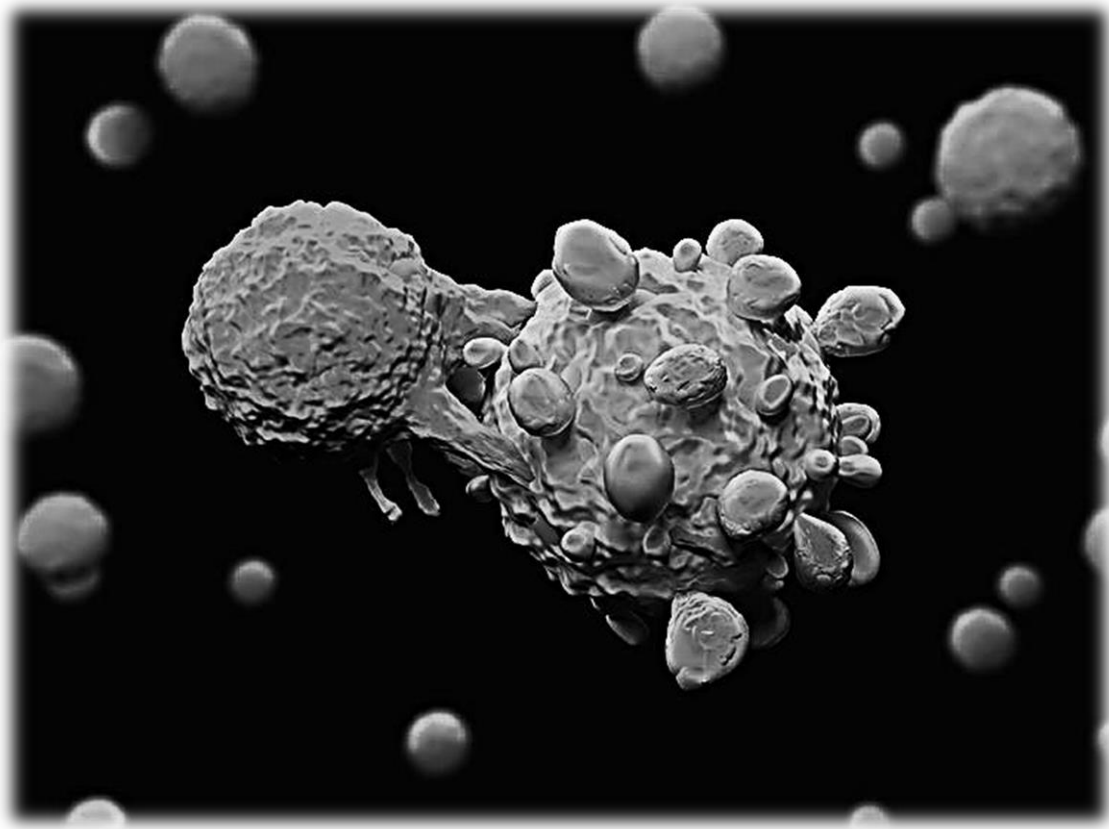


AXICABTAGENE CILOLEUCEL (YESCARTA®) TERAPIA GÉNICA CONTRA EL LINFOMA NO-HODGINK



El miércoles, 18 de octubre de 2017 el Organismo Regulador de Fármacos y Alimentos norteamericano (FDA, de *Food and Drug Administration*) [aprobó](#) la segunda terapia génica anticancerosa.

Esta terapia génica consiste en modificar genéticamente una estirpe de células inmunitarias del paciente para hacerlas competentes frente al tumor.

La nueva terapia, *Axicabtagene ciloleucel*, se comercializa con el nombre registrado de [Yescarta®](#), de laboratorios [Kite Pharma](#). Ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con [linfoma no-Hodgkin de células B](#) que, bien son refractarios o logran respuestas muy limitadas con la quimioterapia. [En Estados Unidos, cada año se diagnostican algo más de 72.000 nuevos casos de *linfoma no-Hodgkin de células B*, con una mortalidad de más de 20.000 personas. En España se [diagnostican anualmente](#) entre 30 y 70 nuevos casos por millón de habitantes].

Axicabtagene ciloleucl transforma una clase de células inmunitarias del paciente en verdaderos «fármacos vivos» que destruyen con inusitada eficiencia las células tumorales. Se encuadra en la denominada [inmunoterapia](#)^[1].

