

Redacción
Madrid

LA INMUNOTERAPIA ES LA PRINCIPAL LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

El anticuerpo monoclonal da un paso más allá en el tratamiento oncológico

Si tuviéramos que elegir los fármacos que durante los últimos años han revolucionado el tratamiento del cáncer, los anticuerpos monoclonales estarían encabezando esa lista. Es más, si analizáramos las líneas de investigación que se están desarrollando en este momento, éstos fármacos estarían, igualmente, en los primeros puestos de las líneas de investigación que se están desarrollando en este momento.

Cáncer de mama

En este sentido, trastuzumab (comercializado por Roche como Herceptin) es uno de los fármacos que más han revolucionado el tratamiento oncológico y que apunta a ampliar aún más su indicación en esta área. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente contra células cancerígenas en los tumores de mama que sobreexpresan la proteína HER2, lo que les confiere mayor agresividad y mayor mortalidad por esta causa.

Así, el tratamiento con trastuzumab, primero indicado en fases avanzadas de la enfermedad y más tarde indicado en fases iniciales, logra reducir a la mitad los casos de recaídas en este tipo de neoplasia. Además, los últimos datos parecen indicar que este tratamiento podría ser eficaz también en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo que sobreexpresan otra proteína, la neuregulina por lo que las indicaciones de trastuzumab podrían verse ampliadas a corto plazo.

En cualquier caso, las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico en las que se ha constatado la sobreexpresión de HER2 y que han experimentado la progresión de la enfermedad tras el tratamiento con trastuzumab y otras terapias pueden verse beneficiadas del desarrollo de lapatinib ditosilato, registrado por GlaxoSmithKline (GSK) como Tyverb.

La buena salud de la investigación en España se confirma con el amplio arsenal terapéutico a disposición de los oncólogos para tratar cualquier tumor. Entre las novedades más importantes desarrolladas por las farmacéuticas destacan los anticuerpos monoclonales que han supuesto un paso más en el tratamiento oncológico.



Para completar el arsenal terapéutico disponible en el cáncer de mama, los especialistas cuentan con tratamientos con quimioterápicos eficaces en la reducción o curación del tumor. En este sentido, Roche lanzó en 2006 la quimioterapia Xeloda (capecitabina), un tipo de quimioterapia oral indicada en el tratamiento de

mama y colorrectal. Su eficacia radica en que, en vez de ser un fármaco activo desde el momento de su ingesta oral, sólo se convierte en citostático cuando entra en contacto con la enzima timidinafosforilasa, presente de forma preferente en el tejido tumoral, evitando daños a las células sanas.

Cáncer colorrectal

De la misma compañía farmacéutica es Avastin (bevacizumab) que se ha tenido el mismo efecto revolucionario en el tratamiento

del cáncer colorrectal. Hasta el lanzamiento del fármaco por parte de Roche, el manejo de este tipo de neoplasia estaba relegado a la quimioterapia. Así, éste fármaco, indicado también en cáncer renal metastásico, supuso no solo una optimización de la quimioterapia y una mejora de la calidad de vida por parte de los pacientes

sino también la consecución del primer medicamento que ponía en práctica la vía de la angiogénesis.

De la misma forma, Merck KGaA cuenta con otro fármaco eficaz en el manejo de este tipo de neoplasia que constituye, además, el principal producto de esta compañía en el área de Oncología. Así, Erbitux (cetuximab), comercializado en Estados Unidos por Bristol-Myers Squibb (BMS), está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y de tumores de cabeza y cuello de célula escamosa localmente avanzado. Una vez más, se trata de un anticuerpo monoclonal que constituye la primera terapia dirigida que actúa sobre el receptor del crecimiento epidérmico.

Según Enrique Jiménez, director médico de Merck España, la farmacéutica ha lanzado recientemente en España "una nueva formulación de Erbitux, que está ya disponible en viales de 20 mL de 5 mg/mL (100 mg Erbitux). La nueva solución ofrece mayor rapidez, flexibilidad y sencillez en la preparación y administración del medicamento; además este fármaco está siendo investigado en otras indicaciones oncológicas", dice.

