

Tendencias

La aplicación real de los ensayos

Primera terapia celular en la pública

Sant Joan de Déu trata con CART a un niño alicantino que recayó en su leucemia

ANA MACPHERSON
Barcelona

A sus 6 años, Álvaro es el primer paciente de leucemia linfoblástica aguda que ha recibido por cuenta de la sanidad pública española la más avanzada terapia celular que se investiga y desarrolla en el mundo. Vive en Alicante pero le han tratado en Esplugues.

Los hematólogos del hospital infantil de Sant Joan de Déu llevan varios años participando en los ensayos de este primer medicamento CART de Novartis que modifica los linfocitos del paciente para que su propio sistema defensivo elimine la leucemia. Y recientemente el Ministerio de Sanidad acordó incorporarlo a la cartera de servicios para que los 10 o 15 niños que cada año pade-

investigación más prometedoras para enfermedades ligadas a las leucemias y los linfomas y ahora también varios equipos empiezan a trabajar en mieloma múltiple, como es el Clínic, que tiene en marcha varios ensayos con su propio CART.

Consiste en reprogramar los linfocitos T propios del enfermo para que sean capaces de identificar las células cancerosas y eliminarlas. Eso que parece tan sencillo requiere modificar genéticamente esos linfocitos que se quiere capacitar para que sea el propio sistema inmunitario el que acabe con las células cancerosas, no una quimioterapia ni una radioterapia.

Para esa reprogramación de las células defensoras –no son las mismas en las diferentes enfermedades en las que se ensaya este sistema– se utilizan unos virus a los que se les incorpora el anticuerpo –en este caso el CD19– que reconocerá las células tumorales. Esos virus se incorporan a los linfocitos propios del paciente que previamente le han extraído. Las células modificadas se multiplican en el laboratorio y se devuelven al torrente sanguíneo del enfermo.

“No es inmediato, tarda semanas, pero poco a poco los linfocitos reprogramados van captando las células cancerosas y las van eliminando”, explica la hematóloga pediátrica de Sant Joan de Déu Susana Rives, experta en este tipo de leucemias y responsable de la investigación con el CART de Novartis en el único hospital español que intervino en el ensayo y el primero en iniciar el programa en Europa. Su hospital ya ha tratado en fase de ensayo a 16 niños y más del 60% sigue libre de enfermedad desde hace dos



La hematóloga Susana Rives ayer junto a Álvaro, el paciente 1, y su madre, Marina

La reprogramación de sus propios linfocitos T permite al paciente eliminar las células cancerosas

cen en España este tipo de leucemia y no responden a los tratamientos ya establecidos puedan acceder a esta oportunidad.

Tiene sus problemas, algunos graves, entre ellos su elevado precio, pero más del 60% de los que lo han probado están actualmente libres de enfermedad y la mayoría yendo al cole.

La terapia aplicada es realmente triple: celular, génica e inmunitaria. Los proyectos de estos CART son unas de las líneas de

El proyecto ARI del Clínic sigue y suma

■ El hospital Clínic puso en marcha su propio proyecto CART académico, no comercial, como algunos otros hospitales universitarios en el mundo hace casi tres años. Y lo pudo hacer bajo el impulso de una familia, la de la joven Ari y especialmente gracias a su madre, Ángela Jover. Consiguieron financiar el comienzo de esta aventura para producir en el propio hospital el CART. Y siguieron ampliando las participaciones económicas hasta alcanzar el presupuesto total y casi completar el primer ensayo para evaluar seguridad y eficacia:

“Ya hemos tratado a 32 de los 35 pacientes que nos exige la Agencia Española del Medicamento para que pueda ser utilizado como tratamiento libre en una amplia red de hospitales españoles”, explica el responsable del proyecto y del servicio de hematología del Clínic, Álvaro Urbano. El CART del Clínic, algo diferente del de Novartis, se ensaya para leucemia linfoblástica aguda en adultos y también con Sant Joan de Déu en niños. “El siguiente paso será probar en linfomas y estamos tramitando la petición para ensayar con una

molécula diferente en mieloma múltiple, dentro de un proyecto europeo”, explica Urbano. La diversificación de esta ruta terapéutica lleva también a buscar un CART universal, el que se pudiera fabricar con linfocitos de donante. “A veces no conseguimos suficientes linfocitos del paciente porque está sometido a fuertes tratamientos. Si se consiguen de donante modificados también para que no provoquen rechazo, se podría tratar a muchos más pacientes”, señala la hematóloga de Sant Joan de Déu Susana Rives.

**ENSAYOS DE TERAPIAS
CART DE LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA****Mieloma**

Celgene desarrolla un ensayo sobre el mieloma múltiple en recaída y refractario en Vall D'Hebron

Los de Sant Joan de Déu

El centro infantil ya ha tratado a 29 niños entre el ensayo de Novartis, el del Clínic y dos casos públicos

Linfoma difuso de linfocitos

Kite Pharma investiga en el ICO Duran i Reynals, en el hospital Clínic (ambos de Barcelona) y en el complejo Hospitalario de Salamanca

Leucemia

Celgene trabaja en seis hospitales en terapias para la leucemia linfoblástica aguda de células

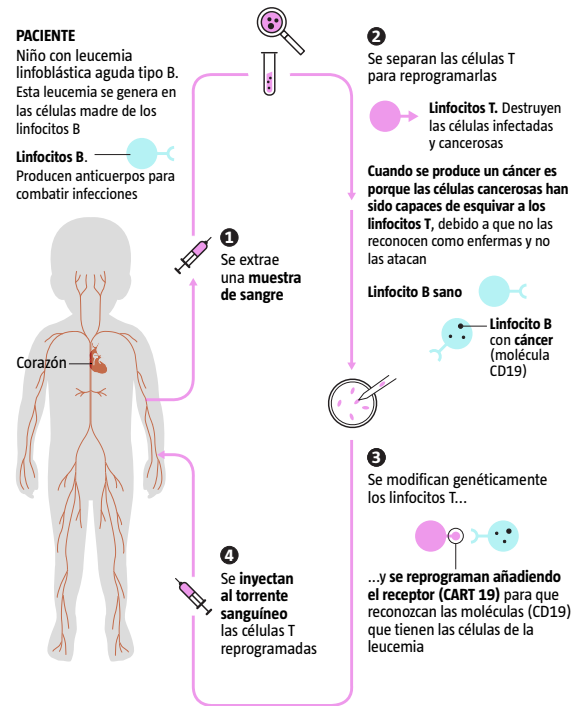


ANA JIMÉNEZ

“Recaímos en junio y en agosto ¡se aprobó!”

■ Marina reconoce que desde hace mucho mira las páginas de la asociación americana de oncología, de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), las de ensayos clínicos en marcha... “Supe del CART por otro papá. Coincidimos en el trasplante de médula ósea de Alvaro en nuestro hospital de Alicante y me habló de esta posibilidad en Pensilvania”. Tras la última recaída en junio pasado, Marina no se lo pensó y planteó si podía entrar en el ensayo que sabía estaba en marcha en España. “Y justo se aprobó en agosto el medicamento de Novartis. Pero estaba pendiente de acordar el precio”, explica recordando su desesperación. Alvaro se convirtió en el primer candidato de la medición aprobada, pero la primera extracción de linfocitos no tenía suficiente calidad. Como estaba estable, decidieron preparar de nuevo el tratamiento y esta vez funcionó bien. Tiene permiso para vivir normal. Atrás quedan, de momento al menos, “ese año en el que no pude casi ver a mi otro hijo de cuatro meses”, recuerda Marina. La leucemia linfoblástica aguda de Alvaro apareció a los 23 meses. Luego, dos años de quimio, al mes una recaída, en el 2017 un trasplante de médula ósea con un largo aislamiento absoluto y la recaída el verano pasado. Una vida sin parque, ni amigos, ni cole y casi sin ver a su hermano. Ahora tiene permiso para estrenar esta nueva vida, con visitas mensuales de control.

Cómo funciona el tratamiento CART 19



FUENTE: Hospital del Sant Joan de Déu

LA VANGUARDIA

años. Otro niño está a la espera de preparar sus células no ya como un ensayo, sino dentro de la cartera de la sanidad pública.

Pero además de eliminar las células cancerosas, los linfocitos T reprogramados de paso se cargan los linfocitos B, encargados de proteger frente a infecciones. “Se puede vivir sin ellos, pero nuestros pacientes necesitan inmunoglobulinas para reponer y, en algunos casos, lo necesitan cada mes durante años”, explica la hematóloga.

Este tratamiento tan personal y eficaz realmente sólo está autorizado para los casos en que todo lo demás falla, porque la leucemia linfoblástica aguda en los niños, la más frecuente, se cura con qui-

miotera y a veces trasplante de médula ósea en el 85%-90% de casos. “Pero entre el 15% y el 20% recaen y hay que darles más quimio y nuevos trasplantes de médula ósea. Y una nueva recaída te deja sin opciones: esos son nuestros candidatos, los resistentes a los tratamientos y los que tienen una doble recaída”, explica Rives.

Las complicaciones son importantes, a veces necesitan unas semanas en la UCI, porque todo su organismo reacciona y se genera un fenómeno inflamatorio en muchos órganos y también a veces toxicidad en su sistema nervioso. “Para unos no es peor que una gripe, para otros como una grave sepsis. Por eso se necesitan hospitales expertos para hacer el seguimiento y el ministerio ha autorizado a Sant Joan de Déu, Vall d'Hebron y Niño Jesús de Madrid”.

Los buenos resultados están haciendo de este tipo de terapia una fuente continua de nuevos ensayos para otras indicaciones. “A medida que vamos aprendiendo nos planteamos la posibilidad de utilizar esta opción antes, en fases menos avanzadas de la enfermedad, porque en algunos casos bien seleccionados podría dar mejores resultados que el trasplante de médula ósea”, apunta la hematóloga. De hecho hay un ensayo en marcha para determinar si vale la pena.

“Porque además, la calidad de vida es excelente y muy distinta a la de los otros tratamientos. Se puede administrar en una habitación, y en poco tiempo pueden tener amigos en casa, ir al parque, al cole...”.

380.000 euros si hay cura; si no, la mitad

■ El pasado mes de diciembre, la ministra de Sanidad, María Luisa Carcedo, anunciaba la aprobación de la financiación de la primera terapia CART de la industria farmacéutica privada en el Sistema Nacional de Salud. Se trata de Kymriah, de Novartis, indicado para tratar la leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída pos-trasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años, y para la indicación de linfoma B difuso de célula grande (LBDCG),

en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos. El Kymriah es la terapia que se ha aplicado a Alvaro. Su coste supera los 380.000 euros. El acuerdo alcanzado por Sanidad contempla que Novartis sólo recibe el pago completo del tratamiento si el paciente tratado sigue libre de enfermedad al cabo de 18 meses. Es un sistema de pago por resultados que permite el acceso a aquellos casos que realmente pueden beneficiarse y que, en caso de que frac-

se, no supondrá un gasto público. Sanidad también se encuentra en negociaciones con la farmacéutica Gilead. Este acuerdo es esencial porque garantiza la sostenibilidad de esta línea de tratamientos personalizados, ya que continuamente se inician nuevos ensayos con nuevas indicaciones. Por ejemplo, si se amplía el medicamento a los linfomas de adultos, los candidatos se multiplicarían por cinco. El modelo de financiación se dio a conocer un mes después de que Sanidad presentara el

Plan Estratégico de Terapias Avanzadas, que define el modelo organizativo y el asistencial. El modelo organizativo se basa por una parte en la designación de centros de referencia para la utilización de estos medicamentos –tanto académicos (de investigación pública) como industriales–, en el SNS. Y se completa con los centros de fabricación propia de estas terapias que deberán ser propuestos por cada comunidad autónoma. Un grupo de expertos multidisciplinar garantiza la cohesión. / C. López