



CON EL PATROCINIO DE



DIANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, MARZO 2022

**AQUI EMPIEZA
LA TERAPIA CAR**

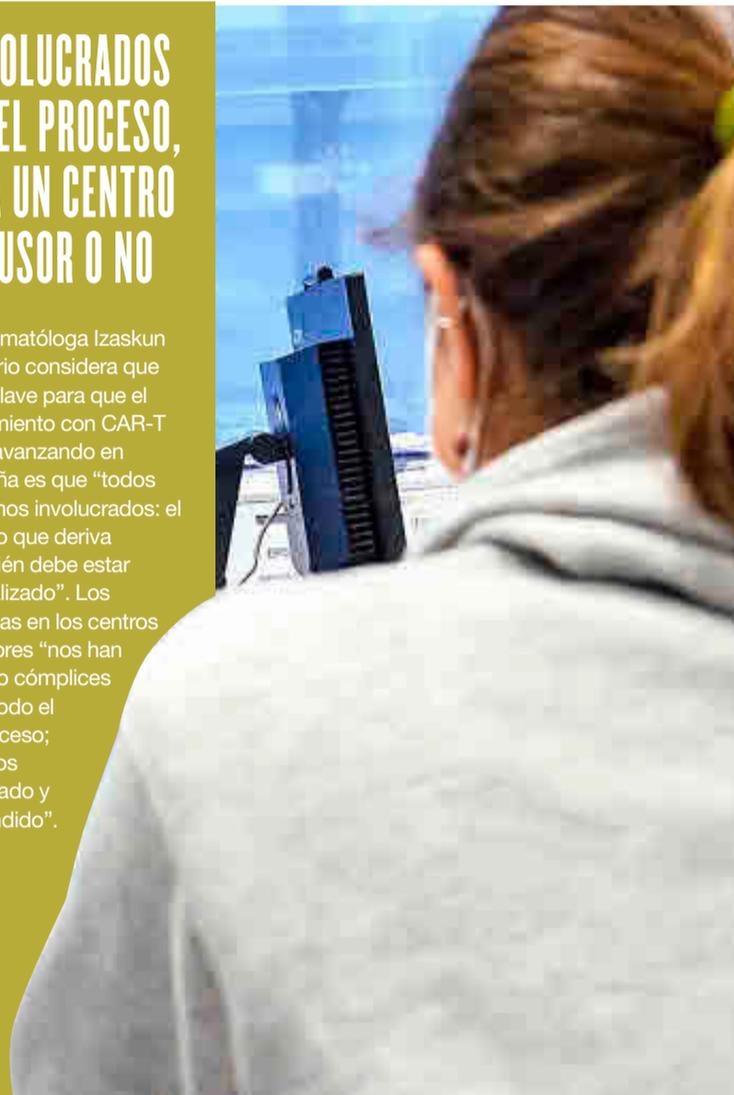


DERIVACIÓN A TERAPIA CAR



INVOLUCRADOS EN EL PROCESO, SEA UN CENTRO INFUSOR O NO

La hematóloga Izaskun Zeberio considera que una clave para que el tratamiento con CAR-T siga avanzando en España es que “todos estemos involucrados: el centro que deriva también debe estar actualizado”. Los colegas en los centros infusores “nos han hecho cómplices en todo el proceso; hemos aportado y aprendido”.