En este sentido, otro anticuerpo monoclonal, panitumumab —desarrollado por Amgen— se perfila como una de las próximas novedades en este campo. Este anticuerpo mono-

clonal, totalmente humano, se orienta al factor de crecimiento epidérmico para su uso potencial en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, así como en otro tipo de tumores sólidos.

Según Joan Mercadé, director de Oncología Amgen S.A., "en los últimos años ha habido un intenso

En los últimos años ha habido un intenso trabajo científico para predecir la eficacia de las terapias antitumorales

LOS DATOS

Ventas totales: 758 millones de euros en 2006.
Inversión en I+D: 86,7 millones de euros en 2006.
Productos lanzados últimos años: Ebastel (ebastina), Prevencor (atorvastatina), Airtal (aceclofenaco), Plusvent (salmeterol+fluticasona), Dobupal (venlafaxina), Almogran (almotriptán); Esertia (escitalopram), Opiren (lansoprazol), Parapres (candesartán) y Almax (almagato).
Centros de I+D: en España están los centros de Sant Feliu de Llobregat, San Just Desvern (Síntesis Química) y Sant Andreu de la Barca (escalado de

principio activo). En Alemania están los centros de Bad Homburg (tecnología inhalatoria) y Reibeck (I+D dermatológica).
Principales áreas de investigación: asma, EPOC, psoriasis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.
Nº trabajadores: 3.000.
Proyectos en I+D en España: Bromuro de acilidinio (antimuscarínico de una única dosis diaria y larga acción para tratar la EPOC).

 **Almirall**

LOS DATOS

Ventas totales: 14.300 millones de dólares.
Inversión en I+D: 3.200 millones de dólares (22,4%).
Productos lanzados últimos años: Neupogen (filgrastim), Aranesp (darbepoetin), Neulasta (pegfilgrastim), Kineret (anakinra), Mimpara (cinacalcet), Kepivance (palifermina).
Centros de I+D: Seattle y Boulder (EEUU) y Cambridge y Uxbridge (Reino Unido).
Principales áreas de investigación: Nefrología, Hematología, Oncología, enfermedades inflamatorias, neurociencia y metabolismo.

Nº trabajadores totales: 18.500.
Proyectos en I+D en España: Patrocinio y promoción de estudios y ensayos clínicos de importante impacto científico. Entre los estudios más importantes epidemiología destacan el Epirce (prevalencia en insuficiencia renal crónica); el Answer (hemodiálisis en la población) y el Delfos (sobre toxicidad hematológica en pacientes con tumores sólidos).

 **AMGEN**

trabajo científico para intentar predecir la eficacia de las terapias antitumorales. Hasta el momento no se disponía de dichos biomarcadores, y muchos pacientes reciben tratamientos con poco beneficio terapéutico. La investigación está buscando seleccionar y discriminar terapias que se dirijan a los pacientes a los que realmente pueden beneficiar".

De esta forma, la línea de investigación más prometedora es el estudio de la presencia de mutaciones activadoras del gen KRAS que determinaría la resistencia a los tratamientos anti-EGFR ya que según los datos de algunos estudios realizados los pacientes con cáncer colorrectal con mutación en el gen KRAS no responden al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR.

Investigación clínica

La investigación clínica es uno de los aspectos más importantes para desarrollar las labores de investigación que llevan a cabo las industrias farmacéuticas. Por este motivo, las farmacéuticas amplían cada vez más las colaboraciones con los hospitales a través de programas de investigación clínica lo que facilita la realización de las distintas fases de los ensayos clínicos.

Precisamente Amgen, dispone también de otro anticuerpo monoclonal en fase avanzada de desarrollo, denosumab, resultado de la investigación genómica de Amgen para el tratamiento de mujeres con osteoporosis posmenopáusia pero que está dando resultados prometedores en el tratamiento de metástasis óseas.

