

LAMBROLIZUMAB: MERCK PRESENTA LOS RESULTADOS DE SU ENSAYO CLÍNICO

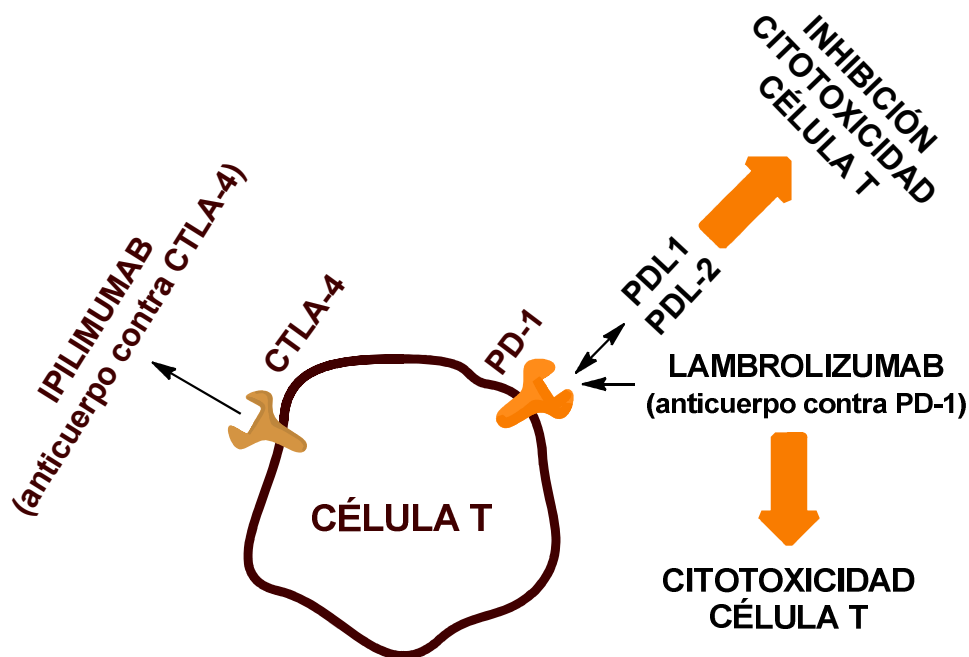
Un [fármaco experimental de laboratorios Merck](#) que fortalece el sistema inmunitario consigue colapsar los tumores en el 38% de los pacientes con [melanoma](#) avanzado. Según las primeras consideraciones, este medicamento es el más prometedor de una innovadora clase de fármacos.

Los medicamentos de esta clase están siendo una de las grandes novedades del [American Society of Clinical Oncology](#), aun cuando se hallan en estadios tempranos de investigación. Ya se han publicado los primeros resultados de dos de éstos medicamentos, fabricados respectivamente por los laboratorios [Bristol-Myers-Squibb](#) y [Roche](#).

[Lambralizumab \(MK-3475\)](#), desarrollado por *Merck*, actúa “liberando el freno”, que impide al sistema inmune atacar a las células cancerosas. El “freno” del sistema inmunitario es una [proteína receptora celular](#) que interviene en la [apoptosis](#), conocida por su acrónimo **PD-1** (*PD*, del inglés, *Programmed Death*).

Las células cancerosas adquieren sofisticadas estrategias para soslayar el sistema defensivo que representa el sistema inmunitario. Una de ellas consiste en eludir el reconocimiento de las células guardianes del sistema inmune, circunstancia que condiciona los beneficios clínicos de la inmunoterapia. Existen precedentes: un anticuerpo monoclonal ya comercializado, [Ipilimumab \[Yervoy®\]](#) dirigido contra el **CTLA-4** ([Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated antigen-4](#)) desbloquea un [ruta de señalización celular](#) que, de sólo, bloquea la respuesta inmunitaria. Esta estrategia resulta eficaz en un subgrupo de pacientes con melanoma metastásico, aumentando su supervivencia en términos estadísticos.

Otra vía de señalización celular que inhibe la respuesta inmunitaria resulta de la activación del receptor **PD-1** (**PD**, de **Programmed Death**). Este receptor se expresa sobre todo en las células T (linfocitos T maduros), tras la exposición continuada a antígenos. El ligando de este receptor (**PD-1**) es el **PDL-1** [**L de ligando**], (también designado como **B7-H1** o **CD-274**) y se expresa frecuentemente en las células T cuando existen células cancerosas y macrófagos que se han infiltrado en el tejido tumoral.



CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte associated Antigen-4
PD-1: Programmed Death type 1
PDL: Programmed Death Ligand

El receptor **PD-1** tiene un segundo ligando: **PDL-2** (también designado como **B7-DC** o **CD273**). Este ligando se expresa sobre todo en células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y otras).