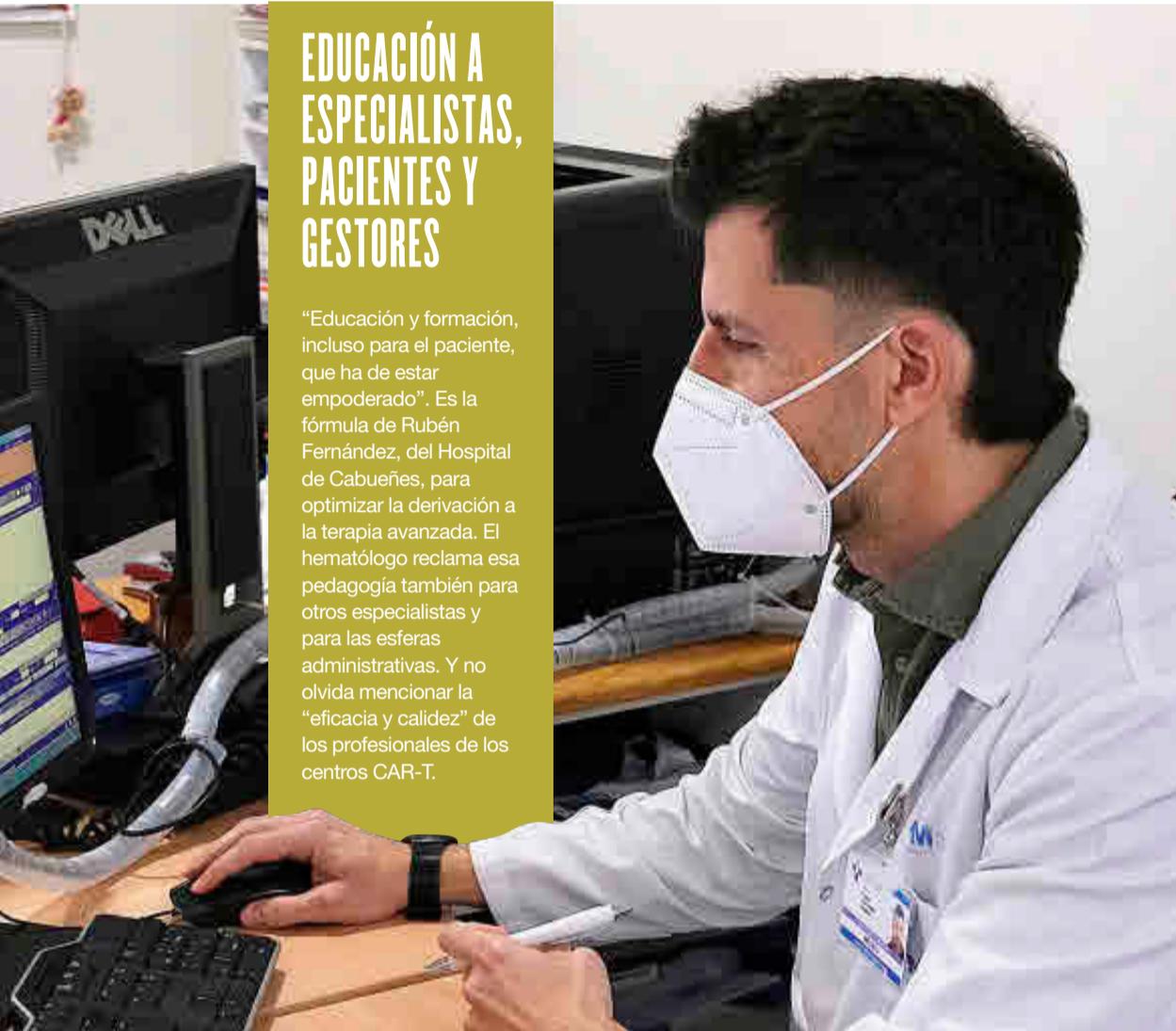
COMUNICACIÓN FLUIDA CON EL HOSPITAL ACREDITADO

El contacto fluido entre el médico derivador y los especialistas que ponen las CAR-T redundan en beneficio del paciente, dice Manuel Espeso de Haro. El Hospital Regional de Málaga tiene línea directa “por suerte” con el Hospital Virgen del Rocío, en Sevilla, donde se administran las CAR. No obstante, “sería un honor formar parte de los médicos que trabajan con la terapia avanzada”. A su favor tiene pertenecer a uno de los centros que más trasplantes celulares realiza a nivel nacional: “Parece natural dar ese paso”.



EDUCACIÓN A ESPECIALISTAS, PACIENTES Y GESTORES

“Educación y formación, incluso para el paciente, que ha de estar empoderado”. Es la fórmula de Rubén Fernández, del Hospital de Cabueñes, para optimizar la derivación a la terapia avanzada. El hematólogo reclama esa pedagogía también para otros especialistas y para las esferas administrativas. Y no olvida mencionar la “eficacia y calidez” de los profesionales de los centros CAR-T.



UNA OPCIÓN QUE SIEMPRE HAY QUE TENER PRESENTE

“Puede que haya gente que piense que los trámites son más complicados de lo que en realidad resultan, pero no deben descartar la solicitud por ello, hay que tener en mente esta terapia como una opción más”, opina María Victoria Dourdil, del Hospital Clínico Lozano Blesa, de Zaragoza. Ella misma reconoce que cuando empezó a escuchar sobre la inmunoterapia con linfocitos CAR-T en el contexto de los primeros estudios clínicos, hace años, “no creí que lo vería en la clínica, pues parecía mucho más lejano. Y ahora estamos derivando pacientes”.



LOS MÉDICOS QUE GUÍAN A SUS PACIENTES HACIA LAS TERAPIAS AVANZADAS

Como todo tratamiento, la terapia CAR-T comienza en el diagnóstico. Sin la visión crítica del médico que ve en su paciente a un candidato para este procedimiento no se pondría en marcha un proceso que para algunos puede ser curativo. Esta es la experiencia de médicos cuyo compromiso permite dar el pistoletazo de salida

POR SONIA MORENO
FOTOS ARABA PRESS Y ANTONIO PASTOR

PARA ENTENDER LA ANÉCDOTA que viene a continuación, hay que recordar algunas fechas clave: el *Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR* se aprobó el 14 de noviembre de 2018, pero no fue hasta el 4 de marzo del año siguiente cuando se designaron los centros autorizados por el Ministerio para administrar los linfocitos CAR-T, y meses más tarde, en octubre, cuando se actualizaron los protocolos de este proceso incluyendo a los dos CAR-T comerciales entonces disponibles para tratar el linfoma B difuso de células grandes y la leucemia linfoblástica aguda de células B.



Así que cuando un día de octubre de 2019, una paciente con linfoma avanzado se presentó en las Urgencias del Hospital de Cabueñes, en Gijón, el procedimiento para acceder a la terapia avanzada estaba muy bien descrito en papel, pero aún tenía poco recorrido por los hospitales de España. Uno de los médicos que se encontraba de guardia en el hospital aquella tarde conocía bien a la paciente; de hecho, la trataba en su consulta. Estaba diagnosticada con un linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en tercera recaída, para el que recibía tratamiento de rescate basado en inmunoterapia. El hematólogo recuerda que la mujer "ingresó en Urgencias con síndrome de la vena cava superior (debido a la compresión de una masa mediastínica que seguía creciendo). Me avisaron y en esa situación tan crítica, envié un email a un compañero del Complejo Asistencial de Salamanca, a Alejandro Martín, y le pregunté si la paciente sería candidata para recibir la terapia con CAR-T. Me dijo que sí y que hiciera los trámites". Era la primera vez que afrontaba esa tarea burocrática; entró en la página del Ministerio de Sanidad, relleno el anexo que se solicitaba para la evaluación del comité de expertos y, por iniciativa propia, esa misma noche lo envió al comité evaluador ministerial. "Lo que hice fue una irregularidad". En el proceso de autorización para recibir las CAR-T las solicitudes deben enviarse primero a la consejería de la respectiva comunidad autónoma, que valora si enviarla a su vez al Ministerio. "Al día siguiente, me llamaron la atención desde todos los niveles. Me sentí como un delincuente" (ríe).

La anécdota que aporta Rubén Fernández Álvarez, hematólogo en el hospital gijonés, ilustra a la perfección los primeros momentos de una estrategia que, con el tiempo, ha ganado en agilidad y eficacia. "Al final, fue una experiencia positiva, porque sirvió para desvelar la necesidad de dibujar con mayor precisión el circuito de la derivación a estas terapias", recuerda

"CAR-T es una opción que se ha de tener siempre en mente, y no anticiparse a posibles dificultades"

"Cuando escuché por primera vez sobre las CAR-T, hace años, no pensé que mis pacientes las recibirían"

MARÍA VICTORIA DOURDIL SAHÚN, DEL HOSPITAL CLÍNICO LOZANO BLESA, DE ZARAGOZA.



Fernández. Esta *intra*historia sobre terapias avanzadas además terminó bien, pues enseguida autorizaron el tratamiento y la paciente pudo recibirlo un plazo de tiempo razonable.

Desde entonces el procedimiento se completa con mucha más agilidad por los cauces oficiales, aunque Fernández opina que "si mañana viene otro compañero que nunca lo ha hecho, le va a suponer un gran esfuerzo. Por eso pienso que debería implantarse algún tipo de educación sobre el proceso, para favorecer su fluidez en todos los centros. Es una lástima que por no tener ese conocimiento haya pacientes que no lleguen a esta oportunidad o lo hagan tarde".

Las dudas del inicio fueron similares en otros hospitales. Izaskun Zeberio, hematóloga en el Hospital Universitario de Donostia, donde dirige la unidad de linfomas, también recuerda que, si bien "teníamos acceso a la evidencia científica y a los ensayos, con la autorización del primer CAR-T comercial no sabíamos cómo realizar exactamente la gestión". Manuel Espeso de Haro, del Área de Linfomas del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Regional Universitario de Málaga, personaliza un agradecimiento en un profesional de la industria (Federico Navajas) que le ayudó con su primera derivación; "fue en diciembre de 2019 y estuvimos horas cumplimentando la solicitud. Aunque en nuestro centro ya habíamos derivado a algún paciente a ensayo clínico, en esos primeros momentos de inicio del plan de terapias avanzadas estábamos algo perdidos con los trámites. Ahora, en cambio, el proceso es casi rutina", comenta acerca de una curva de aprendizaje que han completado sobre la marcha.

También valora la agilidad actual en los trámites María Victoria Dourdil Sahún, hematóloga en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, en Zaragoza. Allí suelen derivar al Hospital Universitario Vall d'Hebron, "donde la doctora Gloria Iacoboni siempre nos facilita el proceso. El Ministerio también contesta enseguida, así que no pasa

"Este tipo de derivación requiere un compromiso y un esfuerzo adicional que merecen la pena"

"Es necesaria más educación sobre las CAR para el hematólogo y para otros especialistas y gestores"

RUBÉN FERNÁNDEZ ÁLVAREZ, DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CABUEÑES, EN GIJÓN.



más de un mes desde que enviamos la solicitud y nuestros pacientes están infundidos".

Ellos son algunos de los médicos que derivan pacientes a los hospitales autorizados por el Ministerio para recibir la terapia CAR-T. Con su labor, se pone en marcha todo el engranaje de esta terapia avanzada que, además de contar con una serie de pasos complejos, debe hacerse contrarreloj, como apunta Manuel Espeso de Haro. "El tiempo es oro con estos pacientes". El tercer informe de seguimiento del plan de las terapias avanzadas, con fecha de junio de 2021, recoge literalmente que "la diferencia que existe entre un paciente que ha sido derivado y otro que se atiende en su propia comunidad es mínima: en la etapa solicitud-aféresis así como en la de aféresis-administración del tratamiento la diferencia es de 1 día. En el proceso global desde la solicitud hasta la administración, la diferencia de sus medias es de 1,86 días".

CIRCUITOS MÁS ÁGILES. La media desde el envío de la solicitud hasta la aféresis se cifra en dos semanas en el informe, un dato que a los especialistas derivadores consultados les cuadra. "Con algunos pacientes incluso hemos tenido enfermos que en menos de una semana desde la aprobación ya estaban con la aféresis", comenta Zeberio. "Los circuitos se han agilizado mucho. Al principio, presentábamos el paciente al centro infusor para buscar su aceptación como candidato antes de iniciar la solicitud; ahora cuando tenemos a un paciente que vemos como potencial receptor de la terapia, contactamos con el centro al que derivamos para que lo conozcan en su comité de CAR-T y, mientras, preparamos la tramitación de solicitud".

En ese acortamiento de los tiempos también ha contribuido el hecho de que cada vez se conocen mejor las indicaciones. Así lo explica el hematólogo del hospital malagueño: "Si el paciente con LBDCG no va bien en la primera línea, y ya vemos que presenta ciertos parámetros

analíticos o una gran masa tumoral, por ejemplo, estamos alerta para la segunda línea. De hecho, tengo ya una plantilla que voy completando, por si acaso". En el Hospital Regional están derivando al Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla, "que es lo más cercano. Además, por ahora, ningún paciente nos ha manifestado otras preferencias por cuestiones logísticas personales. Por suerte, tengo contacto directo con los compañeros del Virgen del Rocío (Juan Luis Reguera, Javier Delgado), y comentamos los casos". Las solicitudes enviadas por este médico -doce pacientes con linfoma, cerca de la mitad de los que ha derivado este hospital- siempre han sido aceptadas. "De diez pacientes infundidos, ocho se mantienen en respuesta completa. Como médico es una gran alegría poder decirle al paciente que está en remisión". Para este especialista, el tratamiento administrado es "exquisito: cuentan con dos consultas, en Málaga y Sevilla". Dourdil también aporta una experiencia muy positiva: de cinco pacientes con LBDCG para los que solicitaron CAR-T, todos fueron admitidos. "Cuatro siguen en respuesta completa, y ahora estamos en pleno proceso con un sexto paciente".

Atendiendo a los datos del ministerio, el 87% de las solicitudes de tratamiento en LBDCG fueron favorables, una cifra similar a lo que ha ocurrido en la leucemia. No obstante, el análisis ministerial revela que en las comunidades autónomas donde no hay centros infusores se derivan menos pacientes que en las que sí cuentan con centros acreditados. Para Zeberio la diferencia que refleja el informe es menor de lo que cabría esperar *a priori*. "Sin duda, no tener centro infusor cerca es una dificultad. Hay pacientes que se quedan atrás, pues en una situación de enfermedad muy grave, se sienten desamparados por tener que desplazarse para recibir el tratamiento. Es un hecho que llama la atención, porque estás ofreciendo una opción con posibilidad curativa pero, incluso sabiendo eso, he-

"Funcionamos muy bien con los centros infusores, pero queremos la autorización: se lo debemos al paciente"

"Es llamativo: hay enfermos que no se sienten con fuerza para afrontar la terapia en otra comunidad"

IZASKUN ZEBERIO,
DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE DONOSTIA.



mos tenido algún paciente que no se siente con fuerzas para afrontar todo lo que implica el proceso, aun contando con apoyo de asociaciones de pacientes y de los propios centros autorizados. Desde nuestro punto de vista, parece increíble que dificultades logísticas como el desplazamiento les haga privarse de una terapia con tan buenos resultados, pero ocurre".

Rubén Fernández no se ha encontrado con la negativa por parte de ningún paciente, pero sí coincide en que "en una comunidad sin hospital CAR-T, se puede ver este tratamiento como algo menos accesible". No obstante, él encuentra que la clave para superar esa eventual barrera está en "la educación, en hacer una pedagogía sobre esta opción". Trae a colación una situación previa a las CAR-T, el trasplante de progenitores hematopoyéticos. "Para este procedimiento no hay una supervisión centralizada; sin embargo, es sabido que la derivación al trasplante es muy variable de centro a centro. Es una pena, porque todos los pacientes deberían tener las mismas oportunidades".

SELECCIÓN CERTERA. En el hospital de Zeberio, "el 100% de los pacientes para los que se ha solicitado una terapia CAR-T han sido aceptados". Un criterio igualmente certero se refleja en los números del hospital asturiano. Fernández detalla que "en nuestro hospital hemos enviado nueve solicitudes, y todas han recibido aprobación, salvo en un caso, de los primeros que derivamos, que entonces quedó excluido por edad; un criterio que ahora se está matizando con las nuevas evidencias".

Sobre lo aprendido en las indicaciones, este hematólogo apunta que "existe un subgrupo que *a priori* tiene una serie de factores que indican mal pronóstico con los tratamientos convencionales, en los que puedes adelantar la evaluación tumoral, evitar quimioterapia excesiva y así conseguir que lleguen con poca toxicidad a las CAR. Lo cierto es que los pacientes que hemos derivado menos

"El tiempo es oro; tenemos que trabajar contrarreloj con los pacientes que pueden ser candidatos"

"Los enfermos tratados con CAR-T tienen un seguimiento exquisito: por el centro derivador y el infusor"

MANUEL ESPESO
DE HARO, DEL
HOSPITAL REGIONAL
UNIVERSITARIO
DE MÁLAGA.



castigados por los tratamientos previos son los que mejor han respondido. De hecho, es de esperar que se adelante la indicación a una segunda línea, según lo visto en el último congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH). Incluso puede que pacientes en un futuro se beneficien de las CAR-T en primera línea".

El hematólogo reconoce que en la comunicación con los pacientes "hay que ser cuidadoso. La realidad es que también se recae tras las CAR. En algunos casos (ojalá) puede ser la terapia definitiva y curativa, pero en otros será una línea más. Una de las cosas que más quebraderos nos da en la consulta a día de hoy es la recaída tras CAR: la mayoría no son elegibles para ensayo clínico, porque han acumulado alguna toxicidad o presentan citopenia grave o infección. Pasan de la perspectiva de la curación a la realidad de tener pocas opciones de nuevo". En clave positiva, "tenemos algunos casos que en mi convencimiento están curados. Además, de que la terapia CAR-T aporta una muy buena calidad de vida a los pacientes".

Y con esta experiencia, ¿darían el paso de derivadores a infusores? Al menos para la aféresis, casi todos levantan la mano. En Donostia y Málaga ya se han acreditado, de hecho, para ello, y en Zaragoza también se lo plantean. Espeso de Haro va más allá: "Somos uno de los hospitales que efectúa más trasplantes de médula ósea, de todo tipo, así que parece lógico que podamos infundir CAR-T. Personalmente, me gustaría formar parte de ese equipo, no solo por lo que supone de crecimiento profesional, sino por mejorar la atención a la población oriental de Andalucía". Zeberio se manifiesta en esa línea: "Nos estamos preparando para la autorización ministerial. El planteamiento centralizado inicial ha sido el acertado, pero creo que se lo debemos a los pacientes". La perspectiva desde Gijón es diferente. "Los centros que se incorporen ahora tienen que comprometerse con la calidad actual, y el listón está muy alto".

LA SOCIEDAD EUROPEA DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR (EBMT) ACABA DE CELEBRAR SU REUNIÓN ANUAL. LAS NUEVAS EVIDENCIAS CIENTÍFICAS EN TORNO A LA TERAPIA CON CAR-T TAMBIÉN HAN ESTADO PRESENTES EN EL CONGRESO

POR S. MORENO FOTO AGESFOTOSTOCK

CLAVES PARA ENFRENTARSE A LA SELECCIÓN, TOXICIDAD Y FRACASO EN LA TERAPIA CAR

EL CONGRESO DE LA EBMT ha servido para compartir lecciones extraídas de la evidencia científica y de la experiencia con la terapia CAR-T. Tres especialistas, moderados por la presidenta de la sociedad europea, Anna Sureda, han sugerido soluciones a algunos de los interrogantes más habituales al utilizar esta terapia avanzada en el linfoma.

Avichai Shimoni, director del Departamento de Trasplante Celular en el Centro Médico Chaim Sheba (Tel Aviv), se ha centrado en cómo optimizar la selección de pacientes. Si bien la indicación en linfoma refractario o en recaída después de haber recibido al menos dos líneas terapéuticas previas se asienta sobre la base de unos estudios pivotaes, “en los ensayos clínicos a menudo se restringen los criterios de selección y los resultados observados pueden no verse en la práctica clínica en vida real. En concreto, en los estudios con células CAR-T, puede haber un sesgo para la inclusión de pacientes con enfermedad menos agresiva que no requiera un tratamiento inmediato”, ha expuesto.

