

## DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DEL Co.P.E.IS

### EVALUACIÓN ÉTICA OBLIGATORIA de todos los PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN QUE INVOLUCREN ANTICUERPOS MONOCLONALES (AcM)

- 1- INTRODUCCION
- 2- LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES
- 3- ASPECTOS REGULATORIOS
- 4- CONSENSO Y RECOMENDACIÓN

## 1- INTRODUCCIÓN:

La Resolución 2583/09 establece en su artículo 10 inciso d) y art. 15 inc. d) los criterios de los Protocolos deben ser evaluados por el Consejo Provincial de Evaluación Ética de la investigación en Salud (CoPEIS).

### ANTECEDENTES

Desde el año 2015 los Protocolos que ingresaban a este Consejo y sujetos al criterio de “material genético” estaban frecuentemente asociados a productos biológicos, específicamente Anticuerpos Monoclonales.

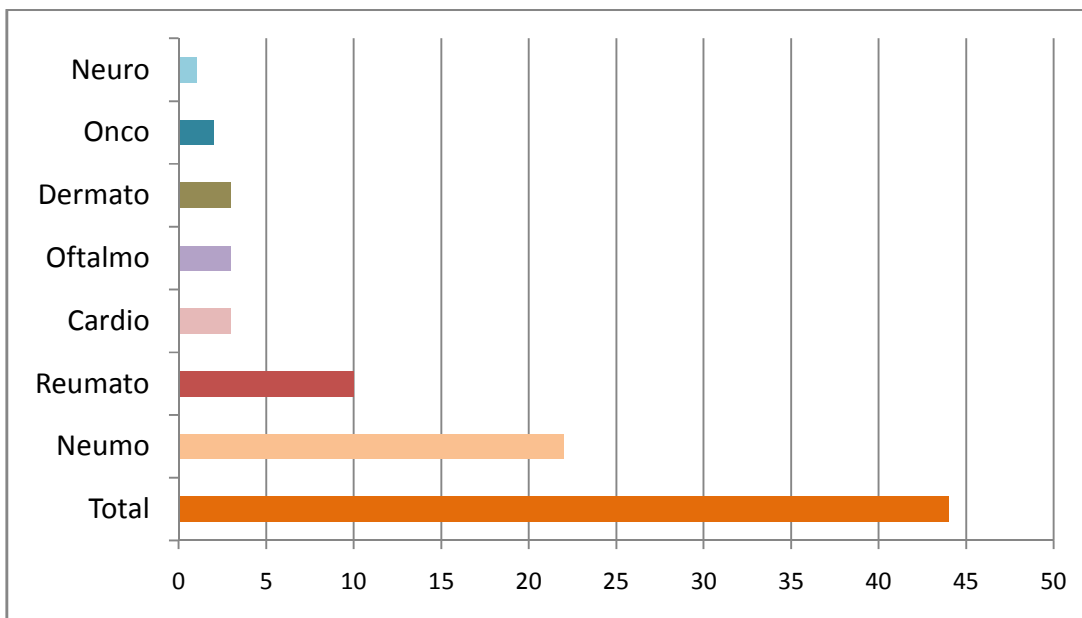
Según informe de la Dirección de Investigación, Ciencia y Técnica (Tabla 1), del análisis del Registro Provincial de Investigaciones en Salud (RePRIS) y de auditorías realizadas en terreno se advierte una tendencia creciente de estudios con anticuerpos monoclonales (AcM), los que están dirigidos a la patología respiratoria, fundamentalmente (Figura 1).

**Así se verifica que desde 2010 hasta 2013 los estudios con AcM representaban el 3,16% del total de los estudios registrados pero ese porcentaje se elevó al 10,24% en el período 2014-2016.**

**Tabla 1-Estudios con Monoclonales registrados en la provincia de Mendoza (REPRIS) .Agosto 2016**

<b>Monoclonales totales</b>	<b>79</b>
<b>Finalizados</b>	<b>22</b>
<b>Suspendidos</b>	<b>7</b>
<b>Evaluación</b>	<b>6</b>
<b>Ejecución</b>	<b>44</b>

Figura 1-Estudios con monoclonales en ejecución actual según especialidad (REPRIS, Agosto 2016)



El conocimiento de una nueva droga es incompleto al tiempo de su aprobación y, en especial, respecto al perfil de seguridad debido a una variedad de factores incluyendo restricciones en el tamaño de la muestra de los estudios en los que se apoya su uso y al diseño de estudios randomizados<sup>1-2</sup>.

Aunque esto también aplica a moléculas más simples que los productos biológicos en ellos acarrea riesgos especiales en parte derivados de la fuente de origen (célula, humanos, animales, microorganismos). También su producción y purificación importa (o implica) un proceso más complejo con muchos más pasos críticos (se calculan en 1000 las etapas críticas para un biológico) que una molécula más sencilla (enalapril por ej.) haciendo que, pequeñas diferencias y cambios en el proceso de producción tengan más implicancias para el perfil de seguridad<sup>3-4</sup> (ej. el caso de la aplasia de células rojas puras para epoetin recombinante humana)<sup>5-6</sup>.

Otro problema lo representa el riesgo de contaminación con patógenos del organismo donante (ej. Sangre humana o plasma)<sup>7</sup>.

Por otra parte los biológicos por su propia naturaleza son propensos a inducir inmunogenicidad que puede ser relevante en términos de eficacia de la droga.

La predictibilidad de los estudios preclínicos en los biológicos es limitada debido a actividades específicas de especie y propiedades inmunológicas en animales

(ej. el agonista de los linfocitos CD28 TGN1412 que indujo reacción citotóxica fatal en voluntarios humanos)<sup>8</sup>.

A fin de obtener resultados preclínicos valiosos (toxicológicos) un test relevante en animales no debería ser seleccionado sólo por su actividad farmacológica y en la baja inmunogenicidad sino también deben tomarse en cuenta propiedades farmacocinéticas apropiadas<sup>9-10</sup>. En algunos casos el programa preclínico es complicado por complejas relaciones farmacodinámicas-farmacocinéticas que pueden ilustrarse en el efecto farmacológico tardío del peginterferón interleucina II, el cual es aparente mucho después que la droga ha desaparecido del compartimiento sangre<sup>11</sup>.

Otro aspecto a considerar es la forma de comportamiento “en campana” en la curva dosis-respuesta, especialmente visto con citocinas (a menudo visto en animales) en el cual el efecto deseado desaparece después de incrementar la dosis<sup>11</sup>.

Como se mostró en estudios previos el uso de monoclonales en el “mundo real” puede llevar a identificar importantes problemas de seguridad que incluso pueden llegar al retiro de la droga del mercado<sup>12-13</sup>.

Se conoce además que estas drogas representan un arsenal terapéutico valioso y que involucra procesos biológicos distintivos, por tratarse de medicamentos innovadores en su mecanismo y en los resultados en la población beneficiaria<sup>14-15</sup>.

El marco legal disponible no menciona explícitamente a los Anticuerpos monoclonales como criterio de evaluación de Protocolos de Investigación y se hace necesario fundamentar la decisión de incluirlos en la evaluación por parte del Consejo Provincial.

## **2- LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES - ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE SEGURIDAD**

Los AcM se utilizan ampliamente en bioquímica, biología molecular y medicina con fines diagnósticos y terapéuticos. Representan cada vez a un número mayor de ensayos clínicos. Ya en 2005 representaron el 30% del total de estudios a nivel mundial y esta es una de las razones por la cual deben ser controlados a fin de garantizar la seguridad de los probandos<sup>16</sup>.

Los anticuerpos monoclonales (AcM) son moléculas complejas e idénticas porque son producidas por un solo tipo de célula. Esta célula (hibridoma) es el resultado de la unión de una célula B (linfocito B) extraído del bazo y una célula tumoral (de mieloma múltiple). La 1º tiene capacidad de producir anticuerpos que reconocen el antígeno y la 2º tiene capacidad de reproducirse indefinidamente en un cultivo celular con lo cual este hibridoma se transforma en

una “fábrica” única e individual de AcM. Por todo lo anterior los hibridomas no pueden tener moléculas “genéricas” como otros fármacos de más sencilla fabricación. La función principal de los AcM es identificar antígenos.

En principio se desarrollaron AcM murinos (de ratón) pero por su antigenicidad se fueron “humanizando” pasando por pasos intermedios (“quiméricos” con mayor proporción de componente humano) hasta los actuales “humanizados totales”. Este procedimiento disminuye la antigenicidad generada por el AcM.

Los efectos colaterales producidos por los mismos dependen de la forma de administración del fármaco y del punto metabólico u objetivo terapéutico a afectar<sup>16</sup>.

Así hay **efectos colaterales comunes**: dolor local en el sitio de inyección, fiebre, hipotensión arterial hasta reacciones más serias como anafilaxia, enfermedad del suero, Síndrome de lisis tumoral (ej: Cetuximab, Rituximab, Omalizumab y Natalizumab) y Síndrome de liberación de citocinas (ej: Muromonab-Alemtuzumab-Rituximab).

También hay efectos colaterales específicos (ECE) que dependen del **objetivo terapéutico**.

Este se puede lograr a través de 4 mecanismos principales: a) **antagonismo** a la acción de determinadas moléculas; b) **señalización**: desencadena señales intracelulares específicas; c) **lisis celular** (estimulada a través del sistema complemento) y d) **lisis celular** (activada a través de linfocitos “asesinos”).

Efectos Colaterales Específicos:

**1-Infecciones**: reactivación de **Tuberculosis** (ej: Adalimumab, Certolizumab, Infliximab-particularmente dirigidos contra la citokina proinflamatoria TNF $\alpha$  y utilizados en Artritis, Enf. Inflamatoria intestinal (EII), Psoriasis); **Leucoencefalopatía Multifocal progresiva** (ej: Natalizumab-Rituximab-Efalizumab).

**2- Fenómenos trombóticos** (ej: Bevacizumab) y **Citopenias** (ej: Infliximab-Efalizumab-Rituximab-Abciximab-Alemtuzumab).

**3-Enfermedades autoinmunes** *Sme. similar al lupus* (ej: Adalimumab, Certolizumab, Infliximab-particularmente dirigidos contra la citokina proinflamatoria TNF $\alpha$ ) ; vasculitis, nefritis y smes. Desmielinizantes); *Enf. Tiroideas* (ej: Alemtzumab usado en Esclerosis Múltiple); Colitis autoinmune (ej: Ipilimumab utilizado para causar supresión de células T y Células tumorales); Rush; Hepatitis.

**4-Cáncer** (ej: Infliximab utilizado en EII >> Linfomas)

**5-Dermatitis** (ej: Cetuximab y Panitumumab dirigidos contra receptor1 del factor de crecimiento epidermal).

**6-Cardiotoxicidad** (ej: Trastuzumab utilizado en Ca. de mama)

Un aspecto fundamental a tener en cuenta es que según el tipo de AcM sus efectos persisten durante un tiempo más o menos prolongado luego de su administración y por lo tanto el período de seguimiento post administración debe estipularse claramente y eventualmente extenderlo a fin de garantizar la seguridad de los probandos.

## ASPECTOS REGULATORIOS

La **Resolución 1480/11 del Ministerio de Salud de la Nación** en la sección A4 **Minimización de los riesgos establece** que “luego de la identificación de los riesgos, los investigadores deberán realizar un plan para minimizar sus efectos. Las estrategias usuales son:

- ✓ (a) vigilancia de la seguridad de los pacientes con controles adecuados y frecuentes para prevenir, detectar y tratar rápidamente la ocurrencia de eventos adversos.”

y la sección A10 punto 20 (“**ensayos clínicos de terapias celulares y génicas**”) dice textualmente “los ensayos clínicos de terapias celulares y génicas deben seguir los principios que protegen a los participantes en investigación incluyendo: la adecuada planificación del ensayo, la selección equitativa, el consentimiento informado, el control médico estricto de los participantes, la revisión por un Comité de Ética y la supervisión de una autoridad reguladora competente.....” y sigue “En todo caso debe hacerse el máximo esfuerzo para reducir al mínimo los riesgos de posibles efectos adversos asociados con la utilización de células o genes y no tomar ventaja de las esperanzas de los pacientes con mal pronóstico”.

Así mismo la Disposición 6677/10 en su sección B.3.8 establece que las monografías de los protocolos que involucran productos biológicos “deberá presentar una discusión detallada de los efectos conocidos del producto en investigación en seres humanos, incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, respuesta a la dosis, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas.”

Los productos biológicos aprobados inicialmente fueron sometidos a mayor regulación. Los registros europeos de productos biológicos han demostrado ser herramientas útiles para Farmacovigilancia<sup>17</sup>.

Finalmente la Resolución 2583/09 en su artículo 10 inc. d) establece la necesidad de evaluar “Investigaciones consideradas de alto riesgo”.

### **3- CONSENSO Y RECOMENDACIÓN**

Por lo expuesto y dadas la evidencia y recomendaciones asociadas a las consecuencias directas del uso de AcM en la población de pacientes participantes en protocolos surge:

- Necesidad de vigilar y documentar los efectos colaterales específicos que implica principalmente que los períodos de observación en los pacientes sean más prolongados, asumido como una prioridad de seguridad para este Consejo.
- Este tipo de medicamentos una vez aprobados tienden a ser utilizados con mayor frecuencia en registros de tipo observacional donde la farmacovigilancia corre por cuenta del laboratorio que comercializa el producto y no por el profesional que lo indica, ignorando los alcances de la ley 16463 y del decreto 1269/92.
- Como estos fármacos intervienen en mecanismos biológicos comunes involucrados en diferentes patologías se tiende a la multiprescripción (indicación para diferentes patologías de la originalmente estudiada) lo que hace que la población expuesta sea mayor.
- El trabajo conjunto entre Industria, Investigadores, Médicos, Farmacólogos y el Estado a través de sus organismos regulatorios ayudan a aumentar la seguridad de los AcM, lo cual es vital para un uso generalizado de las enfermedades humanas.

### **CONCLUSION**

**Por todo lo anterior es que este Consejo considera pertinente la revisión y evaluación obligatoria por parte del mismo, de todos los Protocolos de Investigación en salud humana (en todas sus variantes) que se desarrollen en el ámbito de la provincia de Mendoza y que involucren AcM.**

**Este documento ha sido aprobado en reunión de miembros el día 02/08/2016.**

Los requisitos para la presentación de Protocolos ante el CoPEIS están disponibles en el link: <http://salud.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/16/2014/11/Documentos-para-la-presentaci%C3%B3n-de-estudios-al-COPEIS2.pdf>

#### 4- BIBLIOGRAFIA

- 1- Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(2):143-156.
- 2- Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ.* 2004; 329(7456):44-47.
- 3- Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the "next generation." *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(suppl 4):iv31-iv36.
- 4- Baumann A. Early development of therapeutic biologics-pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2006; 7(1):15-21.
- 5- Schellekens H. Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(3):473-480.
- 6- Schellekens H, Ryff JC. "Biogenerics": the offpatent biotech products. *Trends Pharmacol Sci.* 2002; 23(3):119-121.
- 7- Vonberg RP, Gastmeier P. Hospital-acquired infections related to contaminated substances. *J Hosp Infect.* 2007;65(1):15-23.
- 8- Baumann A. Early development of therapeutic biologics-pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2006; 7(1):15-21.
- 9- Sims J. Assessment of biotechnology products for therapeutic use. *Toxicol Lett.* 2001;120(1-3):59-66.
- 10- Brennan FR, Shaw L, Wing MG, Robinson C. Preclinical safety testing of biotechnology-derived pharmaceuticals: understanding the issues and addressing the challenges. *Mol Biotechnol.* 2004;27(1):59-74.
- 11- Crommelin DJ, Storm G, Verrijck R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *Int J*
- 12- Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA.* 2002;287(17):2215-2220.
- 13- Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58(1):108-117.
- 14- Lonberg, N. Human Antibodies from transgenic animals. *Nature biotech.* 23, 1117-25 (2005)
- 15- Reichert, J. , Rosensweig, C. , Faden , L. and Dewitz, M. Monoclonal Antibodies successes in the clinic. *Nature biotech.* 23, 1073-78 (2005)
- 16- Trasey, D. , Klareskog, L., Sasso,E., Salfiel, J. and Tak, P. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive study review. *Pharmacol. Ther.* 117, 244-79 (2008).
- 17- Zink, A et al. European biological registers: methodology selected results and perspectives. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1240-46. 2009
- 18- Nature Review Drug Discovery. March 2010
- 19- Blood; Vol 90; n°6; 1997; 2188-2195
- 20- Blood; Vol 98; n°4; 2004; 952-957
- 21- Disposición 2583/09; DICyT; Ministerio de Salud; Pcia. De Mendoza
- 22- Resolución 1480/11; Ministerio de Salud de la Nación