

Capivasertib para el cáncer de mama avanzado y metastásico

Lorena Vidal Gil.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

El pasado mes de noviembre de 2023, la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso del fármaco capivasertib en combinación con el fármaco fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico (1-3).

El cáncer de mama es el tumor más común a nivel mundial (4) y, según datos clínicos, más de dos tercios de los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad expresan el receptor hormonal de estrógeno (RE-positivo) sin sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés) (5). La primera línea de tratamiento para esta enfermedad se basa en terapia endocrina, debido a su mayor actividad y tolerabilidad citotóxica que la quimioterapia. Sin embargo, casi todos los pacientes acaban desarrollando resistencia al tratamiento, lo que hace necesario la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas (6).

La vía de señalización PI3K/AKT es una de las rutas comúnmente activadas en cáncer de mama. AKT se encuentra implicada en la resistencia farmacológica y su sobreactivación ha sido asociada a una mala prognosis ya que se produce en aproximadamente el 50% de los casos RE-positivos y HER2 negativos. Esta sobreactivación de AKT produce mutaciones capaces de activar PIK3CA y/o producir la pérdida de función de PTEN, un regulador negativo de la vía PIK3/AKT (4-7). Por otro lado, AKT se ha visto activada en ausencia de alteraciones genéticas en pacientes con resistencia endocrina (6). Además, AKT juega un papel importante en proliferación celular, resistencia a apoptosis y neovascularización (5,8). Por tanto, la vía PIK3/AKT se postula como una diana terapéutica prometedora para el tratamiento del cáncer de mama (7).

El capivasertib (AZD5363), un compuesto derivado de la pirrolopirimidina, es un potente inhibidor selectivo de AKT, incluyendo sus 3 isoformas (AKT1, AKT 2, AKT 3) (5). Su mecanismo de acción se basa en la competencia de esta molécula con el ATP para acoplarse al sitio

de unión, evitando así su activación (7,8). La eficacia del fármaco fue demostrada en modelos preclínicos. *In vitro*, el fármaco mostró efecto antiproliferativo en líneas celulares de cáncer de mama (7,8). *In vivo*, como monoterapia o en combinación con el fármaco fulvestrant, un antiestrogénico que está comercializado desde el año 2002, inhibió el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjertos de ratón, incluidos modelos de cáncer de mama con RE-positivos y alteraciones en PIK3CA, AKT1 y PTEN (7).

El ensayo clínico en fase II (NCT01992952), aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, destinado a evaluar la supervivencia y la seguridad, se realizó en Reino Unido. El estudio incluyó 140 mujeres postmenopáusicas con diagnóstico RE-positivo y HER2-negativo que presentaban metástasis o enfermedad avanzada inoperable y que habían sido tratadas previamente con inhibidores de la aromatasas. Las pacientes, aleatorizadas (1:1) recibieron tratamiento con inyecciones de fulvestrant 500 mg cada 28 días (con una dosis extra el día 15 del primer ciclo) en combinación con capivasertib 400mg (n=69) o placebo (n=71) de manera oral dos veces al día durante 4 días, seguidos de 3 días de descanso a partir del día 15 de tratamiento. El tratamiento combinado fulvestrant-capivasertib mostró una tasa de supervivencia final de 29,3 meses mientras que el tratamiento fulvestrant-placebo exhibió una supervivencia de 23,4 meses. 108 pacientes fallecieron durante el estudio, de las cuales únicamente un fallecimiento se produjo debido al tratamiento con capivasertib (5).