En modelos tumorales, cuando el receptor **PD-1** se une a su ligando (**PDL-1**) se **inhibe la actividad de las células T**. Los anticuerpos que se unen al receptor **PD-1** y, por tanto, inhiben la interacción agonista entre **PD-1** y

su ligando (**PDL-1**) “liberan” la actividad antitumoral específica de las células T, con menores efectos sistémicos que los observados con otras sustancias inhibidoras de “checkpoints” inmunitarios.

Los estudios clínicos realizados con dos sustancias de la cartera de productos de *Bristol-Myers-Squibb*, [Nivolumab](#) (*BMS936558*) y el anticuerpo contra el ligando del receptor PD-1 (designado como: *anti-PDL-1*) denotado como [BMS936559](#), han mostrado notable actividad antitumoral en pacientes con melanoma en estadios avanzados, [cáncer renal](#) y [carcinoma pulmonar](#), otorgando validez al eje **PD-1**↔**PDL1**, como diana terapéutica. Las respuestas clínicas se prolongaron durante más de 1 año y los efectos adversos fueron escasos y relativamente bien asumidos por los pacientes, sobre todo en relación a la gravedad de su cuadro clínico.

Lambrolizumab (*MK-3475*) es un [anticuerpo monoclonal](#) (el sufijo **-mab**: *monoclonal antibody*) humanizado *IgG4κ*, diseñado específicamente para bloquear el receptor **PD-1** y, consiguientemente, reactivar la citotoxicidad de las células T. Las secuencias de la región variable del anticuerpo anti-humano de ratón (constante de disociación 28pM) fueron insertadas en la *IgG4* humana.

Lambrolizumab se ha ensayado (estudio clínico fase I) a distintas dosis (1mg/Kg, 3mg/Kg, y, 10mg/Kg) según un régimen de administración quincenal sin que se halla establecido una dosis máxima. Se observaron respuestas clínicas favorables en todos los escalados de dosificación.

El estudio de *Merck*, presentado en la *American Society of Clinical Oncology*, que se ha desarrollado en *Chicago, Illinois*, [publicado también en la revista *The New England Journal of Medicine*](#) involucró a 135 pacientes. *Lambrolizumab* consiguió, no solo frenar la progresión, sino

colapsar los melanomas en el 38% de los pacientes; porcentaje que llegó al 52% cuando se usaron las dosis más elevadas (10mg/Kg).

La incidencia de efectos adversos se estimó en un 13% de los pacientes durante el estudio clínico, centrándose sobre todo en fatiga, urticaria, insuficiencia renal y diarrea, efectos muy tolerables si tenemos en cuenta que se trata de un medicamento para tratar un tipo de cáncer muy agresivo en estadios avanzados.

La duración del ensayo clínico fue insuficiente para determinar durante cuánto tiempo se mantendrá el efecto, estimado en 11 meses, según una valoración preliminar de los resultados. No obstante, no está claro si tanto *Lambralizumab* como los otros fármacos de *Bristol-Myers-Squibb* y *Roche* conseguirán aumentar la supervivencia global de los pacientes.

Merck remodeló en fechas recientes el equipo directivo de Investigación y Desarrollo tras sufrir varios reveses en el desarrollo de varios productos. *Lambralizumab* puede contribuir a reubicar a *Merck* en una mejor posición dentro del campo de la oncología, donde hasta ahora ocupaba un posicionamiento secundario.

Merck está esbozando la realización de estudios clínicos más amplios con *Lambrolizumab* para el tratamiento del melanoma; a la vez que planifica ensayos con vista a su potencial utilidad en otros tipos de cáncer, tales como el cáncer pulmonar, una variante del adenocarcinoma mamario refractario a muchos tratamientos, cánceres de cabeza y cuello, vejiga, y varios cánceres hematológicos.

Los analistas financieros prevén que las ventas de los fármacos que interactúan con los receptores **PD** (*Programmed Death*) generen **billones** de dólares. Sin embargo, es difícil de prever si alguno de los medicamentos del grupo llegará a ser un verdadero *blockbuster*, o si las ventas se distribuirán de manera más o menos equitativa entre todos

LABROLIZUMAB

ellos y los que puedan surgir en un futuro próximo. Es prácticamente imposible esta predicción cuando los diferentes fármacos se hallan en estadios muy tempranos de investigación preclínica.

Sin embargo, la respuesta favorable del 52% del producto de *Merck* (*Lambrolizumab*) es similar a la observada con [las dosis más eficaces de la asociación de los dos fármacos](#) de *Bristol-Myers-Squibb* ([Ipilimumab](#) [*Yervoy*®] – ya comercializado – y [Nivolumab](#) – inhibidor experimental de **PD-1** –). Además, *Yervoy*® tiene un patrón de efectos adversos más desfavorable.

Zaragoza, 10 de junio de 2013

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza
