

Título Informe Técnico - Anticuerpos Monoclonales

Tipo de Producto Informe Técnico

Autores Aranda, Mónica

Código del Proyecto y Título del Proyecto

A18S10 - Perspectiva de los anticuerpos monoclonales como terapia biológica del cáncer

Responsable del Proyecto

Aranda, Mónica

Línea

Área Temática

Administración

Fecha

Julio 2018

INSOD

Instituto de Ciencias Sociales y Disciplinas
Proyectuales

FUNDACIÓN
UADE



Instituto de Investigaciones en Ciencias Sociales y Disciplinas
Proyectuales (INSOD)

Anticuerpos monoclonales y su futuro inmediato como terapia biológica del cáncer
de amplio acceso

(Código ACyT: A18S10)

INFORME TÉCNICO

Responsable

Dra. Mónica Aranda

Director del Instituto de Ciencias Sociales y Disciplinas Proyectuales
Lic. Andrés Cuesta

Introducción

El presente informe cuenta con información descriptiva para estudiar la problemática de las nuevas terapias biotecnológicas en la lucha contra el cáncer, su impacto socio-económico en los sistemas de salud, y la accesibilidad por parte de la población enferma.

Sin ninguna duda, la disponibilidad de estos anticuerpos y de la tecnología para su refinamiento constituye ahora y más aún en el futuro una parte fundamental de la terapéutica oncológica.

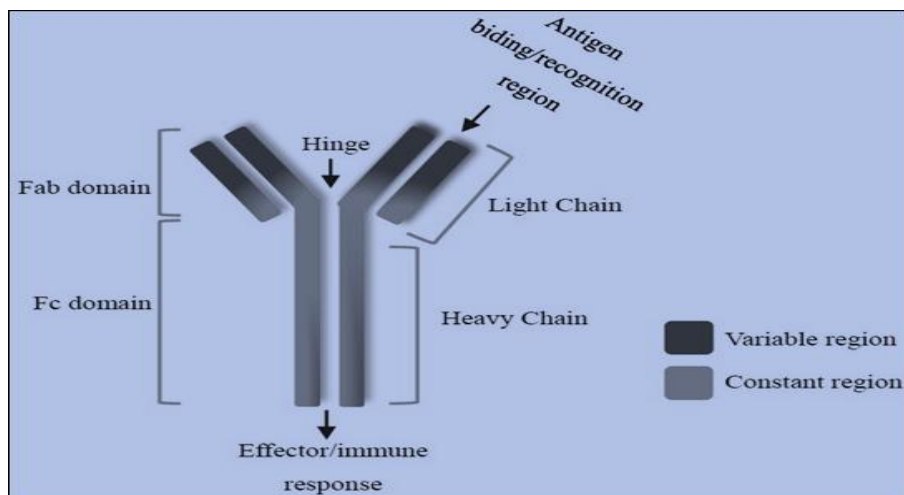
Las enfermedades autoinmunes son el grupo siguiente de patología humana en el que más se han empleado estos productos y, fundamentalmente, en artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, así como en el rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra el huésped.

En el trabajo de investigación se dedica una primera parte a describir los hitos históricos. En el año 1950 se produce el punto de inflexión para llegar al descubrimiento de los biotecnológicos, cuando los científicos estadounidense James Watson y británico Francis Crick, presentan el hallazgo de la estructura molecular del ADN, molécula portadora del programa genético de los organismos vivos.

En 1972, Berg, Cohen y Boyer introducen la tecnología del ADN recombinante. Y en la primera mitad de los años setenta, Georges Köhler junto con Cesar Milstein y Niels Jerne descubren los anticuerpos monoclonales (MAbs), en el laboratorio de biología molecular de Cambridge (Reino Unido).

