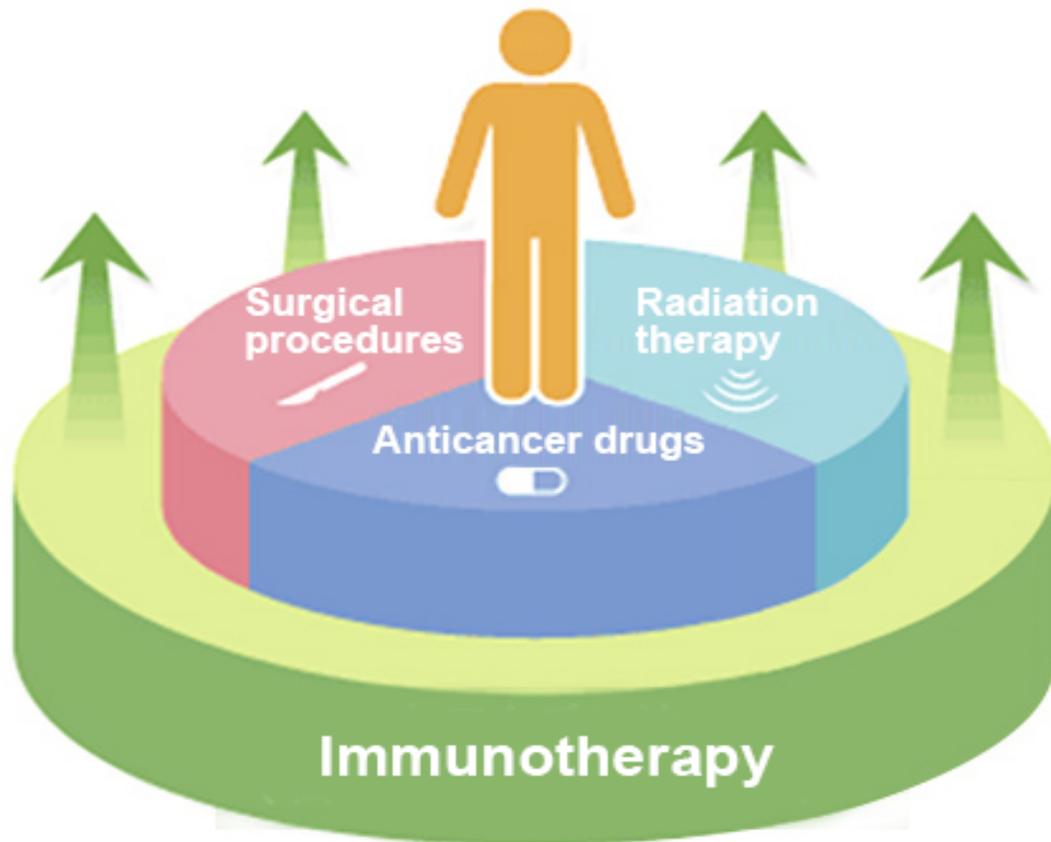


## **GUIA II: VERDADES Y ERRORES SOBRE INMUNOTERAPIA CELULAR ADAPTATIVA EN ONCOLOGIA MOLECULAR**

A lo largo de años y cientos de pacientes orientados en su tratamiento para cáncer, hemos detectado frecuente información errónea que reciben de profesionales con falta de conocimiento actualizado, en un tratamiento que en Chile se encuentra muy atrasado (y por los próximos 20-30 años posiblemente esto no cambie), pero que es un pilar del tratamiento biológico para Cáncer en los principales países OCDE.



### **1) Para que pacientes está indicado?**

- a) Pacientes que estaban a punto de viajar al extranjero para tomar el tratamiento.
- b) Pacientes desahuciados, en manejo paliativo, que no recibirán cirugía, quimio y/o radioterapia
- c) Pacientes con respuesta adecuada a oncología convencional, para reducir recidiva.
- d) Pacientes que tomaran o están con cirugía, quimio y/o radioterapia.
- e) Pacientes con presupuesto limitado que no permite alcanzar otras inmunoterapias (de hasta 350 millones: kymriah)
- f) Pacientes que desean ordenar el gasto en inmunoterapia, y así poder establecer Inmunoterapia Combinada, que incluya inmunoterapia celular activa, junto a eventual inmunoterapia de checkpoints, citoquinas, etc, más protocolos adyuvantes o de rescate de radioterapia.
- g) Pacientes con tumor sólido biopsiado, sorting celular, biopsia líquida o enfermedad autoinmune.

**2) Por qué existe tanta información equivocada sobre inmunoterapia, incluso entre médicos?**

- a) Porque es más fácil responder con un “NO TE SIRVE ESO”, que con un “NUNCA LO HE ESTUDIADO”.
- b) Porque existen más de 43 tipos de inmunoterapia con estudios clínicos aprobados, con diferentes niveles de efectividad, costos, disponibilidad, protocolo de tratamiento, etc.
- c) Porque su desarrollo requiere un equipo multidisciplinario, dedicación exclusiva y su estudio adecuado se obtiene en postítulos de 2 años (al menos) en el extranjero, ya que no existen suficientes contenidos actualizados en becas de especialización de oncología general, patología, hematología u otras. Esto impide conocer además la indicaciones, efectividad, protocolos de combinación con otras terapias, exámenes para un monitoreo correcto, etc.
- d) Actualmente, los hospitales públicos y la mayoría de las clínicas, donde se forman especialistas en oncología, no tienen Centros de Inmunoterapia, debido a su costo 30% mayor que una unidad de radioterapia.
- e) Porque mucha de la información disponible en español, presenta 10 años de retraso, al menos.
- f) Porque la mayoría de los tratamientos que un médico propone, están limitados por:
  - i) Los recursos terapéuticos que están disponibles en su centro de práctica diaria.
  - ii) Las escasas horas de perfeccionamiento que se autofinancia y la alta carga asistencial
  - iii) La mínima asistencia a centros avanzados en el extranjero
  - iv) Las condicionantes impuestas en ciertas GUIAS de tratamiento (con fines de mejor gestión).
- g) Incluso un especialista en alguna inmunoterapia, puede no conocer el detalle de otras.
- h) Por eso, también es frecuente que un médico, entregue una opinión falsa o negligente sobre inmunoterapia, detectada rápidamente por información que el mismo paciente encuentra.
- i) Finalmente, hoy la información más avanzada y detallada se encuentra solo en Research Market (estudios de mercado) a un valor de 4 a 9 millones de pesos (no es gratis), y que contiene información de corporaciones internacionales tales como 3M Company, Activarti, Argos Therapeutics, Batavia Bioservices, Bellicum Pharmaceuticals, Creagene, DanDrit Biotech, DCPrime, Sanpower Corporation (Dendreon Corporation), Elios Therapeutics, ImmunoCellular Therapeutics, Immunicum, Kiromic, Medigene, Merck & co, Northwest Biotherapeutics, Glaxo Smith Kline, ImmunoCellular Therapeutics, Tella Incorporation, and Vaxil BioTherapeutics.

**3) Hay evidencia médica o publicaciones al respecto?**

- a) SI, existen 43 tipos de inmunoterapia con ensayos clínicos publicados.
- b) 2 Premio Nobel:
  - i) de 2011: por “el descubrimiento de células dendríticas y su rol en la inmunidad adaptativa”
  - ii) de 2018: por “el descubrimiento del tratamiento contra el cáncer mediante la inhibición de la regulación inmunitaria negativa”
- c) Aprobación FDA: USA-2010: para cáncer de próstata, metastásico, hormono resistente (Sipuleucel-T). Esta aprobación fue la UNICA debido a:
  - i) Consiguió validar la biotecnología estructural, hasta en fase IV.
  - ii) Obtuvo efectividad factible de mejorar, debido a su uso tardío, muy restringido y con un factor de pulsación genérico para uso masivo, pero débil, (1ª Generación).
  - iii) Escaso éxito comercial.
  - iv) En adelante, fue superada por nuevas vacunas de factor de pulsación más potente, pero de obtención personalizada, fabricados bajo modalidad de protocolo biológico individual y/o fármaco huérfano, según normas CE, y FDA-Korea, por lo que no necesitan aprobación FDA.
- d) En los últimos 45 años existen:
  - i) 29763 publicaciones sobre “Immunotherapy Trials”,

