

CON EL PATROCINIO DE

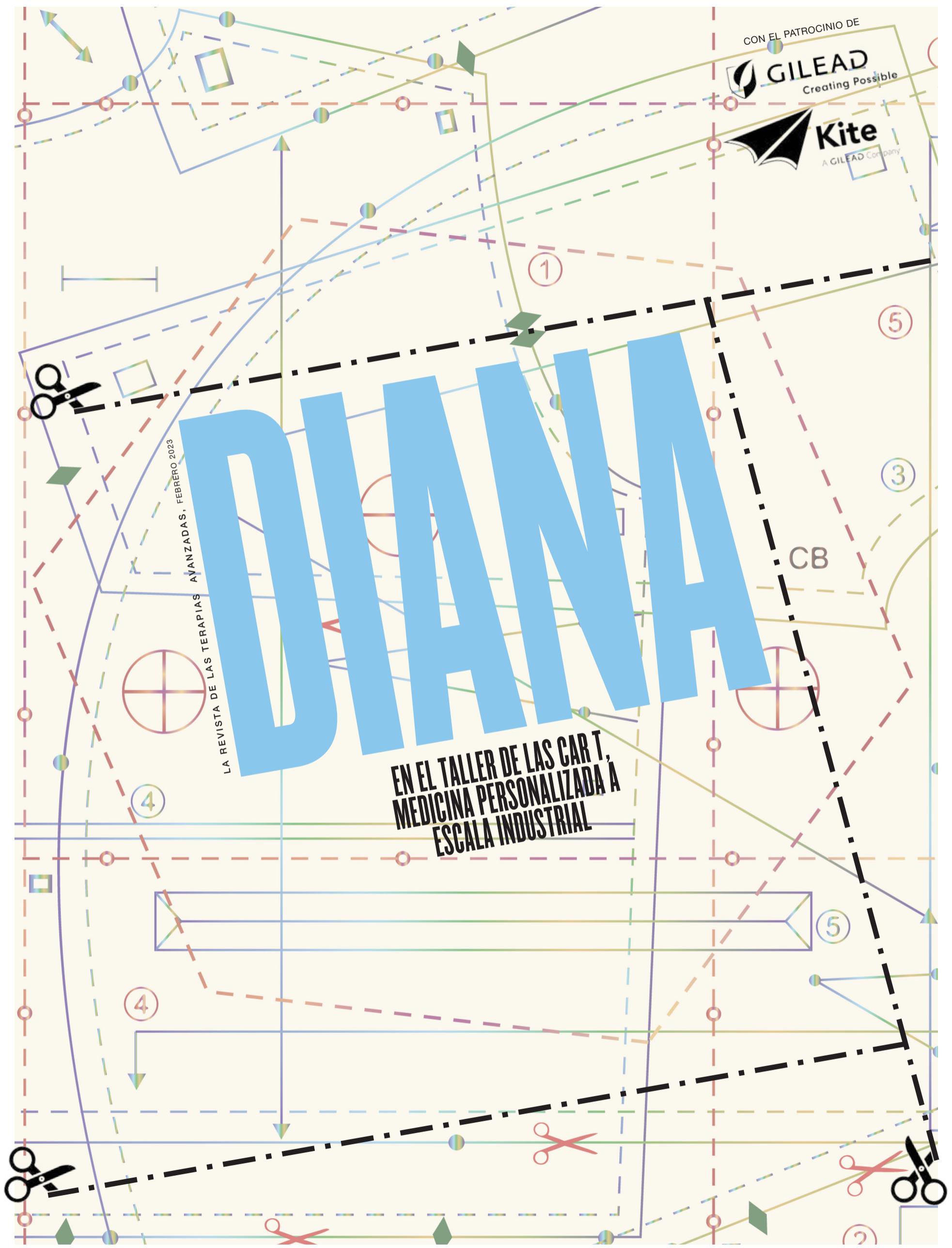


LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, FEBRERO 2023

DIANA

EN EL TALLER DE LAS CART, MEDICINA PERSONALIZADA A ESCALA INDUSTRIAL

CB







FÁRMACOS DE ALTA COSTURA

Una pequeña ciudad holandesa esconde el secreto de la fabricación de las células CAR-T, que sigue un 'patrón' muy diferente del empleado en la farma tradicional. Nos asomamos a la fábrica de terapias CAR-T de Kite en Hoofddorp. Allí más de 800 empleados de 50 países unen fuerzas y tejen a ritmo industrial la terapia celular. El proceso está tutelado casi en cada momento por exigentes controles de calidad que garantizan la seguridad, eficacia y trazabilidad del tratamiento. El resultado: un fármaco único para cada paciente

TEXTO SONIA MORENO. HOOFDDORP (PAÍSES BAJOS)
FOTOS KITE

LA PRODUCCIÓN DE LA TERAPIA celular CAR-T no tiene nada que ver con la fabricación tradicional de fármacos. Como en los vestidos de alta costura, el tratamiento celular se cose a la medida de cada paciente, de forma manual en gran parte del proceso y con un alto grado de precisión y atención al detalle. El reto es que ese tipo de producción tan innovadora mantenga la calidad y seguridad que exige un exponente de la medicina personalizada

da y que, además, pueda hacerse a escala industrial para llegar a todos los enfermos que lo necesitan.

En la pequeña localidad de Hoofddorp, en Países Bajos, se encuentra uno de los talleres donde profesionales altamentes especializados fabrican las células CAR-T de Kite. La compañía, fundada en 2009 en Santa Mónica (California, Estados Unidos) y que desde 2017 forma parte de la biofarmacéutica Gilead Sciences, tiene aquí la tercera de sus plantas dedicadas al desarrollo de la inmunoterapia celular, la primera en suelo europeo.

Con motivo del 5º Congreso Europeo sobre CAR-T, organizado recientemente por la Asociación Europea de Hematología (EHA) y la Sociedad Europea de Trasplante Hematológico y Terapia Celular (EBMT), en Rotterdam, Kite ha abierto las puertas de su planta a un grupo de periodistas de varios medios europeos.

