

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales son productos medicinales cuyos principios activos son de naturaleza biológica producidos por biotecnología. Están incluidos dentro del grupo de los Biofármacos, cuyas características más relevantes respecto de drogas tradicionales son: elevado peso y tamaño molecular, estructura tridimensional compleja e inestable, inestabilidad física y química, posibles impurezas de difícil caracterización, actividad biológica condicionada por el proceso de producción y características farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares.

Son versiones sintéticas de las proteínas del sistema inmune (anticuerpos) que están diseñados para atacar un objetivo específico. La complejidad estructural del anticuerpo monoclonal está íntimamente relacionada con el proceso de manufactura biotecnológico, el cual determina la composición y calidad del producto final. En este sentido se dice que "el proceso define el producto", por cuanto cualquier cambio en las condiciones de producción puede afectar la calidad, eficacia y seguridad del medicamento. En el año 2009 el American College of Rheumatology reconoce que diferencias sutiles en el proceso de producción de un anticuerpo monoclonal pueden afectar las propiedades funcionales de manera impredecible.

La inmunogenicidad es otro aspecto que incrementa la complejidad del uso de estos fármacos, al tener elevado peso molecular, son propensos a desarrollar reacciones inmunogénicas. Además aumentan el riesgo desde el punto de vista hematológico relacionado con su capacidad de inducir reactivación del VHB y desarrollo de hepatitis autoinmune.

Por otra parte, no se cuenta con suficientes datos en Farmacovigilancia lo cual es esencial para establecer la seguridad del medicamento durante su uso clínico. Otra cuestión relevante es el elevado costo de estos medicamentos, tanto el de cada unidad como del tratamiento completo.

Utilidad y aplicación en patología humana de los anticuerpos monoclonales

La oncología es, el área de aplicación terapéutica más importante. Son de amplia utilización los anticuerpos dirigidos contra HER2 en cáncer de mama, contra el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en varios tipos de tumores, y los anti CD20 o anti CD52 para linfomas/leucemias.

Las enfermedades autoinmunes son el grupo siguiente de patología humana en el que más se han empleado estos productos y, fundamentalmente, en artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, así como en el rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra el huésped. Los más utilizados han sido anticuerpos contra citocinas, sobre todo TNF- α y anti VLA4, pero también anti CD20 y anti CD25, entre otros.

Los anticuerpos monoclonales se han empleado también con otras finalidades, como el tratamiento de la septicemia, la prevención de complicaciones de enfermedades virales o el tratamiento de intoxicaciones por fármacos.

Anticuerpos monoclonales Aprobados en Argentina

Medicamento	Nombre	Laboratorio	Uso	Precio
Abciximab	Reopro	Li Lilly	Antitrombótico en intervenciones coronarias y angioplásticas	\$8367.70 2mg /ml F.Amp. x 5ml
Adalimumab	Humira	Abbott	<u>Artritis reumatoidea :</u> Inhibe la progresión del daño estructural y mejora la funcionalidad física en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa. Puede administrarse en monoterapia o combinación con Metotrexato u otros agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad.	\$16558.55 40mg Iny. Jer. Prell. x 2 x 0.8ml

Adalimumab	Humira	Abbott	<p><u>Artritis Idiopática Juvenil:</u> En pacientes a partir de los 4 años de edad. Puede administrarse en monoterapia o en combinación con Metotrexato.</p> <p><u>Artritis psoriásica:</u> Ha demostrado reducir el grado de progresión del daño articular periférico evaluado mediante rayos X , en pacientes con subtipo poliarticular simétrico de la enfermedad , así como también mejorar la función física.</p> <p><u>Espondilitis anquilosante:</u> Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento en aquel paciente que no haya respondido dentro de las 12 semanas.</p> <p><u>Enfermedad de Crohn:</u> Cuando los pacientes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional y que también han perdido la respuesta o son intolerantes a Infliximab.</p> <p><u>Psoriasis en placas:</u> Quienes sean candidatos para terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean médicamente menos apropiadas.</p>	
Basiliximab	Simulect	Novartis	<p><u>Profilaxis del rechazo agudo de trasplante renal</u> En adultos con ciclosporina para microemulsión y corticoides o en régimen inmunosupresor triple que contiene ciclosporina para microemulsión, corticoides y azatioprina o mofetil micofenolato.</p>	<p>\$12883.91</p> <p>20mg F.Amp. x 1</p>
Bevacizumab	Avastín	Roche	<p>Combinado con fluoropirimidinas para el <u>carcinoma metastásico de colon o recto</u>. Con paclitaxel para el <u>cáncer de mama metastásico</u>.</p> <p>Asociado a quimioterapia basada en platino para <u>cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable , metastásico o recidivante</u>.</p> <p>Con interferón alfa-2a para el tratamiento de primera línea de <u>cáncer de células renales avanzado y/o metastásico</u>.</p>	\$6359.66
Cetuximab	Erbix	Merck	<p>Con Irinotecán o como único agente para <u>cáncer colonrectal metastásico con manifestación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)</u>, después del fracaso con tratamiento citotóxico que incluye Irinotecán.</p> <p>Con radioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con <u>carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello</u>.</p> <p>Como monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes que han fracasado con la quimioterapia para el <u>carcinoma de células escamosas y/o metastásico de cabeza y cuello</u>.</p>	<p>\$5481.30 Vial por 20ml</p> <p>\$27406.50 Vial por 100ml</p>

Gemtuzumab	Mylotarg	Wyeth	<u>Leucemia mieloide aguda en pacientes de mas de 60 años</u> , con CD33 positivo en primera recaída que no sean considerados candidatos para la quimioterapia citotóxica .	\$23044.74 5mg F.Ampx 1
Ibritumomab	Zevamab	ScheringArg/Bayer	Tratamiento de pacientes adultos <u>con Linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células BCD20+</u> en recaída o refractarios a Rituximab.	\$251509,46
Infliximab	Remicade Revellex	Schering Plough Essex Argentina	Enfermedad de Crohn, fistulizante, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis.	\$13197
Muronomab	IORT3 (ANTICD3) ORTHOCLONE OKT 3	Elea Janssen Cilag	Tratamiento del <u>rechazo agudo de trasplantes renales</u> . <u>Rechazo agudo de trasplantes cardiacos y hepáticos</u> cuando sean resistentes al tratamiento con esteroides. Tratamiento del <u>rechazo agudo de trasplantes renales</u> .	
Nimotuzumab	Cimaher	Elea	<u>Glioblastoma cerebral</u> en combinación con quimioterapia. Pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello en estado avanzado, en combinación con radioterapia.	\$22226.35
Omalizumab	Xolair	Novartis	<u>Asma alérgica persistente moderada o severa</u> en pacientes adultos y adolescentes (mayores de 12 años) , cuyos síntomas no sean adecuadamente controlados con corticoides inhalatorios.	\$5483.45 Liof. 150mg Polvo F.Amp.x1
Palivizumab	Synagis	Abbott	<u>Profilaxis del Virus Sincicial Respiratorio</u> en niños con alto riesgo de contraer la infección.	\$14799.09 Liof. 100mg F.Amp. x 1
Ranibizumab	Lucentis	Novartis	Para el manejo de la degeneración macular exudativa senil.	\$16070.83 10mg /ml lny. F.Amp
Rituximab	MabThera	Roche	<u>Linfoma folicular No Hodgkin CD20 positivo (estadios III-IV)</u> en recaída o resistentes a la quimioterapia . Tratamiento de pacientes no tratados anteriormente con <u>linfoma folicular No-Hodgkin CD20 positivo (estadios III-IV)</u> asociado con <u>quimioterapia CVP estándar (8 ciclos de ciclofosfamida , vincristina y prednisona)</u> . Tratamiento de pacientes con <u>linfoma No-Hodgkin difuso de células grandes de fenotipo B, CD20 positivo (DLBCL)</u> asociado como <u>quimioterapia CHOP estándar (8 ciclos de ciclofosfamida , doxorubicina , vincristina y prednisona)</u> Tratamiento de mantenimiento de pacientes con	\$9928.01 vial de 10ml \$25027.42 Vial de 50ml

			linfoma No Hodgkin (LNH) folicular CD20 positivo en recaída o resistente a la quimioterapia (estadios III-IV) que han respondido a la terapia de inducción con CHOP(6 ciclos de ciclofosfamida , doxorubicina , vincristina y prednisona) o M-CHOP (6 ciclos de CHOP mas MabThera)	
Trastuzumab	Herceptin	Roche	<p><u>Cáncer de mama metastásico(CMM)</u> a)En monoterapia para el tratamiento de pacientes que hayan recibido por lo menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido por lo menos una antraciclina y un taxano, salvo que los tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal, a menos que éste no esté indicado. b)En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas . c)En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.</p> <p><u>Cáncer de Mama Precoz (CMP)</u> Está indicado para el cáncer de mama precoz en pacientes con HER2 positivo después de la cirugía , quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde) Herceptin debe ser empleado solamente en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.</p>	\$24789.75

Bibliografía:

- Keizer R, Huitema A, Schellens J, Beijnen J. Farmacocinética de los Anticuerpos Monoclonales y su Repercusión Clínica. Clinical Pharmacokinetics.2010;49(8):493-507.
- García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos Neurología.2011; 26(5):301-306
- ANMAT. Anticuerpos monoclonales aprobados en Argentina. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Medicamentos/anticuerpos_29-08-08.pdf
- Machado N, Téllez G,Castaño J Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. Revista de la Asociación Colombiana de Infectología.2006;10(3):186-197
- Matar P. Biofarmacos y Biosimilares-Riesgos y desafíos d los nuevos desarrollos. Hematología. Sociedad Argentina de Hematología. 2008;12(2): 57-59.
- Hocht C. Aspectos científicos y clínicos de los biosimilares en la terapia biológica de la artritis reumatoidea. Artritis Reumatoidea.2012;3(7): 3-9.