

Anticuerpos monoclonales

Santiago Cuéllar Rodríguez.

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Resumen

Los anticuerpos son inmunoglobulinas de naturaleza glucoproteica, producidas por los linfocitos B. Los anticuerpos producidos mediante técnicas de ADN recombinante derivan de un único clon, de ahí la denominación de “monoclonales”, y han ido evolucionando en una progresiva “humanización” de su estructura con el fin de reducir su capacidad inmunogénica, un importante factor limitante de su uso clínico. Los anticuerpos monoclonales actualmente disponibles comercialmente como medicamentos abarcan un amplio panorama de indicaciones terapéuticas. En España hay 92 medicamentos comercializados con anticuerpos monoclonales (incluyendo 23 biosimilares), mayoritariamente autorizadas para el tratamiento de cuadros cancerosos y autoinmunes, con dianas farmacológicas muy diversas, a los que hay que añadir otros 13 ya autorizados por la EMA pero aún no comercializados efectivamente en España. Los medicamentos biosimilares son herramientas de sostenibilidad importantes para el sistema sanitario público, al reducir los precios de los biofármacos originales de referencia, manteniendo las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia, y fomentan la innovación farmacéutica. La EMA ha autorizado hasta el momento 70 medicamentos biosimilares en la Unión Europea, de los que más de la mitad corresponden a 6 anticuerpos monoclonales: adalimumab, bevacizumab, infliximab, ranibizumab, rituximab y trastuzumab; de todos ellos, con la excepción del ranibizumab, hay biosimilares comercializados en España.

Palabras clave

Anticuerpos monoclonales, inmunoglobulinas, biosimilares, biofármacos, terapéutica, registro y autorización de medicamentos.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Antibodies are immunoglobulins of a glycoprotein nature, produced by B lymphocytes. Those produced by recombinant DNA techniques are derived from a single clone, hence the name “monoclonal”, evolving in a progressive “humanization” of their structure in order to reduce its immunogenic capacity, an important limiting factor in its clinical use. Monoclonal antibodies currently commercially available as drugs encompass a broad spectrum of therapeutic indications. In Spain there are 92 drugs with monoclonal antibodies marketed (including 23 biosimilars), mostly authorized for the treatment of cancerous and autoimmune conditions, with very diverse pharmacological targets, to which must be added another 13 already authorized by the EMA but not yet effectively marketed in Spain. Biosimilar medicines are important sustainability tools for the public health system, reducing the prices of the original reference medicines, maintaining the same guarantees of quality, safety and efficacy, and promoting pharmaceutical innovation. The EMA has so far authorized 70 biosimilar medicines in the European Union, of which more than half correspond to 6 monoclonal antibodies: adalimumab, bevacizumab, infliximab, ranibizumab, rituximab and trastuzumab; all of them have biosimilars marketed in Spain, with the exception of ranibizumab.

Key words

Monoclonal antibodies, immunoglobulins, biosimilars, biopharmaceuticals, therapeutics, regulatory and marketing authorisation.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Presentación

Los anticuerpos monoclonales se han convertido, por su extraordinaria selectividad, en los medicamentos que más se han acercado por el momento al concepto de “bala mágica” de Paul Ehrlich, lo que redundará en mecanismos y efectos celulares muy específicos y, por tanto, en medicamentos mucho más efectivos y seguros. Su registro y autorización, obligadamente centralizados en la Unión Europea a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha experimentado un crecimiento casi exponencial en la última década, que contrasta con la relativa lentitud del desarrollo científico y clínico de las terapias avanzadas (terapia génica, terapia celular somática e ingeniería tisular). Noventa biofármacos constituidos por anticuerpos monoclonales – incluyendo una veintena de biosimilares que ayudan a abaratar y generalizar el uso de este tipo de biofármacos – están actualmente comercializados en España, a los que hay que añadir otros 13 ya autorizados por la EMA pero aún no comercializados efectivamente en España.

Introducción

Podemos decir que los medicamentos que actualmente se están empleando de forma generalizada y que se encuentran más próximos al viejo concepto de “bala mágica”, desarrollado en 1908 por Paul Ehrlich, son los anticuerpos monoclonales utilizados en terapéutica y en diagnóstico. Ciertamente, las terapias avanzadas como la terapia génica, la terapia celular somática o la ingeniería tisular están dejando también de ser grandes esperanzas para ir convirtiéndose en espléndidas realidades, pero aún están muy lejos de tener un grado amplio de desarrollo científico y clínico, y una utilización tan universal como los medicamentos a base de anticuerpos monoclonales

Antiguamente se definía a los medicamentos biológicos como aquellos obtenidos a partir de material biológico, como tejidos o fluidos animales o humanos – heparinas, hemoderivados, etc. – o a partir de microorganismos – vacunas, etc. –, reservándose el término de biotecnológicos a aquellos obtenidos empleando técnicas de ADN recombinante, también denominada ingeniería genética o biotecnología. Dado que actualmente la mayoría de los medicamentos biológicos son obtenidos mediante estas últimas técnicas, los medicamentos biotecnológicos son denominados genéricamente también como **medicamentos biológicos** o, simplemente, **biofármacos**; es decir, aquellos en los que es necesaria la participación de organismos vivos o sus extractos (células, tejidos, fluidos) para producir el principio activo y que se obtienen mediante procedimientos biotecnológicos a partir de ADN recombinante y procesos de hibridación (Cuéllar, 2015).