Anticuerpos monoclonales

Luego se avanza hacia una descripción de los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) como un tipo de proteínas denominadas glicoproteínas. Funcionan como la parte específica del denominado complejo receptor de células B (BCR) reconociendo al antígeno a nivel de la membrana del linfocito B, y como moléculas circulantes secretadas por las células plasmáticas procedentes de la activación, proliferación y diferenciación de células B. Estructuralmente están formados por dos cadenas polipeptídicas pesadas H (del término anglosajón “Heavy” pesado) y dos cadenas ligeras L (del término anglosajón “Light” ligero) unidas entre sí mediante enlaces covalentes. Las cadenas ligeras consisten en una región variable (VL) y una constante (CL) mientras que las pesadas presentan una región variable (VH) y tres constantes (CH1, CH2, CH3). Funcionalmente podemos distinguir dos porciones en los anticuerpos: una de ellas implicada en el reconocimiento y unión al antígeno denominada región Fab (antigen binding Fragment) y otra implicada en las funciones de los anticuerpos y en su vida media en sangre, llamada región Fc (crystallizable Fragment).



Fuente: Calvo G, Lens C, Sanz J, de Mora F, Dorrego A, Hernández C, et al. El libro Blanco en los medicamentos biosimilares en España; Innovación y Sostenibilidad, Fundación Gaspar Casal, 2017.

Existen cinco clases diferentes de anticuerpos, que se diferencian entre sí por una serie de cambios estructurales que les confieren diferentes funciones en el organismo. Los cinco tipos de anticuerpos se denominan: Ig G, Ig M, Ig E, Ig A e Ig D. Entre los tipos de Anticuerpos Monoclonales, encontramos los anticuerpos murinos, quiméricos, humanizados, y humanos.

Anticuerpos murinos: el 100% del anticuerpo procede del ratón. Por este motivo las aplicaciones terapéuticas de estos anticuerpos se han visto limitadas debido a la respuesta inmune que producen en el ser humano. El sistema inmune humano reconoce estos anticuerpos como extraños y genera sus propios anticuerpos frente a ellos.

Anticuerpos quiméricos: en este tipo de anticuerpos las regiones variables proceden de ratón y las regiones constantes son humanas. Están construidos gracias a técnicas de ingeniería genética. Con esta estrategia se consiguió reducir la respuesta inmune que se producía frente a los anticuerpos murinos.

Anticuerpos humanizados: en estos anticuerpos solamente las regiones CDR de las partes variables de los anticuerpos proceden de ratón siendo el resto del anticuerpo de origen humano.

Anticuerpos humanos: estos anticuerpos son en su totalidad de origen humano, reduciendo así el riesgo de producir una respuesta inmune.

Estado actual de MAbs aprobados en el tratamiento del cáncer

Existen dos entes centrales en la aprobación de medicamentos monoclonales, en Europa EMA (European Medicines Agency) y en Estados Unidos la FDA (Food and Drug Administration)

Actualmente, hay 14 medicamentos basados en MAbs que han sido aprobados para el tratamiento de pacientes con cáncer.

Tabla 1: MAbs terapéuticos aprobados en Estados Unidos y por la Unión Europea para su uso en el tratamiento del cáncer

Nombre del compuesto	Tipo de anticuerpo	Antígeno o objetivo	Área terapéutica	Fecha de aprobación por la FDA
Rituximab	Quimerico IgG1	CD 20	Linfoma de células B, NHL	1997
			Leucemia linfocítica crónica	2010
Trastuzumab	Humanizado o IgG1	HER-2	Cáncer de mama metastásico	1998
			Cáncer de mama temprano	2010
			Cáncer de estómago metastásico	2010
Gentuzumab	Humanizado o IgG1	CD33	Leucemia mieloide aguda	2000
Alezutumab	Humanizado o IgG1	CD52	Leucemia mieloide crónica	2001
Ibritumomab	Mouse IgG1 conjugado a ⁹⁰ Y)	CD20	NHL	2002
Tositumomab	Mouse IgG1 conjugado a ¹³¹ I	CD20	NHL	2003
Bevacizumab	Humanizado o IgG1	VEGF	Cáncer de colon metastásico	2004
			Non-small-cell lung cancer	2006
			Cáncer renal metastásico GBM	2009
			Cáncer de ovario (en Europa solo)	2011
Cetuximab	Quimerico IgG1	EGFR	Cáncer metastásico de colon	2004
			Head and neck cancer	2006
			Cáncer metastásico de colon (primer tratamiento)	2012
Panitumumab	Humanizado o IgG2	EGFR	Cáncer metastásico de colon	2006
Ofatumumab	Humanizado o IgG1	CD20	Chronic lymphocytic leukaemia	2009

