

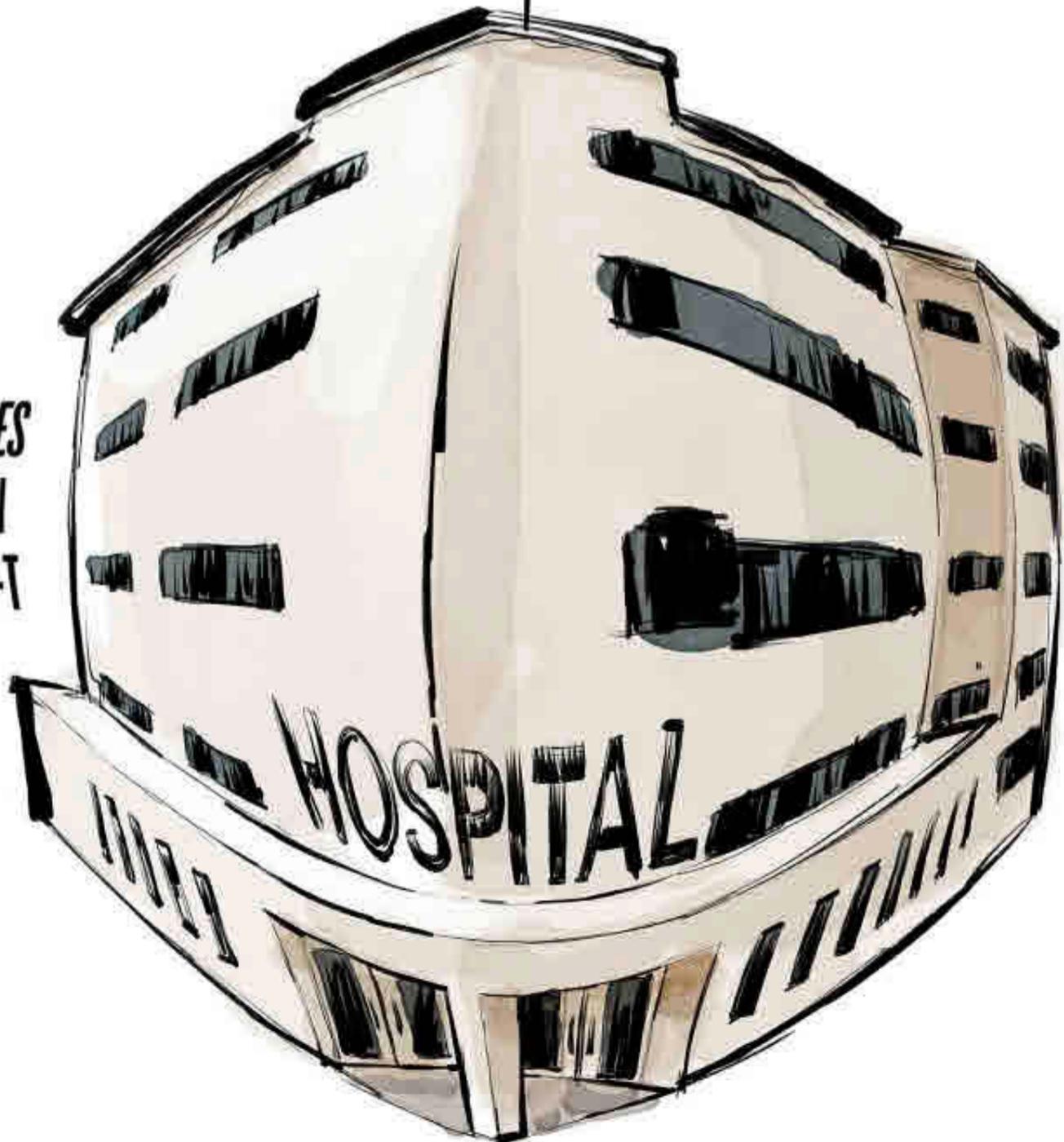
DIANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, FEBRERO 2022

CON EL PATROCINIO DE



**LOS HOSPITALES
SE ADAPTAN
A LAS CAR-T**



PROGRAMA DE **TERAPIA CAR T**: UN DESAFÍO



Son los responsables de algunos de los hospitales que iniciaron la andadura del programa de CAR-T en el SNS. Coinciden en que ha sido caso de éxito gracias a la motivación de los profesionales y al apoyo de instituciones e industria. También son conscientes de que esto solo acaba de empezar

POR SONIA MORENO
FOTOS JAUME CO-
SIALLS, ARABA PRESS,
JUAN FLORES Y KIKE
TABERNER

PARA LA GESTIÓN HOSPITALARIA

EL PLAN PARA EL ABORDAJE de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS) que ha permitido la incorporación del tratamiento con linfocitos CAR-T a la cartera de servicios de nueve hospitales españoles (además de dos centros pediátricos) cumple tres años.

En ese tiempo, el desafío de poner a disposición de la clí-

parte de un comité de expertos ministerial. Sin entrar en si son muchos o pocos centros ni en su distribución geográfica, lo cierto es que en la designación pesó de manera fundamental la excelencia de los servicios de Hematología, y específicamente, su experiencia en el trasplante celular alogénico complejo.

