

Monodosis

PRIMERA APROBACIÓN DE UNA TERAPIA DE CÉLULAS T FREnte A UN TUMOR SÓLIDO

A mediados del mes de febrero la agencia reguladora de medicamentos estadounidense (FDA, Food and Drug Administration) anunciaba¹ que había autorizado –por la vía de autorización acelerada– la primera terapia celular para tratar el melanoma metastásico o irresecable, un tumor poco frecuente (en torno al 1% de los cánceres de la piel) pero grave y con alta tasa de mortalidad. Se trata del fármaco lifileucel (Amtagvi®, medicamento designado huérfano del laboratorio Iovance Biotherapeutics), que consiste en una inmunoterapia de células T autólogas derivadas de tumores: células del propio paciente que se obtienen a partir de la extirpación quirúrgica de una porción del tejido tumoral, de donde se separan específicamente las células T y se devuelven al mismo paciente tras ser preparadas *ex vivo*, ayudando al sistema inmunitario del paciente a luchar contra el tumor.

En concreto, se ha aprobado para su uso en pacientes adultos con ese tipo de cáncer avanzado e inoperable que han sido tratados previamente con otras terapias, tales como un anticuerpo anti-PD-1 y, si la mutación de BRAF V600 es positiva, también con un inhibidor de BRAF (con o sin un inhibidor de MEK cinasas). Conviene recordar que el tratamiento estándar en este contexto clínico, un tumor cutáneo agresivo con opciones terapéuticas limitadas, incluye precisamente la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (como los monoclonales anti-PD-1 y anti-PD-L1)

y, cuando tienen mutado el gen BRAF, también terapia dirigida con los inhibidores de tirosina cinasa específicos para la proteína correspondiente.

Los datos de seguridad y eficacia que sustentan su autorización, aunque limitados, derivan de un estudio clínico multicéntrico y multinacional, de varias cohortes, que incluyó pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico pretratados con al menos una terapia sistémica (un anticuerpo anti-PD-1 y, en su caso, un inhibidor de BRAF con o sin un inhibidor de MEK) y valoró como objetivo coprimario la tasa de respuesta objetiva al tratamiento y la duración de la respuesta (hasta progresión de la enfermedad, muerte por cualquier causa, inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico o interrupción del seguimiento). En los 73 pacientes que recibieron la dosis recomendada del fármaco se verificó una respuesta del 31,5%, incluidos tres pacientes (4%) con respuesta completa; la proporción de pacientes que continuaba con respuesta tras 6, 9 y 12 meses fue del 57%, 48% y el 44%, respectivamente. Desde el punto de vista de la seguridad, las reacciones adversas más frecuentes fueron: escalofríos, fiebre, fatiga, taquicardia, diarrea, neutropenia febril, edema, erupción cutánea, hipotensión, caída del cabello, infección, hipoxia y disnea. Además, se ha advertido de los riesgos de citopenias graves y prolongadas, de infección grave o trastornos cardíacos o pulmonares, a veces con desenlace fatal, lo cual hace que la infusión en dosis única del medicamento deba limitarse al ámbito hospitalario y a una estrecha monitorización de los pacientes.

En definitiva, estamos ante un medicamento que, aunque no se trata de una

terapia CAR-T al uso y su mecanismo de acción específico no parece esclarecido, incorpora un importante grado de innovación en pacientes sin apenas alternativas eficaces.

¿Y SI EL AYUNO CONTROLADO FUERE UNA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA EFICAZ FREnte AL ENVEJECIMIENTO?

Son diversos los trabajos publicados en los últimos años que aluden a los beneficios en salud que la restricción calórica y el ayuno pueden tener sobre nuestro organismo. En ratones, se ha demostrado, por ejemplo, que ciclos periódicos de una dieta que imita al ayuno (en adelante, DIA) protegen a las células sanas mientras se favorece la destrucción por el sistema inmunitario de células dañadas –incluyendo las cancerígenas o las que impulsan procesos de autoinmunidad–, se reduce la inflamación, se promueve la regeneración multisistémica y se extiende la longevidad. Un reciente estudio en seres humanos ha ido más allá: se ha probado que una dieta específicamente diseñada para imitar al ayuno reduce la edad biológica de los individuos que la siguen.

Los autores realizaron para ello una serie de análisis secundarios y exploratorios de muestras de sangre de hasta 102 hombres y mujeres sanos de entre 18 y 70 años que se enrolaron en un ensayo clínico aleatorizado de fase 1-2 y fueron asignados al azar al seguimiento de una DIA durante ciclos de 3 a 4 meses (periodos de DIA durante 5 días y, posteriormente, die-

1 Nota de prensa disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-unresectable-or-metastatic-melanoma>.