- ii) 16139 publicaciones sobre “Dendritic cell immunotherapy”
- iii) 92820 publicaciones sobre “Cáncer Immunotherapy”.
- iv) Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

**4) Esta terapia es conocida?... Tiene validación internacional?... Alguno de los principales centros de cáncer del mundo, desarrolla la inmunoterapia celular activa?**

- a) SI, la inmunoterapia celular activa está incluida en los principales centros de cáncer del mundo, y hasta en sociedades médicas de cáncer, sin embargo, la situación en Chile es muy distinta.
- b) Recell se ocupa de la traslación (implementación) de biotecnología avanzada de libre acceso actualmente disponible, para que los pacientes que la requieran, puedan acceder a ella cerca de su hogar y a menor costo que en el extranjero, mediante protocolos validados con instituciones de Gobierno y Públicas (Corfo.L1, IncubaUDEC) sobre un tratamiento orientado a inmunoterapia inmunogénica (de soporte a inmunoterapia adaptativa en cáncer) y enfermedades autoinmunes (inmunoterapia tolerogénica).
- c) Esta terapia es esencialmente medicina personalizada, en que cada tratamiento debe prepararse para cada paciente, buscando la mayor efectividad. A continuación un breve detalle del uso en USA:
  - i) Memorial Sloan Kettering Cancer Center : <https://www.mskcc.org/research-areas/topics/cancer-immunotherapy-vaccines>
  - ii) MD Anderson Cancer Center: <https://www.mdanderson.org/publications/cancer-frontline/vaccine-helps-t-cells-target-tumors.h00-158991390.html>
  - iii) Mayo Clinic: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(18\)30280-5/pdf](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(18)30280-5/pdf)
  - iv) Dana - Farber Cancer Institute: <https://www.dana-farber.org/cellular-therapies-program/tumor-vaccines/>
  - v) Johns Hopkins Hospital: <https://www.hopkinsmedicine.org/radiology/research/labs-centers/precision-medicine-resource/technology-research-development-programs.html#trd2>
  - vi) Cleveland Clinic: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/11582-immunotherapy>
  - vii) AmberLife Cancer Clinic : <https://amberlifeclinic.eu/dendritic-cell-vaccine-therapy-package-description/>
  - viii) San Diego Clinic: <http://www.sdiegoclinic.com/cancer.html>
  - ix) Canadian cancer society: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/cancer-vaccines/?region=on>
  - x) ASCO: <https://www.clarityfoundation.org/asco-2018-dendritic-cell-vaccine/>
- d) A esto se agrega otros centros en otros países:
  - i) JAPON:
    - (1) SETA Clinic Group: <https://www.j-immunother.com/>
    - (2) TELLA Inc: <https://www.tella.jp/en/>
    - (3) OSAKI Clinic: <http://www.nco-clinic.jp/e/>
  - ii) ALEMANIA:
    - (1) UNIFONTIS: <https://www.unifontis.net/de/>
    - (2) DUDERSTADT: <https://www.immune-therapy.net/en/spektrum/dc-therapie.php>
    - (3) VERITA Life: <https://veritalife.com/dendritic-cell/>
    - (4) ITT: <http://www.immunotherapie.org>
    - (5) IGC: <https://immunological-german-clinics.com/treatments/dendritic-cells>
    - (6) MEDIGENE: <https://www.medigene.com/technologies/dcs>