En Estados Unidos se estima que unos 3.500 pacientes son susceptibles de ser tratados con *Axicabtagene ciloleucl* (*Yescarta*®).

Axicabtagene ciloleucl se prepara de manera individualizada. El coste del tratamiento es de \$373,000 (tres cientos setenta y tres mil dólares); y se administra en una única infusión intravenosa.

Este tratamiento se desarrolló en el ámbito del [National Cancer Institute](#) de Estados Unidos por el grupo de trabajo de [Steven Rosenberg](#)^[2]. Las últimas etapas de investigación [fueron financiadas](#) por *Kite Pharma*, recibiendo como contraprestación los derechos de comercialización. Las esperanzas sobre la terapia génica desarrollada por *Kite Pharma* incrementaron el interés de las multinacionales por este laboratorio farmacéutico. Finalmente *Gilead Sciences* [adquirió las acciones de Kite Pharma](#) en agosto (2017) por 11,9 billones de dólares. La apuesta tuvo su trasunto en el mercado financiero: las acciones de *Kite Pharma* pasaron de un valor inicial de \$17 a \$67 en muy poco tiempo, recapitalizándose hasta \$170 millones.

Kite Pharma fue creada por *Arie Bellgedrum*, alumno primero, colega más tarde de *Steven Rosenberg*. *Kite Pharma* apoya financieramente la investigación de los *National Cancer Institutes* como contraprestación a los derechos de patente de su terapia génica, fruto de la investigación en el Instituto federal.

Este escenario plantea dos posiciones divergentes: de un lado se hallan quienes apoyan la inversión pública de la investigación privada con el argumento de que así se logran novedosos tratamientos y terapias de vanguardia; de otro lado, los críticos aducen que los contribuyentes terminan pagando dos veces por el mismo medicamento, primero financiando su investigación y más tarde adquiriendo el fármaco a la empresa privada que, además, goza de plena libertad en Estados Unidos para establecer el precio de comercialización.

Los *National Institutes of Health*, agencia matriz del *National Cancer Institute* ha establecido alrededor de 400 acuerdos de investigación con empresas farmacéuticas, otorgando cientos de licencias de comercialización a empresas privadas.

Estos acuerdos se aprovechan de un sistema establecido por el Congreso norteamericano hace tres décadas. Esta estrategia ha dado lugar a importantes logros: desde el anticanceroso [Paclitaxel](#) ^[3] al antirretroviral *Prezista* ([Darunavir](#) ^[4]); pero también dos vacunas contra el cáncer de cuello uterino, y una prueba muy utilizada para la determinación de la infección por VIH.

Yescarta® (*Axicabtagene ciloleucel*, o KTE-C19 en su denominación preclínica) lleva camino de convertirse en uno de los más lucrativos fármacos procedentes de la investigación gubernamental, o, más precisamente, de la financiación gubernamental de la investigación privada.

En opinión de *Steven Rosenberg*, director durante 42 años de los *National Cancer Institutes*, este tipo de acuerdos de colaboración entre organismos públicos y empresas privadas son esenciales para el desarrollo de novedosas y complejas estrategias terapéuticas.

Como sucede tantas veces, estos grandes acuerdos surgen de una relación personal, en este caso entre *Steven Rosenberg* y *Ari Belldegrun*, ambos de origen judío.

Ari Belldegrun, quien estudió en Israel, donde realizó su formación clínica inicial, se incorporó como becario en el año 1985 al grupo de trabajo de *Steven Rosenberg* en los *National Cancer Institutes*.

Tras concluir su beca post-doctoral comenzó a ejercer como cirujano en *Los Angeles, California*. Co-fundó la empresa biotecnológica *Agensys*, más tarde vendida por \$500 millones. También participó en la creación de otra empresa, *Cougar Biotechnology*, que desarrolló un importante medicamento contra el cáncer de próstata, *Zytiga*® ([Abiraterona acetato](#) ^[5]). *Cougar Biotechnology* fue adquirida por la multinacional [Johnson & Johnson](#) por mil millones de dólares en mayo de 2009. Un mes más tarde, junio de 2009, fundó la empresa *Kite Pharma*, dirigiendo su investigación hacia la inmunoterapia anticancerosa.

