



# Oncología: I+D de alto riesgo

**MARTA RIESGO**

Jefa de Sección de El Global

Actualmente existen 849 terapias en desarrollo en oncología, de las que 450 son inmunooncológicas. No obstante, tan sólo el 8 por ciento de estas investigaciones verán la luz, según un informe reciente publicado por IQVIA. La creciente complejidad de los ensayos clínicos es una de las razones que explica el alto riesgo de esta I+D

**KEY WORDS:** Oncología, inmunooncología, I+D, terapias avanzadas, CAR-T, ensayos clínicos.

Oncología es una de las áreas terapéuticas con más investigaciones en marcha. En los últimos años, son numerosas las innovaciones que se han incorporado al mercado y que han aportado avances realmente novedosos en el abordaje de distintos tumores, sobre todo, en el campo de la inmunooncología. A estas investigaciones se sumarán en el futuro muchas otras que pueden marcar un punto de inflexión en términos de supervivencia en cáncer. De hecho actualmente son 450 terapias inmunooncológicas las que están en I+D (ver figura 1), 23 de ellas en las últimas fases de desarrollo (fase III o registro). Así lo asegura el informe Global Oncology Trends 2019, publicado por la consultora especializada en salud IQVIA, que señala que las 419 moléculas restantes en I+D se encuentran en fase I o II de desarrollo y se centran en 62 mecanismos de acción concretos.

Las terapias anti-PD-1 / anti-PD-L1, los inhibidores del antígeno CD19 de linfocitos B (terapias CAR-T) y los inhibidores del antígeno CD20 de linfocitos B (las denominadas CAR-T de próxima generación) constituyeron más de la mitad de la Fase III y pre-registro y el 27 por ciento de la Fase I y la Fase II de las investigaciones.

Otros mecanismos de acción, como los moduladores de CD3 (como la terapia de anticuerpos biespecíficos dirigida a CD19 / CD3 ya lanzada, blinatumomab) constituyeron el 9 por ciento de los productos de fase III y de pre-registro. Por otro lado, los inhibidores de la indolamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (INDO / IDO) constituyeron el 9 por ciento de los productos de fase III y pre-registro.

El pipeline inmunooncológico también incluye inhibidores de punto de control de próxima generación, como terapias anti-CD223 (LAG-3), que representaron el 9 por ciento de los pro-

ductos de Fase III y de pre-registro, así como terapias anti-CD276 (B7-H3) y anti CD47.

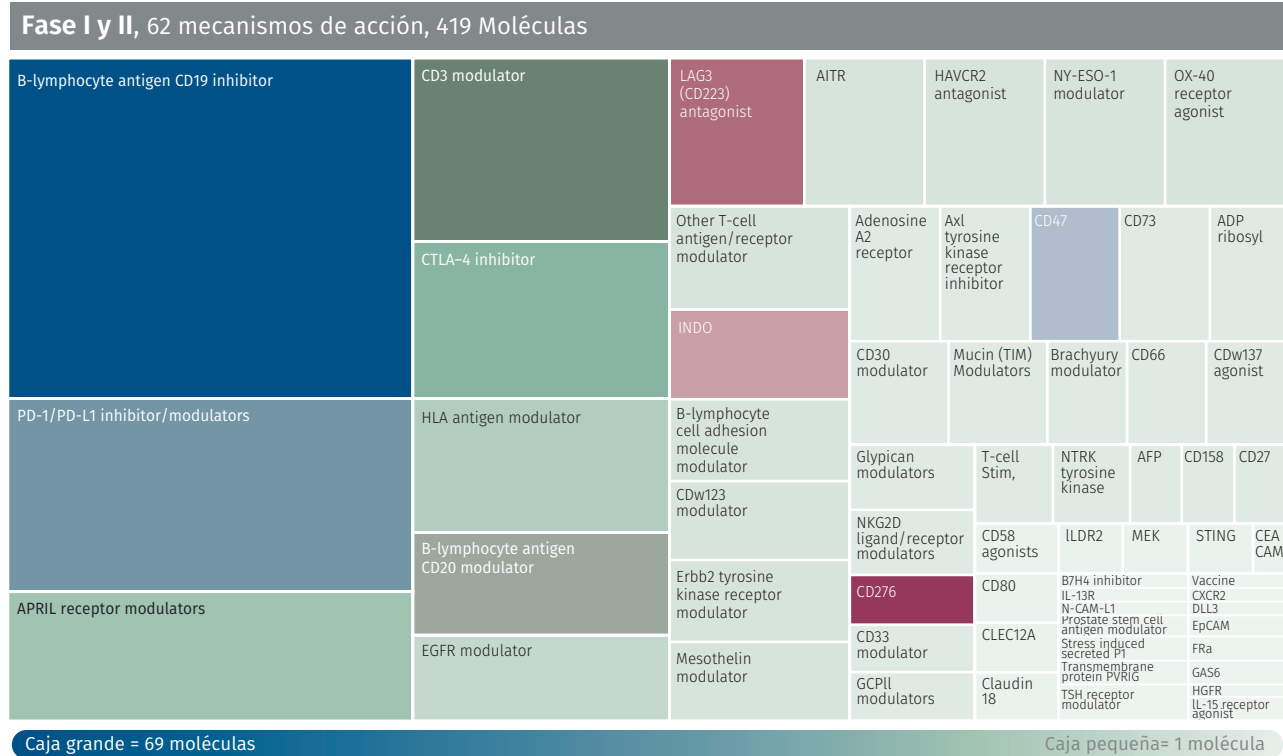
Las 450 terapias que se encuentran en investigación en el campo de la inmunooncología aportan innovaciones en 43 tipos de cáncer, incluyendo tumores sólidos, metastásicos y hematológicos. En total, son 60 los nuevos mecanismos de acción que se están investigando en este campo. En tumores hematológicos destacan nuevos mecanismos de acción que se están desarrollando para leucemia mieloide aguda (LMA), concretamente 12, seguida de linfoma de células B, con seis mecanismos de acción en investigación.



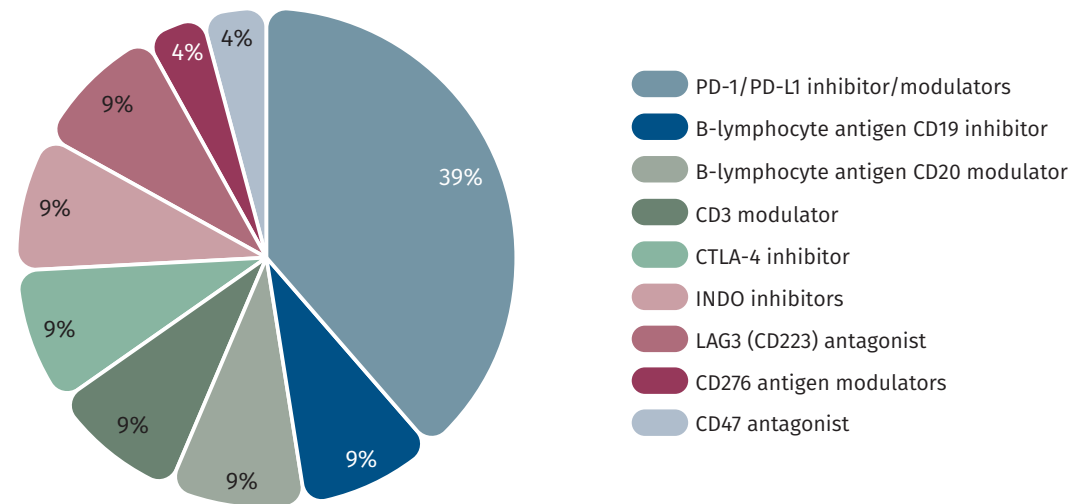


FIGURA 1

INMUNOTERAPIAS ONCOLÓGICAS EN DESARROLLO



**Fase III y pre registro, 9 mecanismos de acción, 23 Moléculas**



Fuente: IQVIA.

En tumores sólidos, cáncer de pulmón, mama y glioma / glioblastoma son los tumores para los que se investigan más mecanismos de acción, con un total de ocho cada una. Vejiga e hígado también encabezan la lista, con siete mecanismos de acción en investigación.

La clase de medicamentos PD-1 / PD-L1 se está investigando para 14 tipos diferentes de tumores, tanto cánceres hematológicos, como sólidos. Esta clase de medicamentos, tal y como señala el informe de IQVIA, siguen siendo el pilar de los inhibidores del punto de control inmunitario. Los inhibidores de CD19 del antígeno de linfocitos B se investigan para 12 tipos diferentes de tumores.

En un análisis más global, el estudio apunta a un notable crecimiento de las investigaciones. Las terapias oncológicas en etapas avanzadas aumentaron de las 711 registradas en 2017, a 849 en 2018, lo que supone un crecimiento del 19 por ciento. En la última década (2008-2018) las investigaciones en oncología aumentaron un 77 por ciento, debido al incremento de las investigaciones de terapias dirigidas.

El 91 por ciento de las investigaciones en las últimas etapas se centran en moléculas pequeñas y tratamientos biológicos dirigidos, a diferencia de otras terapias no específicas, como los agentes citotóxicos.

En concreto, los productos biológicos dirigidos aumentaron casi un 30 por ciento, mientras que las moléculas pequeñas dirigidas lo hicieron en un 14 por ciento. Por contra, el número de radioterapias y terapias hormonales en la fase final del proceso de desarrollo han disminuido en un 33 y 6 por ciento respectivamente.

La denominada biotecnología de próxima generación (NGB, por sus siglas en inglés), definida como terapias de células, genes y nucleótidos, representa menos del 10 por ciento del total de proyectos de I+D en últimas etapas de desarrollo en oncología. No obstante, estas han aumentado en un 32 por ciento en el último año. Las tecnologías de NGB incluyen las terapias CAR-T, asociadas con tasas significativas de remisión para algunos cánceres hematológicos.

El informe de la consultora asegura que, actualmente, el 25 por ciento del pipeline de NGB está compuesto por terapias CAR-T. Uno de los retos en estas terapias, señala, es su posible aplicación en tumores sólidos, aunque aún no se han mostrado resultados con eficacias claras, señala. Por otro lado, el 36 por ciento de los candidatos de NGB son vacunas diseñadas para ayudar a tratar el cáncer. Entre ellos, se encuentran vacunas con ADN plasmídico u otras células inmunes, como las dendríticas, que modifican la respuesta inmune. Estas tecnologías, apuntan desde la consultora, probablemente se beneficiarán si se combinan con terapias inmuno-oncológicas, como los inhibidores PD1 / PD-L1.

Las terapias oncológicas en etapas avanzadas alcanzaron las 849 en 2018. En la última década las investigaciones en oncología aumentaron un 77 por ciento



## UNA INVESTIGACIÓN ARRIESGADA

No obstante, a pesar de la amplia investigación, desde la consultora recuerdan que tan solo el 8 por ciento de las investigaciones que se realizan en el área de oncología logran avanzar hasta llegar al mercado (ver figura 2). Desde IQVIA desgranamos los riesgos que implican estas investigaciones durante las diferentes fases de desarrollo. De este modo, sólo el 49 por ciento de los ensayos en fase I logran avanzar hacia el siguiente nivel. En el caso de los fase II, solo el 36 por ciento tienen éxito. Esta fase marca un punto de inflexión, de manera que el 52 por ciento de las investigaciones de fase III siguen adelante, cifra que sube hasta el 87 por ciento en las fases de registro.

La creciente complejidad de los ensayos es una de las razones principales que explican estos porcentajes, según la consultora. Además, los ensayos clínicos en el área de oncolo-

gía siguen siendo más largos que los realizados en otras áreas terapéuticas, según el estudio. La duración media de un ensayo oncológico se sitúa en 3,2 años, que contrasta con los 1,8 años del resto de áreas, una diferencia del 40 por ciento.

Por otro lado, el informe de IQVIA analiza la complejidad de estos ensayos clínicos. Según sus estimaciones, ésta ha aumentado un 11 por ciento desde 2014 a 2018 y un 22 por ciento si se analiza un periodo más amplio (2010-2018). Este aumento de la complejidad se explica, aseguran, por el aumento de los criterios de elegibilidad y los endpoints.

La complejidad de los ensayos clínicos en fase I ha aumentado un 5,3 por ciento desde 2017 y un 20 por ciento desde 2014, un salto espectacular que se puede atribuir a un aumento en los estudios que utilizan biomarcadores para estratificar a los pacientes susceptibles de respuesta, explica la consultora.

En cuanto a los ensayos de fase II, el nivel de complejidad ha registrado un crecimiento del 23 por ciento desde 2010. En las últimas fases de desarrollo (fase III) la complejidad registra un descenso del 16 por ciento desde 2010, en gran parte debido a una fuerte disminución de las localizaciones para realizar estos ensayos.

## PRODUCTIVIDAD

En cuanto a la productividad de dichos ensayos —entendida por la consultora como la tasa de éxito en relación con la complejidad y la duración del ensayo clínico— el informe apunta a una mejora del 22 por ciento desde el año 2010. No obstante, la productividad de estos ensayos, si bien ha mantenido un crecimiento medio anual del 2 por ciento desde 2010, está por debajo de la registrada en otras áreas.

Entrando en el análisis de las distintas fases, entre los años 2010 y 2018 se registró una disminución del 16 por ciento en la productividad en los ensayos de Fase I. Este descenso se atribuye, según IQVIA, a un aumento significativo de la complejidad en esta etapa de desarrollo. La productividad registrada en los ensayos de oncología de fase II aumentó un 16 por ciento desde 2010 hasta 2018 y la de los ensayos en la fase III también se incrementó, aunque de forma moderada.

El aumento de los criterios de elegibilidad y los endpoints se traduce en un aumento de un 11 por ciento en el nivel de complejidad de los ensayos clínicos

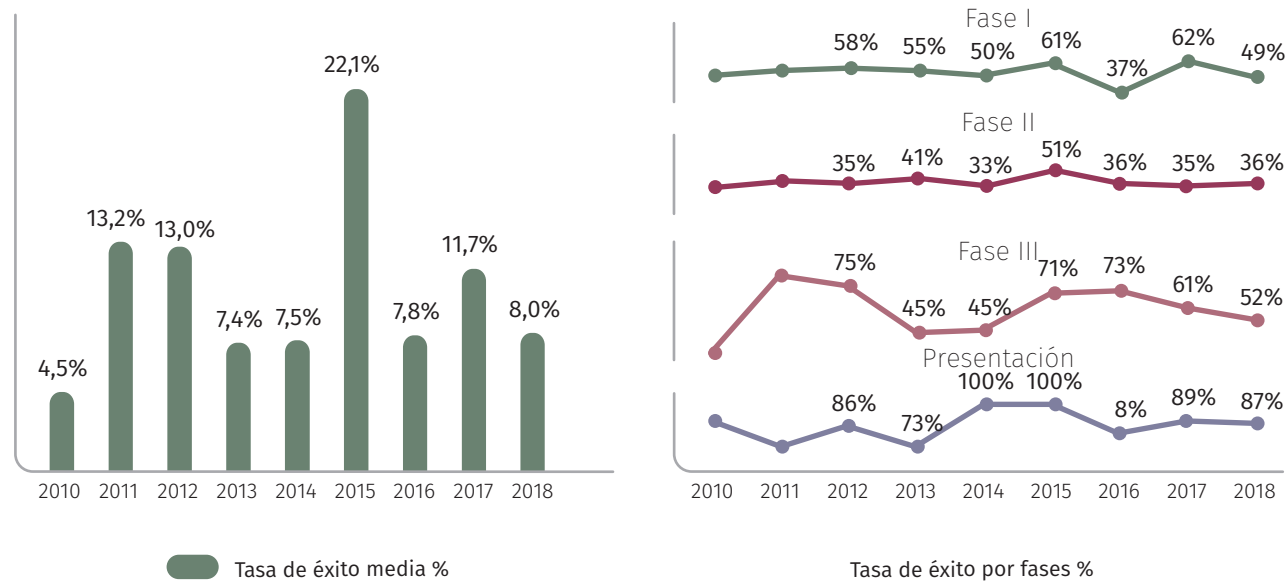
## 16 NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS

Por otro lado, el informe analiza las aprobaciones de nuevos principios activos (NAS, por sus siglas en inglés). Así, tal y como desgrana IQVIA, en 2018 la agencia del medicamento de Estados Unidos (FDA) aprobó 16 nuevos principios activos (NAS, por sus siglas en inglés) en el área de oncología (ver figura 3). El informe apunta a la expansión de la denominada medicina de precisión. Y es que, tal y como indica, el 60 por ciento de estos nuevos NAS oncológicos están asociados con biomarcadores predictivos. Estos permiten estratificar a los pacientes en grupos específicos que probablemente tengan una mejor respuesta a los tratamientos, proporcionando un abordaje más preciso en ciertas patologías.

Además, la mayoría de los nuevos NAS aprobados en Estados Unidos (10 de 16) se administran en una formulación oral, lo que disminuye de forma notable la carga para el paciente, al no tener que recibir atención en un centro de infusión, especifica el documento.

FIGURA 2

TASA DE ÉXITO DE TRANSICIÓN ENTRE FASES DE DESARROLLO EN ONCOLOGÍA

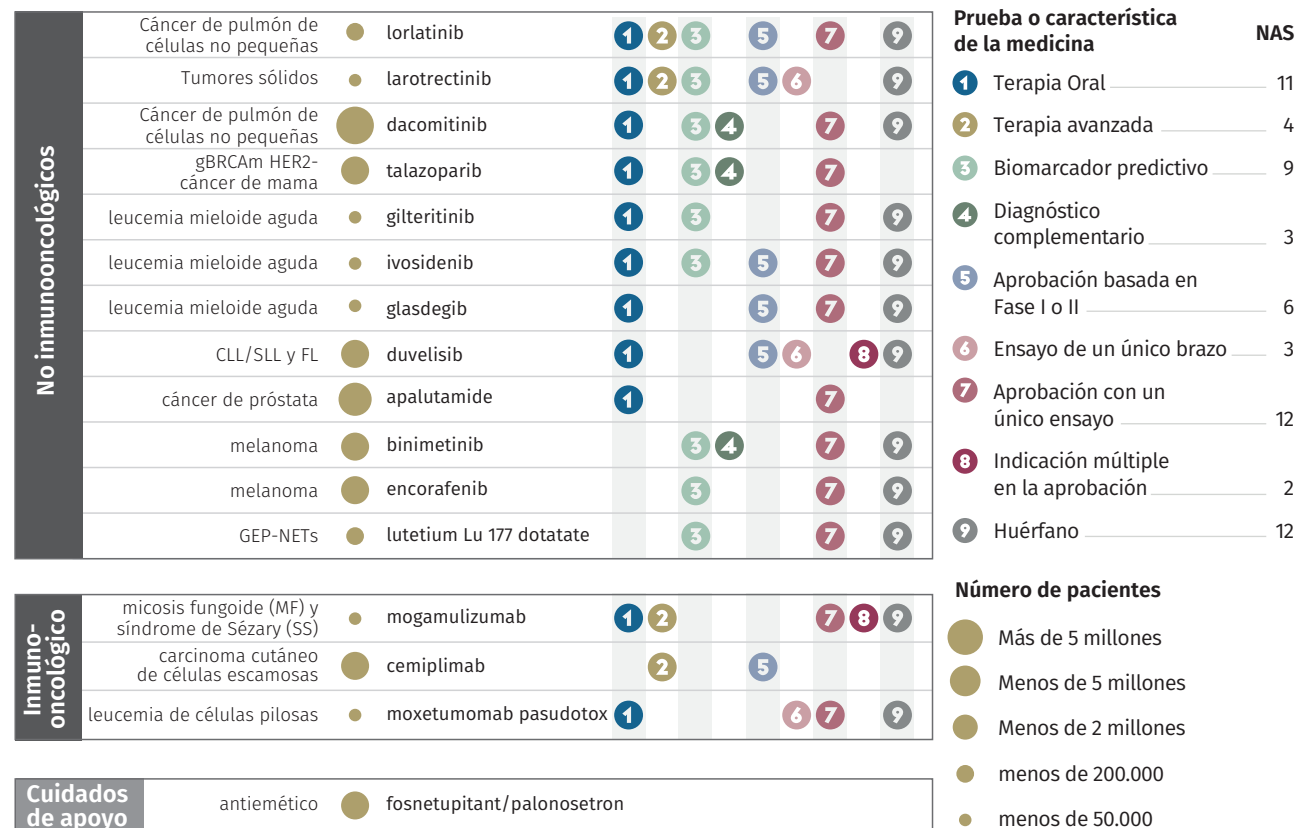


Fuente: IQVIA ARK R&D Intelligence; IQVIA Institute, Abril 2019.



FIGURA 3

NUEVAS SUSTANCIAS ACTIVAS (NAS) ONCOLÓGICAS LANZADAS EN EEUU (2018)



Fuente: IQVIA Institute, Apr 2019.

La inmunooncología sigue avanzando, con tres nuevas aprobaciones: El inhibidor de PD-1 Cemiplimab (Libtayo), de Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi; el inhibidor de los receptores de quimiocinas (CCR4) mogamulizumab (Poteligeo), de Kyowa Kirin y la inmunotoxina recombinante anti-CD22 moxetumomab ( Lumoxiti), de AstraZeneca y MedImmune. Mogamulizumab y el moxetumomab, explican desde la consultora, representan nuevas estrategias en la terapia inmunooncológica que históricamente se han centrado en los inhibidores del punto de control y en los mecanismos inmunomoduladores menos específicos, como los interferones.

Ya se disponen de nuevos medicamentos dirigidos para tratar 23 tipos de cáncer diferentes. De 2014 a 2018, se desarrollaron 57 nuevos principios activos (NAS) con 89 indicaciones aprobadas para su uso

Aunque solo se aprobaron cuatro nuevas terapias avanzadas (en 2017 la FDA aprobó un total de 11), desde IQVIA destacan como 12 de los NAS fueron aprobados en base a un solo ensayo clínico, mientras seis citaron estudios de Fase I o Fase II como parte de sus aprobaciones, lo que indica que las terapias innovadoras en el campo de la oncología están avanzando de forma rápida en todo el proceso de I+D, así como en los procesos de registro.

### 23 TIPOS DE CÁNCER

El abordaje del cáncer ha evolucionado de una forma notable desde 2014. De hecho, el informe de IQVIA asegura que ya se disponen de nuevos medicamentos dirigidos para tratar 23 tipos de cáncer diferentes. De hecho, señalan, desde 2014 hasta 2018, hubo 57 moléculas NAS únicas con 89 indicaciones aprobadas, con muchos de estos fármacos aprobados para más de una indicación.

Por otro lado, destaca también el avance realizado en el campo de la oncohematología. Así, el 31 por ciento de las indicaciones aprobadas en los últimos cinco años fueron para cánceres no sólidos, y 10 medicamentos recibieron 12 aprobaciones de indicación para linfoma durante el mismo periodo.

Por otro lado, el informe de IQVIA destaca la evolución en el tratamiento del cáncer de pulmón, pues ha sido en el que más indicaciones nuevas han sido aprobadas, con un total de 12. Le sigue el cáncer de mama con siete aprobaciones entre 2014 y 2018.

Muchas aprobaciones para cánceres como el de pulmón, mama y leucemias recibieron aprobaciones posteriores para tratar un tipo de mutación específica, como, por ejemplo, destaca la consultora, una aprobación para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) ALK positivo después de una aprobación primaria para NSCLC. ■