- (7) RHEACELL: <http://www.rheacell.com/en/research/tumor-diseases/dendritic-cell-based-vaccine.html>
- (8) RABDOUUMC: <https://www.radboudumc.nl/en/people/jolanda-de-vries/dendritic-cell-vaccination>
- iii) CHILE:
- (1) RECELL : <http://www.recell.cl>
- (2) ONCOBIOMED: <https://oncobiomed.cl/terapia/>
- iv) HOLANDA:
- (1) UMC Utrecht: <http://www.tumor-immunology-utrecht.nl>
- (2) Cimaas: <https://cimaas.com/technology/dendritic-cell-vaccine/>
- v) SUIZA: SERAFIN CLINIC: <http://www.serafin.ch/serafin/start>
- vi) USA & CANADA:
- (1) BIOTIME: <http://www.biotimeinc.com>
- (2) ISSELS: <http://issels.com>
- (3) DCVAX: <https://www.nwbio.com/dendritic-cell-immunotherapy/>
- (4) INFUSIO: <https://www.infusio.org/blog/dendritic-cell-therapy-tailor-made-cancer-therapy/>
- (5) BIOCARE: [http://biocarehospital.com/dendritic\\_cells.html](http://biocarehospital.com/dendritic_cells.html)
- (6) CLEVELAND CLINIC: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/11582-immunotherapy>
- (7) RIMC: <http://www.renointegrativemedicalcenter.com/dendritic-cell-vaccine.html>
- (8) MaxCyte: <https://www.maxcyte.com/applications/cell-gene-therapy/dendritic-cells/>
- (9) Creative: <https://www.creative-biolabs.com/vaccine/dendritic-cell-vaccines.htm>
- vii) REINO UNIDO: LDG: [http://www.labor-gansauge.de/index\\_uk.html](http://www.labor-gansauge.de/index_uk.html)
- viii) SUECIA: IMMUNICIM: <http://immunicum.se/technology/ilixadencel/intuvax/>
- ix) MEXICO: BIOCARE: <http://biocarehospital.com>
- x) COLOMBIA: FSLO: <http://www.fundacionsaluddelosandes.org/2018/01/02/la-inmunoterapia-con-celulas-dendriticas/>
- xi) KOREA: CREAGENE: <http://www.creagene.com/creagene/en/randd/DCvaccine.jsp>
- xii) ESPAÑA:
- (1) QuironSALUD: <https://www.quironsalud.es/torre vieja/es/cartera-servicios/inmunoterapia>
- (2) Immucura: <https://www.immucura.com/es/inicio/> (también en Alemania y China)
- xiii) TAILANDIA: EMPIRE CLINIC: <http://www.empireclinicthailand.com/tech.php>
- xiv) DUBAI: NOVO: <http://novomedinstitute.org/cancer-therapy.html>
- xv) INDIA:
- (1) DENVAX: <http://www.dendriticcellresearch.com>
- (2) APAC: <http://apacbiotech.com>
- (3) GIOSTAR: <https://www.giostar.com/Therapy/cancer/>

## 5) Es verdad que solo existe o sirve para dos tumores?...Piel y Próstata?

- a) FALSO, no es solo para dos tumores. La inmunoterapia activa adaptativa es para TODO tumor sólido y mediante sorting celular vía citometría de flujo, también para neoplasias hematológicas. A lo anterior se agrega la variante tolerogénica en enfermedades autoinmunes.
- b) Este es un ERROR de la oncología general antigua, por tratar de entender este tratamiento como un fármaco para vender en farmacias, y no como :
- i) La terapia biológica que realmente es, personalizada, individual, similar a una fecundación asistida, transfusión de sangre o trasplante de médula, regido por normas GMP.

- ii) La técnica de onco-patología molecular que es en su variante de III Generación, similar a PCR, inmunohistoquímica, hibridación in situ, FISH, etc.
- c) Existen actualmente disponible a nivel mundial, las siguientes opciones para distintos tumores, a modo de ejemplo (NOTA: son distintos protocolos, con distintos resultados y efectividad):
  - i) CREA VAX -HCC: Cáncer hepatocelular, Corea
  - ii) CREA VAX -PC: Cáncer próstata, Corea
  - iii) CREA VAX -RA: Artritis reumatoidea, Corea
  - iv) CREA VAX -RCC: Cáncer Renal, Corea
  - v) DCVAX-L para Glioblastoma y Próstata, USA
  - vi) DEN VAX: Tumor sólido biopsiado, India.
  - vii) INTUVAX: Cáncer Renal, GIST, Suecia.
  - viii) MCV melcancervac: Colon, Melanoma, USA
  - ix) MESOPHER: Mesotelioma, Holanda
  - x) NEOVAX, Cáncer renal, Melanoma, Glioblastoma, USA
  - xi) ROCAPULDENCEL-T: Pulmon, Riñón, Linfoma; Inglaterra
  - xii) TAP-CELL : Melanoma y Próstata, Chile
  - xiii) TERKIT: 3ª Generación/Recell: Tumor sólido biopsiado/sorting, Chile
  - xiv) VACCELL: Páncreas, Japón

#### 6) Porque este tratamiento no se incluye en las GUIAS MINSAL del tratamiento del Cáncer?

- a) Porque a pesar de su cada vez mayor efectividad, posee muy baja disponibilidad. Existen pocos centros que tengan profesionales calificados, protocolos validados y experiencia multidisciplinaria.
- b) Las GUIAS estan hechas para la mayor cobertura de población posible, según permite el presupuesto ministerial disponible, dentro de márgenes de efectividad aceptables. Las GUIAS NO están hechas para entregar el tratamiento MAS efectivo, a TODA la población, SIN IMPORTAR el costo de ello.
- c) Los tratamientos de una GUIA deben ser factibles de estar disponibles en la RED de soporte con la mayor cantidad de centros disponibles, en cada región del país, permitiendo su aplicación masiva. Y ello no es tan simple con inmunoterapia adaptativa, que requiere una implementación 30% más costosa que una unidad de radioterapia y puede atender solo al 10% de los pacientes que ella alcanza.
- d) La INMUNOTERAPIA FARMACOLOGICA resulta de ALTISIMO COSTO y minima cobertura. La INMUNOTERAPIA BIOLOGICA resulta de MENOR COSTO pero su elaboración personalizada, origina baja disponibilidad y también mínima cobertura.
- e) Hoy en muchos países, la notable EFECTIVIDAD le permite a la inmunoterapia contar con protocolos de tratamiento que la ubican como 1ª LINEA, disponible en salud privada, pero no aún en la salud pública.
- f) Las GUIAS de tratamiento, aún así, no son necesariamente garantía de curación, ni de acceso oportuno o universal, pues se ven igualmente afectadas por listas de espera y en algunos casos, después de años, terminando prohibiendo o eliminando algunos tratamientos que antes recomendaban, debido a “nueva evidencia disponible”.
- g) Porque en la práctica médica, el profesional indica preferentemente los tratamientos que estan disponibles en su centro o red, y NO los del extrasistema, tal como se vió en le siguiente caso: [https://www.chvnoticias.cl/trending/cancer-trasplante-medula-osea-clara-meneses\\_20190815/](https://www.chvnoticias.cl/trending/cancer-trasplante-medula-osea-clara-meneses_20190815/)
- h) Actualmente, uno de los grandes daños al paciente, puede provenir de parte de un profesional obstinado y obsoleto, indiferente a revisar el beneficio potencial de nuevas terapias para su paciente, con una opinión errada, sin la mínima experiencia en lo que esta objetando.

**7) Es la inmunoterapia para todos los pacientes de Cáncer?**

- a) Factor ECONOMICO: **NO**, pues la falta de cobertura de FONASA e ISAPRES, limita el acceso a los pacientes. Su costo actual varía según dosis, efectividad y protocolo, pero es MENOR cuando se prepara en forma personalizada (desde 10 a 60 millones), y MAYOR cuando se incluyen costos de patente, importación, distribución comercial farmacológica, etc (hasta 350 millones) .
- b) Factor MEDICO: **SI**, existe factibilidad biotecnológica, con ajustes según tipo de diagnóstico, pues esta totalmente respaldado que el reprogramar el sistema inmune en un paciente de cáncer, eleva su calidad de vida, extiende su supervivencia general, reduce su % de recaída y aumenta su capacidad de respuesta a las terapias básicas (quimio y radioterapia). La variante celular, en general, es mucho mejor tolerada que la variante farmacológica, permitiendo ser aplicada en forma ambulatoria incluso a pacientes en etapa IV .

**8) Está disponible para todos los pacientes de Cáncer?...Cuando va a ser gratis?, ...Porque no está cubierto por FONASA e ISAPRES?**

- a) Porque es un tratamiento muy moderno y personalizado, con mayor disponibilidad en los últimos 10 años. La radioterapia nace en 1896 y la quimioterapia en la década de 1940, y ambas obtuvieron cobertura con el plan AUGE recién a partir de 2006.
- b) Para oncología Molecular e inmunoterapia, aún no han abierto presupuesto y cobertura Fonasa ni Isapres. En el año 2013 eran 1000 prestaciones y la cifra subió a más de 2800 prestaciones sin código en el año 2017 y que a la fecha ya son más de 3 mil. La falta de convenio usualmente no es por falta de intención, sino por falta de codificación FONASA o falta de PRESUPUESTO disponible por ISAPRES : [https://www.chvnoticias.cl/trending/existen-en-el-sistema-de-salud-2800-prestaciones-sin-codigo\\_20170413/](https://www.chvnoticias.cl/trending/existen-en-el-sistema-de-salud-2800-prestaciones-sin-codigo_20170413/)
- c) En caso de que no desee esperar la debida cobertura de Fonasa o Isapres, esta disponible atención particular y con seguros complementarios que usted debiese haber contratado previamente para su tranquilidad :
  - i) •Seguros de indemnización contra diagnóstico
  - ii) •Seguros de cobertura oncológica y/o catastrófica
  - iii) •Seguros complementarios de salud
- d) Actualmente NO EXISTE ningún país con presupuesto que entregue cobertura universal gratuita a tratamientos de inmunoterapia celular en cáncer.

**9) RECELL es el único centro que lo desarrolla?**

- a) SI, RECELL es el único centro en Chile que desarrolla la variante más avanzada de inmunoterapia adaptativa activa específica con células dendríticas, conocida como 3ª Generación. El tratamiento consiste con inmunoterapia adaptativa activa celular específica, con resultado final según la propia inmunidad del paciente.
- b) El paciente puede obtener el tratamiento en RECELL o consultar en alguno de los centros disponibles a nivel internacional (ver lista del punto 4).
- c) Nota: Existen variantes de protocolo. SOCHOM no conoce los detalles de elaboración de los siguientes centros y es responsabilidad del paciente consultarlos-

