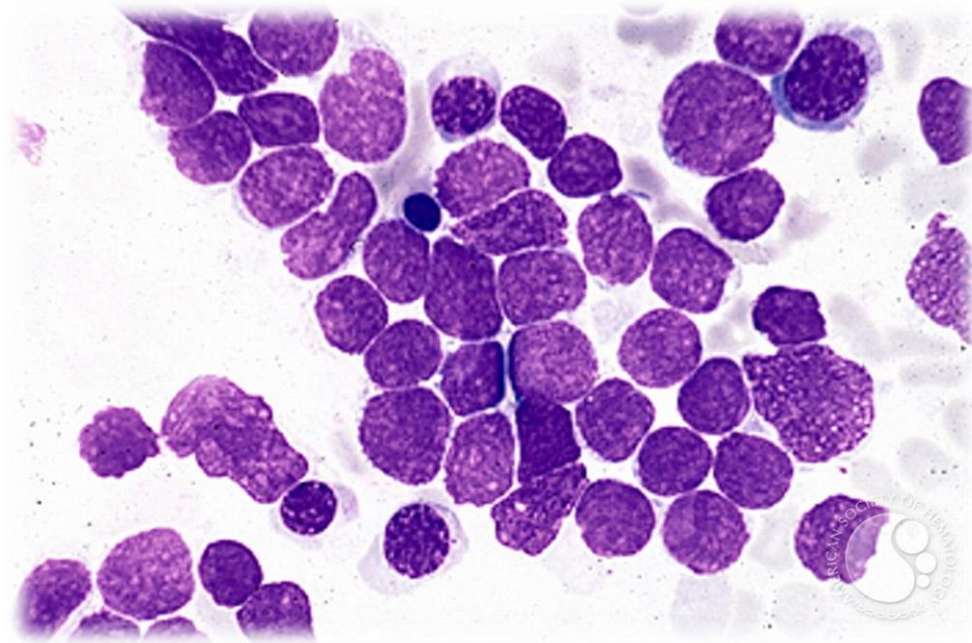


## PRIMERA TERAPIA GÉNICA CONTRA LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA



El miércoles 12 de julio de 2017, la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana inauguró una nueva era de la medicina: un «comité de expertos» (*Oncologic Drugs Advisory Committee*) recomendó por unanimidad (10 votos a favor, ninguno en contra) la autorización del primer tratamiento que altera genéticamente las células inmunitarias del paciente para que se conviertan en verdaderos «fármacos vivos». La estrategia consiste en reforzar el sistema inmune del paciente en su lucha contra las células tumorales <sup>(1)</sup>.

Con muy raras excepciones, la FDA siempre sigue las recomendaciones de sus «comités de expertos». Por consiguiente, cabe prever que la primera terapia génica llegue al mercado farmacéutico en breve plazo. Otras terapias génicas se hallan en camino. Durante décadas, diferentes empresas farmacéuticas han luchado con denuedo por ser pioneras en perfeccionar esta tecnología. *Novartis AG* parece que va a ser la primera en lograrlo con este tratamiento contra un tipo de leucemia; y su posible extensión frente al mieloma múltiple y diversos tumores cerebrales agresivos.

Este tratamiento individualizado requiere una compleja logística: una muestra de las células T del paciente se congelan y envían a una planta especializada del laboratorio (*Novartis AG*), donde se descongelan y modifican genéticamente. Una vez procesadas, se reenvían congeladas al centro sanitario de procedencia. Siguiendo un protocolo estricto, se descongelan y reinyectan al paciente.

Una única infusión de estas células modificadas genéticamente consigue remisiones prolongadas de la enfermedad cancerosa; e incluso «curaciones» (desaparición de los «marcadores tumorales»). Téngase en cuenta que este tratamiento se aplica a pacientes que habían fracasado con todas las opciones terapéuticas, bien por *refractoriedad* o por recidivas a los tratamientos convencionales.

El «comité de expertos» de la *Food and Drug Administration* norteamericana recomendó la aprobación de este tratamiento para la *leucemia linfoblástica aguda de células B* resistente o recidivante, en niños, y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad.

El «panel de expertos» escuchó historias personales de participantes en el estudio clínico presentado. Una de los testimonios fue el de *Emily Whitehead*, con una edad actual de 12 años. Tenía 6 cuando se sometió al tratamiento experimental en el *Children's Hospital de Philadelphia*, Estados Unidos. Durante el tratamiento sufrió graves efectos adversos (fiebre muy elevada, hipotensión, congestión pulmonar) que comprometieron su vida. Por suerte sobrevivió. Su proceso canceroso se había «resuelto». Y así continúa un sexenio más tarde. Sus padres, lógicamente, manifestaron su entusiasmo ante el comité. Esta actitud de escuchar historias personales puede parecer improcedente cuando se evalúa con objetividad e imparcialidad el interés clínico y social de una nueva terapia. No lo es, a criterio del «comité de expertos»; y tampoco a criterio de quienes suscribimos esta editorial. El procesamiento estadístico de la información no debe ser el único criterio para autorizar o rechazar tratamientos que condicionan la salud, la enfermedad y la supervivencia.

No obstante, la evidencia más notoria presentada por el laboratorio, *Novartis AG*, procedía de un estudio de 63 pacientes que fueron tratados entre abril de 2015 y agosto de 2016. De éstos, 52 (un 82,5%) lograron remisiones muy notables; y otros 11 terminaron falleciendo.

Una parte de estos costosos tratamientos fue financiada por la *Leukemia and Lymphoma Society*, una organización filantrópica.

La siguiente etapa será integrar esta terapia génica en el contexto de programas de tratamiento más complejos. Esta estrategia puede ser muy favorable cuando el sistema inmune del paciente mantiene un estado funcional suficiente.

El «comité de expertos» no se planteó la aprobación de este tratamiento genético sobre la base de una terapia resolutive de situaciones desesperadas. Se ha tenido en cuenta la

posibilidad cierta de efectos adversos muy graves (como los que sufrió *Emily*); y otros potenciales, incluyendo la aparición de cánceres secundarios años después del tratamiento.

Los oncólogos, no obstante, han protocolizado las pautas a seguir ante las graves reacciones adversas asociadas a estos drásticos abordajes terapéuticos.

Los pacientes que reciban este tratamiento (todos con edades no superiores a 25 años) serán supervisados durante los siguientes 15 años.

Un problema con estos medicamentos «biológicos» es que el fabricante pueda garantizar los controles de calidad del proceso, dado que cada tratamiento se ha de diseñar de manera individualizada.

El «comité de expertos» de la *Food and Drug Administration* también escuchó el caso de un niño, *Connor*, también de 12 años como *Emily*. Su padre, *Don McMahon*, describió cómo su hijo debutó con leucemia a los 3 años. Todos los tratamientos aplicados resultaron infructuosos. Finalmente se le incluyó en el tratamiento con células T modificadas genéticamente. El niño estaba pendiente de ser sometido a un trasplante de médula ósea. No se le llegó a realizar. Entró en un programa de la *Duke University*, donde se llevó a cabo la terapia génica con células T modificadas genéticamente. La leucemia «parece haberse resuelto por completo» (sic).

Otro testimonio procedió de *Amy Kappen*. Recomendó la aprobación de esta terapia génica, aun cuando su hija, *Sophia*, de 5 años había fallecido víctima de la leucemia. Tal vez en este caso el tratamiento llegó demasiado tarde. No obstante, su familia manifestó que la terapia génica le otorgó unos meses más de vida con una calidad muy aceptable.

Esta «terapia génica con células T modificadas genéticamente» fue desarrollada por el grupo de investigación dirigido por [Carl H. June](#)<sup>(2)</sup> en la universidad de *Pennsylvania*, Estados Unidos. La licencia procedimental fue adquirida por *Novartis AG*, que ha diseñado la estrategia que hará posible la comercialización del preparado.

El uso de este tratamiento no será masivo. La enfermedad es infrecuente, afecta a unas 5.000 personas en Estados Unidos, 60% aproximadamente niños y adultos jóvenes; de éstos, alrededor del 85% responden a los tratamientos convencionales; y apenas un 15% son refractarios o experimentan recidivas a las terapias convencionales.

*Novartis AG* no se ha manifestado acerca del coste de este tratamiento. Diversos analistas financieros conocedores del mercado farmacéutico han estimado que rondará los \$300,000 (trescientos mil dólares).

Este coste, sin duda muy elevado, se debe contextualizar en el marco de enojosos tratamientos y frecuentes ingresos hospitalarios.

Un aspecto fundamental es que el tratamiento es complejo, y los pacientes necesitan una atención muy especializada para el manejo de los efectos adversos. *Novartis AG* ha decidido restringir el uso de esta terapia génica a 30 o 35 centros médicos especializados, por ahora solo en Estados Unidos.

Esta terapia génica se designa CTL019, y se denomina *Tisagenlecleucel*. Tras su aprobación en Estados Unidos, previo informe favorable por la *Food and Drug Administration*, *Novartis* se planteará solicitar el próximo año su aprobación en la Unión Europea. Entre tanto, serán los pacientes quienes deban desplazarse a los centros autorizados en Estados Unidos.

A finales de noviembre de 2016 (tres meses después de finalizado el estudio clínico), 11 de los 52 pacientes del estudio recayeron tras una notable mejoría inicial; otros 29 pacientes habían logrado excelentes remisiones; 11 pacientes precisaron intervenciones complementarias, tales como trasplante de médula ósea; un único paciente no se presentó para valoración clínica.

De los pacientes (11) que recayeron, tres fallecieron. Otro falleció como consecuencia de los efectos adversos tras recibir un segundo tratamiento. En la actualidad es imposible llevar a cabo estimaciones prospectivas.

Todavía no hay consenso entre los investigadores acerca de la necesidad de realizar un trasplante de médula ósea para consolidar las respuestas favorables.

El tratamiento requiere la remoción de millones de células T de un paciente, su procesamiento (modificación genética) para dinamizar su actividad frente a las células neoplásicas. La técnica utiliza una versión atenuada del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) para transportar nuevo material genético a la célula T para lograr su reprogramación. Estas células T comienzan a atacar a las células B que se han tornado tumorales en la leucemia *linfoblástica*. Para ello, las células T han de reconocer una proteína de membrana («marcador») de las células B, designada CD19 (CD, de *Cluster of Differentiation*).

Las células T modificadas se infunden en el paciente, iniciándose su rápida multiplicación. En cierta manera es como haber conseguido un «fármaco» capaz de multiplicarse una vez administrado. La eficiencia es asombrosa: una única célula T puede destruir  $10^5$  células B tumorales y, lamentablemente, también no-tumorales, pues ambas tienen ancladas en sus membranas el «marcador» CD19. Así pues, se requiere la administración de gammaglobulinas intravenosas para mantener un adecuado *status* inmunitario que proteja al paciente contra las infecciones.

Durante los estudios clínicos, algunos pacientes fallecieron antes de poder recibir el tratamiento. El procesamiento (modificación genética) de las células T requería al principio alrededor de 4 meses. Algunos pacientes, muy gravemente enfermos, no sobrevivieron el tiempo suficiente.

*Novartis* ha disminuido el tiempo necesario para la reprogramación genética, que es ahora de 22 días. Otras estrategias están en camino, dirigidas a abaratar costes e incrementar la capacidad de producción.

Sin embargo, no es ésta la primera «terapia génica» comercializada.

La Comisión Europea, siguiendo el informe favorable de la Agencia Europea del Medicamento, autorizó una terapia génica. Se trata de *Glybera*® (*Alipogen tiparvovec*)<sup>(3, 4, 5)</sup> desarrollada por la empresa biotecnológica holandesa *UniQure*.

*Glybera*® aporta una enzima que metaboliza lipoproteínas<sup>(6)</sup>. Cientos de personas en la Unión Europea, y otros centenares en Estados Unidos y Canadá padecen una genopatía que les imposibilita la síntesis de esta enzima. La sangre de estos pacientes tiene una insoportable cantidad de grasa, hasta el punto que su aspecto es tan blanquecino, que algunos clínicos la describen «como si se tratase de una emulsión al 10%». La sintomatología es sistémica y compleja, siendo el páncreas el primer órgano afectado. *Glybera*® proporciona copias correctas del gen «proteína-lipasa». Se hace así posible que los pacientes fabriquen la enzima. El tratamiento es relativamente sencillo: múltiples inyecciones en los músculos de las piernas, administradas el mismo día. El beneficio terapéutico se prolonga durante varios años.

La terapia génica se ha considerado durante mucho tiempo una quimera. A partir de la década de 1990 se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos, muchos fallidos, en parte por la complejidad de liberar los genes íntegros, pero también por la dificultad de que se mantuvieran funcionales durante un tiempo prolongado.

Además, la muerte de un adolescente durante un ensayo clínico que se estaba llevando a cabo en la universidad de *Pennsylvania*, Estados Unidos, en el año 1999, supuso un gran revés, científico y emocional, no solo para los estudios clínicos en curso, sino que representó un detrimento para otros, que no llegaron a iniciarse.

Una «terapia génica» para tratar el cáncer consiguió su aprobación en China en el año 2003. Sin embargo, expertos de países occidentales cuestionaron el rigor de las revisiones que condujeron a su autorización.

Continúan existiendo controversias acerca de la efectividad de *Glybera*®: el fármaco ha sido autorizado sobre la base de un único estudio realizado en 27 pacientes y sin las rigurosas exigencias metodológicas de los ensayos clínicos controlados.

De hecho, el *Committee for Medicinal Products for Human Use*, que lleva a cabo en la Unión Europea funciones similares a los «comités de expertos» de la *Food and Drug Administration* norteamericana, rechazó por tres veces en un solo año la autorización de *Glybera*®. Este rechazo se sustentó en que el fabricante holandés, *UniQure*, no había probado con «evidencia suficiente» que *Glybera*® diera lugar a una disminución mantenida de los lípidos en sangre; y, así mismo, «no existía evidencia suficiente de una reducción de la incidencia de pancreatitis». La última resolución desfavorable se produjo en abril del año 2012. Sin embargo, en agosto de ese mismo año (2012), el *Committee for Medicinal Products for Human Use* se retractó de su decisión del mes de abril, justificando su cambio de parecer en que «el grupo de pacientes a quienes iba dirigido el fármaco se había restringido a aquellos con un cuadro clínico de mayor gravedad». Además, el fabricante se comprometió a monitorizar los resultados de la administración a los pacientes, suministrando dicha información a los Organismos Reguladores.

El lado oscuro de estos vaivenes reguladores es que *UniQure* (en su origen *Amsterdam Molecular Therapeutics*) se descapitalizó. La empresa ha resurgido gracias a una importante inyección de capital y el empeño de sus trabajadores, la mayor parte de ellos de elevada cualificación. No siempre sucede así.

Son muchos los problemas que plantea esta nueva tecnología farmacéutica. También son muchas las esperanzas. La mejor dimensión del ser humano es la que brota cuando se enfrenta a situaciones límite.

Bibliografía.-

- 1.- López Tricas, JM. Álvarez de Toledo Bayarte, A. Inmunoterapia anticancerosa. Conceptos básicos. BIFAR-SECCIÓN CIENTÍFICA- 2017; **129**: 25-27.
- 2.- López Tricas, JM. Inmunoterapia anticancerosa: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/inmunoterapia-anticancerosa>. En: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com). Consultado: julio 2017.
- 3.- Gaudet D., *et al.* Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl* 2010; **11**: 55-60.
- 4.- Gaudet D., *et al.* Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin Lipidol* 2012; **23**: 310-20.
- 5.- Gaudet D., *et al.* Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPL [S447X]) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013; **20**: 361-9.
- 6.- López Tricas, JM. Metabolismo de los ácidos grasos. Conceptos básicos: <http://www.info-farmacia.com/bioquimica/metabolismo-de-los-acidos-grasos-co>. En: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com). Consultado: julio 2017.

Zaragoza 3 de agosto de 2017

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza