

El papel de la I+D farmacéutica

APUESTA CONSOLIDADA EN EL ‘PIPELINE’

Las compañías innovadoras ya se han metido de lleno en las terapias dirigidas y abundan los compuestos que ya han llegado al mercado. El perfil genético de cada persona y hasta de cada célula son la clave

CRISTINA G. REAL
cgr@unidadeditorial.es

En 2015, más del 40% de los compuestos en desarrollo en todo el mundo tenían el potencial de convertirse en terapias dirigidas o medicamentos de precisión, según un informe del Tufts Center for the Study of Drug Development, de Boston (Estados Unidos). Cuatro años después, ¿qué representan las terapias dirigidas en las carteras y el *pipeline* en desarrollo de las farmacéuticas innovadoras?, ¿cuál es la apuesta de las principales compañías en este ámbito?

En general, el sector se ha lanzado de lleno a este terreno. El abordaje del cáncer, por ejemplo, “ya no se basa en parámetros clásicos, sino que está estrictamente dirigido por el perfil genético”, señala Ingrid Pallas, responsable médico de la Unidad de Medicina Especializada de Bayer en España. Pallas expone algunos de sus fármacos ya comercializados que responden al concepto de terapias dirigidas, como *Xofigo*, *Nexavar* o *Stivarga*. Además, la compañía dispone de “uno o más compuestos en diferentes estadios de desarrollo centrados en siete áreas de investigación: señalización oncogénica, inhibidores TRK (tropomiosina cinasa), inmunoncología, anticuerpos conjugados y radiofármacos”.

FÁRMACO TUMOR-AGNÓSTICO
Entre toda su I+D, la portavoz de Bayer destaca larotrectinib, aprobado ya por la FDA como *Vitrakvi* (ver tabla), y cuyo desarrollo y comercialización comparte con la estadounidense Lilly. Se trata de un inhibidor selectivo de las proteínas de fusión del receptor de la tropomiosina cinasa (TRK), cuya indicación es el tratamiento de cánceres que albergan una fusión del gen del receptor de la tirosina cinasa neurotrófica (NTRK). “Esta alteración no se limita a ciertos tipos de células, por lo que la variedad de tumores que pueden tener esta alteración es muy grande, tanto en pacientes adultos como pediátricos, e incluyendo, por ejemplo, los cánceres de mama y pulmón, el colangiocarcinoma y varios tipos de sarcomas. Hablaríamos de un fármaco tumor-agnóstico (basado en una alteración molecular independientemente del tipo de tumor y de dónde se localice), que nos hace pensar en una nueva forma de tratar el cáncer”, añade.

