



HACIA EL FUTURO CON PEQUEÑAS MOLÉCULAS DE NUEVA GENERACIÓN

El interés por las moléculas pequeñas es muy probable que continúe más allá del 2023 ya que varias empresas de biotecnología buscan más allá de los productos biológicos para llevar a los pacientes que los necesitan.



DR. PATRICK LARCIER,
Senior Director, Strategy Product Development Solutions, EU & US en PharmaLex.

Los avances en el campo de la biotecnología tienden a despertar el interés por su potencial como las terapias dirigidas. Vacunas, anticuerpos monoclonales, terapias celulares y génicas, así como otras innovaciones biotecnológicas se han investigado y desarrollado para ofrecer a los pacientes tratamientos específicos.

A pesar de la notoriedad de estas terapias, las moléculas pequeñas siguen siendo el pilar en el tratamiento de enfermedades y cada vez más tienen la atención de empresas biotecnológicas tradicionales y especializadas que buscan aumentar su cartera terapéutica y ofrecer una amplia gama de opciones terapéuticas necesitadas.

De hecho, la mayoría de las autorizaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos en USA (FDA) de nuevas entidades moleculares (NEM) siguen siendo moléculas pequeñas. En 2022, 22 de los 37 nuevos fármacos aprobados por la FDA fueron de moléculas pequeñas.

Lo que es particularmente notable es una tendencia entre las empresas biotecnológicas tradicionales de ampliar su cartera de investigación y desarrollo en el campo de las moléculas pequeñas. Estos productos innovadores son más complejos que las moléculas pequeñas tradicionales, pero con menos problemas de regulación que a los que se enfrentan los productos biológicos más innovadores, como las terapias celulares y génicas.

La biotecnología amplía su cartera

Entre las empresas que están dirigiendo su atención hacia moléculas pequeñas están Amgen y Biogen. En enero de 2022, Amgen anunció una colaboración con Arrakis Therapeutics centrada en la investigación de terapias contra una serie de dianas difíciles de tratar en

múltiples áreas terapéuticas. Se trata de una nueva clase de degradadores de ARN, moléculas pequeñas que "destruyen selectivamente los ARN que codifican proteínas patógenas induciendo su proximidad a las nucleasas"¹.

La compañía ha estado explorando un gama de productos de moléculas pequeñas en su plataforma de oncología. Por ejemplo, su producto Lumakras® (sotorasib) es una molécula pequeña indicada para tratar adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (NSCLC) con KRASG12C mutado.

En Biogen, las moléculas pequeñas son parte del arsenal de investigación destinado a tratar enfermedades neurológicas. La empresa tiene varias moléculas pequeñas en estudios fase 3, para la depresión y el accidente cerebrovascular, así como en investigación fase 2 para la esclerosis múltiple (EM) y otras varias afecciones neurológicas. En la EM recurrente, la empresa está investigando orelabrutinib, una molécula pequeña inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi) que los investigadores creen que ayudará a reducir el daño causado por las células BTK².

No son solo los pesos pesados de la biotecnología los que se han estado introduciendo en el campo de las moléculas pequeñas. Mirati, una pequeña empresa biotecnológica de California, en diciembre de 2022 recibió la designación de terapia innovadora por parte de la FDA para su producto agrasib (MRTX849), molécula pequeña, en combinación con cetuximab para pacientes con cáncer colorrectal avanzado con KRASG12C mutado³. En noviembre de 2022, al innovador biofarmacéutico Agios Pharma se le concedió una autorización de comercialización para su producto Pyrukynd, molécula pequeña, para tratar la deficiencia PK en adultos que sufren de anemia.

Leading Provider of Regulated Services



PharmaLex is now part of Cencora, a leading global healthcare company with a foundation in pharmaceutical distribution. Together, PharmaLex and Cencora offer end-to-end product commercialization, including global market access strategy and execution, to drive patients' healthier futures wherever they are in the world.

PharmaLex complements Cencora's existing suite of services by continuing to service the pharma, biotech and medtech industries, guiding clients from early strategic planning activities and non-clinical requirements through clinical development, regulatory submission processes and post-approval/maintenance post-launch activities. Our experts use technology-elevated solutions to support clients through the entire product lifecycle.

- **Development Consulting**

Scientific, regulatory and strategic advice for clients with development stage drugs, including scientific writing and project management, as well as medical affairs services.

- **Regulatory Affairs**

Support for all activities and processes required to achieve and maintain compliance with pharmaceutical regulations and laws.

- **Pharmacovigilance**

Support or full management of drug adverse event monitoring and reporting required to comply with regulations; pharmacoepidemiology studies.

- **Quality Management & Compliance**

Guidance and support for establishing and maintaining quality control systems in compliance with regulations for pharmaceuticals.

- **Medical Device Services**

Regulatory affairs and quality management & compliance services for medical devices.



Contact Us

E-mail
contact@pharmalex.com

Website
www.pharmalex.com





Pequeñas moléculas del futuro

La próxima generación de moléculas pequeñas serán estructuralmente diversas y complejas, lo que está allanando el camino para que NEM se dirijan a áreas terapéuticas desatendidas, como el cáncer y enfermedades neurológicas como el Alzheimer, la EM y el Parkinson.

Se han llevado a cabo investigaciones prometedoras sobre la selección de estructuras de ARN con pequeñas moléculas para alterar su funcionamiento. Se ha demostrado que varias moléculas pequeñas que se unen a estructuras de ARN modulan una serie de procesos biológicos.

La FDA ya ha aprobado el risdiplam, la primera molécula pequeña modificadora del splicing para el tratamiento de la atrofia muscular espinal. Comercializado por Roche con el nombre de Evrysdi el producto, aprobado para adultos y niños a partir de 2 meses de edad, ha demostrado que mejora la función motora en personas con Atrofia muscular espinal (AME) en un amplio espectro de edades y niveles de gravedad de la enfermedad⁴.

Otra gran compañía farmacéutica que está llevando investigación en esta área es Bayer, quien está aprovechando su biblioteca de más de 4 millones de compuestos y tecnologías de biología celular de próxima generación para crear una plataforma dirigida al RNA para desarrollar moléculas pequeñas innovadoras para tratar enfermedades con alta necesidad insatisfecha⁵.

Muchas otras compañías más pequeñas también están investigando moléculas pequeñas dirigidas al RNA, incluida Accent Therapeutics, que está desarrollando terapias de moléculas pequeñas en el campo de la epitranscriptómica, una colección de proteínas modificadoras de

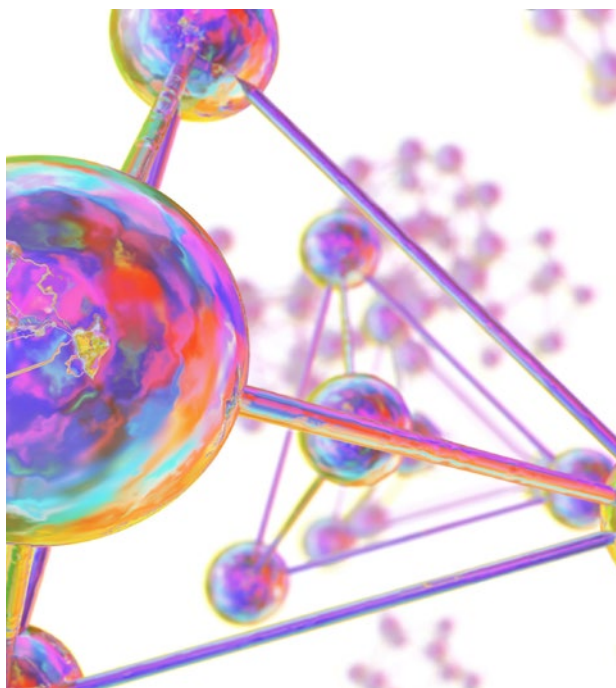
ARN (RMP) que controlan muchos aspectos de la biología del ARN, para desarrollar medicamentos contra el cáncer⁶. La compañía de descubrimiento y desarrollo de fármacos Epics Therapeutics se centra en medicamentos de moléculas pequeñas dirigidos a los mecanismos epigenéticos del ARN involucrados en el desarrollo del cáncer⁷.

Otra pequeña empresa biofarmacéutica que desarrolla moléculas pequeñas para corregir la expresión del RNA es Skyhawk Therapeutics. La compañía tiene varios programas en marcha dirigidos a enfermedades autoinmunes, cáncer, condiciones neurodegenerativas, así como trastornos neuromusculares⁸. Hay muchas otras pequeñas empresas que persiguen objetivos de RNA a través de moléculas pequeñas, allanando el camino para muchos más descubrimientos y avances en el futuro cercano.