En cuanto se atraviesan las paredes de cristal de este moderno edificio de 19.000 m² se percibe que nada se ha dejado a la improvisación. No iba a ser menos el emplazamiento de las instalaciones. La planta, que ha contado con una inversión de 135 millones de euros, se encuentra a diez minutos andando del aeropuerto de Ámsterdam Schiphol, en un enclave que conecta por carretera con toda Europa. No en vano los fármacos vivos que se fabrican aquí deben llegar en un tiempo mínimo a pacientes que ahora pueden estar en Marsella, Florencia, Sevilla o Atenas. Y, lo más importante, durante toda la ruta, desde que los linfocitos



T del paciente parten del hospital hacia la fábrica y también durante su viaje al centro donde la espera el paciente, ha de saberse siempre dónde se encuentran.

Harry Smith, director asociado de Global Medical Affairs de Kite, enumera las enfermedades en las que se emplean las dos células CAR-T que se fabrican aquí, axicabtagén ciloleucel (*Yescarta*) y brexucabtagén autoleucel (*Tecartus*). Kite, de hecho, ha sido la primera compañía que ha logrado tener dos CAR-T aprobadas por la agencia del medicamento FDA. "Los dos productos se indican en linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), linfoma del manto y folicular, y en leucemia linfocítica aguda". Explica que todas ellas son enfermedades hematológicas malignas que afectan a los linfocitos B, en cuya superficie se expresa el marcador CD19 y diana de estas células CAR-T.

UN TRATAMIENTO NECESARIO. En el LBDCG, recuerda que el 80% de los pacientes candidatos a trasplante no alcanzan remisión completa a largo plazo, por lo que las terapias con CAR-T constituyen una opción totalmente necesaria en esos enfermos. Las cinco indicaciones tienen ya la aprobación de las agencias reguladoras estadounidense y europea.