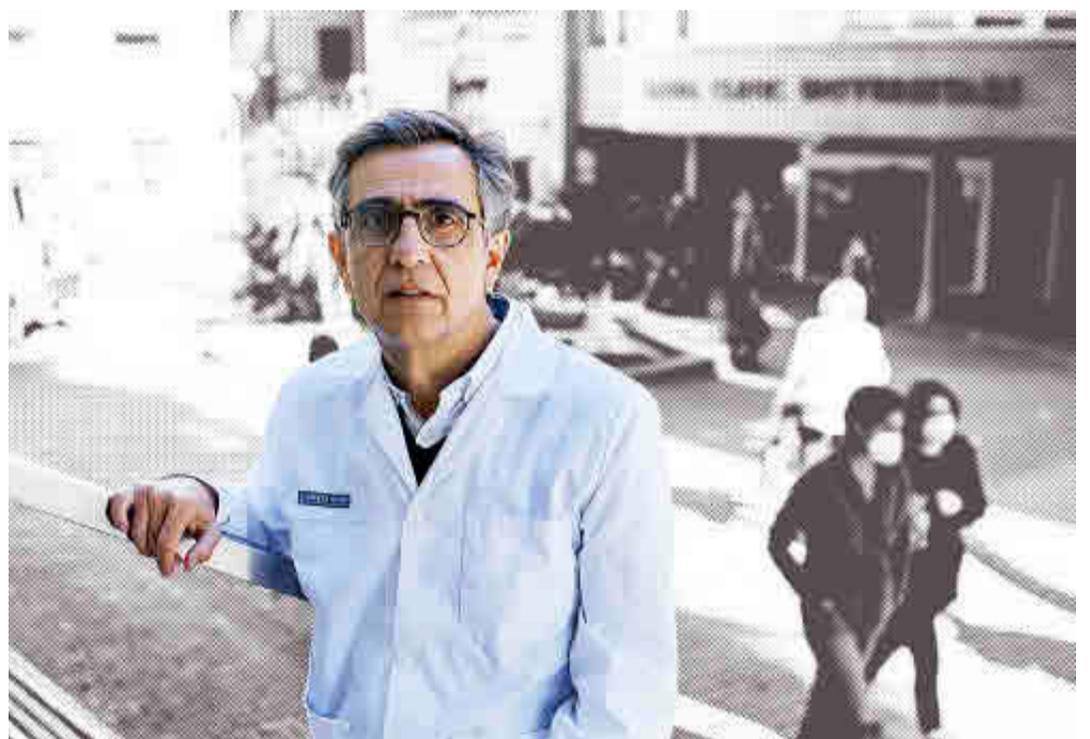
Así lo manifiestan los directores gerentes de cuatro de estos centros pertenecientes a la red para el uso de medicamentos CAR-T en el SNS.

jo Asistencial Universitario de Salamanca, Luis Ángel González, introduce, además, el concepto de ilusión en un inicio que también vivieron con "gran responsabilidad. Se planteó como parte de un proyecto estratégico conjunto del hospital, la consejería de Sanidad, del instituto de investigación biomédica y de la universidad, y, por supuesto, de todos los servicios implicados", apunta.

Una de las claves para la puesta en marcha ha sido la co-

lógicos atendidos, y con mayores supervivencias", relata Molina. "Por ello, de forma rápida pero ordenada tuvimos que añadir cuatro camas para uso exclusivo de esos pacientes en el servicio, así como hacer una adaptación para asegurar los requisitos de aislamiento. También fue necesaria una consulta monográfica, dedicando dos hematólogos y una enfermera a esta atención y a la coordinación con los centros que refieren a los enfermos".

to bueno de dicho comité se remite al centro solicitante y se inician los contactos para organizar todo el proceso que incluye la aféresis, envío de las células al laboratorio y la recepción del fármaco CAR-T una vez se ha elaborado. En concreto, en el Virgen del Rocío, "el medicamento se recibe en la Unidad de Criobiología del Servicio de Hematología para mantenerlo en las condiciones adecuadas, y contando con la participación del farmacéutico para validar la



nica la inmunoterapia celular ha contado con el impulso de los profesionales sanitarios que veían en ella una opción esperanzadora para algunos de sus pacientes con cánceres hematológicos sin otras alternativas terapéuticas, pero también con la apuesta decidida de las gerencias, que han tenido que adaptar los hospitales para poder hacer hueco a las necesidades de un nuevo protocolo clínico-farmacológico.

Desde el principio, el plan contempló una acreditación restringida de los centros. Si bien la terapia CAR-T se conoce cada vez más y su crecimiento avanza de forma espectacular, no deja de ser una innovación terapéutica relativamente joven, y por ello sujeta a una estrecha regulación que asegure la adecuada selección y el seguimiento de los pacientes. La regulación ha venido de la mano, en este caso, de una evaluación previa por parte de las compañías farmacéuticas y de la acreditación por

Todos ellos coinciden en que el inicio de los programas de CAR-T nace como una consecuencia natural de la labor investigadora -algunos ya participaban en ensayos clínicos internacionales con esta terapia- y asistencial de los hematólogos (un reconocimiento que, por cierto, personalizan con los nombres y apellidos de los responsables de esos servicios y unidades). Álvaro Bonet, director gerente Hospital Clínico Universitario de Valencia, expone que "el prestigio del Servicio de Hematología de nuestro centro ha sido lo más importante para que nos seleccionaran", una frase que bien podrían asumir el resto de gerentes consultados.

Por supuesto, ante ese impulso hubo una reacción de apoyo: "Por el hospital no nos íbamos a quedar sin esa opción terapéutica. Estábamos dispuestos a asumir el trabajo adicional que suponía poner a disposición de los pacientes esa terapia". El director gerente del Comple-

ordinación de las especialidades que participan. Manuel Molina, director gerente del Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla, recuerda que enseguida se organizó un comité interdisciplinar sobre CAR, "que es el referente transversal de los diferentes servicios implicados en la terapia". Capitaneados por Hematología, son también imprescindibles, entre otros, los profesionales de Cuidados Intensivos, Neurología, Farmacia Hospitalaria, Inmunología, Enfermedades Infecciosas, Urgencias y Enfermería, y, cuando procede, de Pediatría. "Esa transversalidad es necesaria tanto para la selección adecuada de los pacientes que van a tratarse con las CAR como para su seguimiento".

También entre las primeras implicaciones para la gestión está adecuar los recursos profesionales y materiales. "La introducción de la terapia CAR produjo un incremento notable de los pacientes oncohemato-

El gerente del centro andaluz destaca la importancia de que todos esos recursos "se integren en un circuito" específico que facilite una eventual atención inmediata. Para ello, cuentan con un código CAR para que "siempre se disponga de forma preferente de una cama en la UCI". A nivel autonómico, al ser el único centro andaluz, también se puso en marcha un circuito entre los hospitales de la comunidad con el objeto de "agilizar en todo lo posible el proceso de solicitud". Molina recuerda que "nos pueden remitir pacientes de cualquier punto de Andalucía, pero también de Extremadura, Castilla-La Mancha, Ceuta y Melilla". El proceso que describe es similar en el resto de centros acreditados: en el momento en que llega la solicitud ha de validarse que el candidato cumple los requisitos y elevarlo con la máxima celeridad al comité de expertos del Ministerio, "que está respondiendo en un plazo menor a las 72 horas". Con el vis-

entrega y correcto manejo del producto. Con brevedad, se infundirá en el paciente".

También tuvo que adaptarse el Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona. Su director gerente, Albert Salazar, recuerda que al incorporarse el programa "se adaptó toda un ala del Servicio de Hematología para poder contar con una unidad de terapias avanzadas; se construyó una unidad de aislamiento ambiental, con doce camas destinadas a esas terapias, y se amplió plantilla, incluyendo enfermería".