Estos tratamientos abordan las afecciones inflamatorias de una manera diferente a los tratamientos establecidos, ofreciendo esperanza tanto para aliviar los síntomas como para retrasar la progresión de la enfermedad.

Los inhibidores de la quinasa Janus (JAK) también están emergiendo como nuevas e innovadoras opciones de tratamiento. Los inhibidores de JAK para tratar varios trastornos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa y la dermatitis atópica han sido recientemente aprobados. Estos incluyen tofacitinib (Xeljanz®) de Pfizer para el tratamiento de la artritis y colitis ulcerosa y baricitinib de Eli Lilly (Olumiant®), que la Agencia europea de medicamentos aprobó en 2017 para la artritis reumatoide, y que la FDA aprobó una dosis más baja un año después.

Hay varias compañías enfocadas en inhibidores JAK de próxima generación con el objetivo de disminuir los efectos secundarios.



Navegando por las crisis de salud con pequeñas moléculas

Con los problemas de salud apremiantes, como la resistencia a los antimicrobianos, hay una necesidad de nuevos antibióticos y agentes antibacterianos. Dado que las moléculas pequeñas actúan en la célula, son potencialmente más eficaces para atacar este tipo de patógenos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los gobiernos mundiales han destacado la necesidad de invertir en tratamientos para enfermedades fúngicas o bacterianas y varios estudios indican el potencial de las moléculas pequeñas para hacer frente a estos desafíos¹⁰.

Con muchos países que enfrentan poblaciones que envejecen, el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer es una prioridad y hay algunas promesas innovadoras con moléculas pequeñas en este campo. En estudios con animales, se encontró que KARI 201, una molécula pequeña de doble acción, mejora las características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer en ratones, lo que sugiere su potencial como un medicamento multifacético para tratar el Alzheimer¹¹.

Otras áreas donde las moléculas pequeñas desempeñarán un papel importante es en el manejo de los desafíos de salud incluyendo trastornos autoinmunes como la diabetes tipo 1. Con estudios que muestran un aumento en los trastornos autoinmunes en los últimos 25 años¹², existe una necesidad urgente de innovación para abordar estas enfermedades y potencialmente las moléculas pequeñas podrían tener la clave.

Referencias:

1. Amgen and Arrakis Therapeutics announce multi-target collaboration to identify novel RNA degrader small molecule therapeutics, Amgen, Jan 2022. <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases>
2. <https://www.biogen.com/science-and-innovation/pipeline.html>
3. Mirati announces Adagrasib (KRAZATI™) Receives Breakthrough Therapy Designation from FDA for Patients with Advanced, KRASMutated Colorectal Cancer, Dec 2022, Mirati. <https://ir.mirati.com/press-releases>
4. FDA approves Roche's Evrysdi (risdiplam) for treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in adults and children 2 months and older, Aug 2020. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-08-10b>
5. RNA-Targeting Small Molecules, Bayer. <https://www.bayer.com/en/pharma/rna-targetingsmall-molecules>
6. <https://www.accenttx.com/our-scientificfocus/>
7. <https://www.epicstherapeutics.com/>
8. <https://skyhawktx.com/pipeline/>
9. Antibacterial Activity of Small Molecules Which Eradicate Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Persists, Feb 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.823394/full>
10. A small molecule that mitigates bacterial infection disrupts Gram-negative cell membranes and is inhibited by cholesterol and neutral lipids, Dec 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290418/>
11. Discovery of a dual-action small molecule that improves neuropathological features of Alzheimer's disease mice, Proc Natl Acad Sci USA, Jan 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35027452/>
12. Research round-up: autoimmune disease, Nature, July 2021. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01834-x>

DR. PATRICK LARCIER

Senior Director, Strategy Product Development Solutions, EU & US

El Dr. Patrick Larcier, Director Senior de PharmaLex, ha trabajado en el desarrollo de medicamentos y asuntos regulatorios durante 30 años, en empresas de biotecnología, en CROs y en consultoría. Hasta abril de 2022, dirigió el área de desarrollo de productos y farmacovigilancia para PharmaLex Francia y Benelux; actualmente brinda apoyo a las crecientes actividades de PharmaLex en la UE y los Estados Unidos en estas áreas.