En la Unión Europea, la Directiva 2003/63/EC define a los medicamentos biológicos como un producto cuyo principio activo se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su ca-

lidad, una combinación de ensayos físicoquímicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control. Es decir, no sólo se considera esencial el origen del producto, sino también el proceso de producción para definir un medicamento biológico concreto. La regulación legal sobre medicamentos en la Unión Europea (UE), íntegramente transcrita a la legislación española sobre esta materia, establece un procedimiento obligadamente centralizado para todos los estados miembros de la Unión Europea, coordinado y ejercido por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*), en la evaluación para la autorización y registro de medicamentos biotecnológicos.

El período de evaluación establecido por la EMA tiene una duración de 210 días, aunque existen procedimientos más rápidos para expedientes abreviados que no requieren determinados datos. Asimismo hay un procedimiento acelerado mediante un proceso de “revisión continua” (*rolling review*), una herramienta empleada específicamente en el caso de medicamentos con potencial innovador disruptivo, especialmente durante situaciones de emergencia de salud pública como la COVID-19, a partir de resultados clínicos preliminares que sean particularmente prometedores. El procedimiento de revisión continua analiza los datos clínicos a medida que se van obteniendo, sin esperar a completar los estudios según su protocolo y ello permite recortar sustancialmente la duración del proceso de evaluación.

En todos los casos, la evaluación concluye con la opinión científica – favorable o desfavorable – del Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP; *Committee for Human Medicinal Products*), el cual es asumido por la dirección de la EMA para proponer a la Comisión Europea (CE) la autorización efectiva de comercialización para todos los países de la Unión Europea.

Anticuerpos naturales

Los anticuerpos naturales son **inmunoglobulinas** (Ig), estructuras complejas de naturaleza glucoproteica que suelen estar presentes en forma soluble en la sangre y en otros fluidos corporales, o bien fijados a estructuras o receptores de membrana localizados sobre la superficie de determinadas células del sistema inmunitario de los animales vertebrados.

Los anticuerpos naturales son producidos fundamentalmente por los linfocitos B y desarrollan un amplio conjunto de importantes funciones fisiológicas, aunque todas ellas derivan básicamente de su capacidad reconocer y ligarse químicamente a determinadas estructuras – *antígenos* – de forma extremadamente selectiva, generalmente para provocar la inactivación biológica de estas últimas.

El complejo proceso de inducción y síntesis de anticuerpos naturales comienza por la activación de los linfocitos B provocando su diferenciación en diversas estirpes de células plasmáticas productoras de anticuerpos; estas estirpes celulares son capaces de sobrevivir en el organismo durante años e incluso durante toda la vida, facultando al sistema inmunitario la memoria precisa del antígeno para que éste responda de forma rápida, selectiva y eficaz en posibles exposiciones futuras a dicho antígeno. Es, por tanto, un proceso esencialmente adaptativo (Villaescusa, 2017).

Estructuralmente, los anticuerpos – inmunoglobulinas – se caracterizan por la presencia de dos parejas de estructuras proteicas o peptídicas combinadas entre sí; las cadenas de una de estas parejas son mayores que las de la otra, de ahí que reciban el nombre de cadenas *pesadas* (H, *heavy*), en tanto que las otras son denominadas *ligeras* (L, *light*). Las cadenas pesadas (H) consisten en cadenas lineales de 400 a 600 aminoácidos y se emparejan entre sí mediante uno o más enlaces por puentes disulfuro (-S-S-) *intercatenarios*, formados por la condensación de sendos grupos tiol (-SH) de dos restos de cisteína presentes en cadenas diferentes; aunque también suelen haber puentes disulfuro *intracatenarios*, es decir, entre restos de cisteína presentes en lugares diferentes de una misma cadena peptídica. Por su parte, las dos cadenas peptídicas ligeras (L), idénticas, están constituidas por cadenas lineales de 200 a 230 aminoácidos, que se unen individualmente a cada una de las cadenas pesadas (H) mediante diferentes tipos enlaces químicos, tanto de tipo covalente como no covalente.

En los mamíferos hay dos tipos de cadenas ligeras (L), las *lambda* (λ) y las *kappa* (κ), aunque solo uno de estos tipos está presente dentro del mismo anticuerpo. Cada cadena ligera contiene dos dominios sucesivos: uno *constante* y otro *variable*. Los extremos N-terminales (aminotermiales: aminoácido

del extremo de la cadena peptídica con el grupo amino [-NH₂] libre) de estas cadenas son las *regiones variables* (VL), mientras que los C-terminales (carboxiterminales: aminoácido del otro extremo de la cadena peptídica, con el grupo carboxilo [-COOH] libre) son las *regiones constantes* (CL).

Existen cinco tipos de cadenas pesadas (H), denominadas *alfa* (α), *delta* (δ), *épsilon* (ϵ), *gamma* (γ) y *mu* (μ), que definen la clase o *isotipo* del anticuerpo: IgA (α), IgD (δ), IgE (ϵ), IgG (γ) e IgM (μ) respectivamente. Las cadenas α y γ son más pequeñas (en torno a 450 aminoácidos) que las μ y ϵ (en torno a 550); además, las cadenas H de tipo γ , α y δ tienen una región constante (CH) compuesta de tres dominios estructurales en tándem y una región bisagra para proporcionarle flexibilidad, mientras que en las de tipo μ y ϵ su región constante está formada por cuatro dominios. La región variable (VH) de la cadena pesada (H) difiere en los anticuerpos producidos en los diferentes linfocitos B, pero es idéntica para todos los anticuerpos producidos por el mismo linfocito B o por su línea clonal. Esta región variable contiene alrededor de 110 aminoácidos y está compuesto por un único dominio.

La región variable (V) del anticuerpo determina su especificidad frente al antígeno (Ag), mientras que la región constante (C) determina su clase o isotipo, como ya se ha indicado, lo que le proporciona diferentes propiedades biológicas, modulando la participación de las células efectoras. Por ejemplo, los mastocitos y los eosinófilos, células implicadas en las reacciones alérgicas, responden a los antígenos reconocidos por moléculas de IgE, mientras que las células NK (*natural killers*) y los fagocitos poseen receptores para IgG. Por su parte, los isotipos IgM (en su forma monomérica) e IgD son mayoritariamente receptores celulares que están anclados en la membrana de los linfocitos B; en concreto, la peculiar estructura de la IgM permite activar el *complemento* y se localiza casi exclusivamente en el espacio intravascular, mientras que las IgD se encuentran comúnmente en las mucosas y en las membranas de los linfocitos B, por lo que parecen jugar un papel importante en la diferenciación linfocitaria inducida por antígenos.

Los linfocitos B activados por antígenos se especializan en la producción de anticuerpos de los isotipos IgG, IgA e IgE. Varios isotipos de IgG (IgG₁, IgG₂ e IgG₃) fijan *complemento*, facilitando la fagocitosis; en cambio, el isotipo IgG₄, no fija complemento y su objetivo es neutralizar moléculas del antígeno, por lo que tiene una función antitoxina, que es precisamente la empleada en los anticuerpos monoclonales terapéuticos; también están implicadas en el reconocimiento de células tumorales por las células NK específicas y tienen una semivida mayor que las IgM y mayor afinidad por el antígeno.

La IgA es el tipo de inmunoglobulina predominante en las secreciones externas del organismo y constituye una de las primeras defensas ante las infecciones bacterianas. Por su parte, las IgE se unen a los basófilos y los mastocitos e intervienen en la inmunidad frente a helmintos y en las reacciones alérgicas; y aunque alcanzan una concentración sérica muy baja y una semivida muy corta, pueden permanecer unida a sus receptores de membrana durante mucho tiempo y la interacción con el antígeno determina la transducción de una señal hacia el interior de tales células que provoca su desgranulación inmediata y la liberación masiva de diversos mediadores de la respuesta inflamatoria, como la histamina, principal responsable de los síntomas alérgicos.

Las 6 regiones que constituyen el *parátipo*, el lugar específico de unión del anticuerpo al *epítipo* (la fracción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario) de su correspondiente antígeno, son denominadas como regiones *hipervariables* o regiones *determinantes de la complementariedad* (*complementary determining regions*: CDR). Las regiones situadas entre estas regiones hipervariables, que comprenden el resto del dominio variable (V) y proporcionan soporte estructural al parátipo, presentan menor variabilidad y reciben el nombre de regiones *marco* o de *entramado* (*framework regions*: FR).

El proceso de producción fisiológica de anticuerpos está determinada genéticamente. En general, los genes que codifican las regiones variables de los anticuerpos son relativamente pequeños, motivo por el que el sistema inmunitario puede producir con relativa facilidad y rapidez un número prácticamente ilimitado de anticuerpos específicos. La presencia de un antígeno activa a diferentes linfocitos B, cada uno de los cuales “opta” aleatoriamente por una combinación particular de genes para su región variable, facilitándose así la producción, por cada uno de los clones, de distintos anticuerpos, frente a diferentes determinantes antigénicos. Obviamente, la participación de diferentes clones linfocitarios conduce a la formación de **anticuerpos policlonales** (*polyclonal antibodies*, *pab*), una estrategia inmunitaria que facilita la proliferación o expansión celular del o de los clones que mejor se adaptan al antígeno diana, seleccionando de esta forma la producción de anticuerpos con gran afinidad, que son liberados a la circulación general al convertirse el linfocito B en célula plasmática. Éste es, precisamente, el fundamento de la antigua producción industrial – por mamíferos de gran tamaño, habitualmente caballos – de “sueros” o inmunoglobulinas específicas de carácter extractivo – a partir de la sangre del animal productor – empleados para tratar determinadas infecciones u otros estados patológicos.

Anticuerpos monoclonales

Dado que los anticuerpos producidos mediante técnicas de ADN recombinante, empleando células bacterianas o animales genéticamente modificadas, derivan de un único clon, tales productos se denominan anticuerpos monoclonales, del inglés *monoclonal antibodies* del que deriva la terminación *mab* que es incorporada a los nombres de cada anticuerpo monoclonal empleado en biomedicina.

Su potencial es enorme por diversos e importantes motivos, entre los que cabe destacar:

- Permiten un diseño “ad hoc” frente a patologías y necesidades muy diversas.
- Su producción no está condicionada por la disponibilidad de animales productores, ni por contaminantes biológicos o toxicológicos de estos últimos.
- Sus efectos bioquímicos, clínicos y toxicológicos pueden ser determinados de forma extremadamente precisa, lo que facilita su control clínico y ofrece información relevante para el desarrollo de nuevos medicamentos y vías de investigación.

El punto de arranque fundamental para la obtención de los anticuerpos monoclonales fue la puesta a punto de la tecnología del *hibridoma* por Köhler y Milstein en 1975, cuando establecieron una línea celular de mieloma murino que, fusionada con los esplenocitos procedentes del bazo de un ratón inmunizado, permitieron la obtención de una línea de hibridomas secretores de anticuerpos monoclonales.

Köhler y Milstein comprobaron que la línea celular de mieloma presentaba una mutación negativa para el gen codificador de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT), enzima indispensable para la síntesis de ADN, lo que utilizaron como un marcador de selección de hibridomas. Con la fusión mieloma-esplenocito, el hibridoma podía sobrevivir en un medio hipoxantina-aminopterina-timidina (HAT) – que bloquea la síntesis *de novo* de nucleótidos – gracias a la vía de salvamento proporcionada por los esplenocitos, mientras que las células de mieloma sin fusionar se perdían debido a su incapacidad para producir nucleótidos (Iborra, 2019).

Esta estrategia de fusionar – hibridar – las células, seleccionarlas en función de su capacidad de supervivencia y la posibilidad de detectar la presencia de anticuerpos específicos segregados por los hibridomas, se convirtió en el fundamento de la producción de los anticuerpos monoclonales y, apenas diez años más tarde, el proceso culminó con la autorización por la FDA de Estados Unidos del primer anticuerpo monoclonal terapéutico, un anticuerpo anti-CD3 denominado *muromonab-CD3* (*OKT-3*) empleado para prevenir el rechazo de trasplante renal.

Los primeros productos monoclonales producidos mediante la técnica del hibridoma eran **anticuerpos murinos**, fusionando una célula plasmática inmortalizada con una célula productora de anticuerpos normales procedente de ratones. Pero este tipo de anticuerpos presentaba muchas limitaciones, ya que estaban dirigidos contra antígenos presentes tanto en células tumorales como normales, su semivida plasmática era muy corta, ejercían un ineficiente reclutamiento de funciones efectoras y daban lugar a problemas inmunogénicos, debido a inducir la producción de anticuerpos humanos antirratón (*human anti-murine antibodies: HAMA*), que podían dar lugar a reacciones alérgicas y anafilaxis, en ocasiones fatales.

Por ello, se desarrollaron técnicas de ingeniería genética de humanización de anticuerpos murinos, mediante la sustitución de las regiones constantes del anticuerpo murino por una región constante (Fc) humana, dando como resultado a los **anticuerpos quiméricos**, como el rituximab, con menor riesgo inmunogénico, mayor tiempo de exposición y más elevada capacidad de destrucción de células tumorales, debido a que la porción Fc humana facilita la activación del *complemento* y la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo de forma más eficaz que los anticuerpos murinos, aunque persista el riesgo de una respuesta de anticuerpos humanos anti quiméricos (*human anti-chimeric antibodies: HACA*).

El siguiente paso evolutivo consistió en producir anticuerpos en los que las regiones FR del parátipo y la Fc fuesen humanas, como el trastuzumab o el alemtuzumab. Supuestamente, estos **anticuerpos humanizados** presentarían menos inmunogenicidad, aunque la homología de la región FR con la FR murina debe ser elevada y aún con ello sigue habiendo riesgo inmunogénico. En última instancia se consiguió obtener por ingeniería genética **anticuerpos humanos**, como el ipilimumab, empleando para ello una línea celular CHO (células ováricas de hámster chino) mediante tecnología de ADN recombinante. La última generación – por el momento – de los anticuerpos monoclonales son los **fragmentos de anticuerpo**, como el certolizumab o el ranibizumab, que carecen de la porción Fc.

Usos terapéuticos de los anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales actualmente disponibles comercialmente abarcan un amplio panorama de indicaciones terapéuticas y de diagnóstico. A 11 de noviembre de 2021, estaban comercializados en España 92 medicamentos con anticuerpos monoclonales, de los que 23 son biosimilares de un total de 5 medicamentos originales; es decir, hay 67

anticuerpos monoclonales diferentes, de los que 25 (33%) tienen indicaciones anticancerosas (leucemias y linfomas, cáncer de vejiga, pulmón, hígado, colon y recto, esófago, estómago, ovarios, útero, melanoma, mieloma, sarcoma, etc.), 18 (26%) han recibido la autorización de patologías de naturaleza autoinmune (artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, espondiloartritis, esclerosis múltiple, uveítis, enfermedad de Crohn, etc.) y 5 (7%) están indicados en patologías graves de componente alérgico (asma, dermatitis atópica, urticaria crónica, rinosinusitis crónica con pólipos nasales, etc.). Los restantes corresponden a tres anticuerpos monoclonales indicados en migraña, dos en hipercolesterolemia grave y uno en infección por *Clostridium difficile*, infección por virus sincitial respiratorio, hipofosfatemia ligada al cromosoma X, síndrome de fiebre periódica, púrpura trombocitopénica trombótica, hemoglobinuria paroxística nocturna, trasplante de riñón, patologías oculares degenerativas de origen vascular, angioedema hereditario, enfermedad de Castleman, osteoporosis, hemofilia A, diagnóstico por imagen y antídoto del dabigatrán (**tabla 1**).

Por tanto, actualmente casi dos de cada tres anticuerpos monoclonales comercializados se emplean para el tratamiento de cuadros cancerosos o autoinmunes (algunos, como el rituximab, en ambos tipos de patologías). Sus dianas biofarmacológicas son muy diversas, aunque mayoritariamente están ligados a procesos bioquímicos relacionados con la regulación de la proliferación y expresión celular.

A estos 92 biofármacos con anticuerpos monoclonales habría que añadir otros 13 que ya ha recibido la correspondiente autorización por la EMA entre enero de 2020 y noviembre de 2021, pero que aún no están comercializados efectivamente en España (**tabla 2**). Esto supone que el grupo de anticuerpos monoclonales acumula ya más de un centenar de biofármacos autorizados para su uso clínico general en la Unión Europea.

Se han diversificado las estrategias terapéuticas aprovechando la extraordinaria selectividad biológica de los anticuerpos monoclonales, especialmente en terapia antineoplásica, donde no solo son empleados como agentes directamente activos sobre las células tumorales, sino también como *portadores selectivos de toxinas* que inducen la muerte celular, donde el anticuerpo tiene como misión favorecer el ingreso selectivo de la toxina a la célula tumoral para que ejerza su efecto letal exclusivamente sobre ésta, sin afectar a las sanas.