El mismo mes de junio (2009), un contratista de Florida, *Eric Karlson*, afectado de un *linfoma no-Hodgkin*, se convirtió en el primer paciente tratado con lo que se convertiría en la terapia génica KTE-C19. Aun cuando su *linfoma no-Hodgkin* se hallaba en un estadio terminal, el paciente (2017) continúa vivo y sin rastro de células B malignas. El *National Cancer Institute* no patentó KTE-C19. En su lugar llegó a un acuerdo con *Kite*

Pharma por el que el laboratorio culminaría la investigación pre-clínica y realizaría el ensayo clínico previo a la solicitud de autorización por la FDA norteamericana.

En el año 2009, algunos tratamientos de inmunoterapia no se patentaban porque se consideraba muy poco probable que llegasen a ser tratamientos eficaces.

El acuerdo establecido entre el *National Cancer Institute* y *Kite Pharma* obliga al laboratorio a contribuir a la investigación del Instituto Federal, obteniendo a cambio los derechos de comercialización de la terapia génica *Axicabtagene ciloleucel* (*Yescarta*®).

Un problema importante con *Axicabtagene ciloleucel* (y con otras terapias génica) son los efectos adversos que, a veces, comprometen la supervivencia de los pacientes. Los signos y síntomas *yatrogénicos* más graves incluyen: fiebre elevada, hipotensión y síncope, congestión pulmonar y varios problemas neurológicos. Este cuadro, una extensión indeseada de su propia acción farmacológica (masiva destrucción del tejido tumoral), puede requerir el ingreso del paciente en Unidades de Cuidados Intensivos. Durante el estudio que condujo a la aprobación de esta terapia génica (ensayo *pivotal*), dos pacientes fallecieron. El manejo de las reacciones adversas de la terapia génica es complejo.

Debido a los riesgos asociados con la terapia génica, tanto *Axicabtagene ciloleucel* (*Yescarta*®) como la primera terapia génica recientemente comercializada, *Kimriah*® ([Tisagenlecleucel](#) ^[6]) se están introduciendo en el mercado farmacéutico de manera muy gradual. Su uso, por ahora, se restringe a un número muy limitado de hospitales, y solo en Estados Unidos.

En el caso de *Yescarta*® (*Axicabtagene ciloleucel*) solo se puede administrar en 15 centros médicos especializados, todos en Estados Unidos. Se confía que dentro de 12 meses, el número de hospitales con equipos formados específicamente para gestionar este tipo de tratamientos aumente hasta 70 o 90.

La industria farmacéutica compite para desarrollar nuevas formas de inmunoterapia. El primer tratamiento anticanceroso basado en la modificación de las células T del paciente para hacerlas competentes en la lucha contra el tumor, se autorizó el pasado mes de agosto (2017) contra la [leucemia linfoblástica aguda](#). Esta primera terapia génica se comercializó como *Kimriah*® ([Tisagenlecleucel](#)) por la multinacional helvética [Novartis AG](#). El coste del tratamiento con *Kimriah*® es de \$475,000 (cuatrocientos setenta y cinco mil dólares). El laboratorio (*Novartis AG*) asume el coste del tratamiento

si la respuesta del paciente no cumple las expectativas. Además, *Novartis AG* espera ampliar las indicaciones de *Kimriah*® (*Tisagenlecleucel*) a otros tipos de cánceres hematológicos. La ampliación de las indicaciones redundará (¿?) en una disminución del precio.

De momento, *Kite Pharma* también se plantea solicitar la autorización de *Yescarta*® (*Axicabtagene ciloleucel*) para el *linfoma no-Hodgkin* en estadios más tempranos, pero no prevé reducir el coste de su terapia. En estos pacientes, mucho menos debilitados, tanto por la progresión de su enfermedad como por la administración de ciclos de quimioterapia, se espera que los resultados sean mucho más satisfactorios.

La tecnología para la inmunoterapia anticancerosa dará lugar en los próximos años a un significativo número de nuevas terapias génicas.

La *Food and Drug Administration* ha gestionado la aprobación de este tipo de terapias por mecanismos de autorización acelerados ^[7], debido a la urgente necesidad de tratamientos en pacientes con procesos cancerosos en estadios terminales.