Por otro lado, limitar el tratamiento a criterios muy estrictos “supone ignorar poblaciones más amplias de enfermos que se beneficiarían de ello”. Hay varios estudios que aportan datos del tratamiento en vida real con CAR-T una vez se aprobaron, y Shimoni se ha detenido en uno de ellos, el más amplio, publicado por el consorcio estadounidense de Linfoma en *Journal of*

Clinical Oncology en 2020. El trabajo incluyó a 218 pacientes de 17 centros americanos de los que el 92% fueron infundidos. Shimoni ha destacado que “el 43% de estos enfermos no cumplían el criterio de selección del ZUMA-1”, uno de los estudios pivotaes que avalaron la aprobación comercial de las CAR-T. “Sin embargo, tanto la seguridad como la eficacia fueron comparables a los resultados obtenidos en aquel ensayo, lo que sugiere que ciertas comorbilidades pueden ser aceptables, así como una edad avanzada”. En cambio, el experto ha recordado que “en los pacientes con un estado funcional bajo y/o un elevado volumen tumoral tienen que valorarse el riesgo-beneficio específico”. Atención especial requiere una ECOG igual o superior a 2, así como un elevado nivel de LHD, que “sí parecen asociados a peores resultados”. Además, ha aludido a las recomendaciones de la EBMT, JACIE y EHA recientemente publicadas en *Annals of Oncology* sobre el manejo de la terapia CAR en adultos y niños, elaboradas por un comité internacional de 36 especialistas. “Los criterios de elección de los pacientes no son muy estrictos; no ponen límite de edad y, en general, los enfermos deben tener una función orgánica, renal y cardíaca, entre otras, relativamente bien preservada”. Por último, ha recordado, a la luz de recientes estudios randomizados, que se está evaluando una introducción más precoz de la terapia CAR-T.

Las toxicidades asociadas a esta terapia, cada vez mejor controladas, han sido resumidas

por Claire Roddie, del University College London (UCL). El síndrome de liberación de citocinas (caracterizado por fiebre igual o superior a 38 grados C, inestabilidad hemodinámica e hipoxemia, entre otros síntomas) puede aparecer en la mayoría de los pacientes en un grado menor. “En los pacientes que no responden al tratamiento convencional, con hidratación, antipiréticos, corticoesteroides y tocilizumab debe sospecharse sepsis o un síndrome de activación de macrófagos (MAS), y se está indagando en el empleo de anakinra y siltuximab, entre otros agentes”. Otra toxicidad asociada a CAR-T es el MAS, una hiperinflamación patológica en la que se activan los macrófagos de forma descontrolada. “Puede aparecer tras la tormenta de citocinas, en cuyo caso puede requerir la administración de anakinra y esteroides”.

El síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (abreviado del inglés como I cans) puede aparecer en un grado importante en cerca del 30% de los pacientes. “Es reveladora la aparición de disfunción lingüística o de anomalías en el habla”, ha destacado Roddie. El I cans “se ha asociado especialmente a CAR-T anti CD28, dosis superiores de la terapia y a una carga de enfermedad importante”.

La hematóloga ha repasado algunas de las experiencias en investigación para tratar los casos de neurotoxicidad más resistente a tratamientos convencionales. Es el caso del inmunomodulador anakinra y de la terapia intratecal, ambos en estudio para estos pacientes.

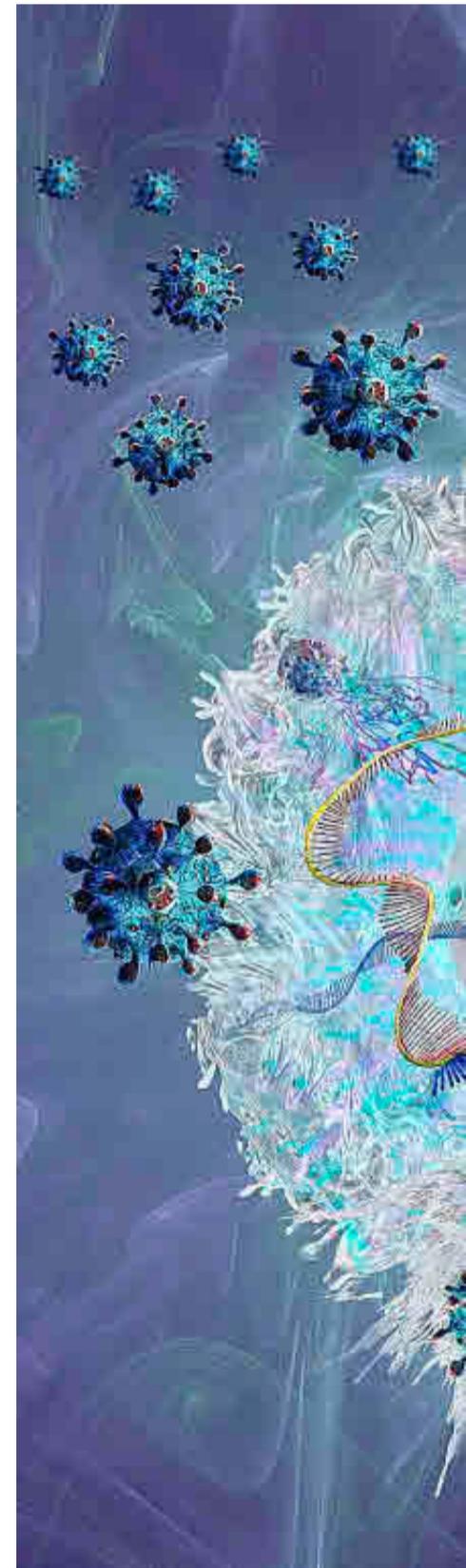
Otra de las estrategias para reducir el impacto de la toxicidad que ha mencionado esta especialista también se ha presentado en una de las sesiones orales del congreso. El manejo propuesto consiste en administrar corticosteroides (dexametasona) de forma profiláctica o bien de forma precoz, con o sin tocilizumab, como estrategia para reducir CRS e I cans en pacientes que han recibido axi-cel.

