



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS
ANTICUERPOS MONOCLONALES EN CÁNCER**

Autor: Paula Calleja Diez

Tutora: Dra. Felisa Repilado Grillo

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	4
METODOLOGÍA	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	4
CÁNCER Y SU FISIOPATOLOGÍA	4
DEFINICIÓN DE INMUNOTERAPIA	4
INMUNOTERAPIA Y CÁNCER	5
ANTICUERPOS MONOCLONALES (AcMs)	6
Definición.....	6
Estructura	6
Obtención	8
Nomenclatura.....	8
AcM conjugados y no conjugados	9
ANTICUERPOS MONOCLONALES UTILIZADOS EN TERAPIA TUMORAL	10
COMERCIALIZADOS	10
Rituximab (Mabthera®)	10
Trastuzumab (Herceptin®).....	11
Bevacizumab (Avastin®).....	11
Pertuzumab (Perjeta®)	12
Pantitumumab (Vectibix®).....	13
Cetuximab (Erbix®).....	14
Atezolizumab (Tecentriq®)	15
EN FASE DE ESTUDIO	16
Y 90-clivatuzumab tetraxetán.....	16
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	16

RESUMEN

La inmunoterapia, también denominada terapia biológica, es un tipo de tratamiento para el cáncer que estimula las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el cáncer. A diferencia de los demás tratamientos disponibles no se dirige a destruir las células del tumor, sino que su acción es estimular el sistema inmunitario del paciente enfermo para que sea el propio sistema inmunitario el que ataque y destruya el tumor. Los anticuerpos monoclonales han supuesto una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de cánceres, tanto avanzadas como metastásicos y/o refractarios. A través de sus mecanismos de acción son capaces de unirse a la célula diana y destruirla, además de activar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). En este trabajo se hace una revisión de los principales anticuerpos monoclonales que son utilizados en oncología.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Inmunoterapia. Anticuerpos monoclonales. Mecanismos de acción. Indicaciones terapéuticas. Reacciones adversas.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. Aun siendo evidente el gran progreso hecho en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, los recursos terapéuticos disponibles actualmente sólo permiten asegurar una supervivencia aproximada a los 5 años del diagnóstico de la enfermedad del 40% ¹, lo que pone de manifiesto la necesidad de nuevas opciones terapéuticas.

En los últimos 20 años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares y de la fisiopatología del cáncer, habiéndose descrito múltiples estrategias para el desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos, con el objetivo de conseguir mayor actividad antitumoral y menor toxicidad que la de los fármacos que se usan actualmente². En este contexto cabe destacar el desarrollo de los anticuerpos monoclonales (AcMs).

Por otro lado, hace aproximadamente un siglo, Erlich³ estudió el sistema inmune y postuló la potencial actividad de los anticuerpos frente al cáncer, denominándolos “magic bullets” (balas mágicas). En 1975, Köhler y Milstein⁴ desarrollaron la técnica de los hibridomas, que permitió la obtención de AcMs frente a un antígeno (Ag) determinado en grandes cantidades, por lo cual se les concedió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1984. Actualmente los AcMs se obtienen mediante técnicas de ingeniería genética. La incesante identificación de oncoproteínas y de nuevos Ags asociados a tumores, que permiten distinguir las células normales de las células

cancerígenas, proporciona un amplio abanico de moléculas diana ideales para la obtención de nuevos AcMs.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo de fin de grado se basan en conocer la fisiopatología de los procesos cancerosos y cómo evolucionan clínicamente. Por otro lado, el desarrollo de nuevas terapias inmunológicas que actúan en los mecanismos bioquímicos del cáncer.