Removab	Bi-sepecific mouse/rat hrbrid IgG	EpCAM X CD3	Malignant ascites (in Europe)	2009
Ipilimumab	Humanizado o IgG1	CTLA-4	Metastatic melanoma	2011
Brentuximab	Quimerico IgG1	CD30	ALCL and Hodgkin lymphoma	2011
Pertuzumab	Humanizado o IgG1	HER2	Metastatic breast cancer	2012

Fuente: elaboración propia tomada de Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas, Machado NP, Tellez, GA, Castaño JC.

Perspectivas

Dentro del marco de estudio, es relevante evaluar el impacto con un enfoque retrospectivo y prospectivo. Recientemente, Abraham Karpas, Allan Dremuchervan y Barbara Zepulkowski, del Departamento de Hematología de la Universidad de Cambridge, lograron el establecimiento de una línea celular estable de mieloma humano, lo que ha ampliado mucho más el horizonte terapéutico de los anticuerpos monoclonales al permitir la generación de un sinnúmero de anticuerpos monoclonales humanos, y ya se están dando los primeros pasos en el desarrollo de nanoanticuerpos (la partícula más pequeña de un anticuerpo natural, capaz de reconocer un antígeno) en el campo de la terapéutica contra el cáncer por Virna Cortez-Retamozo y colaboradores en el Instituto Interuniversitario para la Biotecnología en Bélgica.

El impacto científico y tecnológico que han tenido los nuevos descubrimientos y su incidencia en el progreso científico o en el desarrollo tecnológico, han servido de base para el mejoramiento de aplicaciones tecnológicas en el tratamiento del cáncer, una de las enfermedades más graves de nuestro tiempo debido a su elevada prevalencia, morbilidad y mortalidad¹.

El desarrollo de los anticuerpos monoclonales y la producción de vacunas, entre otros, han dado lugar a un gran número de patentes que, actualmente, están autorizados y comercializados para el beneficio de la sociedad.

Dentro del gran avance que supone el descubrimiento, desarrollo y aplicación de los MAbs, es de nuestro interés abordar el impacto económico y accesibilidad de las nuevas terapias. Hasta el presente, el modelo de negocio del sector de los anticuerpos terapéuticos ha evolucionado a través de tres rutas, financiación mediante capital de riesgo, colaboraciones de proyectos de I+D o licencias. Siendo el alto costo una barrera para la accesibilidad a los tratamientos y una amenaza para la sustentabilidad de los sistemas de salud. Sin embargo la caída de las patentes de anticuerpos terapéuticos que han comenzado a darse en los últimos años, como en el caso de Rituximab (2013), Trastuzumab (2014), Etanercept (2015), Infliximab (2015), o la proximidad de vencimiento, como es el caso de (2018) Adalimumab, Bevacizumab (2022), ha permitido el desarrollo de los denominados anticuerpos biosimilares.

Un fármaco biosimilar es aquel medicamento biológico que se desarrolla para ser altamente similar a un medicamento biológico ya existente (“de referencia” u “original”), y que podrá comercializarse una vez que haya vencido la patente del medicamento de referencia.

Tabla 2: Patentes próximas a caducar y biosimilares en desarrollo

Molécula	Biosimilares en desarrollo	Fecha de caducidad de las patentes UE	Fecha de caducidad de las patentes EEUU
Etanercept	27	2015	2018
Adalimumab	24	2018	2016
Infliximab	13	2015	2018
Bevacizumab	22	2022	2022
Transtuzumab	37	2014	2019
Rituximab	44	2013	2016

Fuente: Elaboración propia en base a Calvo G, Lens C, Sanz J, de Mora F, Dorrego A, Hernández C, et al. El libro Blanco en los medicamentos biosimilares en España; Innovación y Sostenibilidad, Fundación Gaspar Casal, 2017 y Generics and Biosimilars Initiative, Evaluate Pharma, 2014. n. 196.

En la Tabla 2 puede observarse el estado de desarrollo de los anticuerpos biosimilares en la Unión europea y Estados Unidos, con caducidad diferentes en los países que se rigen por la FDA o EMA. Existen varios biosimilares en desarrollo por cada patente próxima a agotarse.

Ya los anticuerpos monoclonales habían supuesto un cambio en el paradigma de tratamiento de muchas enfermedades, entre ellas oncológicas, inflamatorias y autoinmunes, a este cambio de paradigma se ha sumado un nuevo reto, la introducción de los anticuerpos monoclonales biosimilares que son producidos por un fabricante diferente al innovador, con una misma secuencia pero no idéntico al producto de referencia.

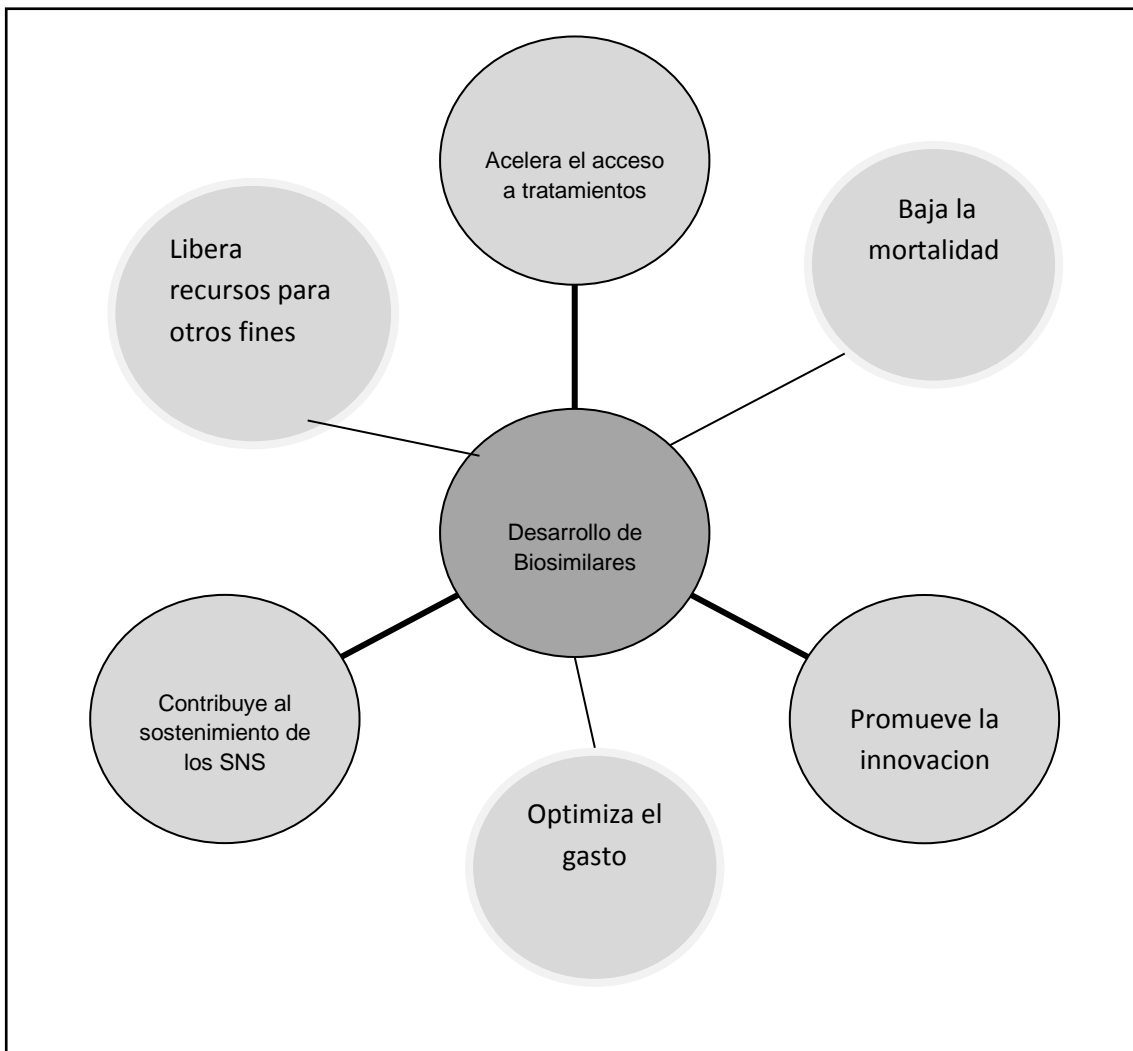
El mayor coste de los biosimilares está asociado al mayor tiempo que requiere su desarrollo, si bien su costo es sensiblemente menor que un medicamento biológico original, su coste no es comparable con la elaboración de un medicamento genérico. Mientras que el periodo de desarrollo promedio de un genérico ronda los 3 años, tiempo necesario para demostrar su bioequivalencia, los biosimilares normalmente deben realizar ensayos clínicos, por lo que su desarrollo puede durar entre 5 y 9 años. Los medicamentos biosimilares representan un avance sustancial en la racionalización del gasto farmacéutico por su condición de medicamento similar a aquellos cuyas patentes han caducado. Ello les ha permitido bajar los precios, entre un 5 % y 35 % dependiendo de las moléculas o países.

Si bien el proceso de generación, evaluación y aplicación de los anticuerpos monoclonales biosimilares están enmarcados por ciertas limitaciones relativas a su complejidad, la todavía escasa experiencia de uso, y las dudas suscitadas, el continuo desarrollo de estas moléculas guiado por directrices científicas específicas y una evaluación rigurosa facilitará su adquisición progresiva.

Será muy relevante para el futuro la monitorización continua de la relación beneficio-riesgo en relación con la contención real del gasto sanitario, así como la experiencia obtenida a largo plazo, para poder realizar un adecuado análisis crítico del beneficio real de la introducción de los anticuerpos monoclonales biosimilares, así como la

formación continua de los profesionales sanitarios en el uso de estos medicamentos, y el soporte de las políticas nacionales y locales a la hora de asegurar la equidad ante tratamientos aun altamente costosos planteando un desafío financiero para cualquier sistema sanitario.

GRAFICO 2: Impacto de los anticuerpos biosimilares



FUENTE: Elaboración propia en base a Catsalut. Medicamentos biosimilares y sostenibilidad del sistema [Internet]. Jornada DiarioFarma Biosimilares; 2016. Available from: <http://www.diariofarma.com/wpcontent/uploads/2016/03/04-Toni-Gilabert-CATSALUT.pdf>.

Como evaluar un MAbs

Otro tema que abordamos en el proyecto son las distintas evaluaciones del gasto en salud. El gran dilema de la evaluación económica en la sanidad es informar las decisiones relativas al cuidado de la salud. Una alternativa es evaluar para cada unidad de salud producida, un año de vida ajustado por la calidad (AVAC) que equivale a un año de vida en perfecta salud. Este es el parámetro decisorio del National Institute for Clinical Excellence (NICE) británico.

El NICE se apoya en los valores de coste por AVAC cuando decide si recomienda o no un nuevo medicamento para su uso en el sistema de salud (NHS), aplicando un umbral coste efectividad de unas 30.000 libras esterlinas por AVAC ganado (NICE, 2008). Un medicamento cuya relación coste/AVAC se sitúe por encima de esta ratio crítica tiene escasas posibilidades de ser incorporado a la práctica clínica en el sistema sanitario británico.