Para el Complejo Hospitalario de la Salamanca, la llegada de las CAR-T al hospital coincidió con la fase de traslado a unas nuevas instalaciones. "Hemos finalizado hace unos meses el traslado a esta infraestructura y en los próximos días, en lo que atañe a este ámbito terapéutico, se culminará el área de aféresis y la de criopreservación, además de la unidad de terapia celular. Tenemos claro que



LUIS ÁNGEL GONZÁLEZ
DIRECTOR GERENTE DEL COMPLEJO ASISTENCIAL DE SALAMANCA

los equipos implicados en CAR-T han de disponer de más espacio físico. Esa es la intención firme del equipo directivo de este hospital, así como de los responsables a nivel autonómico", declara.

El gerente del centro salmantino argumenta que "la plantilla orgánica de una infraestructura sanitaria se tiene que ajustar a la cartera de servicios, a la complejidad de las técnicas terapéuticas desarrolladas y a la actividad derivada de la asistencia a su población de referencia, tanto del área de salud propia como la de aquellas unidades y servicios que son referencia y reciben pacientes de otras provincias y comunidades, como ocurre con nuestro Servicio de Hematología". Recuerda que en la puesta en marcha de la terapia, "concentramos los recursos, principalmente humanos, en Hematología, pues como era esperable la mayor carga de trabajo recayó en la Unidad de Terapia Celular del servicio; a pesar de ello, hubo que hacer adaptaciones para poder incrementar la actividad sin disminuir la que se tenía entonces con el trasplante de células hematopoyéticas, los ensayos clínicos y otras actividades. Gracias al compromiso de los profesionales pudimos sacarlo adelante".

La mejora en las infraestructuras, tan necesaria en la adaptación de los hospitales a las terapias CAR-T, está próxima para los profesionales del Hospital Clínico. El centro valenciano se encuentra inmerso en una reforma que va a duplicar literalmente su tamaño. "Vamos a pasar de 500 a 1.000 camas", cifra Bonet. Y la remodelación tendrá en cuenta a la terapia recién llegada. "Contaremos con una nueva sala de Hematología que cambiará radicalmente nuestro panorama, pues hay que reconocer que ahora estamos en unas condiciones un tanto complicadas".

El proyecto incluye un nuevo edificio de consultas externas, "que nos va a permitir también duplicar su número, y nuevo un hospital de día de Hematología de casi 2.000 metros cuadrados. Tradicionalmente en este hospital ha habido un Ser-

vicio de Hematología, pero con esta remodelación lo podremos separar físicamente, de forma que en ambos contemos con más camas. En un año y medio, el Servicio de Hematología va a ser completamente diferente. Tendremos los mismos excelentes profesionales trabajando, pero en un entorno físico mejorado, lo que se va a reflejar también en la consulta externa, el hospital de día y la hospitalización".

Sin abandonar el capítulo de las adaptaciones, Bonet comenta que, por orden de dificultad, lo más fácil de conseguir es lo que tiene que ver con la adquisición de material: "Aquí tenemos cierta capacidad de actuación, como comprar fármacos o algún equipo que no sea especialmente caro"; más complicado resulta acometer obras, "no tanto por la cuestión económica sino porque requieren de licitación especial", pero donde este gestor ve mayor dificultad es en conseguir personal: "Cualquier incremento necesita de autorización por parte de las consejerías pertinentes". No obstante, confía en que con el crecimiento que está experimentando el programa CAR-T, el incremento de plantilla también podrá conseguirse.

MODELO DE RIESGO COMPARTIDO. Las ajustadas plantillas suponen hoy en día uno de los grandes quebraderos de cabeza en la gestión hospitalaria, al igual que cuadrar los presupuestos. Para Molina, uno de los aciertos en la inclusión de la nueva terapia en el SNS es el modelo de pago de riesgo compartido (la mitad del tratamiento es abonado en el momento de la infusión y el resto al cabo del tiempo, si el paciente sigue en remisión). "Que el paciente no llegue a completar el tratamiento es una mala noticia para todos. Por ello es tan importante la adecuación de la terapia al paciente, sobre todo cuando sabemos que estos tratamientos despiertan muchas expectativas, incluso para otros tipos de cáncer".

En ello abunda Bonet, quien reconoce que "al principio, cuando se me planteó la importancia de incluir la terapia en la cartera de servicios del hospital, hice hincapié en que había que asegurarse de la efectividad del tratamiento, dado el complejo proceso y costes asociados. Es imposible valorar una vida, pero son cuestiones que tenemos que abordar para no quebrar el sistema. Enseguida quedó claro que el resultado del tratamiento tiene un impacto importante en pacientes con enfermedad muy avanzada". Para este directivo, el modelo de pago por riesgo com-



ÁLVARO BONET
DIRECTOR GERENTE DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

"COMO GESTOR DE LO PÚBLICO, ME SIENTO SATISFECHO DE QUE UNA ENFERMEDAD LETAL REMITA"

Cuando le llegó la propuesta de Hematología, Álvaro Bonet se interesó por la efectividad de un tratamiento asociado a un proceso complejo y a elevados costes. Reconoce que es imposible valorar una vida, pero esos mimbres también forman parte de su trabajo. "Enseguida quedó claro que el resultado del tratamiento tiene un impacto importante en pacientes con enfermedad muy avanzada", destaca sobre un tratamiento que está alcanzando tasa de supervivencia de más del 40% en enfermos sin otra opción terapéutica. Conseguir la remisión en uno de cada dos de esos enfermos es un gran avance y, para el gerente del Clínico valenciano, un acicate para continuar.

partido "es un sistema muy razonable, que garantiza la sostenibilidad. Son medicamentos costosos, pero están consiguiendo tasas de supervivencia de más del 40% en enfermos que estaban lamentablemente con un pronóstico infausto. Conseguir la remisión en uno de cada dos de esos enfermos es un gran avance. Pero el debate está ahí y no solo con esto, porque, en general, los medicamentos cada vez son más caros".

Dejando a un lado la cuestión económica, lo cierto es que el balance que hacen los gestores de esta experiencia es muy posi-

vo. "Como gestor de lo público, me siento satisfecho, y también en mi responsabilidad con los pacientes, por poder pensar que, como mínimo, la mitad de los tratados han conseguido curarse de una patología mortal", afirma Bonet.

