

Nuevo avance para el tratamiento de tumores HER2-positivos

## **Se aprobó en la Argentina el primero de una nueva clase de medicamentos contra el cáncer de mama**

- *La ANMAT dio luz verde al uso del trastuzumab emtansina (TDM1), una nueva clase de medicamentos llamada “conjugado de fármaco-anticuerpo”, que combina la eficacia de un anticuerpo monoclonal (trastuzumab) con el poder citotóxico de una quimioterapia (emtansina).*
- *Por su mecanismo de acción único, la nueva droga libera la quimioterapia en el interior de las células cancerígenas, de modo que es bien tolerada y reduce la incidencia de efectos adversos. Entre otros beneficios, evita la caída del pelo.*

**BUENOS AIRES, Lunes 2 de diciembre de 2013.-** Alrededor de una de cada cinco mujeres diagnosticadas con cáncer de mama presenta un tipo de tumor denominado HER2-positivo<sup>1</sup>, una variante agresiva de la enfermedad que suele progresar más rápidamente<sup>2</sup>. Este tipo de cáncer ocurre cuando las células cancerígenas de la mama poseen demasiadas copias de la proteína HER2, y hasta el momento no hay posibilidad de cura cuando se encuentra en estado avanzado o metastásico.

Se trata de un tipo de cáncer para el cual en los últimos años se han desarrollado alternativas terapéuticas que han permitido cambiar el curso natural de la enfermedad. En esa línea se suma la reciente aprobación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el uso de trastuzumab emtansina (TDM1) para el tratamiento de cáncer mama HER2-positivo avanzado; una decisión que permitirá una mayor supervivencia con mejor calidad de vida para aquellas pacientes que a pesar de haber recibido tratamiento previo con trastuzumab (Herceptin®) y una quimioterapia a base de taxanos progresaron en su enfermedad. El TDM1, cuyo nombre comercial es Kadcyla®, es el primero de una nueva clase de medicamentos llamada “conjugado de fármaco-anticuerpo”, que combina la eficacia de un anticuerpo monoclonal con el poder citotóxico de la quimioterapia.

En la actualidad, la terapia inicial estándar para intentar frenar el avance del cáncer de mama HER2-positivo metastásico se basa en un esquema de trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia. El trastuzumab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado contra ese tipo de tumor maligno, y si bien provocó una revolución en los tratamientos, lo cierto es que el primer año en el 50% de las pacientes la enfermedad igual progresa y

---

2. Wolff AC, et al. *Arch Pathol Lab Med*, 2007; 131:18-43.

para poder intentar prolongar sus vidas deben recurrir a otra terapia. En este sentido, la llegada de TDM1 es muy esperada por los médicos oncólogos, ya que en los estudios de fase III **prolongó 6 meses la vida de los pacientes y elevó significativamente el tiempo de sobrevida libre de progresión (SLP) de la enfermedad.**<sup>1</sup> Además, por su mecanismo de acción único, el nuevo medicamento -desarrollado por el laboratorio Roche- se dirige específicamente a las células tumorales y libera la quimioterapia en el interior de ellas, de modo que no sólo logra una mayor efectividad sino que además es bien tolerada y reduce la incidencia de reacciones adversas. **Uno de los beneficios más significativos** para las pacientes es que **evita la caída del pelo** (alopecia), uno de los efectos adversos que más impactan en su calidad de vida.

*“La toxicidad de la quimioterapia tradicional que en mi experiencia tiene mayor impacto negativo en los pacientes es la caída del pelo, algo que no toleran ni las mujeres ni los hombres”, asegura Reinaldo Chacón, Director Médico y Jefe del Departamento de Oncología Clínica del Instituto "Alexander Fleming". Y agrega: “El cambio de la imagen corporal frente a uno mismo, no sólo de cara a los demás, es realmente una situación violenta. Poder evitar la alopecia es algo mayor. Y si a su vez el resto de las toxicidades que genera esta droga también se reducen, entonces tenemos el ejemplo de un agente antitumoral que reúne todas las condiciones deseables: va hacia las células que uno desea destruir, tiene baja toxicidad, presenta un alto porcentaje de resultados objetivos y no atenta contra la calidad de vida de la paciente”.*