En un estudio expuesto por Olalekan Oluwole, del Centro de Cáncer Vanderbilt-Ingram (Nashville), el seguimiento de al menos un año reveló que con la profilaxis no se registró ningún CRS en grado 3 o superior y en esos niveles de gravedad la neurotoxicidad apareció en un 15% de los pacientes. Por ello, los autores concluyen que puede mejorar la seguridad a largo plazo de axi-cel en el tratamiento del LBDCG sin comprometer la durabilidad de la respuesta. En su exposición, Roddie también ha destacado la utilidad de la herramienta de estratificación de riesgo (*CAR-Hematotox*), recientemente validada en un estudio, con la que identificar a pacientes con riesgo de hematoxicidad antes de la terapia.

¿Y DESPUÉS DE LA TERAPIA CAR-T? Michael Byrne, oncohematólogo en el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt, se ha enfrentado al espinoso asunto de qué hacer cuando la terapia CAR no obtiene respuesta o cuando reaparece la enfermedad al cabo del tiempo, algo que combinando los datos de los ensayos ocurre en más de la mitad de los pacientes tratados.

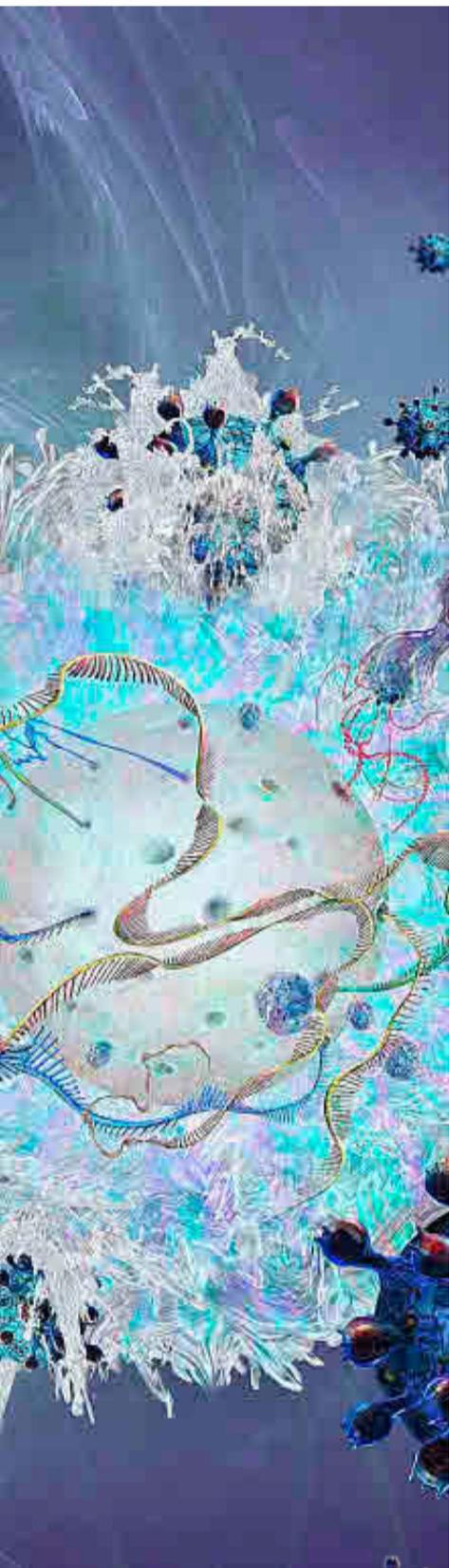
“Creo que las tres principales lecciones aprendidas en estos años de tratamiento nos enseñan que la mayoría de recaídas ocurren precozmente (al cabo de los 12 a 24 meses se producen menos); la expresión transgénica de CAR19 no es necesaria para mantener una respuesta duradera (CAR-T detectables), y la pérdida de CD19 ocurre en más del 30% de pacientes en recaída o refractarios”.

En la recaída tras una terapia con CAR no existe aún estándar de tratamiento, por lo que “es necesario contar con estudios bien diseñados” que identifiquen las opciones más adecuadas para estos pacientes. Las posibilidades son diversas, se-



gún ha revisado Byrne, e incluyen una reinfusión de CAR-T, inhibidores de PD-1, quimioterapia, anticuerpos monoclonales antiCD19, anticuerpos biespecíficos (CD20), CAR-T dirigidos a doble antígeno (CD20, CD19) y dirigidos a CD22.

Entre todas, el hematólogo estadounidense concluye valorar polatuzumab vedotina con bendamustina y rituximab (polaBR); lenalidomide + tafasitamab o loncastuximab tesirine, por su buena tolerabilidad. Considera que en un futuro los anticuerpos biespecíficos pueden ser una opción establecida, y no descarta el trasplante alogénico si el estado funcional lo permite.



UN ENSAYO 'PRESIDENCIAL'

LA TERAPIA CAR TAMBIÉN SE HA REFLEJADO en el Simposio Presidencial del congreso. Este año, el premio Van Bekkum de la sociedad científica al mejor *abstract* médico ha recaído en el trabajo de Jeremy Abramson, quien ha dirigido el estudio *Transform* sobre el uso de lisocabtagne maraleucel (liso-cel) como tratamiento de segunda línea para pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG). Abramson di-

rige el Programa de Linfoma en el Centro del Cáncer del Hospital General de Massachusetts, en Boston.

El especialista ha recordado en su presentación del estudio que el LBDCG es el tipo de linfoma más frecuente y que un tercio de pacientes sufrirán una recaída de esta enfermedad.

"El tratamiento estándar de segunda línea con una quimioterapia basada en platino seguida de altas dosis de quimioterapia y un trasplante autólogo curaba alrededor de la mitad de los pacientes en la era de pre-rituximab, pero los estudios actuales indican que esta estrategia cura ahora a un 20% de los pacientes. Además, los pacientes con enfermedad primariamente refractaria o que sufren recaída en un año tienen un pronóstico especialmente pobre con el tratamiento estándar".

El estudio randomizado internacional en fase III *Transform* ha comparado la eficacia de la terapia con células CAR-T CD19 frente al tratamiento convencional en segunda línea en pacientes con LBDCG primariamente refractarios o en recaída precoz.

Los pacientes incluidos debían ser "elegibles para trasplante y tener enfermedad primariamente refractaria o estar en recaída durante el año desde el tratamiento inicial. Reclutamos a 184 pacientes randomizados bien para recibir liso-cel o el tratamiento estándar".

Los datos provisionales del estudio "demuestran claramente una eficacia superior de liso-cel sobre el tratamiento estándar. Alcanzamos el objetivo primario de superioridad en la supervivencia libre de eventos con un cociente de riesgo estratificado de 0,349", ha concretado.

Además, liso-cel mejoró las tasas de respuesta completa y global, la supervivencia libre de progresión y mostró una tendencia favorable en la supervivencia global. "También se toleró bien con muy bajas tasas de síndrome de liberación de citocinas grave y de neurotoxicidades, y se asoció a una calidad de vida favorable, medida por los pacientes", enumera el médico para quien estos datos "cambiarán la práctica, demostrando que liso-cel debería ser preferente al tratamiento convencional en segunda línea" en el citado grupo de pacientes.

GO CART, POR UNA TERAPIA ARMONIZADA EN EUROPA

HACE DOS AÑOS, LA EBMT, JUNTO A LA Asociación Europea de Hematología (EHA), fundó la coalición GoCART, una plataforma para compartir las mejores prácticas y desarrollar soluciones centradas en mejorar la vida de los pacientes que reciben la inmunoterapia celular.

En la coalición participan los diferentes actores implicados en este tipo de terapias avanzadas, desde los profesionales de la salud a los pacientes y sus familias, pasando por compañías farmacéuticas y reguladores, por citar algunos.

Una de las sesiones del congreso dedicada a la coalición ha repasado la labor de uno de los proyectos principales que tiene entre manos GoCART: la armonización de la recogida de datos de los pacientes tratados. Christian Chabannon, jefe del Departamento de Terapia Celular en el Instituto Institut Paoli-Calmettes, en Marsella, ha detallado la puesta a punto, ya en la última fase de revisión, de un formulario actualizado de recopilación de datos de terapias celulares. Para ello se ha requerido una revisión del documento por parte de múltiples partes interesadas.

El principal desafío, según ha destacado este especialista, ha sido equilibrar los requisitos de las autoridades reguladoras y las compañías farmacéuticas y la viabilidad de recopilar estos datos del mundo real por parte de los centros. Finalmente, Chabannon ha recordado que el registro de la EBMT es el único a nivel continental sobre CAR-T de Europa.

CITOPENIA DESPUÉS DE RECIBIR CAR-T

LA CITOPENIA PERSISTENTE ES UNA complicación observada con frecuencia en el tratamiento con CAR-T CD19. La neutropenia prolongada se produce en un 60% de los pacientes, lo que puede elevar el riesgo de infección. En un estudio presentado en el congreso por Nico Gagelmann, de la Universidad de Hamburgo-Eppendorf, se ha analizado si el refuerzo con células madre hematopoyéti-

cas después de la terapia CAR-T puede mejorar la citopenia persistente.

Gagelmann ha expuesto los primeros resultados de 15 pacientes tratados con una terapia CAR-T CD19 y que al cabo de un mes y medio recibieron un refuerzo de células madre por la citopenia. "Se trata del primer estudio de cohorte multicéntrico sobre el refuerzo con células madre para la citopenia persistente después de la terapia CAR-T", y en él se muestra que este tipo de refuerzo es seguro, además de obtener "una resolución rápida de la citopenia", lo que proporciona evidencia de que esta después de la terapia CAR-T "se debe a la disfunción de las células madre o progenitoras hematopoyéticas más que a factores inmunológicos o microambientales".

LO QUE MUESTRA EL SÉPTIMO DÍA

RON RAM, DIRECTOR DE LA UNIDAD DE Trasplante del Centro Médico Sourasky, de Tel Aviv, en Israel, ha presentado uno de los trabajos premiados en el congreso, donde se analiza la asociación entre los niveles sanguíneos de CAR-T del día +7 y los resultados de la infusión de CAR-T. El estudio se llevó a cabo con pacientes que habían recibido bien tisagenlecleucel o axictagene ciloleucel en LBDCG refractario o en recaída. "La expansión de CAR-T en la sangre alcanza su punto máximo en ambos productos aproximadamente el día 7 después de la infusión, sin embargo, es controvertido si la concentración máxima está asociada con la respuesta a CAR-T", explica el investigador. Su análisis permite concluir que en estos pacientes "en el momento del agotamiento de los linfocitos, las concentraciones sanguíneas de CAR-T en el día +7 predicen los resultados a corto y largo plazo después de la terapia con CAR-T". El estudio aporta así una herramienta para la intervención temprana en pacientes que reciben CAR-T con alto riesgo de progresión de la enfermedad.

CAR-T ALOGÉNICA EN LLA

LA INMUNOTERAPIA CON CÉLULAS CAR-T CD19 ha demostrado ser efi-

caz en el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda precursora de células B (BCP-ALL) recidivante o refractaria. Sin embargo, algunos pacientes no llegan a este tratamiento porque la recaída tras un trasplante alogénico o la presencia de una grave linfopenia impiden que puedan recurrirse a una terapia autóloga.