Kite Pharma y *Novartis AG* aspiran a desarrollar terapias génicas frente a tumores sólidos que, considerados globalmente, representan el 90% de todas las muertes por cáncer.

Antes de recibir el nombre de *Yescarta*®, la terapia génica desarrollada en sus etapas finales por *Kite Pharma* recibió otros nombres, tales como *Axi-cel*, *Axicabtagene ciloleucel* (que ha terminado por asentarse); y *KTE-C19* (denominación preclínica).

El [estudio](#) que condujo a la aprobación de *Yescarta*® involucró a 111 pacientes en 22 hospitales; 101 pacientes recibieron *Yescarta*®. Todos los pacientes sufrían alguna de las tres enfermedades siguientes: *linfoma células B*, [linfoma células B del mediastino](#), o [linfoma folicular transformado](#). [Mediastino es la parte del tórax situada entre el esternón y la columna vertebral].

En un principio, el 54% logró remisiones completas, esto es, su tumor desapareció. Otro 28% de pacientes mostraron remisiones parciales, significando que los tumores se retrajeron y su actividad (marcadores) disminuyó. Transcurridos 6 meses desde el tratamiento, 80% de los 101 pacientes que recibieron *Axicabtagene ciloleucel* continuaban vivos.

Al cabo de 8,7 meses, el 39% de los 101 pacientes todavía mantenían la completa resolución; y un 5% remisiones parciales.

El estudio se llevó a cabo en dos hospitales norteamericanos: [*Dana-Farber Cancer Institute*](#), y [*Brigham and Women's Cancer Center*](#), ambos en *Boston, Massachusetts*. Para hacerse una idea de la situación, algunos pacientes se incorporaban al estudio desde los [*hospices*](#) donde se hallaban ingresados recibiendo únicamente cuidados paliativos.

El tratamiento requiere la remoción de millones de células T del paciente. Estas células se congelan y envían al laboratorio (*Kite Pharma*). Allí se reprograman genéticamente «enseñándoles» a atacar a las células B que se han tornado malignas («linfoma no-Hodgkin de células B»). Las células T modificadas genéticamente (designadas como CAR-T, de *Chimeric Antigen Receptor-T cells*) se congelan de nuevo, reenviándolas al hospital, donde, una vez descongeladas, se inyectan al paciente, en una infusión única. Los tiempos de preparación de esta terapia individualizada se han optimizado hasta 17 días. La reducción de este intervalo temporal es prioritaria porque se trata de enfermos terminales.

El centro de procesamiento de células T del laboratorio (*Kite Pharma*), situado en *El Segundo, California*, está adaptado para preparar tratamientos individualizados a 4.000 o 5.000 pacientes cada año. Así mismo, el laboratorio prevé solicitar en breve la autorización de *Axicabtagene ciloleucel* (*Yescarta*®) en la Unión Europea, construyendo un centro de preparación si sus gestiones tienen éxito.

Bibliografía:

- 1.- López-Tricas, JM., Álvarez De Toledo Bayarte, A. Inmunoterapia, conceptos básicos. BIFAR (Boletín Informativo Farmacéutico de Aragón) – Sección Científica - 2017; **129**: 25-27.
- 2.- López Tricas, JM., Álvarez De Toledo Bayarte, A. Immunotherapy for the Treatment of Cancer (*aprobado para su publicación bajo el apartado «Artículo especial» en el 1^{er} número de la revista European Journal of Clinical Pharmacy, enero-febrero 2018*).
- 3.- Fu Y., *et al.* Medicinal Chemistry of Paclitaxel and its analogues. *Curr Med Chem* 2009; **16**(30): 3966-85.

- 4.- Deeks ED. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs* 2014; **74**(1): 99-125.
- 5.- Ryam C.J., *et al.* Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; **368**(2): 138-48.
- 6.- López Tricas, J.M., Álvarez De Toledo Bayarte, A. First Gene Therapy against Lymphoblastic Leukaemia. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2017; **19**(4): 227-229.
- 7.- López Tricas, J.M., Álvarez De Toledo Bayarte, A. Approval of New Drugs. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2016; **18**(5):291-293.

Zaragoza a 26 de octubre de 2017

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza