



La década de la inmunoterapia

La incidencia mundial del cáncer sigue creciendo año tras año. Sin embargo, y afortunadamente, cada vez contamos con nuevos tratamientos como la inmunoterapia que nos permiten ser optimistas ante esta enfermedad.

La década de 2010 cerró con otro año fuerte para las aprobaciones de medicamentos oncológicos. Así, nuevos tratamientos dirigidos a personas que padecen cáncer de próstata, vejiga, pecho y pulmón recibieron la aprobación del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés). Entre las nuevas aprobaciones, los tratamientos inmunoterapéuticos fueron los mayoritarios. Asimismo, la FDA también aprobó 10 nuevos biosimilares, por lo que se abre una nueva era en cuanto a competencia y a precios. La incidencia mundial del cáncer sigue creciendo año tras año. En 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que se habían detectado 18,1 millones de casos nuevos. Sin embargo, a medida que la incidencia crece, también lo hace la investigación de los científicos para lograr nuevos tratamientos para vencer la enfermedad. En este contexto, en los últimos años, la inmunoterapia ha ganado aceptación mundial por sus efectos secundarios generalmente más bajos, su capacidad para mejorar los beneficios de la quimioterapia y la radiación, y su capacidad para funcionar cuando la quimioterapia y la radiación no lo hacen. Los desarrolladores de medicamentos están asumiendo grandes riesgos a través de I+D, adquisiciones y asociaciones para ofrecer a los pacientes los mejores tratamientos.

Principales actores

Pembrolizumab (Keytruda), un inhibidor de PD-1 fabricado por Merck Sharp & Dohme, se presenta como uno de los principales medicamentos en inmunoterapia. Y es que Keytruda está indicado para el tratamiento del melanoma, el linfoma de Hodgkin clásico y el cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, entre otros tipos de cáncer.

El año pasado, solo Keytruda reportó unas ventas de 11.100 millones de euros para Merck. Con alrededor de 1.000 ensa-

yos clínicos activos que actualmente se analizan en *Keytruda*, combinados con el músculo de I+D de Merck, EvaluatePharma estima que el medicamento podría llegar a duplicar las ventas mundiales en 2024. Eso siempre que mantenga su sólido crecimiento que ha ido demostrando desde su aprobación. Entre los inhibidores de PD-L1, *Tecentriq*, de Roche, e *Imfinzi*, de AstraZeneca, estaban casi a la par en las ventas mundiales en 2019. Sin embargo, AstraZeneca estima aproximadamente unos 2.000 millones menos en costes de I+D, por lo que los beneficios que le otorgan *Imfinzi* serán mayores. En su informe del año fiscal de 2018, la compañía señaló que duplicó sus ventas de oncología en general ese año con el apoyo de *Imfinzi*. En el otro lado de la balanza, mientras que los inhibidores de PD-1 / PD-L1 y los estimulantes de células T ocuparon el lugar más alto entre los mecanismos de acción más rentables, los anticuerpos CTLA se posicionaron en cuarta posición en la carrera de inmunoterapia MOA. Según las cifras de EvaluatePharma, las terapias con células CAR-T tienen las mayores ventas proyectadas para 2024. Sin embargo, los anticuerpos CTLA mostraron ventas más fuertes en 2019 y una tasa de aprobación mucho mayor: 80% en la fase III. Aunque los anticuerpos CTLA han demostrado una alta toxicidad en ensayos clínicos, sus resultados en el tratamiento del melanoma en etapa tardía mantienen a los investigadores trabajando.

A medida que la incidencia crece, también lo hace la investigación de los científicos para lograr nuevos tratamientos para vencer la enfermedad

TOP 10 PRINCIPALES PRODUCTOS DE INMUNOTERAPIA. Perspectivas en millones de dólares

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Keytruda	7.198	11.102	14.367	16.688	18.611	20.356	22.320
Opdivo	7.524	8.072	7.940	8.308	8.949	9.770	10.519
Tecentriq	789	1.867	2.781	3.528	4.217	4.797	5.290
Imfinzi	633	1.465	2.093	2.833	3.438	3.836	4.224
Yervoy	1.334	1.472	1.535	1.669	1.774	1.875	1.965
Yescarta	264	474	758	1.031	1.262	1.502	1.696
INCSHR1210	0	0	383	651	886	1.088	1.287
Tislelizumab	0	0	64	231	505	900	1.157
ide-cel	0	0	51	228	470	769	1.065
Kymriah	76	266	435	623	765	881	981

Fuente: EvaluatePharma | Elaboración: IM Médico

Tratamientos PD-1 / PD-L1

Las inmunoterapias de mayor rendimiento en el mercado, de acuerdo con los datos de venta de EvaluatePharma, son los inhibidores del punto de control de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1). Las proteínas del punto de control PD-1 viven en la superficie de las células inmunes llamadas células T. Las proteínas PD-L1 (otra proteína de punto de control) se unen a PD-1 y evitan que las células T ataquen las células tumorales. Los medicamentos que se dirigen a PD-1 aumentan la respuesta inmune contra las células cancerosas y evitan que las proteínas PD-L1 se unan y protejan PD-1. Los medicamentos que utilizan este mecanismo de acción (MOA) registraron cerca de 19.400 millones de dólares en ventas mundiales en 2019. Según las previsiones de ventas de consenso de EvaluatePharma, el mercado global total de PD-1 tendrá un valor de más de 36.000 millones para 2024. El fuerte historial de aprobación respalda estas proyecciones llevadas a cabo por la consultora. No obstante, el 97% de los PD-1 en Fase III recibieron la aprobación de la FDA. Los avances en las terapias que combinan inhibidores de PD-1 con quimioterapia, radiación y bloqueo de CTLA-4, otro inhibidor del punto de control inmunitario, contribuyen a su crecimiento proyectado. Asimismo, no es de extrañar que los inhibidores del punto de control PD-L1 ocupen el segundo lugar en ventas mundiales basadas en MOA. Los inhibidores del punto de control PD-L1 evitan que PD-L1 haga su trabajo, lo que permite a las células T matar a las células cancerosas. Hasta la fecha, la FDA ha aprobado tres inhibidores de PD-L1: *Atezolizumab* (Tecentriq), *Durvalumab* (Imfinzi) y *Avelumab* (Bavencio). Con 3.430 millones de dólares en ventas en 2019, se estima que el mercado de inhibidores PD-L1 crezca hasta alcanzar los 10.500 millones de dólares en 2024. Estas perspectivas se basan en el crecimiento vivido en estas terapias, que pasaron de 159

millones en 2016 a 1.470 millones de dólares de ingresos en 2018. También se tiene en cuenta la inversión asertiva de la industria farmacéutica en inhibidores de puntos de control en general.

Terapia con células CAR-T

De las inmunoterapias que utilizan un enfoque de transferencia celular adoptiva, la terapia con células CAR-T reúne las células T naturales del cuerpo con una versión modificada. Consiste en recolectar las células T de un paciente, modificarlas para producir antígenos especiales que matan el cáncer y reinfundirlas en el paciente. Las células CAR-T luego liberan citocinas y otros mediadores solubles que pueden matar directamente tanto a las células cancerosas como a las normales. Hasta ahora, la FDA ha aprobado dos terapias con células CAR-T: *Yescarta* (axicabtagene ciloleucel) y *Kymriah* (tisagenlecleucel), para adultos que viven con ciertos tipos de linfoma no Hodgkin y para personas menores de 25 años que viven con leucemia linfoblástica aguda que haya recaído. Sin embargo, estas dos terapias tendrán compañía pronto. Bristol-Myers Squibb, Autolus Therapeutics y muchas otras compañías tienen terapias con

La aprobación de Yescarta y Kymriah ha generado confianza para este grupo a medida que los investigadores exploran mejoras

TOP 5 PRINCIPALES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA (MOA)

Perspectivas en millones de dólares

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Inhibidor PD-1	19.383	23.179	26.530	29.892	33.345	36.771
Inhibidor PD-L1	3.430	5.022	6.614	8.096	9.363	10.560
Estimulante células T	740	1.286	2.128	3.232	5.113	7.855
Anticuerpo CTLA	1.472	1.661	1.936	2.136	2.309	2.449
Anticuerpo células T de glicoproteína CD3	358	418	475	676	1.019	1.487

Fuente: EvaluatePharma Elaboración: IM Médico

VALOR DE MERCADO DE CÉLULAS CAR-T POR FASE

Perspectivas en millones de dólares

FASE I		FASE II		FASE III		ARCHIVADO		COMERCIALIZADO	
UCART 123	458	AUTO3	239	ide-cel	1.065	Liso-cel	644	Yescarta	1.696
LAPP T-Cell Therapy	266	ZELTHERVA	219	AUTO2	104			Kymriah	981
UCARTCS1	128	MDG1011	195						
TCR-T Cell Therapy	170	CTX110	169						
ALLO-501	127	DPX-Survivac	154						
NEO-PV-01	121	MAPP T-Cell Therapy	130						
ALLO-715	127								
CYAD-01	121								
UCART19	105								

Fuente: EvaluatePharma Elaboración: IM Médico

Las terapias con células CAR-T tienen las mayores ventas proyectadas para 2024

células CAR-T en desarrollo para otros tipos de cáncer de sangre. Finalmente, la consultora EvaluatePharma proyecta que el mercado de medicamentos estimulantes de células T, que incluye principalmente productos de terapia con células CAR-T, casi se triplique de 2019 a 2021, pasando de 740 millones de dólares a 2.100 millones en ventas en todo el mundo. Las terapias con células CAR-T son difíciles de desarrollar y han tenido su parte de contratiempos a lo largo de los años. La aprobación de *Yescarta* y *Kymriah* ha generado confianza para este grupo a medida que los investigadores exploran mejoras adicionales en tecnología y capacidad de fabricación. +

■ Inhibidor PD-1
 ■ Inhibidor PD-L1
 ■ Estimulante células T
 ■ Anticuerpo CTLA
 ■ Anticuerpo células T de glicoproteína CD3