El relato también es favorable en el centro que gestiona Molina. "Los datos de la Organización Nacional de Trasplantes de 2020 indican que nuestro centro fue el segundo a nivel nacional en la actividad con terapia avanzada, lo que da a entender la rapidez de la puesta en marcha y la agilidad del funcionamiento". Igualmente hay parabienes en Salamanca, donde cuentan con casi cien pacientes tratados con CAR-T, y cerca de la mitad de ellos en 2021. "Esto indica un crecimiento notable de la actividad anual desde su inicio, en 2019", detalla González. "La mitad de la actividad se desarrolla en el contexto del ensayo clínico, lo que denota la firme apuesta por parte del hospital universitario y del instituto de investigación biomédica. No obstante, lo importante no son las cifras, sino la baja tasa de complicaciones, con un número mínimo de pacientes que han necesitado cuidados intensivos o que han desarrollado complicaciones neurológicas graves. En ese sentido, hay que felicitar a todos los profesionales que participan en esta actividad".



“EL MODELO DE RIESGO COMPARTIDO ES UN ACIERTO: TODOS BUSCAMOS EL ÉXITO DE LA TERAPIA”

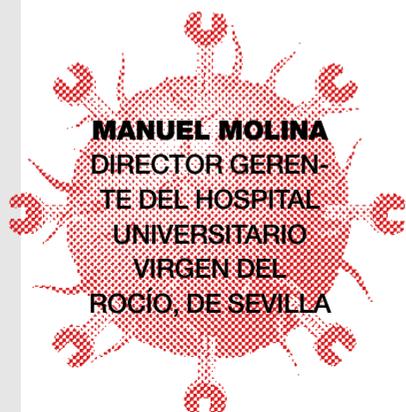
La innovación terapéutica no tiene por qué comprometer la sostenibilidad del sistema. Manuel Molina ve en el modelo de pago de riesgo compartido todo un acierto para que los centros públicos puedan asimilar las terapias de vanguardia, tratamientos que no han hecho más que empezar su andadura por los hospitales. La suma de nuevas patologías y dianas terapéuticas dará lugar, para el gerente del Virgen del Rocío, a la convivencia de diferentes CAR-T en múltiples indicaciones, algunas que ya asoman y otras que se están investigando. “Ya están en marcha ensayos clínicos también dirigidos a cáncer sólido”. En definitiva, más pacientes se podrán beneficiar de los avances.

Mención especial merece el Vall d’Hebron por ser el hospital que más tratamientos con CAR-T ha hecho en toda España. “Sumamos más de 200 pacientes tratados desde el inicio del programa, si bien evaluamos el doble (llegaron casi 400 candidatos). Además, aproximadamente, un tercio de los tratados fueron incluidos en ensayos clínicos”, cuenta Salazar.

UNA COMUNIDAD QUE ESPERA CRECER. Los cuatro expresan, en algún momento de estas entrevistas, la gran fluidez con la que se ha llevado a cabo todo el proceso, tanto de forma interna, gracias a la motivación y la coordinación de los diferentes especialistas, como con los gestores en otros niveles territoriales, y con la industria, que en ningún caso ha supuesto una interferencia con la labor hospitalaria ni generado conflictos organizativos. “Lo cierto es que nosotros”, comenta Bonet, “no hemos tenido nunca que estar pendientes por si los envíos no llegaban o con problemas de plazos en la remisión de las células”.

Pregunta obligada, una vez alcanzada esta velocidad constante (siempre que la pandemia lo siga permitiendo) es cuáles serán los siguientes pasos. Se da por hecho que esta pequeña comunidad de grandes hospitales crecerá con nuevas incorporaciones más pronto que tarde, una decisión que, por supuesto, no compete a la gerencia de los hospitales.

El hecho es que la red actual de centros designados para el uso de medicamentos CAR-T en el sistema nacional de salud (SNS) incluye al Complejo Asistencial de Salamanca; a los hospitales Hospital Clinic, de la Santa Creu i Sant Pau y del Vall d’Hebron, en Barcelona; al Gregorio Marañón, en Madrid; a los hospitales Clínico y La Fe, en Valencia; al Virgen del Rocío, en Sevilla, y al Hospital de Gran Canaria Doctor Negrín. También los hospitales pediátricos Niño Jesús, de Madrid, y Sant Joan de



Deu, en Barcelona. Y como centros asistenciales adicionales, la red designa al Instituto Catalán de Oncología (ICO) del Hospital Duran i Reynal, el ICO del Germans Trias i Pujol, ambos en Cataluña, así como al Hospital Universitario La Paz, en Madrid.

Molina es de la opinión de que “en determinadas patologías es preferible para el paciente, y es lo suele querer, pasar por la molestia del desplazamiento pero contar con una atención lo más experta posible”, afirma en alusión a las bondades de los centros de referencia. “Es útil concentrar las líneas de investigación; no tiene sentido abrir quince en otros tantos centros, porque se dispersa la financiación de proyectos de alto impacto”, continúa. “Nosotros tenemos en marcha diferentes líneas en torno a las terapias avanzadas, en concreto, una para optimizar el proceso de fabricación de las CAR-T, que nos permitiría contar con CAR académicos”. Esperan poder iniciar a lo largo de este año tres ensayos “con productos fabricados en nuestro propio campus”.

Para el directivo, no es cuestión de competir, sino de sumar, pues opina que “esta terapia permite una convivencia de diferentes modelos, basándonos en las múltiples indicaciones que ya asoman y que van a traer a más pacientes. Las CAR-T de la industria se indican ahora en leucemia linfoblástica aguda y en linfoma B difuso de célula grande refractarios o en recaída, pronto también se administrarán en el mieloma múltiple; en paralelo, se puede trabajar en nuevas dianas y nuevas patologías, incluso más allá del cáncer de la sangre”.

En línea con la especialización, Bonet considera clave “lograr un equilibrio entre equidad, accesibilidad y garantía de la experiencia del servicio. Puede ser tan difícil de entender la ausencia de centros en determinados lugares geográficos como que de pronto surjan varios en una misma zona”. Lo que es incuestionable, argumenta, es que todo centro que se acredite “tiene que contar con un claro liderazgo del servicio de Hematología”, y confía en que pronto aparezcan más.

Dentro de que cada hospital tiene “su propio ecosistema”, según el símil que hace González, lo cierto es que todos consideran que las terapias avanzadas deben ser una estrategia de hospital, además transversal. Además, recalca Bonet, “la incorporación de este programa no supone meramente que el hospital sea puntero en un tratamiento, sino un estímulo para mejorar la calidad de una serie



ALBERT SALAZAR
DIRECTOR GERENTE DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D’HEBRON DE BARCELONA

“ESTO NO ES CUESTIÓN DE UN SOLO SERVICIO, SINO DEL CONOCIMIENTO DE VARIAS ESPECIALIDADES”

Es el hospital de toda la red de centros acreditados que más pacientes ha tratado con las células CAR-T, un motivo de orgullo que el gerente del Hospital Vall d’Hebron no oculta, y que atribuye sin equívocos a la implicación de los profesionales. La idea es compartida (y repetida) por los gerentes consultados. También el valor del equipo multidisciplinar en estos programas. Pero, además, en su discurso, Albert Salazar coloca al paciente en el centro del proceso: “Esto no es una cuestión de un solo servicio, sino que requiere de la participación de diversas especialidades. La labor de la dirección es la de fomentar la transversalidad y funcionalidad siempre centradas en el paciente”.

de servicios y procesos que giran en torno a ello para que funcione bien”.

Teniendo en cuenta ese interés estratégico en la terapia, unido al crecimiento de la actividad y las nuevas indicaciones que viene, retoma González, “vamos a continuar preparándonos para afrontar este reto: apoyando a los profesionales para que puedan seguir como líderes de esta área de la medicina personalizada que a nivel terapéutico seguirá teniendo un crecimiento no solo en enfermedades hematológicas, sino en otras muchas”.

Y refuerza su exposición con

un dato esclarecedor: “Se estima que en 2030, las terapias avanzadas van a suponer el 10% de los tratamientos que administremos en nuestros centros. También nos estamos preparando para producir terapia CAR-T de origen académico en la misma línea que se viene realizando con células mesenquimales en nuestro hospital desde hace ya 15 años”.

De la charla con estos expertos se deduce que las terapias CAR-T son solo la primera fase en un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer. Como añade Salazar, “van a llegar más modalidades, tanto por parte de la industria como de los institutos de investigación de los hospitales universitarios”, y apunta que ellos en concreto ya trabajan en las llamadas células TIL en tumor sólido. “Por eso, no podemos olvidare que esto no es una cuestión de un solo servicio, sino que requiere de la participación del conocimiento de diversas especialidades. La labor de la dirección siempre será la de fomentar la transversalidad y funcionalidad centrada en el paciente, dejando de lado jerarquías o sentimientos posesivos, tan habituales y de alguna manera, comprensibles, entre los médicos. Pero aquí hay, una vez más, hay que entender que es el paciente el que tiene la enfermedad y el hospital el que de forma global se pone a su servicio”.

POR CUARTO AÑO CONSECUTIVO, LOS PROFESIONALES QUE TRABAJAN EN LA TERAPIA CAR SE REÚNEN EN EL ENCUENTRO ORGANIZADO POR LA SOCIEDAD EUROPEA DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR Y LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE HEMATOLOGÍA

POR S. MORENO

CIENTÍFICOS, MÉDICOS, BIOINGENIEROS, ENFERMERAS Y PACIENTES han participado en el 4º *European CAR-T Cell Meeting*, una reunión organizada por las sociedades científicas EBMT y EHA, donde se ha compartido la experiencia con los actuales tratamientos CAR, así como las principales líneas de investigación que marcan el rumbo de esta terapia. La primera sesión

INDICACIONES ACTUALES DE LAS CAR-T EN EL CÁNCER HEMATOLÓGICO

se ha dedicado a revisar las indicaciones de las CAR-T en leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma de no Hodgkin (LNH), leucemia linfocítica crónica (LLC) y mieloma múltiple (MM).

La llegada de la terapia CAR-T CD19 tuvo un gran impacto en el manejo de la LLA, al cubrir una importante necesidad médica no satisfecha en pacientes pediátricos y jóvenes adultos (hasta 25 años) con enfermedad refractaria o en recaída. Como ha expuesto Mohamad Mohty, jefe del Departamento de Hematología y Terapia Celular del Hospital Saint-Antoine, los datos en vida real "nos indican un resultado prácticamente similar al alcanzado en el estudio pivotal Eliana, con alrededor de un 80% de respuesta completa". El hematólogo ha destacado la introducción de otro CAR-T (KTE-X19, *Tecartus*) con una indicación para adultos con LLA pretratados en recaída o refractarios. No obstante, Mohty ha recordado que aún hay que avanzar en la duración de la respuesta de estos tratamientos. Algunas de las propuestas apuntadas para conseguirlo son, a su juicio, combinar la terapia con inhibidores de

punto de control (*checkpoint*) o dirigir el CAR a dos antígenos (CD19 y CD22). También ha recordado que entre las tareas pendientes se encuentra la de encontrar el lugar de la terapia CAR en el algoritmo terapéutico de la LLA (antes o después del alotrasplante), así como determinar qué hacer tras las recaídas y para reducir la toxicidad.

Por su parte Anna Sureda, presidenta electa de la EBMT y jefa del Servicio de Hematología Clínica del Instituto Catalán de Oncología L'Hospitalet, se ha referido a las indicaciones en linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), donde las CAR-T son una opción consolidada. En su intervención, la hematóloga ha destacado que los datos de vida real, tanto de los registros estadounidenses como europeos, replican a los de los estudios pivotaes (*Zuma-1*, *Julia*, *Transcend*) en cuanto a eficacia y a perfil de toxicidad y seguridad de estos enfermos. "El análisis a largo plazo de esos estudios nos permite identificar factores de pronóstico que indican en qué subgrupos de pacientes se obtienen mejores o peores resultados", ha comentado. Entre las nuevas in-