*“Que se te caiga el pelo es lo peor. Las personas te miran como con lástima”, dice sin titubear, Viviana, una psicóloga de 41 años a quien le diagnosticaron carcinoma ductal en la mama en 2003; metástasis en mediastino en 2005; metástasis en pulmón en 2008, y hace poco le progresaron los nódulos en el pulmón. En todas las ocasiones anteriores la operaron y recibió quimioterapia; ahora está recibiendo TDM1. “El poder tener pelo y el haberme aplicado la medicación ayer y hoy estar acá conversando sintiéndome bien, hace que todo sea más llevadero, me da calidad de vida”, reflexiona Viviana, quien concluye: “El tratamiento que estoy haciendo me permite llevar una vida normal. Siento que tengo una enfermedad crónica como le pasa a muchas personas. No me limita”.*

El Dr. Sunil Verma, quien lideró el estudio EMILIA, cuyos resultados llevaron a la aprobación del medicamento, señala que con TDM1 *“los pacientes no experimentan los efectos adversos que comúnmente se asocian a la quimioterapia como náuseas, vómitos, caída de cabello, diarrea, llagas en la boca y riesgo de infección. Esto permite que puedan tener una vida normal mientras están en tratamiento, lo que representa un objetivo esencial para nuestros pacientes, especialmente para aquellos con la enfermedad avanzada”.* Verma no duda: **“Se trata de un hito tanto para las pacientes con cáncer de mama como para la investigación en cáncer, teniendo en cuenta que es la primera droga de su clase en ser aprobada, que mejora la sobrevida y que, además, es mucho mejor tolerada que la quimioterapia estándar y las opciones actuales de tratamientos dirigidos”.**

Alejandra Fernández sabe mejor que nadie lo que describen los especialistas. Madre de tres hijos chicos, en 2001 recibió el diagnóstico de cáncer de mama. En esa oportunidad, la operaron (le hicieron una mastectomía), recibió radioterapia y luego quimioterapia. Seis años después, la enfermedad reapareció en los ganglios y en pulmón. Nuevamente se sometió al tratamiento y siguió su vida hasta que en octubre de 2011 le detectaron metástasis en las glándulas suprarrenales y en ganglios. Esta vez, aunque gracias a la terapia que recibía la enfermedad no siguió avanzando, lo cierto es que los tumores no se reducían y ella se empezaba a inquietar. *“Hasta que finalmente la doctora me dio la sorpresa y me dijo ‘está el medicamento para vos’. Así, a fines de diciembre empecé con esta droga nueva. A los tres meses las imágenes de los tumores se habían reducido de 4 a 1”*, cuenta emocionada. Pero eso no es todo. *“Si comparo el tema de la caída del pelo y la actividad cotidiana de las otras dos veces que tuve que hacer tratamiento con esta última vez, el no quedarte pelada es una situación menos que tenés que sostener. Después, el poder hacer vida totalmente normal, el poder salir caminando luego de las cuatro o cinco horas que te lleva el tema de la medicación y sentirte bien, es una mochila mucho más livianita de sostener. Y aparte el optimismo, porque cuantas menos cosas tenés por qué preocuparte, más energía le pones a tratar de curarte. Podés hacer proyectos”*, enfatiza Alejandra.

### **Viviendo la innovación**

El TDM1 está compuesto por un anticuerpo monoclonal (trastuzumab) y un agente quimioterápico (DM1), que permanecen unidos gracias a un enlazador estable. Así, combina ambos mecanismos de acción. Al igual que el trastuzumab, T-DM1 se une exclusivamente a las células HER2-positivas y bloquea (inhibe) las señales fuera de control que hacen que el cáncer crezca y, al mismo tiempo, le indica al sistema inmune que ataque a las células cancerígenas. El enlazador cumple la misión de mantener el DM1 unido al anticuerpo trastuzumab hasta que la droga llegue a una célula HER2-positiva. Una vez internalizada por las células, está diseñada para que las destruya liberando la quimioterapia DM1 en su interior.

*“El enlazador es el componente clave de esta droga, ya que asegura que la quimioterapia permanezca unida al anticuerpo hasta que llega a la célula cancerosa y no sea liberada en el torrente sanguíneo. Además, se desintegra una vez que el medicamento ingresó a la célula, lo que hace que la quimioterapia sólo se aplique allí adentro”*, explica Verma.

Por su parte, el Dr Chacón añade: *“En los años ‘60 y ‘70, se decía que había que encontrar la ‘bala mágica’ que llevara la quimioterapia directamente al interior de las células tumorales. Hoy se le puede poner el nombre que se quiera, pero lo cierto es que se logró. Esto hace que la droga sea mucho más efectiva y le quita la toxicidad a ese agente antitumoral”*, se entusiasma. Para el experto, **“el TDM1 se suma, aunque es algo más que una suma, al arsenal terapéutico contra el cáncer de mama. Para los oncólogos esto significa contar con un arma diferente a las que ya teníamos, de alta efectividad y muy baja toxicidad. En este momento, el TDM1**

***se ubica en el primer nivel para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo en particular y, eventualmente, para otros tumores que también sobreexpresan esta proteína”.***

Son las pacientes las que mejor describen lo que significa “vivir la innovación”: “*El tema de la innovación es como una esperanza, porque cada vez que vienen los médicos y te dicen hay esto nuevo es increíble. Porque cada vez están yendo más puntualmente a una medicación personal. A mi es lo que me enciende la llamita, esta cosa de decir soy parte de esto y que estoy viendo los resultados de un montón de cabezas que están estudiando y veo los cambios, los percibo, lo siento y creo que esto no se para más, creo que ya está la cura para el cáncer, falta tan poquito que es cuestión de esperar. No dudo que esto para mi va a ser historia en poquito tiempo”* concluye Alejandra.

## **Acerca del estudio EMILIA**

La aprobación del TDM1 se basa en los resultados del estudio EMILIA, un estudio clínico internacional, randomizado y abierto de fase III realizado en 213 centros oncológicos de más de 26 países, que analizó el uso de T-DM1 solo en comparación con lapatinib (una pequeña molécula inhibidora de la tirosina kinasa) en combinación con capecitabina (quimioterapia) en 991 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico, previamente tratadas con trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos.

### Se destacan los siguientes resultados<sup>1</sup>:

- El estudio alcanzó las dos variables co-primarias de eficacia de supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión de la enfermedad (PFS), según lo evaluado por un comité de revisión independiente.
- **Quienes recibieron TDM1 vivieron en promedio 5,8 meses más (OS)** que aquellos que fueron tratados con la combinación de lapatinib y capecitabina, el tratamiento estándar en segunda línea (mediana de supervivencia global: 30,9 meses vs. 25,1 meses).
- **Los pacientes que recibieron TDM1 experimentaron una reducción del 32% del riesgo de morir.** Y la mediana de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP) fue de 9,6 meses vs. 6,4 meses entre quienes recibieron la terapia estándar.
- Los pacientes que recibieron TDM1 experimentaron menos eventos adversos de grado 3 o más (severos) que quienes fueron tratados con lapatinib más capecitabina (43,1% vs. 59,2%).
- Entre quienes recibieron TDM1, los efectos adversos severos más comunes (presentes en más del 2% de los participantes) fueron un recuento bajo de plaquetas (14,5 %), aumento de los niveles de enzimas hepáticas (8%), recuento bajo de glóbulos rojos (4,1%), niveles bajos de potasio en la sangre (2,7%), problemas de nervios (2,2%) y cansancio (2,5%).

*“Los estudios realizados hasta el momento se focalizaron en las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico. A raíz de los resultados positivos que se obtuvieron, ahora estamos investigando si el TDM1 también puede ser usado en estadios tempranos del cáncer de mama”, anticipa Verma.*

En ese sentido, cabe recordar que durante el desarrollo de una droga se atraviesan distintas etapas, primero en el laboratorio, luego en animales y, por último, en seres humanos donde, a la vez, existen tres fases (I, II y III). En la fase III se compara la droga en estudio con las drogas que hasta ese momento se venían utilizando. *“Necesariamente en esta etapa siempre se analiza en pacientes que ya tienen enfermedad diseminada.*

*Una vez que queda claramente demostrada en ellos su utilidad, esa droga pasa a estudiarse en las etapas iniciales de tratamiento y si demuestra utilidad, se la empieza a usar como terapia adyuvante, es decir, inmediatamente después de la cirugía. Esto no sólo se mejora la supervivencia sino que ayuda a curar más pacientes”, señala Chacón. Y concluye: “Los porcentajes de eficacia de TDM1 son elevados. Esos porcentajes son más altos cuanto menos volumen de enfermedad tenga la paciente, o sea que si bien en este momento la droga se va a usar inicialmente en personas que ya están muy politratadas, en la medida en que uno las aborde en situaciones más favorables, los efectos serán mucho mayores”.*

La decisión de la ANMAT sigue los pasos de la FDA (el organismo regulador de los medicamentos en los Estados Unidos), que en febrero de 2013 autorizó el TDM1 basándose en los resultados del estudio EMILIA.