

Nuevas moléculas y nuevas vías de administración de los anticuerpos monoclonales

New molecules and new ways administration of monoclonal antibodies

Miguel A. Canales

*Jefe de Sección del Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Paz, Madrid*

*Fecha de recepción: 27/08/2014
Fecha de aprobación: 15/09/2014*



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA
Número Extraordinario: 25-27
Octubre 2014

Palabras clave: anticuerpos monoclonales, nuevas moléculas.

Keywords: monoclonal antibodies, new molecules.

En los últimos años hemos asistido a un incremento notable en el conocimiento de las bases biológicas que explican la enorme heterogeneidad de los procesos linfoproliferativos. Las vías de señalización intracelular del receptor de células B o BCR (del inglés, *B-cell receptor*) se sitúan en el centro de la patogénesis de estos procesos, lo que ha permitido además el desarrollo de fármacos dirigidos frente a diversos componentes de esta vía. Así, sucesivamente han ido apareciendo en la práctica clínica inhibidores de mTOR como temsirolimus y everolimus, inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton como ibrutinib, inhibidores de PI3K como idelalisib o fármacos como lenalidomida cuyo efecto pleiotrópico sobre las células tumorales y sobre el microambiente se traduce en un beneficio clínico evidente, que se extiende en la actualidad al tratamiento de las neoplasias linfoides.

Tres ensayos multicéntricos han confirmado la actividad y tolerabilidad de lenalidomida en monoterapia en linfomas en recaída o refractarios, con tasas de respuestas del 27% en linfomas indolentes al 53% en linfomas de células del manto⁽¹⁻³⁾. En estos estudios, la neutropenia y la trombocitopenia, fueron los principales efectos secundarios observados. De mayor interés, es su combinación con rituximab, en esquemas como el R2 (lenalidomida + rituximab), desarrollado por el grupo del MD Anderson, eficaz en diferentes subtipos de linfoma⁽⁴⁾ y actualmente como tratamiento de primera línea dentro de un ensayo aleatorizado en pacientes con linfoma foliular.

Ibrutinib, un inhibidor selectivo e irreversible de la tirosina cinasa de Bruton o BTK, ha demostrado su eficacia en diferentes subtipos histológicos de lin-

foma. En el estudio de Advani y cols. 30 de 56 pacientes tuvieron respuestas objetivas, observando la mayor proporción de las mismas en el linfoma de células del manto (78%) y en la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico (69%)⁽⁵⁾.

Idelalisib, un inhibidor selectivo de la isoforma δ de la PI3K, ha demostrado una notable eficacia con un perfil aceptable de seguridad en el tratamiento de diversas neoplasias linfoides^(6,7). En linfomas indolentes, refractarios, la proporción global de respuestas con idelalisib en monoterapia fue del 57%, con mediana de supervivencia libre de progresión de 11 meses. La diarrea y la elevación de transaminasas fueron los efectos adversos más frecuentes⁽⁷⁾.

Además de su beneficio clínico, de momento por contrastar en ensayos aleatorizados, tienen la ventaja de su administración oral, lo que facilita el cumplimiento terapéutico y mejora la calidad de vida de los pacientes.

Este concepto cambia la concepción actual de la vía de administración de los fármacos antineoplásicos que se realiza habitualmente por vía intravenosa (IV). Así, en los últimos años hemos asistido a la introducción de diferentes agentes antineoplásicos mediante nuevas vías de administración, como la subcutánea (SC). Esto ha supuesto mejora en la calidad de vida y seguridad de los pacientes y ha repercutido de manera positiva en la organización de los centros. Como ejemplo, el desarrollo de una nueva formulación de rituximab SC con el objeto de ser una alternativa a la formulación IV en el tratamiento de pacientes con linfoma.

Dado que el ingrediente activo tanto en la formulación IV como en la SC es bio-idéntico, el programa de desarrollo clínico de rituximab SC se basa en el argumento de que los niveles séricos de C_{valle} y los niveles séricos del AUC (área bajo la curva) cuando rituximab se administra por vía SC son al menos tan altos como los obtenidos después de la administración IV, hecho que se traducirá en el mismo grado de saturación de los antígenos CD20. Lógicamente, si los niveles de saturación son similares es previsible, por lo tanto, que los resultados de eficacia serán al menos iguales, con independencia de la vía de administración. Así, el programa de desarrollo clínico de rituximab SC está diseñado para poner a prueba esta hipótesis y se basa en estudios de far-

macocinética en las diferentes dosis e intervalos de administración establecidos con la formulación IV (estudios SparkThera y SABRINA) para demostrar que la vía de administración SC no afecta a la actividad de rituximab^(8,9).

Los estudios de registro, SparkThera (BP22333) y SABRINA (BO22334), realizados en pacientes con linfoma folicular, confirman la eficacia y seguridad de una dosis fija de rituximab SC (1400 mg) tanto en mantenimiento como junto a quimioterapia estándar. Además, la formulación SC permite la administración más rápida y cómoda del producto activo, con gran reducción del tiempo de administración (5-7 minutos) y evitando algunas incomodidades asociadas a la administración IV.

Bibliografía

1. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5404-9.
2. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 20;26(30):4952-7.
3. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 2011 Jul;22(7):1622-7.
4. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, Feng L, Romaguera J, Neelapu SS, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1902-9.
5. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Jan 1;31(1):88-94.

6. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):997–1007.
7. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1008–18.
8. Salar A, Avivi I, Bittner B, Bouabdallah R, Brewster M, Catalani O, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Jun 10;32(17):1782–91.
9. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Barrett M, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2014 Mar;15(3):343–52.