El ensayo clínico en fase III (NCT 04305496), aleatorizado, multicéntrico y doble ciego incluyó mujeres (pre y post-menopáusicas) y hombres con diagnóstico

RE-positivo y HER2-negativo que habían sido tratados previamente con inhibidores de aromatasas o inhibidores de ciclinas 4 y 6 de países diferentes (n=708). Los pacientes, aleatorizados (1:1) recibieron tratamiento con fulvestrant-capivasertib (n=355) o fulvestrant-placebo (n=353). El 40,8% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban alteraciones en la vía AKT. Los pacientes tratados con la combinación farmacológica fulvestrant-capivasertib mostraron una supervivencia de 7,2 meses mientras que aquellos tratados con placebo sobrevivieron 3,6 meses. Los pacientes con alteraciones en AKT tratados con la combinación farmacológica mostraron una supervivencia 7,3 meses frente a 3,1 meses de los pacientes placebo (6). El estudio concluye que el tratamiento con fulvestrant-capivasertib aumenta de manera significativa, comparado con monoterapia con fulvestrant (8), produciéndose este aumento de supervivencia el grupo de pacientes que presentan tumores con alteraciones en la vía PI3KCA/AKT1/PTEN (2).

El capivasertib presenta una rápida absorción (Tmax ~ 1h-2h), la biodisponibilidad absoluta es del 29% y su vida media es de 8.3 horas (7). Es metabolizado principalmente por el hígado (8). La concentración plasmática es dosis dependiente (8) y su concentración en estado estacionario se alcanza el tercer y cuarto día de dosificación de cada semana, a partir de la segunda semana (7). Entre los efectos secundarios más frecuentes tras el tratamiento con capivasertib se encuentran la diarrea y erupciones cutáneas (2,6,7), aunque también se ha reportado hipertensión, neumonía, náuseas e hiperglucemia (6,7). La calidad de vida los pacientes tratados con fulvestrant-capivasertib no se vio modificada frente a los pacientes tratados con monoterapia de fulvestrant (6).

Actualmente, la combinación farmacológica de capivasertib y fulvestrant, comercializados por la empresa farmacéutica AstraZeneca como Truqap® y Faslodex® respectivamente, se encuentra bajo revisión en China, Japón y la Unión Europea (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-capivasertib-fulvestrant-breast-cancer>
2. Mullard A. (2024). FDA approves first-in-class AKT inhibitor. *Nature reviews. Drug discovery*, 23(1), 9. <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00202-w>
3. Bross, P. F., Cohen, M. H., Williams, G. A., & Pazdur, R. (2002). FDA drug approval summaries: fulvestrant. *The oncologist*, 7(6), 477–480. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.7-6-477>
4. Jones, R. H., Casbard, A., Carucci, M., Cox, C., Butler, R., Alchami, F., Madden, T. A., Bale, C., Bezecey, P., Joffe, J., Moon, S., Twelves, C., Venkitaraman, R., Waters, S., Foxley, A., & Howell, S. J. (2020). Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(3), 345–357. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30817-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30817-4)
5. Howell, S. J., Casbard, A., Carucci, M., Ingarfield, K., Butler, R., Morgan, S., Meissner, M., Bale, C., Bezecey, P., Moon, S., Twelves, C., Venkitaraman, R., Waters, S., de Bruin, E. C., Schiavon, G., Foxley, A., & Jones, R. H. (2022). Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 23(7), 851–864. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00284-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00284-4)
6. Turner, N. C., Oliveira, M., Howell, S. J., Dalenc, F., Cortes, J., Gomez Moreno, H. L., Hu, X., Jhaveri, K., Krivorotko, P., Loibl, S., Morales Murillo, S., Okera, M., Park, Y. H., Sohn, J., Toi, M., Tokunaga, E., Yousef, S., Zhukova, L., de Bruin, E. C., Grinsted, L., ... CAPItello-291 Study Group (2023). Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 388(22), 2058–2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>
7. <https://go.drugbank.com/drugs/DB12218>
8. Andrikopoulou, A., Chatzinikolaou, S., Panourgias, E., Kaparelou, M., Liontos, M., Dimopoulos, M. A., & Zagouri, F. (2022). "The emerging role of capivasertib in breast cancer". *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 63, 157–167. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.03.018>
9. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/truqap-approved-in-us-for-hr-plus-breast-cancer.html>