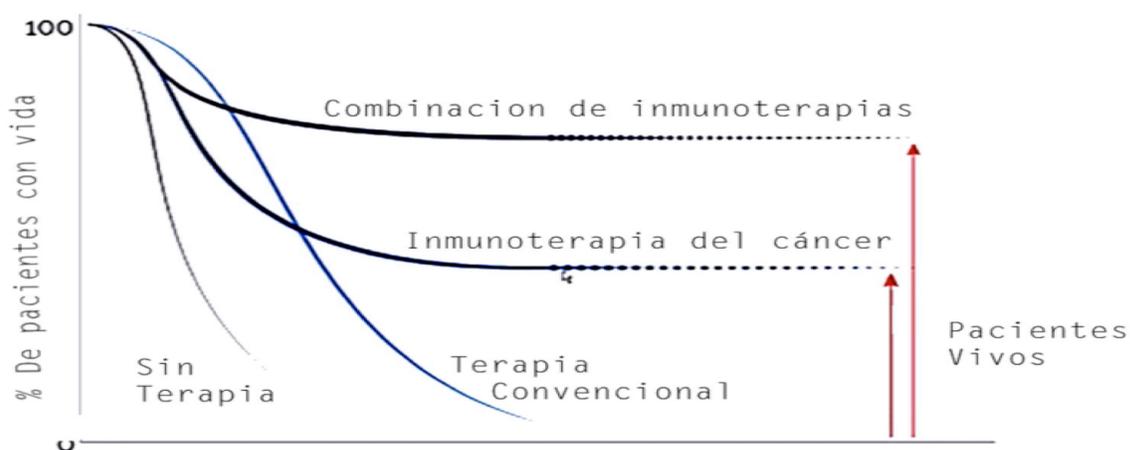
**10) Es compatible con la quimioterapia o radioterapia?**

- a) SI, de hecho se recomienda complementar los 4 tratamientos cuando es factible; cirugía + quimioterapia + radioterapia + inmunoterapia(s):
  - i) Wang Y, Deng W, Li N, et al. **Combining Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment: Current Challenges and Future Directions.** Front Pharmacol. 2018;9:185. Published 2018 Mar 5. doi:10.3389/fphar.2018.00185
  - ii) Wang, Chengshi; Pu, Juan; Yu, Hanxu; Liu, Yanyan; Yan, Honghuan; He, Zhongxiang; Feng, Xin. **A Dendritic Cell Vaccine Combined With Radiotherapy Activates the Specific Immune Response in Patients With Esophageal Cancer.** Journal of Immunotherapy: February/March 2017 - Volume 40 - Issue 2 - p 71–76 doi: 10.1097/CJI.0000000000000155
  - iii) Asna N, Livoff A, Batash R, et al. **Radiation therapy and immunotherapy-a potential combination in cancer treatment.** Curr Oncol. 2018;25(5):e454–e460. doi:10.3747/co.25.4002
  - iv) Shweta Joshi and Donald L. Durden, **“Combinatorial Approach to Improve Cancer Immunotherapy: Rational Drug Design Strategy to Simultaneously Hit Multiple Targets to Kill Tumor Cells and to Activate the Immune System,”** Journal of Oncology, vol. 2019, Article ID 5245034, 18 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5245034>
- b) El mayor resultado, con mejor pronóstico y sobrevida general, se obtiene con tratamientos combinados Inmunoterapias+ quimioterapia+ radioterapia +cirugía +hormonoterapia, según corresponda.

**11) Puedo informar de mi tratamiento con inmunoterapia a mi oncólogo general?**

- a) SI, no hay inconveniente. Sería útil en caso que posea conocimiento idoneo de inmunoterapia activa y oncología molecular. En caso contrario, su médico puede contactarse con RECELL para recibir coordinación y asesoría.
- b) En cualquier caso, RECELL cuenta con equipo clínico y médico especializado en radio-oncología, oncología molecular, oncopatología, medicina interna, enfermería y kinesiología, para entregar a usted la atención necesaria que el tratamiento de inmunoterapia requiere, mediante profesionales con acreditación CONACEM y SUPERSALUD respectiva.

**SOCHOM- Comité de Difusión - 2019**



La información contenida en este documento, así como en cualquiera de sus adjuntos, es confidencial y está dirigida exclusivamente a el o los destinatarios indicados. Cualquier uso, reproducción, divulgación o distribución por otras personas distintas de el o los destinatarios está estrictamente prohibida. Si ha recibido este documento por error, por favor notifíquelo inmediatamente al autor y bórrelo de su sistema sin dejar copia del mismo. www.sochom.cl