Por ejemplo, el brentuximab (Adcetris®) y el polatuzumab (Polivy®) se conjugan con *vedotina* en un complejo que se une selectivamente al antígeno CD30 (antígeno Ki-1, una glucoproteína perteneciente a la superfamilia del RFNT [receptor del fac-

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales comercializados en España.

ANTICUERPO	DIANA	MEDICAMENTO	BIOSIMILARES	INDICACIONES AUTORIZADAS
ADALIMUMAB	TNF-alfa	HUMIRA	AMGEVITA; HULIO; HYRIMOZ; IDA- CIO;IMRALDI	Artritis idiopática juvenil poliarticular; Artritis asociada a entesitis; Psoriasis pediátrica en placas; Enfermedad de Crohn pediátrica; Uveítis pediátrica
ALEMTUZUMAB	CD52	LEMRADA		Esclerosis múltiple
ALIROCUMAB	PCSK9	PRALUENT		Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipemia mixta
ATEZOLIZUMAB	PD-1	TECENTRIQ		Carcinoma urotelial, cáncer de pulmón no microcítico y microcítico; cáncer hepatocelular
AVELUMAB	PD-1	BAVENCIO		Carcinoma de células de Merkel; carcinoma urotelial; carcinoma de células renales.
BASILIXIMAB	CD25	SIMULECT		Trasplante renal
BELIMUMAB	Linfocitos	BENLYSTA		Lupus eritematoso sistémico
BENRALIZUMAB	IL-5	FASENRA		Asma eosinofílica
BEVACIZUMAB	VEGF	AVASTIN	ALYSYS; AYBIN- TIO; MVASI; OYA- BAS; ZIRABEV	Cáncer colorrectal, de mama, de pulmón (no microcítico), de riñón, de ovarios (epitelial), de trompas de Falopio, de peritoneo, carcinoma cervical (cuello del útero)
BEZLOTOXUMAB	Toxina B	ZINPLAVA		Infección por Clostridium difficile
BRENTUXIMAB VE- DOTINA	CD30	ADCETRIS		Linfoma de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes sistémico y linfoma cutáneo de células T
BRODALUMAB	IL-17	KYNTHEUM		Psoriasis
BUROSUMAB	FGF23	CRYSVITA		Hipofosfatemia ligada al cromosoma X
CANAKINUMAB	IL-1	ILARIS		Síndrome de fiebre periódica; enfermedad de Still, gota artrítica
CAPLACIZUMAB	FvW	CABLIVI		Púrpura trombocitopénica trombótica
CERTOLIZUMAB PEGOL	TNF-alfa	CIMZIA		Artritis reumatoide, espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante), artritis psoriásica, psoriasis en placas.
CETUXIMAB	EGFR	ERBITUX		Cáncer de colon; cáncer (de células escamosas) de cabeza y cuello de útero .
DARATUMUMAB	CD38	DARZALEX		Mieloma múltiple
DENOSUMAB	RANKL	PROLIA		Osteoporosis
DUPIUMAB	IL-4/IL-13	DUPIXENT		Dermatitis atópica; asma; rinosinusitis crónica con pólipos nasales
DURVALUMAB	PD-1	IMFINZI		Cáncer de pulmón (microcítico y no microcítico)
ECOLIZUMAB	C5	SOLIRIS		Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico, miastenia gravis, trastorno del espectro de neuromielitis óptica
ELOTUZUMAB	SLAMF7	EMPLICITI		Mieloma múltiple
EMICIZUMAB	Factores IXa/X	HEMLIBRA		Hemofilia A
ERENUMAB	CRGP	AIMOVIG		Migraña
EVOLOCUMAB	PCSK9	REPATHA		Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta; hipercolesterolemia familiar homocigótica
FREMANEZUMAB	CGRP	AJOVY		Migraña
GALCANEZUMAB	CRGP	EMGALITY		Migraña
GEMTUZUMAB OZO- GAMICINA	CD33	MYLOTARG		Leucemia mieloide aguda
GUSELKUMAB	IL-23	TREMFYA		Psoriasis
GOLIMUMAB	TNF-alfa	SIMPONI		Artritis reumatoide; Artritis psoriásica; Espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante); colitis ulcerosa
IBRITUMOMAB TIU- XETAN ITRIO Y90	CD20	ZEVALIN		Linfoma no Hodgkin de células B (indolentes a CD20+ o de células transformadas); linfoma folicular.
IDURACIZUMAB	Dabigatrán	PRAXBIND		Antídoto del dabigatrán
INFLIXIMAB	TNF-alfa	REMICADE	FLIXABI; INFLEC- TRA; REMSIMA; ZESSLY	Artritis reumatoide; artritis psoriásica; espondilitis anquilosante; psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa.
INOTUZUMAB OZO- GAMICINA	CD22	BESPONSA		Leucemia linfoblástica aguda de células B
IPILIMUMAB	CTLA-4	YERVOY		Melanoma avanzado; carcinoma de células renales avanzado; mesotelioma pleural maligno; cáncer colorrectal.

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales comercializados en España.