Además, se desarrollarán los principales anticuerpos monoclonales utilizados en clínica y en fase de estudio; sus aplicaciones terapéuticas y efectos adversos de cada uno de ellos, para dar a conocer el potencial de estos nuevos inmunofármacos.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos y protocolos de uso habitual en oncología. Para ello se han consultado informes de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), artículos publicados en la base de datos electrónica MEDLINE (PUBMED) y la revista especializada mAbs, así como las fichas técnicas de moléculas comercializadas de Centro de información del medicamento - Agencia Española del medicamento y productos sanitarios (CIMA-AEMPS) y de los protocolos (Guidelines) de la Sociedad europea de oncología médica (ESMO). Se excluyeron publicaciones de acceso no gratuito o que no estuvieran redactadas en español o inglés.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CÁNCER Y SU FISIOPATOLOGÍA

El cáncer se origina por el crecimiento celular incontrolado en alguna parte del cuerpo. La transformación de las células normales en células cancerosas surge como consecuencia del daño del DNA, dando lugar a células incapaces de controlar su crecimiento y división. Esta división celular incontrolada puede formar masas o tumores visibles en los órganos donde se originan, y que denominamos tumor primario. Además las células cancerosas tienen la capacidad de invadir órganos vecinos a su lugar de origen y la de diseminarse por la sangre o la linfa a zonas distantes y crecer en ellas, originando tumores secundarios que conocemos como metástasis⁵.

DEFINICIÓN DE INMUNOTERAPIA

La **inmunoterapia, bioterapia, terapia biológica, terapia modificadora de la respuesta biológica (terapia MRB)**, en medicina, se refiere al conjunto de estrategias de tratamiento para

estimular o reponer el sistema inmunitario frente al cáncer, infecciones u otras enfermedades así como para aminorar los efectos secundarios de tratamientos muy agresivos usados contra el cáncer. El objetivo puede ser profiláctico (preventivo) o terapéutico (curativo o de mantenimiento). Dentro de los tratamientos biológicos están los anticuerpos monoclonales, las vacunas y los denominados factores de crecimiento¹.

INMUNOTERAPIA Y CÁNCER

La inmunoterapia, es un tipo de tratamiento que estimula las defensas naturales del cuerpo con el fin de combatir el cáncer. Utiliza sustancias producidas por el cuerpo o sintetizadas en un laboratorio para mejorar o restaurar la función del sistema inmunitario.

La inmunoterapia funciona de las siguientes maneras:

- Deteniendo o retrasando el crecimiento de las células cancerosas.
- Impidiendo que el cáncer se disemine a otras partes del cuerpo.
- Ayudando al sistema inmunitario para que funcione mejor a la hora de destruir las células cancerosas.

Existen varios tipos de inmunoterapia, incluidos los siguientes:

- Anticuerpos monoclonales.
- Inmunoterapias no específicas.
- Terapia con virus oncolíticos.
- Terapia con células T.

A diferencia de los demás tratamientos disponibles no se dirige a destruir las células del tumor, sino que su acción es estimular el sistema inmunitario del enfermo para que sea el propio sistema inmunitario el que ataque y destruya el tumor⁶.

Este mecanismo de acción de la inmunoterapia presenta algunas ventajas e inconvenientes. En primer lugar, la inmunoterapia es relativamente específica ya que el sistema inmune reconoce las células anormales del tumor y no las sanas, limitando de esta forma la toxicidad. Otra ventaja es la memoria del sistema inmune que permite a este seguir reconociendo el tumor que es una de las características fundamentales de este tipo de tratamientos que es la supervivencia incluso con tratamientos muy cortos en el tiempo. Sin embargo, también hay algunos inconvenientes, el más importante es que puede tardar un tiempo en desarrollar su efecto ya que el sistema inmune debe prepararse para hacer frente al tumor y esta demora puede limitar su utilización en algunos pacientes. Otro de los inconvenientes es que en ocasiones las células del tumor no son muy distintas de las células normales o no son bien reconocidas por el sistema

inmunológico y el efecto se ve limitado a unos grupos de tumores o pacientes, pero no beneficia a todos. Y finalmente a pesar de ser tratamientos muy seguros el sistema inmunológico también puede confundir una célula sana con una tumoral y dar un tipo especial de toxicidad de tipo autoinmune.