El socio de Bayer en el desarro-

FÁRMACO	COMPAÑÍA	INDICACIÓN	EMA
<i>Tibsovo</i> (ivosidenib)	Agios (EEUU)	- Leucemia mieloide aguda IDH-positiva	En revisión
<i>Daurismo</i> (glasdegib)	Pfizer (EEUU)	- Leucemia mieloide aguda en mayores de 75 años. Se dirige a la vía de señalización <i>hedgehog</i>	En revisión
<i>Vercenio</i> (abemaciclib)	Lilly (EEUU)	- Cáncer de mama metastásico HR-positivo, HER2-negativo	Aprobado
<i>Rubraca</i> (rucaparib)	Clovis Oncology (Irlanda)	- Cáncer de ovario, trompas o peritoneal recurrentes	Aprobado
<i>Braftovi</i> (encorafenib)	Pierre Fabre (Francia)	- Melanoma metastásico con mutación BRAF V600E o V600K. Aprobado en combinación con <i>Mektovi</i>	Aprobado
<i>Mektovi</i> (binimetinib)	Pierre Fabre (Francia)	- Melanoma metastásico con mutación BRAF V600E o V600K. Aprobado en combinación con <i>Braftovi</i>	Aprobado
<i>Vizimpro</i> (dacomitinib)	Pfizer (EEUU)	- Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutación de EGFR	Aprobado
<i>Copiktra</i> (duvelisib)	Verastem (EEUU)	- Inhibidor dual de cinasas para leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico y linfoma folicular	Solicitud no presentada aún
<i>Talzenna</i> (talazoparib)	Pfizer (EEUU)	- Inhibidor oral de PARP para cáncer de mama metastásico HER-2 negativo y mutaciones de BRCA 1/2	Emitida opinión positiva
<i>Lorbrena</i> (lorlatinib)	Pfizer (EEUU)	- Cáncer de pulmón no microcítico metastásico positivo para ALK	En revisión
<i>Vitrakvi</i> (larotrectinib)	Pfizer (EEUU) y Bayer (Alemania)	- Tumores sólidos con fusión de NTRK	En revisión
<i>Xospata</i> (gilteritinib)	Astellas (Japón)	- Leucemia mieloide aguda con mutación de FLT3	En revisión
<i>Kymriah</i> (tisagenlecleucel)	Novartis (Suiza)	- Leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria y linfoma B difuso de célula grande	Aprobado
<i>Yescarta</i> (axicabtagén ciloleucel)	Gilead (EEUU)	- Linfoma B difuso de célula grande refractario y linfoma B primario mediastínico de célula grande	Aprobado
<i>Alunbrig</i> (brigatinib)	Takeda (Japón)	- Cáncer de pulmón no microcítico ALK-positivo	Aprobado
<i>Erleada</i> (apalatumida)	Janssen (EEUU)	- Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico	Aprobado
<i>Imfinzi</i> (durvalumab)	AstraZeneca (Reino Unido)	- Cáncer de pulmón no microcítico inoperable en estadio III	Aprobado
<i>Nerlynx</i> (neratinib)	Puma Biotechnology (EEUU)	- Inhibidor de tirosina cinasa para el cáncer de mama HER2-positivo	Aprobado
<i>Poteligeo</i> (mogamulizumab-kpkc)	Kyowa Kirin (Japón)	- Micosis fungoide y síndrome de Sézary (dos formas raras de linfoma no Hodgkin)	Aprobado

Fuente: Elaboración propia

TERAPIAS DIRIGIDAS EN CÁNCER DE APROBACIÓN MÁS RECIENTE EN LA FDA Y SU ESTATUS EN LA UE

llo de *Vitrakvi*, Lilly, ha entrado en este terreno de las terapias dirigidas sobre todo desde la adquisición el pasado mes de enero de Loxo Oncology, una biofarmacéutica especializada en medicamentos altamente selectivos para cánceres genómicamente definidos. El *pipeline* de Loxo se centra en los

cánceres que dependen de anomalías de un solo gen, de manera que un solo medicamento tiene el potencial de tratar el cáncer con una importante eficacia. Con esta adquisición, Lilly incorpora a su cartera inhibidores RET, BTK y TRK dirigidos a pacientes con mutaciones o fusiones en estos genes que,

en combinación con diagnósticos avanzados, “nos permiten saber exactamente qué pacientes pueden beneficiarse, creándose nuevas oportunidades para mejorar la vida de las personas con cáncer avanzado”, explica José Antonio Sacristán, director médico de Lilly España. El *pipeline* de Loxo Onco-

logy incluye también el LOXO-292, “un inhibidor oral de RET que se está estudiando en múltiples tipos de tumores y que recientemente recibió la designación de *Terapia avanzada* por la FDA”, añade.

En el caso de Gilead, es el área de T-CAR la que protagoniza gran parte de su esfuerzo, con más de 30 ensayos en desarrollo en 8 indicaciones diferentes. El resultado: la compañía ya tiene una terapia celular aprobada por la EMA, y en proceso de aprobación en España, “para un cáncer hematológico muy agresivo cuya esperanza de vida es apenas de 6 meses después de dos líneas de tratamiento. Pero nuestro trabajo va más allá -señalan fuentes de la compañía-, ya que las T-CAR ofrecen muchas posibilidades, y estamos investigando diferentes moléculas e indicaciones en leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin indolente o linfoma de células del manto”. La aproximación de la británica GlaxoSmithKline (GSK) a las terapias dirigidas se basa en tratamientos biológicos y en oncohematología (epigenética, inmunoncología y terapia celular). Arturo López, su director médico en España, explica que, además de sus

(Pasa a la página 44)

CÁNCER DE PULMÓN Y MAMA, LOS QUE MÁS HA CAMBIADO LA MEDICINA DE PRECISIÓN

C. G. R.
cgr@unidadeditorial.es

Un ejemplo paradigmático de patología cuyo manejo se ha transformado con las terapias de precisión es el cáncer de pulmón, según Manel Juan, de la Sociedad Española de Inmunología. “El reciente uso de la inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control (anticuerpos bloqueantes de la vía PD1/PDL1) hace que las neoplasias de pulmón puedan llegar a subclasificarse ante la opción de éxito frente a estos biológicos anti-PD1/PDL1. La oportunidad de esta dualidad en la respuesta aún no dispone de biomarcadores que permitan una subclasificación *a priori*, pero previsiblemente llegarán a ser definibles, y con ello no sólo se

diferenciarán subtipos de cánceres de pulmón, sino que se reclasificará esta enfermedad desde el punto de vista de la respuesta inmune”. “Si en algo está contribuyendo la inmunoterapia a la terapia en general -añade-, es en la multiplicación de opciones terapéuticas para el manejo de estas enfermedades, pues abren las posibilidades de la especificidad de actuación a niveles no pensados con la farmacología convencional”. Para Aitana Calvo, de la Sociedad Española de Oncología Médica, el ejemplo a destacar sería el del cáncer de mama, que fue el primero en el que se identificaron subgrupos de pacientes, inicialmente mediante los receptores hormonales, y posteriormente por la sobreexpresión del HER-

2, clasificando los tumores desde el punto de vista genético. “Esta clasificación permitió comenzar a tratarlo de un modo distinto en función de las características de la enfermedad. Por otra parte, fue el primer tipo tumoral para el que se crearon plataformas genéticas que permitieron predecir el riesgo de recidiva y el beneficio de los distintos tratamientos, y por tanto permitieron modificar la toma decisiones en el tratamiento adyuvante. Por último, fue una de las primeras enfermedades oncológicas para las que se identificaron mutaciones que aumentaban el riesgo de padecer cáncer de mama de forma exponencial, mutaciones que podían además predecir el resultado de determinados tratamientos.

El papel de la I+D farmacéutica

(Viene de la página 42)

áreas tradicionales de respiratorio, VIH y vacunas, la compañía está fortaleciendo su cartera en inmunología, genética humana y tecnologías avanzadas para identificar nuevos tratamientos. Así, a finales de 2018 tenía 16 activos en desarrollo clínico para oncología, “el doble de los que tenía al inicio de 2018”, comenta López.

Entre los tratamientos ya comercializados, el director médico de GSK destaca mepolizumab, “la primera terapia biológica aprobada en España que se une a la interleucina 5 (IL-5), y que tiene un papel importante en la regulación de la función de los eosinófilos, y belimumab, el primer medicamento biológico aprobado para el lupus en todo el mundo. Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la actividad de la proteína estimulante de los linfocitos B (BLyS), un actor clave en el proceso de inmunoinflamación del lupus eritematoso sistémico”.

GENOMA Y ESTILO DE VIDA

En la norteamericana Merck Sharp & Dohme (MSD) se contempla la medicina personalizada como “un nuevo enfoque en el análisis global del paciente, que se basa en un conocimiento exhaustivo de sus características vitales, su estilo de vida y su genoma”, explica Joaquín Mateos, su director ejecutivo médico en España y Portugal. En oncología, en concreto, “el análisis de biomarcadores en el diagnóstico permite la individualización de los tratamientos, y así administrar terapias dirigidas con mayor efectividad y menor toxicidad para los pacientes y mayor eficiencia para el sistema sanitario. Los tumores de mama, ovario, pulmón o melanoma son en la actualidad algunos de los que más pueden beneficiarse del análisis genómico”.

“Asimismo -añade Mateos-, la medicina personalizada está permitiendo avanzar en la evaluación del impacto del microbioma sobre distintas enfermedades, concretamente como parte de los biomarcadores que van a permitir una mejor selección de pacientes, y la posible modificación del microbioma de los pacientes para hacerlos más susceptibles a las nuevas inmunoterapias”.

Roche hace una “apuesta clara” por la Medicina Personalizada de Precisión (MPP); un cambio de paradigma en enfermedades como el cáncer, donde se ha investigado siempre por patología/tumor. Hoy nos dirigimos hacia un tratamiento individualizado para cada paciente a partir de su perfil genómico, con biomarcadores que nos indican con qué terapia dirigida es mejor tratar a cada paciente, y no por dónde se localice el tumor”, comentan fuentes de la compañía.

Cuenta con un *pipeline* “pro-

Las nuevas plataformas tecnológicas permiten redefinir el proceso de I+D

metedor” de terapias dirigidas: en 2018, la FDA emitió la calificación de *Breakthrough Therapy Designations* (BTD) -para compuestos primeros de clase- para 25 de sus moléculas, lo que para la compañía es “un hito sin precedentes”.

En la actualidad, el grupo está investigando 11 nuevas moléculas en fase III, además de 35 nuevas

indicaciones de moléculas ya aprobadas también en fase III. Las nuevas moléculas se centran en oncohematología, neurociencias, inmunología, oftalmología y enfermedades infecciosas.

Para Pfizer, la medicina de precisión “no solo es un foco de nuestra estrategia de I+D, sino una filosofía que guía todo lo que hacemos. La aparición de nuevas plataformas tecnológicas nos permite redefinir cómo nos acercamos al proceso de I+D”, comentan fuentes de la compañía.

En concreto, la Unidad de Investigación Oncológica de Pfizer tiene 4 grupos: biología de células tumorales, descubrimiento y desarrollo de bioconjugados, medicina de precisión, y biología y bioquímica integradoras. “También en

El perfil genético guía el abordaje del cáncer frente a los parámetros clásicos

inflamación -señalan desde la compañía- estamos expandiendo los conocimientos en medicina de precisión, trabajando en las terapias dirigidas, la introducción de biológicos anti-TNF y, más recientemente, de pequeñas moléculas con un mecanismo de acción muy novedoso, ya que actúan sobre mecanismos de comunicación

intracelular, que van dirigidas contra las *janus kinases* (JAK) e inhiben citocinas claves en procesos inflamatorios y autoinmunes”.

La compañía alemana Merck, por último, incorpora a los estudios herramientas diagnósticas que ayuden a la caracterización de los pacientes a través de la genética y que “nos guíen en los tratamientos y el seguimiento en la evolución de la enfermedad”. Su directora médica, Isabel Sánchez Magro, y la directora de Market Access y Corporate Affairs, Ana Polanco, detallan la estrategia del grupo, que en oncología tiene “una de las terapias dirigidas más longevas en el mercado, *Erbixux*, indicada en cáncer colorrectal metastásico y comercializada en España desde 2005. *Erbixux* bloquea el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su respuesta depende de la presencia de un biomarcador específico”.

BIOMARCADORES EN ESCLEROSIS

Las portavoces de Merck coinciden en que la compañía “lidera el camino hacia una medicina cada vez más personalizada y de precisión en esclerosis múltiple remitente, impulsando el uso de biomarcadores inmunológicos predictivos de respuesta al tratamiento con interferón beta (IFNβ). Estos biomarcadores permiten determinar con alta probabilidad si pacientes con la enfermedad, aún sin tratamiento, responderán de forma óptima a IFNβ”.

En oncología, Merck trabaja principalmente en tres áreas dentro de las terapias de precisión. La primera es la búsqueda de moléculas dirigidas a inhibir vías oncogénicas producidas por la mutación de un gen específico que adquiere una actividad anormal, haciendo que células normales se transformen en células malignas, proliferen sin control y desarrollen un cáncer. Para frenar el crecimiento de estos tumores hay que buscar dianas que permitan bloquear estas vías oncogénicas. Merck está trabajando en inhibidores de diferentes vías, como los del factor de transición mesenquimal-epitelial (c-MET) y los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK).

Otra área es la inmunoterapia: “Los tumores intentan escapar del ataque del sistema inmune generando vías de evasión y su bloqueo. Merck desarrolla fármacos para revertir esta inhibición del sistema inmune, que, reactivado, destruye las células tumorales”, comentan. Por último, la compañía trabaja con inhibidores de reparación del ADN de las células tumorales a partir de múltiples enzimas. Con la inhibición de estas enzimas reparadoras del ADN, el de las células tumorales no podrá repararse, por lo que éstas no podrán replicarse y morirán”.

CUANTO MÁS PRECISO ES EL DIAGNÓSTICO PREVIO, MÁS DIRIGIDO ES EL TRATAMIENTO

CRISTINA G. REAL
cgr@unidadeditorial.es

“La elección óptima de un tratamiento -más si cabe en el caso de terapias dirigidas- depende de un diagnóstico preciso”, afirma Luis Cuevas, director de la Unidad de Negocio de Diagnóstico de Precisión de Philips Ibérica. Añade que, previamente, “es necesario transformar los diagnósticos poniendo el foco en tres ejes: la incorporación de nuevas herramientas de cuantificación que actúen como biomarcadores fiables, como, por ejemplo, los indicadores de malignidad en gliomas o la automatización del cálculo de la fracción de eyección, que permitan objetivar los hallazgos clínicos y monitorizar la eficacia de los tratamientos; la fusión de múltiples fuentes de información de forma complementaria, como la RM y electroencefalografía de alta definición para estudios neurológicos, y el uso de algoritmos de inteligencia artificial, que permitan automatizar ciertas tareas de adquisición y postproceso, complementando la capacidad de los médicos para aumentar su eficiencia y precisión, como pueden ser las soluciones de anatomía patológica computacional. Abunda en la importancia de las herramientas diagnósticas Ingrid Pallas, de Bayer, quien señala que “las nuevas tecnologías de secuenciación (en inglés, *NGS*) pueden proporcionar una visión completa de las alteraciones genómicas en un gran número de genes. La hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), por ejemplo, se puede usar para detectar tumores con fusión NTRK, y la inmunohistoquímica (IHC), para la presencia de NTRK”.

La cartera de la alemana Merck incluye compuestos que requieren determinaciones de biomarcadores y mutaciones genéticas, entre otras. En 2008, la compañía inició el camino en el diagnóstico molecular, de

forma pionera en el uso de la biopsia líquida, clave para identificar a los pacientes que necesitan terapias enfocadas a las mutaciones genéticas del cáncer, ayudando a la toma de decisiones. Desde la compañía señalan que es una prueba poco invasiva y muy sensible, que con un test de ADN tumoral circulante o de biomarcadores en sangre detecta mutaciones genéticas en una muestra de sangre,

personalizada se materializa en parte a través de la Foundation Medicine de Roche. Fuentes de la compañía recuerdan que la complejidad del cáncer hace que la información molecular y los test de secuenciación genómica sean cada vez más necesarios para poder desarrollar la solución que más beneficie a cada paciente. “La secuenciación genómica de tumores puede ser de gran utilidad para dirigir un



Muestra de anatomía patológica en una imagen de Philips

evitando al paciente traslornos innecesarios y reduciendo el tiempo de diagnóstico. En el caso de Merck, 24 centros de referencia ya la emplean en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, permitiendo el desarrollo de terapias de precisión, adaptados al perfil molecular del tumor de cada paciente gracias al análisis de las mutaciones de los oncogenes K-RAS y N-RAS, que afectan aproximadamente a la mitad de los pacientes con esta patología. La compañía invierte en esta prueba alrededor de un millón de euros al año. La apuesta de Roche por la medicina

basado en el perfil molecular de cada persona, y permite una estrategia de tratamiento personalizada, dado que los test que emplea pueden detectar mutaciones genómicas específicas en pacientes. En la actualidad Foundation Medicine dispone de tres test (*Foundation One CDx*, *Foundation One HEME* y *Foundation One Liquid*) que permiten identificar posibles terapias dirigidas y/o inmunoterapias con la información molecular de la secuenciación, e investigar acerca de mutaciones en tumores para los que no se dispone de tratamiento.