Cáncer hepático

Entre los tumores que cuentan en su tratamiento con menos alternativas terapéuticas se encuentra el hepatocarcinoma. En este sentido, sorafenib —comercializado por Bayer HealthCare como Nexavar— es la primera y

única terapia sistémica autorizada que se ha mostrado eficaz en el tratamiento de este tipo de neoplasia. Así, según los datos de los estudios clínicos realizados sorafenib aumenta la supervivencia de los pacientes con cáncer de hígado en un 44 por ciento en comparación con placebo. Este fármaco es un inhibidor oral de multiquinasas que se dirige tanto a la célula tumoral como a la vascularización tumoral.

En los modelos preclínicos, este fármaco actúa inhibiendo dos tipos de quinasas responsables tanto de la proliferación celular como de la angiogénesis, los dos procesos que permiten el crecimiento y extensión del tumor. Estos medicamentos citostáticos suelen tener menos efectos secundarios que los medicamentos citotóxicos por lo que pueden administrarse durante un periodo de tiempo más prolongado.

Leucemia y linfoma

Otro de los 'culpables' de la revolución del tratamiento oncológico es Glivec (imatinib), comercializado por Novartis, que ha logrado una tasa de supervivencia en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma philadelphia (Ph+) que ronda el 95 por ciento a los cinco años de tratamiento. Este fármaco es un inhibidor de la transducción de señales que constituye uno de los primeros antineoplásicos que validan el diseño racional de medicamentos basado en el conocimiento del modo de actuación de algunas células cancerígenas.

Del mismo modo, Novartis dispone también de otro fármaco eficaz en el tratamiento de la LCM con Ph+, Tasigna (nilotinib), esta vez indicado en aquellos casos en los que se ha producido resistencia a Glivec. La aprobación de este tratamiento de segunda línea se produjo después de los resultados positivos de un estudio que demostraba una respuesta positiva en el 49 por ciento de los pacientes en la fase crónica de este tipo de leucemia.

Uno de los productos más prometedores en investigación es Stimuvax, una vacuna terapéutica de Merck para el cáncer de pulmón

Principales fármacos oncológicos				
	INDUSTRIA	FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	FASE DE DESARROLLO
Cáncer de mama	Roche	Pertuzumab (NME)	Inhibidor de la dimerización de HER2	II
		Trastuzumab (capsectabina)	QT oral (flucorpirimidina)	III
		Avastin (bevacizumab)	Anticuerpo monoclonal anticuerpo VEGF	II
	Bayer	Nexavar (sorafenib)	Inhibidor oral de las multiquinasas	I
	Merck	Erbbitux (cetuximab)	Receptor del crecimiento epidérmico	II
	BMS	Ixabepilona	Inhibidor de los mecanismos de resistencia de taxanos	Desarrollo completo
Cáncer colorrectal	Roche	Avastin (bevacizumab)	Anticuerpo monoclonal anticuerpo VEGF	III
		Erbbitux (cetuximab)	Receptor del crecimiento epidérmico	III
	Amgen	Vectinib (panitumumab)	Receptor del factor de crecimiento epidérmico	III
Cáncer hepático	Bayer	Nexavar (sorafenib)	Inhibidor oral de las multiquinasas	Desarrollo completo
	Leucemia y linfoma	Roche	MabThera (rituximab)	Anti-CD20
Bayer		CamPATH (alemtuzumab)	Anti-CD52	III
Novartis		Glivec (imatinib)	Inhibidor de las transducción de señales	Desarrollo completo
Cáncer de pulmón	Roche	Tasigna (nilotinib)	Inhibidor de la tirosin quinasa	III
		Yaroeva (erlotinib)	Inhibidor de EGFR	III
	Bayer	Nexavar (sorafenib)	Inhibidor oral de las multiquinasas	III
	BMS	Ipilimumab	Anti-CTL4	Desarrollo completo

Fuente: Elaboración propia.

Precisamente BMS dispone también otro fármaco, Sprycel (dasatinib) aprobado por la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) para el tratamiento en adultos de la LMC acelerada o crisis blásticas con resistencia o intolerancia a Glivec, el tratamiento de primera línea.

Del mismo modo, esta compañía dispone de otro fármaco para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) con Ph+ y crisis blástica linfode procedente de la LMC con resistencia o intolerancia a Glivec.

Pero no sólo las leucemias cuentan con un completo arsenal terapéutico sino que otros tumores hematológicos como los linfomas también han mejorado sus

cifras de supervivencia. En este sentido, la novedad más importante viene de la mano de otro anticuerpo monoclonal, de Roche, MabThera (rituximab), indicado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. Este actúa uniéndose a la superficie del antígeno CD-20 para destruir a las células de los linfocitos B y está indicado también como terapia de mantenimiento en este tipo de tumores.

Cáncer de pulmón

Entre las neoplasias con mayor prevalencia y mortalidad se encuentra el cáncer de pulmón, con 20.000 casos diagnosticados cada año y en el que se registra una mortalidad que roza el 90 por ciento. En este contexto, surgió Tarceva (erlotinib), desarrollado por Roche, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, tumor que

supone el 80 por ciento de los cánceres de pulmón. El medicamento se convirtió en el primer tratamiento que bloquea el crecimiento de las células tumorales al interferir en los receptores del factor de crecimiento epidérmico.

Por otro lado, una de las alternativas terapéuticas más prometedoras en fase de investigación es Stimux, una vacuna terapéutica de Merck que mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico cuando se combina con un tratamiento de soporte. Según los datos extraídos de un estudio en fase II, esta combinación registró una reducción de la mortalidad del 45 por ciento.

Los progresos realizados en las áreas de I+D de las compañías en casi todos los tipos de tumores confirman la buena salud no sólo del tratamiento sino también de la investigación y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.

LOS DATOS

Ventas totales 2006: 26.475 millones de dólares.
 Inversión en I+D 2006: 3.902 millones de dólares.
 Productos lanzados últimos años: Arimidex (anastrozole), Casodex (bicalutamida), Novaldex (tamoxifeno), Atacand (candesartan), Seloken/Toprol XL (metoprodol), Losec/Pilosec (omeprazol), entre otros.
 Centros de I+D: 11 centros en 17 países: Suecia (Södertälje, Mölndal y Lund), Reino Unido (Alderley Park-Macclesfield, Charnwood), Francia (Rheims), Estados Unidos (Boston, Wilmington), Canadá (Quebec), India (Bangalore) y Japón (Osaka).
 Principales áreas de investigación: Cardiología, Oncología y enfermedades infecciosas, Gastroenterología, neurociencias y enfermedades respiratorias e inflamación.
 Nº trabajadores: 45.000 (12.000 en I+D).
 Inversión en I+D en España: 16 millones de euros.
 Proyectos en I+D en España: 68 ensayos clínicos (2 en fase I, 27 en fase II, 32 en fase III y 7 en fase IV).

AstraZeneca

LOS DATOS

Ventas totales: 11.724 millones de euros.
 Inversión en I+D: 1.426 millones de euros (16-18% de las ventas).
 Pipeline: 17 nuevas moléculas en fase de desarrollo.
 Productos lanzados últimos años: Nexavar (sorafenib), Primo-vist (gadoksetato disódico) y Vasovist (gadofosveset trisódico).
 Centros de I+D: Berlín y Wuppertal (Alemania) y Berkeley (California, EEUU).
 Principales áreas de investigación: Oncología, Hematología, enfermedades cardiovasculares, salud de la mujer, esclerosis múltiple y diagnóstico por imagen.
 Nº trabajadores: 51.400 (7.104 en I+D).
 Inversión en I+D en España: 10,6 millones de euros.
 Trabajadores de I+D en España: 60 trabajadores.
 Proyectos en I+D en España: colaboración habitual en el Plan Profarma y colaboraciones con cerca de 300 centros hospitalarios, entre los que destacan centros de investigación y universidades.

Bayer