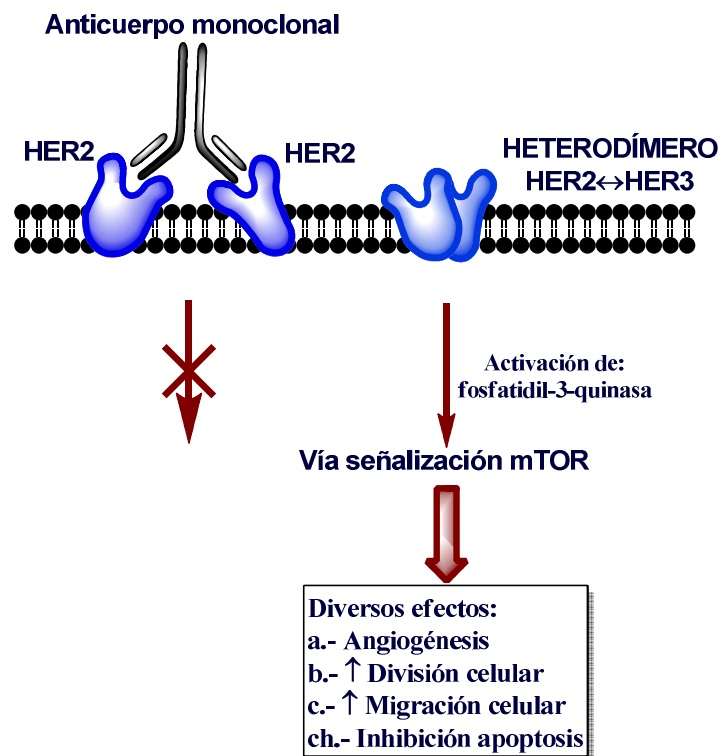


Figura 4

El anticuerpo monoclonal de *Kadcyla*®, *Trastuzumab*, es específico frente a los adenocarcinomas mamarios que expresan el receptor (marcador) **HER2** (*Human Epidermal Receptor tipo 2*), que representan aproximadamente 1 de cada 5 neoplasias de mama (según otros estudios, 1 de cada 4; e incluso 1 de cada 3 adenocarcinomas mamarios) ⁽¹⁴⁾.

La familia del *Human Epidermal Growth Factor (EGFR)* está compuesto por cuatro proteínas receptoras (marcadores): **HER1**, **HER2**, **HER3** y **HER4**. La interacción agonista da lugar a la dimerización, formándose homodímeros (vg, **HER1↔HER1**) o heterodímeros (vg **HER2↔HER3**). Los dímeros del receptor activan la ruta de señalización celular *mTOR*, mediante la activación de la *quinasa-3-fosfatidilinositol*. Esta ruta de señalización ejerce una influencia determinante en procesos celulares claves: angiogénesis, proliferación y migración celular; pero también bloqueando la apoptosis (muerte celular programada) ⁽¹⁵⁾. (Ver figura 4).

Cuando se redacta este artículo (finales de febrero de 2013), *Kadcyla*® solo está autorizado para mujeres que se han mostrado refractarias (o han recaído) tras tratamiento con *Trastuzumab* solo (*Herceptin*®) junto con *Paclitaxel*. Sin embargo, *Roche Ltd.*, la multinacional suiza propietaria de la empresa biotecnológica *Genentech*, ha iniciado estudios para solicitar un uso más liberal del medicamento, incluyendo a mujeres con diagnóstico inicial de cáncer de mama metastásico, sin otras restricciones de tratamientos previos. *Roche* está estudiando la combinación de *Kadcyla*® con *Perjeta*® [*Pertuzumab* ⁽¹⁶⁾], otro anticuerpo monoclonal contra los cánceres de mama HER2+, que fue autorizado por la FDA norteamericana en junio del año 2012.

Algunos expertos opinan que *Kadcyla*® (*ado-Trastuzumab-Emtansina*) junto con *Perjeta*® (*Pertuzumab*) dejarán pronto obsoleto a *Herceptin*® (*Trastuzumab*), a pesar de que los derechos de patente de éste último continúan vigentes hasta el año 2019.

Herceptin® es lo que, en la jerga farmacéutica se denomina un *blockbuster*, con unas ventas globales de 5,9 billones de francos suizos (6,3 billones de dólares al cambio actual [febrero 2013]). No obstante lo limitado de sus indicaciones, *Herceptin*® fue el fármaco que más rédito produjo a escala mundial.

Bibliografía

- 1.- Garnock-Jones KP, *et al.* Trastuzumab: a review of its use as adjuvant treatment in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer. *Drugs* 2010; **70**: 215-39.

- 2.- Understanding Antibody-Drugs Conjugates.
<http://www.gene.com/stories/understanding-antibody-drug-conjugates>
Consultado: febrero 2013.
- 3.- Oflazoglu E, et al. Combination of the anti-CD30-auristatin-E antibody-drug conjugate (SGN-35) with chemotherapy improves antitumor activity in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; **142**: 69-73.
- 4.- Younes A, *et al.* Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1812-21.
- 5.- Ansell SM. Brentuximab vedotin: delivering an antimetabolic drug to activated lymphoma cells. *Expert Opin Invest Drugs* 2011; **20**: 99-105.
- 6.- Foyil KV, Bartlett NL. Brentuximab vedotin for the treatment of CD30+ lymphomas. *Immunotherapy* 2011; **3**: 475-85.
- 7.- Smith CA, Gruss HJ, Davis T, Anderson D, Farrah T, Baker E, Sutherland GR, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, *et al.* CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell* 1993 Jul 2; **73**(7): 1349-60.
- 8.- Nicolescu-Davaz I. Trastuzumab-emtansine, an antibody-drug conjugate for the treatment of HER2+ metastatic breast cancer. *Curr Opin Mol Ther* 2010; **12**: 350-60.
- 9.- Seidman AD, *et al.* Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2-nonexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2-nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1642-9.
- 10.- Fu Y, *et al.* Medicinal chemistry of paclitaxel and its analogues. *Curr Med Chem* 2009; **16**: 3966-85.
- 11.- Frampton JE. Lapatinib: a review of its use in the treatment of HER2-overexpressing, trastuzumab-refractory, advanced or metastatic breast cancer. *Drugs* 2009; **69**: 2125-48.
- 12.- Geyer CE, *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2733-43.
- 13.- Schellens JHM. Capecitabine. *Oncologist* 2007; **12**: 152-5.
- 14.- William J, Gradishar, M.D. HER2 Therapy—An Abundance of Riches. *N Engl J Med* 2012; **366**: 176-8.
- 15.- Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1734-6.
- 16.- Keating GM. Pertuzumab: in the first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Drugs* 2012; **72**: 353-60.

Zaragoza, 6 de marzo de 2013

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Zaragoza

www.info-farmacia.com