A este enfoque escapa el firme interés de aplazar la vida por el hecho mismo, o en la espera de nuevas terapias. El AVAC deja de lado el criterio de equidad, que supera la óptica individualista, atendiendo a las necesidades sociales (paciente gravemente enfermos, estados de salud o de incapacidad crónicos). La evidencia muestra que un año de vida ganado tiene mayor valor cuando tal ganancia se produce al final de la vida. NICE ha avanzado hacia un enfoque más social al considerar los tratamientos calificados como “end of life”, aplicando una ponderación de 1,6 para los AVAC ganados. Este sería el caso de Sunitirib con una ratio de coste/AVAC de 50mil libras. De todos modos el criterio de AVAC, hoy día es muy limitado.

En cambio, la legislación sobre medicamentos en la Unión Europea establece el procedimiento centralizado, coordinado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), como procedimiento obligado para la evaluación y autorización de medicamentos biotecnológicos. La autorización de comercialización mediante el procedimiento centralizado es válida para todos los países de la UE y espacio económico europeo. Únicamente la fijación del precio del medicamento y su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguridad social,

por motivos sanitarios, económicos y sociales, quedan a decisión de cada autoridad nacional.

Hacia dónde vamos

El objetivo de este trabajo ha sido la aplicación de las nuevas terapias al tratamiento de una enfermedad de alta prevalencia y con alto costo social como es el caso del cáncer. Uno de los grandes retos de la terapéutica actual es la investigación en profundidad de esta patología en la búsqueda de facilitar su diagnóstico y desarrollar nuevas terapias. Gracias a estos avances, en los últimos años se ha reducido la mortalidad, y se ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes durante y después del tratamiento. Los anticuerpos han supuesto una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento del cáncer, tanto avanzadas como metastásicos y/o refractarios. A través de sus mecanismos de acción son capaces de unirse a la célula diana y destruirla, además de activar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Su uso en combinación de otros fármacos se ha visto que aumenta la efectividad de las terapias antineoplásicas, atacando a los tumores, evitando su evolución y dispersión y así como la aparición de recidivas en el futuro. Incluso algunos son utilizados como vehículos de otras moléculas, las cuales son consideradas demasiado tóxicas para aplicarlas directamente al paciente.

Los retos actuales son desarrollar nuevos MAbs dirigidos hacia a nuevas dianas (para que se puedan administrar a pacientes que padezcan diferentes tipos de cáncer), mejorar el perfil de seguridad (evitar o reducir las reacciones adversas inmunes), conseguir un abaratamiento del coste de producción mediante nuevas mejoras en el campo de la biotecnología y mejorar su coste-efectividad.

El desarrollo de los biosimilares permitirá aplicar más eficientemente los fondos de los sistemas de salud, permitiendo un mayor acceso hasta abarcar a aquellos pacientes que hoy se encuentran privados de las nuevas terapias.

Esto se relaciona también directamente con una posible revisión de la ley de protección de patentes. Como dato de referencia hemos de tener en cuenta que la

Declaración Ministerial de Doha sobre el ADPIC y la salud pública es considerada por algunos autores como un avance sustancial en materia de acceso a los medicamentos. Esta declaración privilegia los intereses de la salud pública, por sobre los derechos de propiedad industrial, al separar los productos farmacéuticos de los demás productos comerciales “Reconocemos que la protección de la propiedad intelectual es importante para el desarrollo de nuevos medicamentos. Reconocemos asimismo las preocupaciones con respecto a sus efectos sobre los precios”. A la vez que insiste sobre la importancia de la flexibilidad de las normativas sobre las patentes destacando que “El Acuerdo sobre los ADPIC no impide ni deberá impedir que los Miembros adopten medidas para proteger la salud pública y, en particular, de promover el acceso a los medicamentos para todos.”

De esta manera se reconoce que existen situaciones en las que intereses públicos diferentes de los perseguidos por el sistema de patentes prevalecen sobre la defensa del derecho privativo. Por esta razón se debe procurar que esta declaración sea entendida como un logro esencial en cuanto a la protección de la salud pública y deba ser aplicado de manera que promueva el acceso a los medicamentos de forma universal y en los tiempos requeridos para asegurar la atención de salud.