ANTICUERPO	DIANA	MEDICAMENTO	BIOSIMILARES	INDICACIONES AUTORIZADAS
IXEKIZUMAB	IL-17	TALTZ		Psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial
LANADELUMAB	Caliceína plasmática	TAKHZYRO		Angioedema hereditario
MEPOLIZUMAB	IL-5	NUCALA		Asma eosinofílica
MOGAMULIZUMAB	Ccr4	POTALIGEO		Micosis fungoide
NATALIZUMAB	Migración Leucocitos	TYSABRI		Esclerosis múltiple
NIVOLUMAB	PD-1	OPDIVO		Melanoma avanzado; cáncer de pulmón no microcítico; carcinoma de células renales; linfoma de Hodgkin; cáncer de cabeza y cuello de útero; carcinoma urotelial (vejiga y del tracto urinario); cáncer de esófago.
OBINUTUZUMAB	CD20	GAZYVARO		Leucemia linfática crónica; linfoma folicular
OCRELIZUMAB	CD20	OCREVUS		Esclerosis múltiple
OFATUMUMAB	CD20	ARZERRA		Leucemia linfocítica crónica
OLARATUMAB	PDGF-alfa	LARTRUVO		Sarcoma de tejidos blandos
OMALIZUMAB	IgE	XOLAIR		Asma alérgica; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea
PALIVIZUMAB	Proteína F-VRS	SYNAGIS		Virus sincitial respiratorio
PANITUMUMAB	EGFR	VECTIBIX		Cáncer colorrectal
PEMBROLIZUMAB	PD-1	KEYTRUDA		Melanoma maligno; cáncer de pulmón no microcítico; linfoma de Hodgkin; carcinoma urotelial; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello de útero; carcinoma de células renales; cáncer colorrectal; carcinoma de esófago.
PERTUZUMAB	HER2	PERJETA		Cáncer de mama
POLATUZUMAB VEDOTINA	CD79	POLIVY		Linfoma B difuso de células grandes
RAMUCIRUMAB	VEFG	CYRAMZA		Cáncer de estómago
RANIBIZUMAB	VEGF	LUCENTIS		Degeneración macular asociada a la edad (DMAE); retinopatía diabética proliferativa; neovascularización coroidea; edema macular
RESLIZUMAB	IL-5	CINQAERO		Asma eosinofílica
RISANKIZUMAB	IL-23	SKYRIZI		Psoriasis
RITUXIMAB	CD20	MABTHERA	RIXATHON; RUXIENGE; TRU- XIMA	Linfoma No Hodgkin; leucemia linfática crónica; artritis reumatoide; granulomatosis con poliangeítis; pénfigo vulgar
SARILUMAB	IL-6	KEVZARA		Artritis reumatoide
SECUKINUMAB	IL-17	COSENTIYX		Psoriasis
SILTUXIMAB	IL-6	SYLVANT		Enfermedad de Castleman
SULESOMAB-TEC- NECIO TC99	NCA90	LEUKOSCAN		Diagnóstico por imagen
TILDRAKIZUMAB	IL-23	ILUMETRI		Psoriasis
TOCILIZUMAB	IL-6	ROACTEMRA		Artritis reumatoide
TRASTUZUMAB	HER2	HERCEPTIN	HERZUMA; KAN- JINTI; OGIVRI; ONTRUZANT; TRAZIMERA; ZERCEPAC	Cáncer de mama; cáncer gástrico
TRASTUZUMAB EMTANSINA	HER2	KADCYLA		Cáncer de mama
USTEKINUMAB	IL-12/IL-23	STELARA		Enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa
VEDOLIZUMAB	Migración Leucocitos	ENTYVIO		Colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn

Tabla 2. Anticuerpos monoclonales autorizados por la EMA desde enero de 2020, pero aún no comercializados en España (a 31 de octubre de 2021).

ANTICUERPO	DIANA	MEDICAMENTO	INDICACIONES AUTORIZADAS
AMINAVANTAMAB	EGFR	RYBREVANT	Cáncer de pulmón no microcítico
BELANTAMAB MAFODOTINA	BCMA	BLNREP	Mieloma múltiple
BIMEKIZUMAB	IL-17	BIMZELX	Psoriasis
CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB	Proteína espícula SARS-CoV-2	RONAPREVE	COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y con riesgo de que su enfermedad se agrave.
CRIZANLIZUMAB	Selectina P	ADAKVEO	Anemia falciforme (crisis veno-oclusivas)
DOSTARLIMAB	PD-1	JEMPERLI	Cáncer de endometrio
EVINACUMAB	ANGPTL3	EVKEEZA	Hipercolesterolemia familiar homocigótica
OBILTOXAXIMAB	Antígeno protector de ántrax	OBILTOXAXIMAB SFL	Ántrax
REGDANVIMAB	Proteína espícula SARS-CoV-2	REGKIRONA	COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y con riesgo de que su enfermedad se agrave.
SACITUZUMAB GOVITECAN	Trop-2	TRODELVY	Cáncer de mama triple negativo
SATRALIZUMAB	AQP4	ENSPRYNG	Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica
TAFASITAMAB	CD19	MINJUVI	Linfoma difuso de células B grandes
TRALOKINUMAB	IL-13	ADTRALZA	Dermatitis atópica

tor de necrosis tumoral]/RFCN [receptor del factor de crecimiento nervioso]) presente sobre la superficie de determinadas células, internalizándose hasta llegar al compartimento lisosomal, desde donde se libera hidrolíticamente MMAE (monometil auristatin E), que se une a la tubulina y altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de las células tumorales que expresan CD30.

Otro ejemplo es el conjugado de trastuzumab con *emtansina* (Kadcyla®), la cual es un complejo formado por DM1 (un inhibidor microtubular, derivado de la maytansina) y MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato); cada molécula de trastuzumab está conjugada con una media de 3,5 moléculas de DM1. Asimismo, la *ozogamicina* (N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida) es asociada – mediante enlace covalente – a algunos anticuerpos como el gemtuzumab (Mylotarg®) y el inotuzumab (Besponsa®), que transportan selectivamente este agente citotóxico al interior de células tumorales específicas donde, tras la correspondiente activación intracelular mediante hidrólisis, da lugar a roturas de la doble cadena de ADN y provoca la interrupción del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis (Cuéllar, 2018).

Una variante de los conjugados anteriores es la *radioinmunoterapia* (RAIT), que consiste en sustituir el agente citotóxico por un radionúclido emisor de radiación ionizante letal aunque de corto radio de influencia (milímetros o centímetros), a un anticuerpo dirigido contra un antígeno específico de un tumor. Por tanto, el efecto tumoricida se consigue por una baja pero continua dosis de radiación. Existen

ya fármacos de este tipo autorizados, como el ibritumumab tiuxetan itrio-90 (Zevalin®), un anticuerpo monoclonal recombinante murino tipo IgG₁ kappa específico para el antígeno CD20 de las células B, ligado a itrio radiactivo (⁹⁰Y), que está indicado para el tratamiento de consolidación después de la inducción de la remisión en pacientes con linfoma folicular no tratados anteriormente, así como para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab.

Anticuerpos monoclonales “biosimilares”

Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA, 2019), un biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un producto biológico original o producto de referencia, cuya patente ha expirado, frente al cual demuestra *biosimilitud*. Esta demostración se realiza a través de un exhaustivo ejercicio de comparabilidad, que concluye favorablemente si las leves diferencias físico-químicas y biológicas entre ambas moléculas no afectan a la calidad, eficacia y seguridad, lo que en última instancia permite su autorización por parte de la Comisión Europea (CE).

Es necesario señalar que el término “biosimilar” tiene un carácter fundamentalmente regulatorio (reglamentario) y se utiliza en la Unión Europea (UE) para evidenciar la similitud entre el *fármaco biológico de referencia* y el biosimilar. Sin embargo, es muy importante resaltar que los medicamentos biosimilares no son genéricos; de hecho, de las diferencias entre ambos tipos de medicamentos se derivan también las notables diferencias en los re-

querimientos regulatorios a los que son sometidos ambos por parte de las agencias reguladoras de medicamentos (EMA, FDA).

Un medicamento genérico utiliza como principios activos sustancias obtenidas por síntesis química y que se pueden caracterizar de forma muy precisa, lo que garantiza su completa identidad entre los principios activos de los medicamentos genéricos con los del medicamento original, utilizado de referencia. Esto no ocurre con los medicamentos biológicos en general, y con los biotecnológicos en particular. Los medicamentos biotecnológicos son sustancias complejas, de gran tamaño molecular y están sujetas a una variabilidad fisicoquímica inherente a todo proceso de producción en el que participan seres vivos. En cualquier caso, los medicamentos biosimilares tienen las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia que los medicamentos de referencia, siendo los expertos evaluadores los mismos que evalúan los fármacos originales con los mismos rigurosos criterios en ambos casos (Múzquiz, 2019).

Para la evaluación y autorización de medicamentos biosimilares, las Agencias Reguladoras (EMA, FDA) requieren un exhaustivo ejercicio de comparabilidad estructural (físico-química) y biológica (mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* que permiten caracterizar las funciones biológicas más relevantes para su acción terapéutica y su toxicidad. Pero lo más importante es la comparabilidad clínica, tanto en el comportamiento farmacocinético como farmacodinámico del medicamento de referencia y el medicamento biosimilar en seres humanos. Por lo general, se ha de realizar algún estudio comparativo de eficacia y seguridad en pacientes – un ensayo clínico – que confirme que el comportamiento clínico de ambos medicamentos es superponible. Obviamente, la evaluación poscomercialización de los biosimilares no es diferente a la de cualquier otro medicamento biológico, en cuanto a las medidas para detectar cualquier cambio en el balance beneficio/riesgo, controlando cualquier manifestación potencialmente adversa – en particular, su inmunogenicidad – que no hubiese sido registrada previamente a su autorización.

En general, es previsible que los biosimilares se introduzcan en el mercado a un precio más bajo que sus medicamentos de referencia, reduciendo por tanto el coste para los sistemas de salud de la Unión Europea. Este ahorro debe derivar, en parte, del acortamiento y simplificación del programa de desarrollo específico, basado en los conocimientos científicos obtenidos con el medicamento de referencia, y que por tanto, evita la repetición innecesaria de estudios no clínicos y clínicos. Pero también puede – y debe – corresponder al incremento de la competencia del mercado. La experiencia de los

últimos diez años indica que la competencia de los biosimilares puede ofrecer ventajas a los sistemas de salud de la Unión Europea, ya que al tener más alternativas de tratamiento disponibles, es previsible que mejore el acceso de los pacientes a este tipo de medicamentos.

Sin embargo, para que este supuesto ahorro llegue a materializarse y consolidarse es importante que pueda intercambiarse un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto podría significar cambiar un producto de referencia por un biosimilar (o viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro. El reemplazo puede realizarse mediante un cambio decidido por el prescriptor o bien por una sustitución automática, es decir, dispensar un medicamento en lugar de otro medicamento equivalente e intercambiable a nivel farmacéutico sin consultar con el prescriptor (EMA, 2019).

La EMA no hace recomendaciones sobre intercambiabilidad. En España, de acuerdo con el artículo 89 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, los medicamentos biológicos no pueden ser sustituidos automáticamente por el farmacéutico en el acto de la dispensación (Múzquiz, 2019).

Sin embargo, un ensayo clínico realizado en 25 hospitales de Noruega, conocido como NOR-SWITCH y financiado con fondos del Gobierno noruego, en el que se estudió la bioequivalencia clínica del infliximab con un medicamento biosimilar (CT-P13), concluyó que no hubo diferencias significativas entre los medicamentos testados, tanto en los niveles séricos de los principios activos como en sus efectos terapéuticos, en los efectos adversos ni en la inmunogenicidad (Jorgensen, 2017). Es importante destacar que el diseño de doble ciego, la duración de un año, la inclusión de un elevado número de pacientes evaluables y la robustez de la variable clínica principal – empeoramiento de los pacientes – confieren una gran solidez metodológica a este ensayo multicéntrico. Además, se llevó a cabo un ensayo de extensión (Goll, 2019) para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad con el biosimilar durante un período de estudio de 78 semanas (grupo de mantenimiento) versus pacientes tratados con infliximab que cambiaron al biosimilar en la semana 52 (grupo de cambio), sin que se observasen diferencias en la seguridad y eficacia entre los pacientes que mantuvieron el biosimilar y los pacientes que cambiaron del infliximab original al biosimilar, lo que respalda que el cambio del infliximab original al biosimilar es seguro y eficaz.

Estos datos cuestionan la solvencia científica de las restricciones vigentes en los ordenamientos sobre la no intercambiabilidad automática de fármacos

biológicos, haciendo posible que se puedan limitar las barreras a la sustitución de medicamentos biológicos, aunque aún queda mucho camino por recorrer en este ámbito. En cualquier caso, es muy relevante porque la velocidad de penetración de los nuevos medicamentos biosimilares en el mercado varía en función de si el fármaco es de dispensación ambulatoria u hospitalaria. En el primer caso el proceso es notablemente más lento; el número de competidores es factor importante a la hora de alcanzar un alto nivel de penetración, incluso en el sector hospitalario. La normativa sobre intercambiabilidad juega papel clave en las decisiones de prescripción y es probable que se requiera adaptar el marco normativo. En las decisiones de los reguladores y adquirientes o prescriptores de medicamentos debe tenerse en cuenta la localización de las producciones de medicamentos biotecnológicos, biosimilares o de referencia, así como la titularidad de dichas instalaciones. La I+D+i de medicamentos biotecnológicos es costosa y las decisiones de inversión en activos fijos y contratación de personal revisten carácter estratégico y, por ello, la asignación de recursos vía mercado no debe soslayar aspectos tan relevantes y que tienen tanto impacto en el desarrollo socioeconómico (Lens, 2019).

Los medicamentos biosimilares – como ocurre con los genéricos – son herramientas de sostenibilidad para el sistema sanitario público, dado que favorecen la contención del gasto sanitario al reducir los precios de los medicamentos originales de referencia, mantienen las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y fomentan la innovación farmacéutica. Un plan de acción para el fomento de los medicamentos reguladores del mercado debe focalizarse en reducir las barreras de entrada que tienen en un mercado monopolista, dominado durante 10 años al menos por un medicamento de marca protegido por patente y en generar competencia una vez han entrado en el mercado (SNS, 2019).

Hasta el 31 de octubre de 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2021) había propuesto la autorización por la Comisión Europea de un total de 70 medicamentos biosimilares en la Unión Europea, correspondientes a 20 biofármacos originales. Más de la mitad (38) eran biosimilares de 6 anticuerpos monoclonales: adalimumab (12 biosimilares autorizados), bevacizumab (8), infliximab (4), ranibizumab (1), rituximab (7) y trastuzumab (6); de todos ellos, con la excepción del ranibizumab, se dispone en España de biosimilares comercializados (AEMPS, 2021): adalimumab (5 de los 12 autorizados por la EMA), bevacizumab (5/8), infliximab (4/5), rituximab (3/7) y trastuzumab (6/6) (ver tabla 1).

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (4 de noviembre de 2021).
2. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos biológicos y biosimilares. *Panorama Actual del Medicamento*, 2015; 39 (382): 258-267.
3. Cuéllar Rodríguez S. Perspectivas de la inmunoterapia del cáncer. *Panorama Actual del Medicamento*, 2018; 42 (412): 273-303.
4. European Medicines Agency (EMA). Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. (2019) https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
5. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (4 de noviembre 2021).
6. Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med*, 2019 Jun; 285(6): 653-669. doi: 10.1111/joim.12880.
7. Iborra A. Anticuerpos monoclonales. En: Piulats Xancó, J. et al. (ed.): *La Biotecnología: Importància Terapèutica i Socioeconòmica dels Medicaments Biotecnològics*. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, ISBN 978-84-09-10813-8, Barcelona, 2019. pp. 249-254.
8. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2017; 389: 2304–16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
9. Lens C. El desarrollo de los medicamentos biosimilares en España. En: Piulats Xancó, J. et al. (ed.): *La Biotecnología: Importància Terapèutica i Socioeconòmica dels Medicaments Biotecnològics*. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, ISBN 978-84-09-10813-8, Barcelona, 2019. pp. 227-240.
10. Múzquiz R. Medicamentos biosimilares. En: Piulats Xancó, J. et al. (ed.): *La Biotecnología: Importància Terapèutica i Socioeconòmica dels Medicaments Biotecnològics*. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, ISBN 978-84-09-10813-8, Barcelona, 2019. pp. 213-226.
11. Sistema Nacional de Salud (SNS); Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial. Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el sistema nacional de salud: medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. (4 de septiembre de 2019). <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/PlanAccionSNSmedicamentosReguladoresMercado.pdf>
12. Villaescusa Castillo L. Producción de anticuerpos monoclonales. *Panorama Actual del Medicamento*, 2017; 41 (409): 1022-1028.