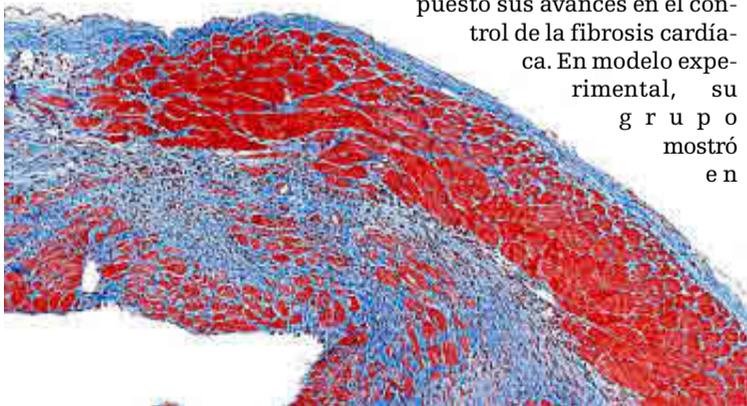
dicaciones, se espera que las CAR-T se utilicen en diferentes histologías, así como en líneas previas, y en concreto ha mencionado que los estudios presentados en diciembre durante la reunión de la Sociedad Americana de Hematología (ASH 2021) así lo sugieren. Los datos positivos de dos de los tres ensayos (*Zuma-7* y *Transform*), que han comparado la terapia CAR frente al tratamiento convencional en segunda línea, basado en el trasplante alogénico, reflejan la superioridad de la inmunoterapia celular frente a lo que se venía haciendo desde hace al menos dos décadas. "También hemos visto la posibilidad de utilizar CAR-T en primera línea para pacientes con linfoma visceral agresivo y tenemos datos en linfoma de células del manto después del tratamiento con inhibidores de BTK [tirosina cinasa de Bruton]", ha enumerado, junto a la igualmente cercana indicación en linfoma folicular.

Hermann Einsele, jefe de Medicina Interna y del Programa de Investigación Clínica y Tradicional en Mieloma en la Universidad de Wurzburg (Alemania), ha recordado que ya hay un fár-

maco CAR-T BCMA aprobado por la FDA -también por la EMA, presente en Francia y Alemania- para tratar el MM. La administración de células CAR BCMA llega a alcanzar una tasa de respuesta objetiva casi del 100% y de un 80% de respuesta completa, así como una supervivencia libre de progresión de más de dos años. Estos datos se recogen en un ensayo con pacientes que habían recibido de mediana seis líneas de tratamiento, por lo que Einsele ha destacado en su charla la posibilidad, cada vez más cercana, de que la inmunoterapia celular se emplee "en primera línea para pacientes de alto riesgo", así como en líneas previas en aquellos que por diversos motivos no sean candidatos al trasplante.

"Hay varios estudios que analizan la posibilidad de que se mueva a líneas anteriores en pacientes que han tenido una primera recaída o después de seguir entre una y tres líneas terapéuticas. Quizá administradas en ese momento de la enfermedad, las células CAR funcionen mejor e incluso persistan más tiempo, al margen de que el perfil de toxicidad en MM es muy

UN POTENCIAL POR EXPLORAR: FIBROSIS CARDÍACA, LUPUS SISTÉMICO Y HEPATITIS B



QUE LA TERAPIA CAR-T ESTÁ RECONFIGURANDO el manejo de la enfermedad hematológica maligna es un hecho, pero también lo es el gran potencial de este tratamiento en enfermedades no malignas y autoinmunes. En una de las sesiones dedicadas expresamente a este tipo de indicaciones de la terapia CAR-T, el profesor Jonathan Epstein, de la Facultad Perelman de la Universidad de Pensilvania, en Filadelfia, ha expuesto sus avances en el control de la fibrosis cardíaca. En modelo experimental, su

grupo mostró en

2019 la viabilidad del tratamiento con linfocitos T modificados con un CAR dirigido a la proteína de activación de fibroblastos (FAP); esta enzima se expresa de forma más acusada en la superficie de los fibroblastos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía dilatada comparados con corazones sanos. En el estudio dirigido por Epstein se demostró en ratones con lesión cardíaca y fibrosis que las células CAR-T FAP redujeron la lesión y el tejido cicatrizado, incluso mejorando la función cardíaca.

"Aquel trabajo tuvo mucha repercusión, pero vimos que esta estrategia de terapia CAR convencional no sería trasladable a enfermedades como la insuficiencia cardíaca, puesto que la cicatrización es también importante para la reparación de heridas, entre otras muchas funciones orgánicas. La persistencia de las células CAR-T supone una

ventaja en el cáncer, donde interesa que esos linfocitos sigan evitando potenciales recaídas, pero no lo es suprimir de forma permanente el proceso de cicatrización", ha explicado.

Por ese motivo, recurrieron a una plataforma de CAR basada en ARN mensajero (ARNm) y nanopartículas lipídicas. Según ha relatado, modificaron el ARNm para codificar el CAR dirigido a FAP y lo empaquetaron en las nanopartículas, con una tecnología similar a la utilizada para las vacunas de ARNm contra la covid-19.

De esta forma, ha destacado Epstein, se consigue un método de producción de CAR-T *in vivo*, en lugar de *ex vivo*, reduciendo así las necesidades de fabricación de las plataformas de CAR convencionales.

Una vez inyectadas en los ratones con fibrosis, las moléculas de ARNm encapsuladas se absorben por las células T, que se

reprogramaron a células CAR-T dirigidas a FAP. La modificación es temporal y, a los pocos días de la inyección, estas células desaparecen, no sin antes haber eliminado un importante número de células fibróticas en el tejido cardíaco. "Las células CAR-T FAP pueden tener aplicación en otras enfermedades fibróticas más allá de la insuficiencia cardíaca", ha dicho Epstein, cuyo equipo también indaga en otros factores diferentes que puedan ser dianas relevantes para el control de la fibrosis".

Junto a la fibrosis, el lupus eritematoso sistémico (LES) es otro ejemplo, en este caso más avanzado clínicamente, de la potencial aplicación de las CAR-T. El hematólogo Andreas Mackensen, director de la Clínica Médica 5-Hematología y Oncología Interna del Hospital Universitario de Erlangen, en Alemania, ha expuesto su experiencia con este tratamiento en cuatro pacientes



Un linfocito equipado con CAR ataca de forma selectiva y eficaz a las células tumorales.

aceptable, incluso mejor que el que se ha descrito en linfoma o en leucemia”.

Paradójicamente aún no hay un producto CAR-T aprobado con indicación en LLC, si bien fue una de las primeras enfermedades hematológicas en las que se exploró el tratamiento. Con esta reflexión ha comenzado su inter-

acción John Gribben, profesor de Oncología Médica en el Instituto Barts, en Londres, donde ha expuesto algunos de los estudios que muestran la eficacia de las CAR-T CD19 a la hora de obtener respuesta en pacientes con LLC en recaída.

También ha presentado resultados de ensayos que sostie-

nen la conveniencia de administrarlas junto a inmunomoduladores: en concreto, ibrutinib, por su efecto sinérgico. Si bien los estudios no se mueven al ritmo que en las anteriores indicaciones, Gribben confía en que este abordaje tenga pronto un papel relevante en los pacientes con LCC.

con LES refractario a tratamiento. Según ha recordado este especialista, en el LES la presencia de células B autorreactivas “tiene un papel clave en la patogénesis de la enfermedad. Los anticuerpos que actúan contra estas células obtienen resultados limitados debido a la persistencia de los linfocitos B reactivos en órganos linfáticos y en tejidos inflamados”.

Mackensen ha indicado que habían visto en estudios preclínicos que las células CAR-T CD19, por su acción en enfermedades de la célula B, podían revertir el lupus en modelo de roedor. Eso les animó a iniciar el recorrido científico hasta obtener la autorización para tratar a una paciente con la enfermedad refractaria a los tratamientos convencionales; transcurrido medio año desde la infusión de la terapia, la mujer ya no refería dolor articular ni otros graves síntomas asociados a su enfermedad,

como se expuso en una publicación en *The New England Journal of Medicine*.

A esta paciente le han seguido otros tres enfermos tratados. “Los resultados de esos cuatro pacientes con LES refractario han sido muy positivos; todos ellos han dejado de tomar medicación específica para la enfermedad, incluidos los esteroides”, ha comentado.

Sobre la base de su experiencia, “vamos a iniciar la fase I/II de ensayo clínico”. Ha apostado por esta terapia como un tratamiento de “gran potencial en múltiples enfermedades autoinmunes”, debido al papel de los linfocitos B en este tipo de patologías.

Pero otras enfermedades que también pueden ser potenciales indicaciones de la terapia avanzada son las infecciosas. En concreto, Ulrike Protzer, de la Universidad Técnica de Múnich, ha presentado los avances de su

grupo en la hepatitis B crónica.

Si bien existe una vacuna profiláctica contra el virus de la hepatitis B (VHB), Protzer ha cifrado la presencia de la hepatitis B crónica en el 4% de la población mundial. “No hay un tratamiento curativo para esta infección que además se asocia con el desarrollo del hepatocarcinoma”, ha enfatizado. La activación de los linfocitos T frente a la infección crónica utilizando CAR-T puede ser una opción en algunos casos.

En la reunión, ha presentado los trabajos preclínicos que avalarían el uso de este tipo de inmunoterapia celular basada en un linfocito CAR-T frente a HBsAg. El antígeno tiene la ventaja, según la investigadora, de hallarse tanto en las células infectadas por el VHB como en las células del carcinoma hepatocelular, por lo que la terapia celular podría ser una solución para el tratamiento de la infección crónica y del propio cáncer hepático.

LA SIGUIENTE GENERACIÓN: ‘IN VIVO’ E IPSC

FRENTE A LAS ACTUALES PLATAFORMAS de terapia CAR que dependen de la recogida de células del paciente para su posterior modificación antes de infundirlas, la opción de obtener los linfocito a través de la reprogramación celular en lugar del plasma autólogo aportaría la ventaja de una fuente de linfocitos prácticamente ilimitada, que además reduciría los costes de producción. Así lo ha presentado Maria Themeli, del Departamento de Hematología del Centro Médico Universitario de Ámsterdam, cuyos trabajos en los últimos años han demostrado la factibilidad de esta aproximación.

El grupo de Themeli ha reprogramado células de sangre periférica de voluntarios mediante una serie de factores para obtener a su vez células de pluripotencialidad inducida o, más conocidas por sus siglas en inglés, iPS. Esas células iPS se diferenciaron después en linfocitos T en los que se codi-

ficó el receptor antigénico quimérico (CAR) específico para CD19. Themeli ha aludido al primer ensayo en el que se prueba la seguridad de las denominadas células *iCAR-T* en enfermedad de célula B.

Otra estrategia que se investiga para aligerar los pasos de producción de las CAR-T es la de obtenerlas *in vivo*, según ha expuesto Christian Buchholz, del Instituto Paul-Ehrlich, en Langen. Este investigador, junto a su grupo, ha desarrollado una forma para inyectar el vector lentiviral que modifica selectivamente los linfocitos T y los dota del CAR con el que actúan frente a las células tumorales. El procedimiento se ha probado con células sanguíneas infundidas en ratones. Buchholz ha explicado que las células CAR-T generadas *in vivo* prendieron en el organismo adecuadamente y eliminaron a las células que expresaban CD19. Junto a este vector, el científico ha aludido a otras posibles plataformas que también se investigan de forma prometedora para crear CAR-T *in vivo*, como los virus adenoasociados o AAV (incluida una nueva clase, DART-AAV) y las nanopartículas lipídicas, similares a las empleadas en las vacunas de ARNm.

QUÉ INFLUYE EN LA EFICACIA DE LAS CAR-T

SI BIEN LA TERAPIA CON LINFOCITOS CAR-T frente a CD19 ha demostrado, tanto en los estudios pivotaes como en los análisis en vida real, ser eficaz en un grupo importante de pacientes con neoplasias malignas de células B, no todos obtienen una respuesta duradera. Identificar las causas es una tarea en la que están inmersos algunos investigadores, como los del laboratorio que dirige Cameron Turtle en el Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson (Seattle, en Washington). Este equipo estudia precisamente las razones del éxito y el fracaso de la terapia avanzada en pacientes tratados en ensayos clínicos.

Sobre la base de esos análisis, Turtle ha expuesto algunas de las conclusiones a las que han llegado. Una vez determinados más de cien factores de influencia, entre ellos las características clínicas de los pa-

cientes y el tratamiento previo, así como biomarcadores séricos y datos de fabricación de las células CAR-T, Turtle ha resumido resultados de los estudios de su laboratorio que sugieren cómo los niveles de lactato deshidrogenasa sérica (LDH), de proteína quimioatrayente de monocitos séricos-1 (MCP-1) y de interleucina 7 (IL-7) se asocian de forma independiente con la supervivencia libre de progresión en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo después de la inmunoterapia con linfocitos T con CAR CD19. También ha mostrado que las concentraciones séricas más elevadas de IL-15 están vinculadas a una mayor probabilidad de respuesta, así como a mayor expansión y persistencia del transgén CAR.

Igualmente, según los trabajos del laboratorio de Turtle, los pacientes que recibieron una linfodepleción de ciclofosfamida y fludarabina (Cy/Flu) de alta intensidad tuvieron más probabilidades de lograr un perfil de citocinas favorable. El hematólogo estadounidense concluyó su charla recalando que los cambios epigenéticos en las CAR-T pueden marcar la diferencia en la respuesta del paciente.

RUTH BARRIO ORTEGA
COORDINADORA DE
CÉLULAS DE LA
ORGANIZACIÓN CATALANA
DE TRASPLANTES

MATERIAL DE PARTIDA DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA



paciente o el donante deben conocer antes de realizar la obtención. Este documento ha de incluir la descripción del procedimiento, la finalidad de las células o tejidos, los posibles riesgos y toda la información que se considere relevante para el donante o paciente.

CODIFICACIÓN Y BIOVIGILANCIA. Por último, el centro debe tener implementado un sistema de codificación y de biovigilancia. La codificación es el sistema que permite identificar de manera inequívoca del material obtenido para garantizar su trazabilidad. La biovigilancia es el sistema que el centro debe tener implementado junto con la coordinación de trasplantes autonómica para la notificación de cualquier efecto adverso o reacción adversa que se pueda producir desde la obtención hasta que el material llegue al laboratorio farmacéutico.

La aplicación por parte de todos los actores de los principios éticos y normativos de las células y tejidos es necesaria, no solo para garantizar el correcto funcionamiento del sistema de donación y trasplante que tantas vidas ha salvado, sino también para proteger a todos los donantes voluntarios que contribuyen a que parte de ese proceso sea posible.

LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA HAN aumentado de forma significativa durante los últimos años. Esto se debe al incremento del número de ensayos clínicos con medicamentos de este tipo en el campo de la hematología y de la oncología, y a la aprobación de CAR-T comerciales y académicos. A diferencia de otros medicamentos, los denominados de terapia avanzada utilizan células y tejidos de origen humano como material de partida.

Hay que tener en cuenta que dicho material de partida tiene la consideración de tejidos y células hasta que son enviados al laboratorio farmacéutico. Esto implica que están regulados por el Real decreto ley 9/2014, de 4 de julio, y que deben cumplir una serie de requisitos, tanto legales como éticos, diferentes a otros materiales de partida del resto de medicamentos.

Es necesario respetar los principios éticos que aplican a las células y tejidos, especialmente, cuando las células y los tejidos provienen de donantes voluntarios. La donación es, y debe ser, voluntaria y altruista. El proceso debe tener en cuenta la protección del donante, no solo desde el punto de vista de que su salud no se vea comprometida por la donación, sino desde el punto de vista de la dignidad humana.

REQUISITOS NORMATIVOS PARA EL CENTRO. Además de los criterios éticos, el centro que obtiene los tejidos y las células debe cumplir unos requisitos normativos. Debe disponer de una autorización administrativa específica. Dicha resolución la otorga la autoridad competente de la comunidad autónoma. Ser un centro autorizado implica disponer de los procedimientos necesarios para evaluar al donante o al paciente, según si el destino es alogénico o autogénico. Los procedimientos deben incluir los criterios de selección del donante o paciente, una descripción de las técnicas de obtención y los criterios de viabilidad de las células y tejidos, entre otros.

El hospital debe disponer, además, de instalaciones y equipos adecuados para dicha finalidad. Los profesionales deben tener experiencia en la evaluación y selección de donantes y pacientes y, en la obtención de los tejidos y células.

Otro de los requisitos es disponer de un modelo de consentimiento que incluya toda la información que el

CÉLULAS Y TEJIDOS HUMANOS TIENEN REQUISITOS DISTINTOS AL MATERIAL DE PARTIDA DE OTROS MEDICAMENTOS

SER CENTRO AUTORIZADO IMPLICA TENER LOS PROCEDIMIENTOS NECESARIOS PARA EVALUAR A DONANTE Y PACIENTE

SOY GUIONISTA DE humor separada que cría a su hijo de cuatro años en una gran ciudad con ayuda de sus amigas. Un día, después de un año 2020 muy complicado por la pandemia, el confinamiento, mi separación, la injustísima *papitis* de mi hijo y la batalla judicial por su custodia, me he encontrado con un tumor en el pecho que ha resultado ser maligno; bueno, tres.

Tengo tantas cosas que asumir: voy a perder un año de mi vida, voy a perder la capacidad de tener más hijos...

Dentro de poco ya no podré hablar de mis tetas en plural, un drama para una chica tan coqueta como yo. Sin embargo, quise escribir mi historia desde otro lugar, sin blanquear el sufrimiento, pero huyendo del victimismo y tratando siempre de convertir el dolor en risa.

[...]

Es 1 de agosto de 2020 y estoy en la consulta del médico oncólogo. Me pregunta que por qué he venido sola, le explico que todo el mundo está de vacaciones y que tampoco les quiero preocupar.

-Total, si luego resulta que no tengo nada... ¿para qué? -digo esbozando una sonrisa.

El doctor me coge de las dos manos y yo me pongo a llorar. Está claro que tengo cáncer: ¡Ningún médico te coge de las manos para decirte que estás hecha un toro!

-Raquel, tienes tres carcinomas en el pecho izquierdo, es decir, tres tumores malignos. Es un HER2 positivo, un cáncer hormonal que, sin embargo, gracias a los avances de los últimos años...

Y, a partir de ahí, ya no oigo nada más. El doctor sigue moviendo la boca, pero no le escucho. Solo pienso en lo fuerte que es todo. Tengo cáncer. Como Luz Casal, como Olivia Newton-John, como Terelu Campos. Tengo cáncer. La pitonisa tenía razón. Tengo cáncer. Esto es una injusticia, un martirio, casi un castigo divino. ¿Cómo puedo tener cáncer? Después de la separación, la pandemia, el confinamiento... ¡Ahora un cáncer! Si en mi familia no hay casos, si yo apenas fumo y además como fruta y verdura... No puede ser. ¡No puede ser!

-Doctor, ¿en serio tengo cáncer?

Extracto del libro *Me falta una teta*.
Editorial Planeta.

RAQUEL HARO
GUIONISTA DE 'EL INTERMEDIO' Y AUTORA DEL LIBRO 'ME FALTA UNA TETA'

¡TENGO CÁNCER!



"QUISE ESCRIBIR MI HISTORIA DESDE OTRO LUGAR, SIN BLANQUEAR EL SUFRIMIENTO, PERO HUYENDO DEL VICTIMISMO"

"EL DOCTOR ME COGE LAS DOS MANOS. NINGÚN MÉDICO TE COGE DE LAS MANOS PARA DECIRTE QUE ESTÁS HECHA UN TORO"