

SUSANA RIVES, JEFA DE LA UNIDAD DE TERAPIA CAR-T Y DE LA UNIDAD DE LEUCEMIAS Y LINFOMAS DEL HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (Nº COLEGIADA: 080830748)

**“LOS RESULTADOS DE LAS TERAPIAS CAR-T SON ESPECTACULARES: CONSIGUES RESCATAR A PACIENTES QUE SON RETICENTES A OTROS TRATAMIENTOS”**

**El Hospital Sant Joan de Déu ya ha tratado a casi una treintena de pacientes pediátricos con estas innovadoras terapias, con más de un 80% de resultados favorables.**



**E**l Hospital Sant Joan de Déu es uno de los primeros de Europa que comenzó a trabajar con la terapia CAR-T 19, al ser el único de España que participó en un ensayo clínico de registro realizado a nivel internacional para demostrar la seguridad y la efectividad de este novedoso tratamiento que permite la personalización del tratamiento oncológico de la leucemia linfoblástica aguda, el cáncer más frecuente en niños.

*“En Europa participaron siete países y nuestro hospital, además de ser el único en España, fue el que más pacientes reclutó a nivel europeo”, indica la hematóloga pediátrica Susana Rives, jefa de la Unidad de la terapia CAR-T y de la Unidad de Leucemia y Linfomas del Hospital Sant Joan de Déu, que es uno de los tres centros pediátricos designados por el Sistema Nacional de Salud (SNS) para administrar estas terapias en España.*

*“Este tratamiento empezó en Estados Unidos en diversas instituciones académicas de prestigio, como el Memorial Sloan Kettering Cancer Center o el Hospital de Filadelfia, y cuando se comprobó que los resultados obtenidos eran muy favorables para un tipo de pacientes con enfermedad avanzada, diversos laboratorios y farmacéuticas compraron la patente del producto celular y la empezaron a fabricar”,* recuerda Rives, que explica que en el hospital de Filadelfia se desarrolló precisamente el denominado Kymriah (tisagenlecleucel) de Novartis, que ha sido la primera terapia CAR-T financiada por el SNS.

*“Antes de ser aprobada se realizaron una serie de ensayos clínicos a nivel mundial para ver si los resultados que se estaban obteniendo en Filadelfia eran extrapolables y en enero de 2016 empezamos ese ensayo multicéntrico en el que se probó el uso del Kymriah en niños y adultos jóvenes hasta 25 años con la enfermedad linfoblástica”,* indica Rives. Los resultados, en el Sant Joan de Déu, fueron favorables en más del 80% de los niños que recibieron esta terapia, que no habían respondido al tratamiento convencional, y el 62% de ellos siguen sin rastro alguno de la enfermedad a los dos años del estudio.

### **Primer paciente**

*“Pasamos también de manera favorable una inspección de la Agencia Americana del Medicamento”,* dice Rives, que explica que la terapia, con posterioridad, fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento e incluida por el Ministerio de Sanidad en su cartera de servicios para aquellos casos de pacientes con leucemia que han sufrido al menos una recaída tras un trasplante de médula ósea, o dos o más recaídas después de haber recibido sin éxito otros tratamientos. *“Desde enero de este año ya se está tratando pacientes como parte de las terapias asistenciales estándar”,* matiza Rives.

El primer paciente pediátrico cuyo tratamiento con la terapia CAR-T 19 fue financiado por el SNS fue un niño de seis años afectado de una leucemia linfoblástica aguda, que había sido derivado al área de Oncología del Sant Joan de Déu tras sufrir dos recaídas y haber sido sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Hoy hace vida normal.

*“Ya llevamos tratados 29 pacientes, con el Sistema Nacional de Salud dos y otros para los que ya están las células en fabricación, además de los de los ensayos clínicos en los que participamos o estamos participando”,* indica la hematóloga, mencionando entre estos últimos el ensayo clínico del hospital Clínic de Barcelona, denominado ARI, *“en el que ellos tratan a los pacientes adultos y nosotros a los pediátricos, que se desarrolla con financiación del SNS pero también en gran parte con ayudas de fundaciones y familias que recogieron los fondos para poder llevarlo a cabo”.*

### **Fabricación**

El proceso de preparación del tratamiento se realiza de forma individualizada a partir de las propias células del paciente. *“Es una medicina muy personalizada que requiere de una fabricación. No es una terapia que ya tengas fabricada y, para ello, primero hay que llevar a cabo un proceso que se llama aféresis”,* explica Rives. La aféresis permite separar los componentes de la sangre para

obtener linfocitos T, que son modificados en el laboratorio para que expresen en su superficie el receptor CAR-T, que a su vez es capaz de reconocer el antígeno tumoral CD19 presente en leucemias y linfomas de estirpe B. Los linfocitos modificados son transferidos de nuevo al paciente para que identifiquen y destruyan las células cancerígenas.

*“Este proceso de fabricación, de entrada, ya supone una limitación: el paciente tiene que tener un estado general, una cifra de leucocitos y linfocitos adecuada para poderlo llevar a cabo. Hay pacientes que, aunque tengan una recaída ya avanzada y pudieran recibir el tratamiento, quizá no sea posible porque no están en condiciones de pasar por este proceso”,* señala la hematóloga, que destaca también como otra de las claves del tratamiento el hecho de que su duración se prolonga como mínimo un mes.

### **Complicaciones**

*“La fabricación, entre los controles de calidad, los traslados, etcétera, requiere de ese tiempo y, en pacientes que están con la enfermedad muy avanzada, hay que procurar tenerla bajo control. Entre medias, se puede producir alguna complicación que puede ser grave y que no te permita administrar el tratamiento”,* explica, añadiendo que este tipo de situaciones en las que surgen limitaciones suelen darse en un 20% de los casos.

Otra complicación importante, según apunta Rives, puede aparecer una vez administrado el tratamiento. *“Sobre todo si no hemos conseguido reducir la enfermedad con los tratamientos que les ponemos durante el periodo de espera, puede aparecer una reacción inflamatoria importante y, por ello, es fundamental que el manejo de estos pacientes se realice en centros que tengan capacidad, personal formado y medios para hacer frente a estas complicaciones”.*

El trabajo multidisciplinar a la hora de implementar estas terapias avanzadas es uno de los grandes requisitos. *“Además de la UCI, hay una serie de especialistas de cardiología, neurología, intensivistas, inmunología... que ayudan a llevarlo de forma multidisciplinar”,* indica Rives, en referencia a posibles periodos críticos que requieren de un manejo que no se puede llevar a cabo en todos los centros hospitalarios.

### **Equipo multidisciplinar**

*“Todo el equipo tiene que estar formado y, por ejemplo, en el Sant Joan de Déu tenemos responsables de las diferentes áreas implicadas, sobre todo la unidad de cuidados intensivos, trasplante, hematología en general, el hematooncólogo que lleve al paciente (que debe ser además experto en la enfermedad), el neurólogo, el servicio de urgencias pediátricas o farmacia, que está también muy involucrada en todo el proceso, ya que en el banco de sangre se realiza la aféresis y el procesamiento de células”.* La jefa de la unidad de CAR-T también menciona el importante papel del trabajo social, *“porque son pacientes que muchas veces requieren traslados fuera de su ciudad o no tienen recursos. Están implicados muchísimos profesionales”.*

Rives toma como referencia los tratamientos que han llevado a cabo en estos años para calcular, de manera aproximada, el número de pacientes tributarios de estas terapias. *“Siempre puede haber un poco al alza y hay que tener en cuenta que siempre han*

de ser pacientes que han fracasado en varias líneas, pero aproximadamente en España en niños, que es muy diferente de en adultos, podrían ser entre 10 y 15 pacientes con leucemia linfoblástica que siguen en recaída avanzada o en recaída por trasplante al año". Explica, al respecto, que están repartidos entre varios centros.

### Pacientes tributarios

"En cambio en adultos, como la indicación aglutina a la leucemia linfoblástica hasta 25 años y el linfoma B de alto grado, son muchísimos más. Se puede estimar entre cinco y diez veces más. Es decir, que la gran avalancha no va a ser la leucemia linfoblástica pediátrica ni seguramente de la de adultos jóvenes, sino realmente el linfoma". Para todos ellos estas terapias suponen un avance revolucionario. "Las complicaciones pueden ser graves, pero generalmente se controlan si los tratamientos se llevan a cabo en lugares en los que haya formación y sobre todo recursos", insiste Rives.

En condiciones idóneas, la mayoría de los casos son reversibles. "Si tenemos en cuenta el tipo de pacientes que son y que las terapias alternativas, como la quimioterapia o los trasplantes, tienen una toxicidad y una mortalidad relacionadas con ellas incluso superior, estar en buenas manos podría ser menos tóxico que otros tratamientos. Y son terapias revolucionarias porque son novedosas y sus resultados espectaculares", considera Rives, "cuando los pacientes terminan el tratamiento, hacen vida normal con una calidad muchísimo mejor en comparación con un paciente que se somete a un trasplante de médula".

En este sentido, también considera que, con el tiempo y a medida que vayan aumentando las indicaciones, estas terapias se podrán implantar en más centros al igual que en su momento ocurrió con los trasplantes. También hace hincapié en la perspectiva de la calidad de vida del paciente: "Además del éxito en cuanto a conseguir remisiones en pacientes que no lo habían conseguido, muchas veces su perspectiva, o la de sus padres, es preguntarse por qué no se les había administrado esta terapia antes. Es una pregunta recurrente".

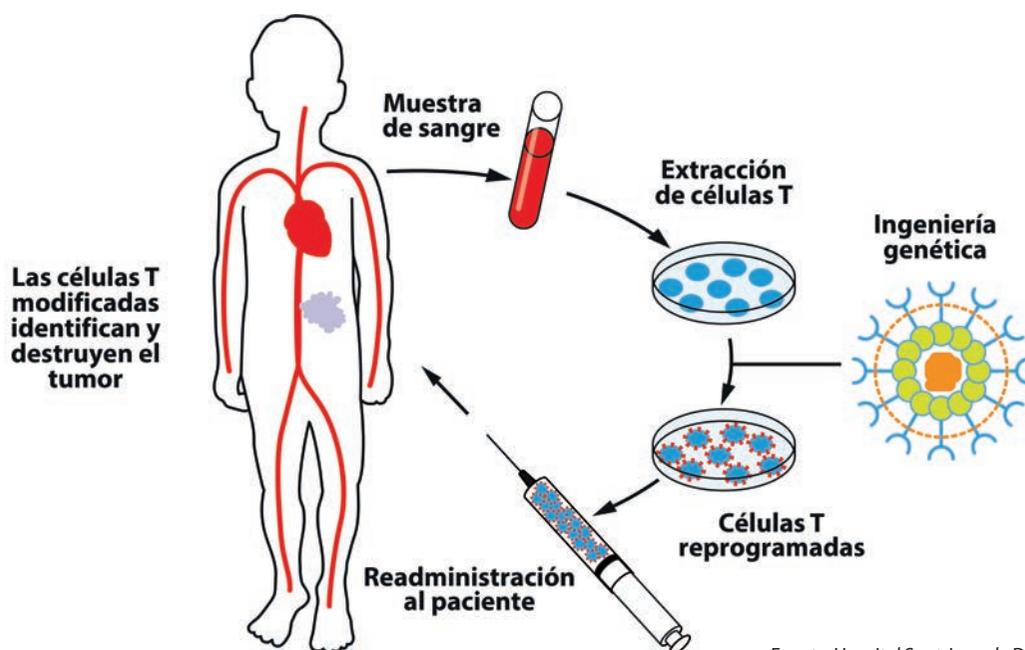
### Remisión duradera

Y, aunque para hablar de curación se requiere de un mayor seguimiento, destaca lo importante que son las posibilidades de remisión duradera en pacientes que ya no tenían otra alternativa. "Eso es lo más importante: rescatar a pacientes que eran reticentes a la quimioterapia y, además, si superan unas complicaciones graves que solo se dan en menos de la tercera parte de los casos, conseguir que vuelvan a hacer vida normal". Por ello, considera que la inmunoterapia, y no solo el CAR-T, es uno de los grandes avances de estos últimos años. "Es un nuevo enfoque para tratar el cáncer y posiblemente otras enfermedades en las que está involucrado el sistema autoinmune y, en este sentido, es una revolución porque consigues rescatar a pacientes que son reticentes a otras terapias". El futuro más inmediato de las terapias CAR-T traerá nuevos avances: "Ya está demostrado, autorizado y financiado por el ministerio su uso en linfoblástica pediátrica y adulto joven y en linfoma B, pero hay otras enfermedades oncohematológicas en las que ya se han publicado resultados favorables y es posible que en breve se apruebe su indicación en el mieloma múltiple, los linfomas de bajo grado o la leucemia linfática crítica. La investigación está en una fase avanzada y ya hay resultados preliminares a favor".

### Adelantar el tratamiento

También menciona que en el Sant Joan de Déu se está realizando un ensayo clínico abierto en pacientes con leucemia linfoblástica en lugar del trasplante en pacientes "que, de entrada, sabemos que tienen mucho riesgo de recaer, y a los que se les indicaría un trasplante". Con este ensayo, se valora la terapia CAR-T, adelantando su tratamiento a etapas menos avanzadas de la enfermedad. "Es una realidad que está en marcha y se está estudiando", dice Rives, que indica que los tumores sólidos aún se están resistiendo a las terapias CAR-T.

"Existen bastantes estudios clínicos con pacientes, además de multitud de estudios preclínicos, pero de momento en tumor sólido hay bastantes barreras. Una es encontrar cuál es la diana contra la que dirigir el linfocito y que no la compartan los tejidos normales del paciente. La otra barrera es que los tumores sólidos suelen estar rodeados, su acceso es más difícil y se está investigando en cómo revertir todos los inconvenientes que se están encontrando". +



Fuente: Hospital Sant Joan de Déu

"El proceso de fabricación de la terapia, de entrada, ya supone una limitación: el paciente tiene que tener un estado general adecuado para poderlo llevar a cabo"