ANTICUERPOS MONOCLONALES (AcMs)

Definición:

Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos específicos de algún receptor de la célula tumoral o de algún factor que necesita para su crecimiento. Se administran periódicamente por vía intravenosa y pueden destruir las células tumorales o privarlas de factores esenciales para su crecimiento. En ocasiones se ligan a otras moléculas como radiación o toxinas para aumentar su efecto. Este grupo de fármacos tiene un uso muy amplio en la oncología actual, aunque por su mecanismo de acción pasivo generalmente no se considera como un tratamiento de inmunoterapia.

Estructura:

Los AcMs son proteínas de elevado peso molecular, que tienen una cinética de distribución lenta y una capacidad de penetración tisular limitada. La capacidad de los AcMs para penetrar en los tumores o acceder a sitios de inflamación es baja^{7,8}. Particularmente en el caso de la terapia antitumoral, la expresión antigénica y la irrigación sanguínea son los factores limitantes de la efectividad de los AcMs. Así pues, para optimizarla, el Ag diana ha de ser específico del tumor (expresión limitada a las células tumorales), debe expresarse intensamente, no debe desprenderse de la superficie celular o estar inaccesible y no debe ser susceptible a una disminución de su expresión. Los requisitos a cumplir por los AcMs para conseguir una respuesta máxima son: mínima antigenicidad y máxima efectividad citotóxica⁹.

La estructura molecular de los AcM puede ser mejorada cambiando, reemplazando o eliminando algunos fragmentos, lo cual posibilita propiedades terapéuticas más adecuadas.

Los anticuerpos están compuestos por cadenas de proteínas con una conformación especial en forma de Y, en la cual se puede identificar dos cadenas pesadas idénticas (H) y dos cadenas ligeras idénticas (L) unidas por enlaces disulfuro intra e intercatenarias. Cada cadena tiene dominios estructurales. Las cadenas pesadas contienen un dominio variable (VH) y 3 ó 4 dominios constantes (CH), dependiendo del isotipo del anticuerpo. La especificidad y afinidad del receptor del antígeno en la región aminoterminal está determinada por 6 áreas hipervariables (3 de la cadena H y 3 de la L), las cuales son llamadas determinantes antigénicos o regiones

determinantes de complementariedad (Figura 1). La diversidad (repertorio de anticuerpos) se produce en el ámbito genético por recombinación somática a partir de una misma línea germinal⁷.

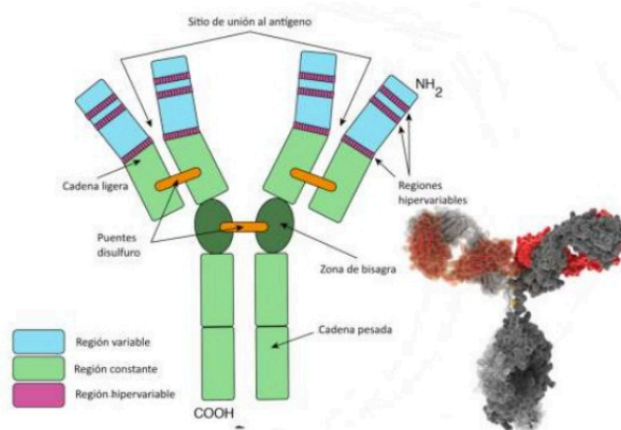


Figura 1.- Estructura de las inmunoglobulinas.

El diagrama corresponde a la inmunoglobulina G: tiene 3 dominios constantes en la cadena pesada y la región bisagra entre CH1 y CH2.

Una de las variaciones importantes en la estructura de los anticuerpos fue el cambio de las regiones constantes de los AcMs de murino a humano, lo cual contribuyó a una menor inmunogenicidad y a una mejor actividad efectora de la región Fc (anticuerpos quiméricos). Un avance mayor se logró cuando se reemplazó toda la molécula del anticuerpo con una Ig humana a excepción de los determinantes antigénicos (anticuerpos humanizados).

Los anticuerpos quiméricos, son 75% humanos; los humanizados, tienen 95% de proteína humana.

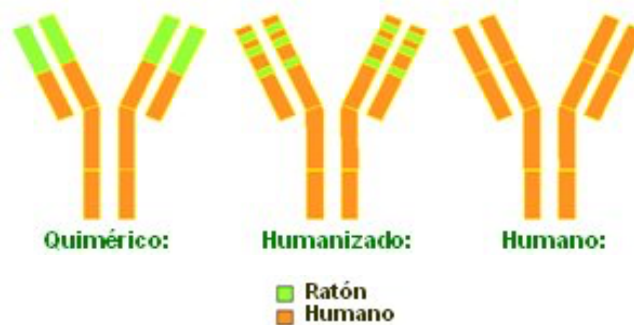


Figura 2.- Comparación de AcMs quimérico, humanizado y humano.

Obtención:

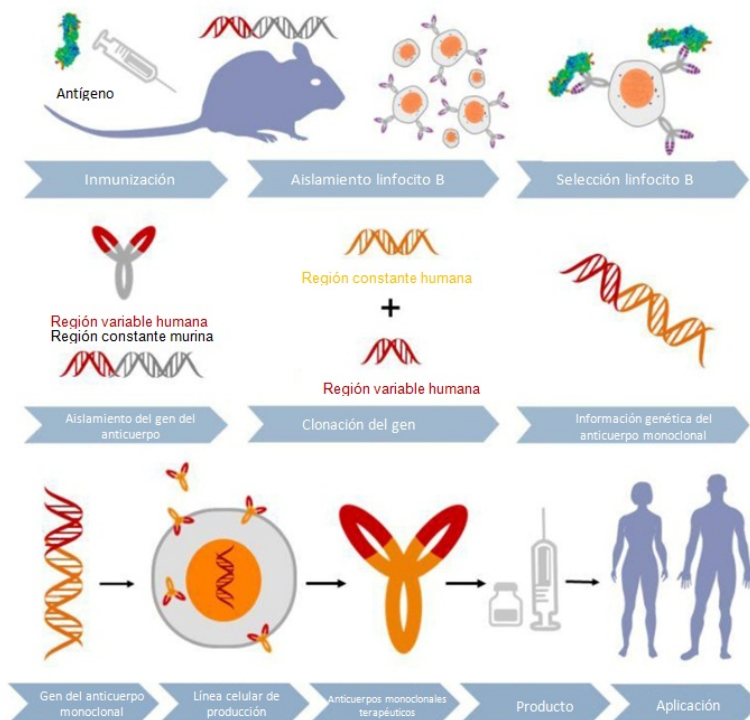


Figura 3.- Proceso de obtención de los anticuerpos monoclonales: Fragmentos obtenidos por ingeniería genética.

Comparándolos con los agentes quimioterápicos convencionales, los AcMs son proteínas de elevado peso molecular, que tienen una cinética de distribución lenta y una capacidad de penetración tisular limitada. La capacidad de los AcMs para penetrar en los tumores o acceder a sitios de inflamación es baja^{6,9}. Particularmente en el caso de la terapia antitumoral, la expresión antigénica y la irrigación sanguínea son los factores limitantes de la efectividad de los AcMs. Así pues, para optimizarla, el Ag diana ha de ser específico del tumor (expresión limitada a las células tumorales), debe expresarse intensamente, no debe desprenderse de la superficie celular o estar inaccesible y no debe ser susceptible a una disminución de su expresión. Los requisitos a cumplir por los AcMs para conseguir una respuesta máxima son: mínima antigenicidad y máxima efectividad citotóxica¹⁰.

Nomenclatura:

Según su procedencia y el uso para el cual fueron diseñados, los anticuerpos terapéuticos siguen una nomenclatura particular establecida por la USAN (*United States adopted name*). Así, el nombre de todos ellos termina con el sufijo “mab”, para referirse a que se trata de un “anticuerpo monoclonal” (del inglés *monoclonal antibody*). Si el origen del anticuerpo es el ratón (la gran mayoría de los anticuerpos monoclonales de primera generación son hechos en

esta especie), se le antepone la letra “o” (por ejemplo, Tositumomab). Si es quimérico, se le antepone la sílaba “xi” (por ejemplo, Rituximab). Si es humanizado, se le antepone la sílaba “zu” (por ejemplo, alemtuzumab). Finalmente, si el anticuerpo proviene de secuencias de ADN enteramente humanas se le antepone la letra “u” (por ejemplo, ipilimumab). Asimismo, si el anticuerpo fue diseñado contra un blanco tumoral, a los dos sufijos anteriores se antepone la sílaba “tu” (por ejemplo, Tositumomab, Rituximab, Alemtuzumab)⁸.

AcM conjugados y no conjugados:

Actualmente, en la terapia antitumoral no sólo encontramos los **AcMs no conjugados**, cuyas características hemos descrito, sino que se han desarrollado los **AcMs conjugados**. En este caso, se aprovecha la especificidad de los AcMs para transportar toxinas, fármacos o radionucleótidos hasta las células tumorales, e intentar aumentar la eficacia del tratamiento. Las características y propiedades de los diferentes tipos de inmunconjugados se resumen en la tabla I.

<i>Inmunotoxinas: AcMs ligados a toxinas líticas vegetales o bacterianas</i>
Muy potentes
Acción catalítica que permite amplificación <i>in situ</i> de los efectos
Requieren proceso de internalización celular
Química y biología bien definidas
<i>Fármacos inmunconjugados: AcMs ligados a fármacos antitumorales</i>
Eficacia antitumoral del fármaco probada
Eficacia y toxicidad bien definidas
No requieren internalización celular
<i>Radioinmunconjugados: AcMs ligados a isótopos</i>
Gran variedad de isótopos utilizados
Amplio radio de acción (afectación de las células vecinas)
Habitualmente no requieren internalización
Toxicidad predecible mediante dosimetría

Tabla I.- Características y propiedades de los AcMs conjugados.

ANTICUERPOS MONOCLONALES UTILIZADOS EN TERAPIA TUMORAL COMERCIALIZADOS

Rituximab (Mabthera®)

➤ Mecanismo de acción:

AcM quimérico que se une de forma específica a las células B CD20+ eliminándolas.

➤ Indicaciones terapéuticas:

Linfoma no-Hodgkin (LNF):

Indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LNF folicular en estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente, que no hayan respondido al tratamiento de inducción, que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.

En combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona).

Leucemia linfática crónica (LLC):

Indicado en combinación con quimioterapia en pacientes que no hayan sido tratados previamente, que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo.

➤ Efectos adversos:

Infecciones localizadas de *Candida Albicans* y Herpes Zoster.

Hematológicas.

Cardiovasculares: hipotensión e hipertensión.

Respiratorias: enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos neurológicos.

Trastornos gastrointestinales: perforación intestinal.

Inmunológicas: niveles de IgG disminuidos.

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: necrolisis epidérmica tóxica.

Trastuzumab (Herceptin®)

➤ Mecanismo de acción:

AcM humanizado de tipo IgG1 que se une de manera selectiva y eficiente al receptor de HER2.

➤ Indicaciones terapéuticas:

Está indicado en cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 + en monoterapia para pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. En combinación con plactaxel para aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia. En combinación con un inhibidor de la aromatasas en pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal +.

Cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con HER2 + después de una cirugía, quimioterapia y radioterapia. Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida en combinación con plactaxel o docetaxel.

Cáncer gástrico metastásico en combinación con capecitabina o 5-Fu y cisplatino con HER2+, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

➤ Reacciones adversas:

Disfunción cardíaca

Reacciones relacionadas con la perfusión: disnea, hipotensión, broncoespasmo, taquiarritmia, urticaria.

Hematotoxicidad: neutropenia

Infecciones

Respiratorias: disnea, tos.

Bevacizumab (Avastin®)

➤ Mecanismo de acción:

AcM humanizado que se une al receptor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inhibiendo la unión de éste a sus receptores VEGFR1 y VEGFR2, situados en la superficie de las células endoteliales.

➤ Indicaciones terapéuticas:

Indicado en tratamientos de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

En combinación con plaxitaxel en pacientes de CCM.

Asociado con quimioterapia con cisplatino en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recidivante.

En combinación con IFN alfa 2^a en pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

En combinación con quimioterapia para el cáncer de ovario epitelial, carcinoma de trompa de Falopio, carcinoma peritoneal.

➤ Reacciones adversas:

Hematológicas: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia.

Metabólicas: anorexia, hiponatremia, hipomagnesemia.

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía sensorial periférica, cefalea, disartria.

Oculares: lagrimeo aumentado.

Vasculares: hipertensión, trombo-embolismo venoso.

Respiratorios: disnea, rinitis, epistaxis, tos.

Gastrointestinales: hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Piel y tejido subcutáneo: complicación en cicatrización, dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración.

Musculoesqueléticos: mialgia, artralgia.

Renales: proteinuria.

Pertuzumab (Perjeta®)

➤ Mecanismo de acción:

Se fija al dominio extracelular del receptor HER2.

➤ Indicaciones terapéuticas:

Indicado en pacientes adultos con cáncer de mama metastásico HER2 + y en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama, en combinación con trastuzumab y docetaxel que no han recibido tratamiento previo.

➤ Reacciones adversas:

Infecciones de las vías respiratorias superiores.

Trastornos de la sangre: neutropenia, leucopenia, anemia.

Inmunológicas: anafilaxia.

Trastornos del metabolismo: disminución del apetito.

Psíquicas: insomnio.

Sistema nervioso: neuropatía periférica, cefalea.

Gastrointestinales: diarrea, vómitos, estomatitis, náuseas, estreñimiento, dispepsia.

Piel y tejido subcutáneo: alopecia, exantema, alteraciones de las uñas.

Musculoesqueléticos: mialgia, artralgia.

En el lugar de la administración: mucositis, dolor, edema, astenia.

Panitumumab (Vectibix®)

➤ Mecanismo de acción:

Se une con gran afinidad y especificidad al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tanto de células normales, como de las tumorales.

➤ Indicaciones terapéuticas:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma colorrectal metastásico con RAS no mutado.

De primera línea en combinación con FOLFOX o FOLFIRI.

➤ Reacciones adversas:

Infecciones: paroniquia.

Hematológicas: anemia.

Metabólicas: hipopotasemia, anorexia, hipomagnesemia.

Psíquicos: insomnio.

Oculares: conjuntivitis.

Respiratorios: disnea, tos.

Piel y tejido subcutáneo: dermatitis acneiforme, erupción, eritema, prurito, piel seca, fisuras de la piel, acné, alopecia.

Musculoesqueléticos: dolor de espalda.

En el lugar de la administración: edema periférico, inflamación de la mucosa.

Cetuximab (Erbitux®)

➤ Mecanismo de acción:

Se une al EGFR, bloqueando la unión de los ligandos endógenos.

➤ Indicaciones terapéuticas:

Indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con el gen RAS de tipo nativo, es decir, no mutado.

Se utiliza en combinación con quimioterapia basada en irinotecán.

Tratamiento de primera línea junto con FOLFOX.

En monoterapia en pacientes en los que hayan fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán.

Indicado en el tratamiento de cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada y en combinación con quimioterapia en el caso de recurrencia y metástasis.

➤ Reacciones adversas:

Metabólicas: hipomagnesemia.

Sistema nervioso: cefaleas.

Oculares: conjuntivitis.

Gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos.

Hepatobiliares: elevación de las transaminasas.

Piel y tejido subcutáneo: erupción acneiforme, prurito, sequedad cutánea, descamación, hipertrichosis.

En el lugar de la administración: mucositis, epistaxis.

Atezolizumab (Tecentriq®)

➤ Mecanismo de acción:

Se une a PD-L1 y bloquea sus interacciones con los receptores PD-1 y B7.1. Esto impide la inhibición de la respuesta inmune y permite la activación de la respuesta inmune anti-tumoral sin inducir citotoxicidad celular.

➤ Indicaciones terapéuticas:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial avanzado o metastásico después de quimioterapia previa que contenga platino.

Indicado en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa.

➤ Reacciones adversas:

Metabolismo: disminución del apetito.

Respiratorios: disnea.

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea.

Piel y tejido subcutáneo: erupción cutánea, prurito.

Musculoesqueléticos: artralgia.

En el lugar de la administración: pirexia, astenia.

EN FASE DE ESTUDIO

Y 90-clivatuzumab tetraxetán

Radioinmunoconjugado en estudio para el tratamiento de cáncer de páncreas en estadio avanzado. Contiene un anticuerpo monoclonal que se une a una proteína que se llama MUC-1, presente en algunas células cancerosas del páncreas. También contiene una sustancia radiactiva que se llama itrio Y 90, que puede ayudar a destruir células cancerosas.

CONCLUSIONES

El futuro del tratamiento del cáncer con anticuerpos monoclonales parece esperanzador. Los anticuerpos han supuesto una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de cánceres, tanto avanzadas como metastásicos y/o refractarios. A través de sus mecanismos de acción son capaces de unirse a la célula diana y destruirla, además de activar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

Su uso en combinación de otros fármacos se ha visto que aumenta la efectividad de las terapias antineoplásicas, atacando a los tumores, evitando su evolución y dispersión y así como la aparición de recidivas en el futuro. Incluso algunos son utilizados como vehículos de otras moléculas, las cuales son consideradas demasiado tóxicas para aplicarlas directamente al paciente.

Si bien estos fármacos han demostrado su eficacia, son necesarios estudios de seguridad a largo plazo, así como evaluaciones de la relación coste – efectividad, comparando con opciones terapéuticas equivalentes, para acabar de definir su papel en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monoclonal antibody-directed cytotoxic therapy provides hope for the future. Drug & Ther Perspect 2000;9(2):91-90.
<http://www.medscape.com/adis/DTP/2000/v16.n02/dtp1602/dtp1602.02-01.html>.
(consultado el 20/11/17)

2. Gibbs JB. Mechanism-based target identification and drug Discovery in cancer research. Science 2000; 287: 1969-73.
3. Erlich P. On immunity with specific reference to cell life. Proc R Soc Lond 1900; 66: 424.
4. Khöler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 236: 495.
5. Fundacion para la excelencia y garantia de oncologia – guia de oncologia. <https://www.fundacioneco.es/wp-content/uploads/2014/04/1.Generalidades.pdf> (consultado el 20/11/17)
6. <https://www.seom.org/es/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-delcancer?showall=1>. (consultado el 23/11/17)
7. http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/anales/v62_n1/Anticuerpos.htm.
8. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Terapia dirigida para tumores sólidos. Centro de medicina experimental, instituto venezolano de investigaciones científicas (ivic) Venezuela.
9. Jain RK. Transport of molecules across tumour vasculature. Cancer Metastasis Rev 1987; 6: 559-93.
10. Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. Seminars in Oncology 1999; 26(5): 43-51.
11. Ficha técnica de Mabthera®.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf (consultado el 13/12/17)
12. Ficha técnica de Herceptin®.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf (consultado el 13/12/17)
13. Ficha técnica de Avastin®.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (consultado el 13/12/17)
14. Ficha técnica de Perjeta®.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (consultado el 14/12/17)
15. Ficha técnica de Vectibix®.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf (consultado el 14/12/17)

16. Ficha técnica de Erbitux®.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf (consultado el 14/12/17)

17. Ficha técnica de Tecentriq®.

https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170921138659/annex_138659_es.pdf (consultado el 14/17/12)