

Farmacología

Innovación farmacológica en terapias antineoplásicas

QF Constanza Cortés L.

Departamento de Farmacia
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: ccortesl@alemana.cl

Los tratamientos farmacológicos en oncología han avanzado en los últimos 10 años hacia el desarrollo de moléculas más complejas, con mayor similitud a los ligandos biológicos de ciertas proteínas y cada vez más alejados de las moléculas sintéticas de estructura química definida que se han utilizado desde un comienzo.

La quimioterapia actúa evitando que las células cancerosas se dividan y aumenten en cantidad. Debido a que estas células cancerosas lo hacen más rápido que las sanas, la función de la quimioterapia es poder actuar sobre las células de rápida replicación.

Sin embargo, los fármacos antineoplásicos llegan prácticamente a todos los tejidos del organismo, sin diferenciar las células malignas de las sanas. Esto provoca en el paciente una serie de efectos secundarios, que en general desaparecen una vez finalizado el tratamiento. Los tejidos más frecuentemente dañados son la médula ósea, el tracto digestivo y los folículos pilosos. Esto da lugar a los efectos secundarios más comunes de la quimioterapia, que son inmunosupresión, astenia, mucositis y alopecia, entre otros^[1]. Tales efectos suelen ser transitorios, aunque si no llegan a

ser controlados o tolerados por el paciente pueden producir toxicidad y provocar la suspensión o la reducción de dosis de la quimioterapia.

Una de las nuevas áreas de desarrollo, investigación y de utilización en los últimos años es la inmunoterapia. Esta consiste en tratamientos que restauran o intensifican la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer. En apenas pocos años, el rápido avance de la disciplina de "inmunología del cáncer" ha llevado a la industria farmacéutica al desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de esta enfermedad que aumentan la potencia de las respuestas inmunitarias contra los tumores. Estas terapias estimulan las actividades de componentes específicos del sistema inmunitario o contrarrestan las señales producidas por las células cancerosas que suprimen las respuestas inmunitarias.

Farmacología de las quimioterapias convencionales

La quimioterapia puede estar indicada con distintos fines (curativa, paliativa, adyuvante y neoadyuvante). En 1941, Goodman y Gilman administraron la primera mostaza para el tratamiento de un linfoma. Desde ese momento, se han

desarrollado una gran cantidad de agentes antineoplásicos y distintos regímenes de quimioterapia para cada tipo de cáncer.

Los agentes antineoplásicos se clasifican comúnmente por su mecanismo de acción o su origen y así tenemos: ^[2,3]

alquilantes: ejercen sus efectos sobre el ADN y la síntesis de proteínas mediante la unión al ADN y evitan que esta se desenrolle en la replicación.

antimetabolitos: se asimilan a bases nucleotídicas, que intervienen los procesos de crecimiento y división o que inhiben enzimas implicadas en la síntesis de ADN y proteínas.

Inhibidores de la mitosis, ejercen el efecto citotóxico uniéndose a la tubulina, provocan la detención del ciclo celular en metafase. La acción en los microtúbulos puede ser inhibir la formación o hacerla poco funcional.

Inhibidores de la topoisomerasa I y II, las enzimas topoisomerasas controlan la manipulación de la estructura del ADN necesaria para la replicación.

Antibióticos antitumorales son tratamientos químicos realizados con productos naturales producidos por especies del hongo del suelo *Streptomyces*. Estos fármacos actúan durante múltiples fases del ciclo celular, dentro del mismo se clasifican varios agentes antineoplásicos.

Estas drogas no logran una sobrevida adecuada y hay motivación por desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Las nuevas investigaciones se han enfocado en desarrollar fármacos que utilicen un blanco o una vía celular específica del tumor. Para ello se está trabajando en moléculas que actúen sobre alguna proteína o mutación específica y que por esas vías de transducción se potencie la acción antineoplásica.

Ipilimumab

Medicamento desarrollado por el laboratorio Bristol-Meyer Squibb, con aprobación de la FDA para el tratamiento del melanoma, fue uno de los pioneros en lo que refiere a terapias antineoplásicas con un blanco dirigido, también llamadas "*immune checkpoint inhibitor*", principalmente porque los tratamientos que existían en el mercado no tenían un gran porcentaje de respuesta, asociado a una presentación de un alto porcentaje de efectos adversos.

El Ipilimumab corresponde a un inmunoestimulador que actúa a través del bloqueo del CTLA-4, que se expresa

una vez que las células T son activadas, y tiene una mayor afinidad por B7, generando una señal de supresión en las células T con la consiguiente inactivación de estas. El mecanismo de acción de esta molécula consiste en bloquear CTLA-4, con lo que genera una proliferación de las células T y así la exacerbación de la respuesta inmune ^[4].

En cuanto a su farmacocinética, al ser un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humanizada, tiene un bajo volumen de distribución (7,21 L) y una vida media larga (15,4 días), por ende se elimina lentamente y puede estar varios días en el organismo ^[5].

Debido a que corresponde a una variación humanizada de anticuerpo monoclonal, los efectos adversos asociados la autoinmunidad, como los anticuerpos quiméricos por ejemplo, son mínimos y por esto es un medicamento que el paciente puede tolerar muy bien. La mayoría de los efectos adversos asociados al uso de Ipilimumab en grado 3/4 es de un 24%, y están directamente relacionados con el mecanismo de acción de la molécula, reacciones autoinmunes o inflamatorias, y principalmente son: enterocolitis, diarrea, rash, hipofisitis, hepatitis, nefritis y vitiligo ^[5,6].

Con respecto a los temas prácticos de manipulación, corresponde a una droga bastante segura y fácil de administrar, como todo fármaco antineoplásico debe realizarse su preparación en cámara de flujo laminar, con todos los procedimientos de preparación respectivos, según los estándares de calidad que rigen nuestra normativa institucional. Los viales deben conservarse a temperaturas de 2-8°C, evitar temperaturas bajo cero porque esto termina por destruir la molécula por congelación. Por otro lado debe administrarse en infusión intravenosa en un periodo de 90 minutos, con el cuidado general de observar las zonas de administración y al paciente en caso de alguna reacción de hipersensibilidad. También se debe considerar que este medicamento requiere solamente como premedicación de un antihistamínico y no de antieméticos como las quimioterapias convencionales ^[7].

Ipilimumab fue aprobado el año 2011 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del melanoma metastásico o irreseccable. El estudio fase III donde se obtiene el resultado del tratamiento con Ipilimumab en pacientes con melanoma estadio III o IV tratados previamente con alguna de las líneas de quimioterapia estándar, muestra que su uso aumenta la sobrevida global en aproximadamente 10 meses comparado con la vacuna

gp100. Además, se obtiene que del grupo de monoterapia con Ipilimumab el 60% de los pacientes mantuvo una respuesta clínica objetiva por aproximadamente 2 años, con mínimos efectos adversos, los que estaban relacionados fundamentalmente con la activación del sistema inmune, principalmente a nivel gastrointestinal. Así se obtuvo la aprobación para el tratamiento de melanoma metastásico irreseccable o parcialmente irreseccable ^[8].

El año 2015 en el New England Journal of Medicine muestran el estudio de la terapia combinada, Nivolumab más Ipilimumab, en pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento sistémico previo. Dentro de las conclusiones del estudio con estas dos moléculas nuevas, se obtiene como resultado una mediana de supervivencia libre de progresión de 11,5 meses comparado con Ipilimumab como monoterapia, lo que deja en evidencia que la combinación de estas dos vías moleculares tiene buena efectividad en el control de la enfermedad y que tiene efectos adversos menores a las quimioterapias estándar utilizadas en el tratamiento del melanoma ^[9].

Dentro de la realidad chilena esta enfermedad no está cubierta por el auge, por lo que la población en general no tiene acceso a este tipo de fármacos. Esto complica enormemente el tratamiento de esta enfermedad en los hospitales públicos, ya que se trata de un medicamento de alto costo para la mayoría de la población (aproximadamente 17 millones de pesos por administración).

Con los resultados obtenidos en los estudios y su consiguiente aprobación, la industria farmacéutica ha intentado innovar en el tratamiento oncológico, investigando anticuerpos monoclonales que medien la respuesta inmune de estas moléculas. Las últimas aprobaciones de la entidad regulatoria, son los anticuerpos anti-PD1.

Pembrolizumab y Nivolumab

PD-1 es una proteína transmembrana que se expresa en las células T, B y NK. Es una molécula inhibitoria y se une a PD-L1 Y PD-L2, que se expresa en variados tipos de tumores como mama, pulmón, riñón, entre otros. La interacción de los ligandos con la proteína inhibe directamente la apoptosis de la célula tumoral, además de promover el agotamiento de células T efectoras ^[10].

Nivolumab y Pembrolizumab son anticuerpos monoclonales específicos para PD1, que han mostrado efectividad en tumores que expresen PD-L1. Además, han demostrado limitar la actividad de las células T en tejidos periféricos, lo

que se traduce en una resistencia inmune debido a la alta cantidad de células T en los tumores ^[4,6].

Respecto a la farmacocinética de estas moléculas, tienen un volumen de distribución similar a Ipilimumab, aproximadamente de 8 L y sus vidas medias son más largas siendo en ambos casos aproximadamente de 26 días, lo que implica que se demoran más tiempo en ser eliminados del organismo ^[5].

Los efectos adversos de Nivolumab y Pembrolizumab son similares, tienen estrecha relación con la dosis recibida y además están relacionados con la alteración de mecanismos inflamatorios e inmunes, de los cuales los principales son fatiga, rash, prurito y diarrea. De estos efectos adversos los que son grado 3/4 son alrededor del 14% de los pacientes, lo que muestra que tiene un perfil de seguridad mejor que Ipilimumab ^[5].

Nivolumab, medicamento desarrollado por Bristol-Myers-Squibb, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento en segunda línea de cáncer pulmonar NSCLC y el cáncer renal, los estudios que llevaron a estas aprobaciones compararon en ambos casos el tratamiento con Nivolumab vs quimioterapia convencional, con lo que se obtuvo un resultado en mayor supervivencia global para ambas patologías en comparación con QMT (9,2 vs 6 meses para cáncer pulmonar y 25 vs 19 meses para carcinoma renal). Además, en ambos casos se obtuvo una mayor respuesta clínica objetiva en relación con el tratamiento antineoplásico comparativo ^[11,12].

Pembrolizumab, medicamento desarrollado por el laboratorio Merck, ha sido aprobado para el tratamiento de melanoma metastásico en primera línea y cáncer pulmonar NSCLC también en primera línea. Dos estudios distintos demostraron que Pembrolizumab era mucho más efectivo en el control de la enfermedad comparado con quimioterapia convencional en cada caso. En el caso del melanoma avanzado, Pembrolizumab tiene una mayor tasa de respuesta que Ipilimumab (32,9% vs 11,9%), también un mayor porcentaje de supervivencia estimada a los 6 y 12 meses y por último los perfiles de seguridad, aunque poseen mecanismos similares, muestran beneficio para el grupo tratado con Pembrolizumab en comparación con Ipilimumab en cuanto a efectos adversos grado $\frac{3}{4}$ ^[13].

Respecto al cáncer pulmonar, en el estudio fase III donde se compara Pembrolizumab versus la primera línea de quimioterapia, se obtiene que en pacientes que expresen

sobre un 50% de PD-L1, los resultados de mediana libre de progresión son de 10,3 meses para Pembrolizumab versus 6 meses para quimioterapia estándar. También se obtuvo que la tasa de respuesta es de un 44,8% sobre el 27,8% de la quimioterapia y por último los efectos adversos considerados de gravedad fueron un 25% menores para el grupo con inmunoterapia ^[14].

Se puede rescatar respecto a estas nuevas terapias biológicas, que poseen un perfil de efectividad y seguridad distinto a la quimioterapia convencional. Pero además, presentan una gran cantidad de posibles tratamientos a futuro, ya que el ligando (PD-L1) se puede expresar en una gran cantidad de tejidos tumorales distintos, lo que nos lleva a pensar que la farmacología oncológica debe basarse en mecanismos moleculares específicos para un tipo de células o "checkpoint" y que ojalá cada día, gracias a este enfoque, tengamos tratamientos que los pacientes puedan tolerar de mejor forma, sin una cantidad importante de efectos adversos y sin una polimedición excesiva.

Con respecto a la manipulación y administración de estos medicamentos, al igual que Ipilimumab deben conservarse refrigerados, al ser moléculas proteicas debe tenerse cuidado con que la dilución sea preferentemente en suero fisiológico y evitar agitar el frasco original, ya que puede desnaturar la molécula. Una vez preparado, la administración es bastante simple; debe ser por perfusión intravenosa en un tiempo de 60 minutos la primera administración y las subsiguientes pueden ser en 30 minutos si es bien tolerado, requieren nada más que un antihistamínico como premeditación, lo que hace que los pacientes se sientan más cómodos en estas infusiones ^[15,16].

De las patologías para las que están aprobados estos dos fármacos ninguna está en el AUGE, lo que lleva a que los pacientes de servicios públicos no tengan acceso a estas nuevas terapias. En las clínicas privadas los pacientes están teniendo acceso a estos medicamentos, a través de las isapres o seguros complementarios. Sin embargo estos tratamientos son de altísimo costo mensual; aproximadamente \$ 7.5 millones mensuales para Nivolumab, con administraciones cada 2 semanas y alrededor de \$8 millones para Pembrolizumab con administraciones cada 3 semanas.

Es importante destacar que a pesar de que estos medicamentos parecen una gran alternativa para los pacientes oncológicos, no se puede ignorar que son medicamentos que no están disponibles para todos los

chilenos. Esto debe hacernos reflexionar respecto a los costos y alternativas que cada centro de salud debe considerar en su arsenal y que ojalá en un futuro cercano este tipo de tratamientos pueda ser accesible a la mayoría de la población.

Referencias

1. Siddik ZH. Mechanism of action of cancer chemotherapeutic agents: DNA-Interactive alkylating agents and antitumor platinum-based drugs M. R Alison, editor editors. *The Cancer Handbook 1st Edition*. London: Nature Publishing Group. 2002; 1295-1313.
2. Flórez J, López-Vega J. Quimioterapia antineoplásica. En J. Flórez, *Farmacología Humana*. 2014; 907-911. Santander: Elsevier Masson.
3. Fausel C, Medina P. Cancer treatment and chemotherapy. En J. Dipiro, *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. 2008; 2085-2095. Columbia, EEUU: McGraw-Hill.
4. Azijli K, Stelloo E, Peters G, et al. New developments in the treatment of metastatic melanoma: Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies. *Anticancer Research*. 2014; 34, 1493-1506.
5. Kim K, Jung H. Clinical Pharmacologic aspects of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Trans Clin Pharmacol*. 2016; 24 (1), 7-12.
6. Lee L, Gupta M, Sahasranaman S. Immune checkpoint inhibitors: An introduction to the next-generation cancer immunotherapy. *The journal of clinical pharmacology*. 2016; 56 (2), 157-169.
7. Bristol-Myers Squibb. (2011). Agencia Europea de Medicamentos. Recuperado el 3 de noviembre de 2016, de [ema.europa.eu: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)
8. Hodi S, O'Day S, McDermott D, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 363 (8):711-723.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 37 (3):23-34.
10. Shoushtari A, Snyder Charen A, Postow M, et al. (2 de noviembre de 2015). Wolters Kluwer. (M. Atkins, Ed.) Recuperado el 28 de septiembre de 2016, de UpToDate: www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy
11. Brahmer J, Reckamp K, Baas P, et al. (Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373 (2), 123-135.
12. Motzer R, Escudier B, McDermott D, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373: (19), 1803-1813.
13. Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372 (26), 2521-2532.
14. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 1-11.
15. Squibb, B.-M. (s.f.). Agencia Europea de Medicamentos. Recuperado el 3 de noviembre de 2016, de [ema.europa.eu: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)
16. Gohme, M. S. (s.f.). Agencia Europea de Medicamentos. Recuperado el 3 de noviembre de 2016, de ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx_132284_es.pdf