La propuesta expuesta en el congreso por Francesca del Bufalo, del Hospital Pediátrico Bambino Gesù, en Roma, es utilizar linfocitos T de donantes transducidos con un CAR CD19 de segunda generación (4.1BB). La hematóloga ha descrito esta experiencia, entre enero y diciembre de 2021, en cuatro niños y jóvenes (6, 11, 17 y 20 años). Ninguno presentó enfermedad de injerto contra receptor después de la infusión de células T, incluido un paciente que recibió la infusión de células de donante haploidéntico, y todos alcanzaron la remisión completa de la enfermedad. "Nuestros datos, aunque preliminares, sugieren que las células T con CAR anti-CD19 alogénicas pueden tratar eficazmente la BCP-ALL altamente refractaria que recae después del aloHSCT sin mostrar una mayor toxicidad en comparación con las células T con CAR autólogas".

LA EDAD NO ES UNA BARRERA

LA TERAPIA EN SEGUNDA LÍNEA CON axicabtagene ciloleucel (axicel) ha demostrado ser superior al tratamiento convencional y además de forma consistente en edades avanzadas. Así lo ha demostrado un estudio, presentado en el congreso por Tom van Meerten, hematólogo de la Universidad de Groningen, centrado en pacientes con 65 años o más. El análisis de este subgrupo del estudio controlado aleatorizado en fase III *ZUMA-7* demostró un aumento de más de ocho veces en la mediana de supervivencia libre de progresión en comparación con el tratamiento convencional. Además, "el perfil de seguridad de axicel fue similar al de estudios anteriores y la experiencia del mundo real, independientemente de la edad. Estos datos sugieren que axicel es una terapia de segunda línea eficaz y manejable para pacientes de edad avanzada con LBDCG en recaída o refractario".

Uno de los entrenadores de fútbol españoles más carismáticos cuenta cómo el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica le cambió la vida hace tres años. Pese a ello, hoy, gracias a los profesionales y a la investigación, para la que reclama más apoyos y financiación, mantiene su actividad normal -intensa, por su profesión- con una buena calidad de vida. Siempre dispuesto a trasladar su experiencia para dar testimonio de que se puede vivir con LLC con esa normalidad explica que a él también le ayudaron al principio testimonios como el suyo de personas de su entorno y anónimas, y conversaciones tranquilizadoras con todos los médicos con los que ha abordado su enfermedad.



JOAQUÍN CAPARRÓS
ENTRENADOR DE LA
SELECCIÓN DE FÚTBOL
DE ARMENIA

UN ANTES Y UN DESPUES DEL DIAGNÓSTICO

HACE TRES AÑOS, CUANDO ERA ENTRENADOR DEL SEVILLA FC, EN UNA analítica rutinaria de las que cada 15 días se hacían a toda la plantilla -jugadores y cuerpo técnico- dio la cara una leucemia linfocítica crónica. Desde aquel momento, todo ha cambiado mucho en mi vida; hay un antes y un después del diagnóstico. Recibirlo supuso un golpe muy duro, pero, gracias en parte a que soy una persona optimista y a la información en profundidad que me trasladaron médicos dentro y fuera del club, mi percepción de la enfermedad fue cambiando.

Yo tenía que seguir entrenando y trabajando igual, precisamente porque en mi profesión, y en particular en ese momento -en plena competición clasificatoria europea- eres foco de atención. Así que, primero, fui asimilándolo e informándome, poco a poco, hasta estar preparado para después comunicarlo a mi familia, a mi mujer y a mis hijos.

Pero en esta profesión es difícil mantener un secreto y, de manera un tanto improvisada, tras un partido en Valladolid lo tuve que anunciar en una rueda de prensa que tuvo gran repercusión nacional.

Pese al golpe inicial que supone recibir el diagnóstico -te dicen leucemia y, aunque ignoras exactamente lo que es, se te viene a la memoria gente que conoces y de la que has oído hablar que ha fallecido de leucemia-, desde la primera conversación que tuve con los médicos del club hasta todas las posteriores con otros médicos y gente conocida, precisamente por ese optimismo que tengo por naturaleza, empiezo a asumir que se trata de una enfermedad crónica que requiere un control exhaustivo.

Hoy, gracias a mi médico, el Dr. Sánchez Rey, y a un seguimiento riguroso con controles cada dos o tres meses -para los que vuelvo a Sevilla- me encuentro muy bien y puedo desempeñar con normalidad mi trabajo, que es bastante intenso con los entrenamientos, el día a día con los

futbolistas, las comparencias, las ruedas de prensa... Además, cada vez hay más información acerca de la patología, y todo el mundo ayuda. Hasta gente ajena al mundo del fútbol, anónima y desconocida para mí, desde el principio se me ha acercado en la calle o me ha escrito para trasladarme casos similares propios o de familiares, darme ánimos y apoyo... gestos muy motivantes y que refuerzan la confianza, como también lo hacen los profesionales: la confianza que a mí me transmite mi médico es enorme.

CAMBIO DE VIDA. Lo que está claro es que algo así te cambia la vida totalmente. Yo antes no me hacía analíticas, y ahora las hago de manera rutinaria.

También me ha cambiado en mi disposición para intentar transmitir, cuando hay ocasión de ello, esa confianza y fe en los tratamientos a otras personas que están en la misma situación. Ver que hay gente con tu enfermedad que puede hacer vida normal, continuar con su trabajo y disfrutar de calidad de vida ayuda mucho en esa confianza, y por eso siempre estoy dispuesto a dar mi testimonio cuando me lo piden; la última vez, hace poco, en un hospital aquí en Armenia con chicos con leucemia a los que les conté mi experiencia en un encuentro muy emotivo y bonito.

Necesitas leer, informarte y comprobar que, aunque tengas una enfermedad, puedes hacer tu vida gracias al avance de la ciencia y la investigación, en la que todo lo que se invierte es poco. Todos los gobiernos deberían apoyarla y financiarla más, porque tenemos un activo enorme: los profesionales de la medicina de los que podemos presumir porque son gente con una gran preparación y vocación.

Gracias a ellos y a la investigación, tenemos más calidad de vida, así que debemos pedir a los gobiernos que sigan invirtiendo en ella, y que lo hagan aún más.