El ritmo es constante en esta planta donde se producen 4.000 dosis anuales de las más de 12.800 que fabrica Kite en sus tres centros. El personal asume la recepción de la sangre del paciente; comprueba y registra que el material celular cumple con las especificaciones necesarias; efectúa la modificación genética al transducir mediante un vector retroviral el receptor de antígeno quimérico (CAR, en sus siglas en inglés). Así se consigue que unas simples células inmunitarias se conviertan en una potente arma dirigida hacia el cáncer sanguíneo.

Después, ese *grupito* de células modificadas se expande en incubadoras durante unos días gracias al efecto de ciertas proteínas y factores de crecimiento. De esta forma, se llega a los millones de células que conformarán una dosis única para cada paciente, con la que se intenta recuperar la capacidad defensiva del organismo ante el cáncer. Una vez obtenida la dosis de CAR-T, se envasa y *ultracongela* en nitrógeno líquido para iniciar rápidamente el proceso logístico que devuelve el producto hasta el hospital donde le espera el paciente. Ese viaje *de vena a vena* de las células, se realiza con la organización de Kite en el plazo de 16 días, en Estados Unidos, y de 19, en Europa, expone Smith. Recientemente, un estudio pre-

MÁS DE 800 EMPLEADOS DE 50 NACIONALIDADES TRABAJAN EN LA FABRICA DE HOOFDDORP, QUE PRODUCE EN SUS 19.000 M² 4.000 CAR-T ANUALES

UN PROGRAMA ESPECÍFICO FACILITA EL SEGUIMIENTO DE LAS CÉLULAS EN CADA MOMENTO TANTO A LA PLANTA COMO AL EQUIPO MÉDICO

sentado en la reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) desveló que la reducción del tiempo de la aféresis a la infusión tenía un impacto claro en los resultados del tratamiento. "Es una línea de investigación en la que estamos profundizando, y esperamos tener datos más concretos pronto", asegura.

Por los pasillos, más que limpios, asépticos, del edificio dejamos de ver ropa de calle y maquillaje. En su lugar, los trabajadores llevan batas blancas, o si se mueven por las salas blancas, donde tiene lugar la manipulación de las células, deben desnudarse y ponerse pijamas de quirófano, mascarillas, gorros, calzas y guantes.

En el ala izquierda de la planta, un gran almacén que recuerda mucho a los de Ikea

guarda todo el material necesario en el proceso, desde los guantes y equipos de protección individual (EPI) a los recipientes desechables donde se guardan las células en las diferentes fases de tratamiento. Cada envase o *cartucho* que alberga las células está marcado con los datos del paciente.

TRAZABILIDAD AL MILÍMETRO. La terapia se traslada a más de 210 puntos diferentes fuera de Estados Unidos (más de 120 dentro del país), y en todo momento debe estar asegurada la cadena de custodia, sea el transporte por aire o por tierra. Para ello, cuentan con el sistema de seguimiento *Kite Connect*, un programa que permite saber, tanto al equipo médico que trata al paciente como a la planta donde se desarrolla el fármaco, dónde se encuentran las células. Los recorridos realizados por carretera cuentan con un servicio de mensajería exclusivo; lo habitual es que viajen a la vez dos transportes, así están preparados ante cualquier imprevisto.

Y si la trazabilidad se sigue al milímetro, la descontaminación de potenciales agentes que puedan afectar al proceso también se extreman. El almacén se limpia con frecuencia, y durante la visita nos cruzamos más de una vez con personal de limpieza en plena ac-

ción. La zona donde se reciben las células del paciente desde cualquier rincón de Europa recuerda a una sala de mensajería, con las estanterías preparadas para recibir los paquetes; eso sí, está como una patena. Las bolsas de sangre que llegan se desinfectan a mano, en profundidad, en un área específica, antes de llevarlas al área derecha de la planta, una *burbuja* aséptica que atisbamos a través de cristales.

A lo largo de un pasillo se suceden a ambos lados varias salas blancas, el lugar donde se hace la *magia*. La planta cuenta con seis salas funcionando, cada una de ellas con varios puestos de trabajo, donde los técnicos manipulan las células de un paciente cada vez. Pronto se sumarán nuevas salas blancas, cuya construcción se está llevando a cabo en un gran espacio de techos altos, que reúnen lo necesario para asegurar el flujo de ventilación adecuado. Es una condición imprescindible que en estas salas se tenga una atmósfera totalmente limpia y libre de potenciales partículas contaminantes.

Una cuarta parte de las 800 personas de más de 50 nacionalidades que trabajan en la fábrica se dedica expresamente al control de calidad. Su responsable es Marc Kamp. Como director de Quality Engineering and Program Lead GxP



Quality Cell Therapy de Kite, se encarga de que a lo largo de toda la cadena de producción y de suministro se cumplan las normas de calidad GxP en la terapia celular (G y P son las siglas de *buenas prácticas*, mientras que la x atañe a investigación, fabricación o suministro, o cualquiera de los diferentes ámbitos en el proceso de desarrollo y distribución del tratamiento).

UN ARCHIVO POR PACIENTE. “Hemos documentado todas las especificaciones del proceso de la A a la Z”, explica Kamp a DIANA sobre un procedimiento que han diseñado desde cero. “En la farma tradicional se prepara un informe para un lote que puede abarcar, por ejemplo, dos millones de pastillas. Con las CAR-T elaboramos un informe para el oncólogo de cada paciente al que va dirigida la terapia que puede extenderse a lo largo de 400 páginas. Por eso necesitamos a tantas personas en el departamento de calidad, porque hay que comprobarlo todo dos veces, y después, volver a comprobarlo”, enfatiza. “No puede haber margen de error: cualquier mínima confusión puede ser letal”, comenta sobre este engranaje que no para de moverse, por riguroso orden de entrada en la fábrica: “Lote que nos llega de un paciente, lote que se prepara.

Todos son tratados por igual, porque sabemos que todos los pacientes se encuentran muy enfermos; no es nuestra misión determinar quién va primero. Ni tampoco querría estar en esa tesitura”.

De la eficacia del departamento hablan los números: el 96% de las terapias se fabrican con éxito, “una cifra que hemos mantenido constante desde el inicio”, afirma Kamp, quien recuerda, además, que ese inicio se desarrolló en plena pandemia de covid. “Fue un gran reto desde muchos puntos de vista. Entonces ya estábamos activos y teníamos en marcha la cadena de suministro con las plantas de Estados Unidos, que se vio obstaculizada por la pandemia, pero conseguimos mantenerla con el esfuerzo y la implicación de todo el equipo”, enfatiza con orgullo.

“Al mismo tiempo, estábamos construyendo estas instalaciones y queríamos que estuvieran abiertas para nuestros pacientes sin retrasar los plazos”. Echando un poco de imaginación a esas ganas -poniendo en práctica inspecciones virtuales, colocando cámaras estratégicas, “como si estuviéramos planificando un rodaje”, relata- consiguieron los permisos de las autoridades holandesas a tiempo y, finalmente, “nos las arreglamos para tener la fábrica activa a tiempo”. Desde entonces, asegura, “no hemos parado”.

Los controles de calidad se despliegan a lo largo de la cadena de custodia. Cuando se reciben las células *frescas* del enfermo, se comprueba que reúnen los requisitos como materia prima. Hay que asegurarse de que todo el proceso está libre de contaminantes como virus o bacterias, y de que las células CAR-T obtenidas se dirigen con la potencia y la precisión deseadas contra el cáncer. También es importante que no queden células *residuales* en el producto final. El paso más delicado es, en opinión de Kamp, la transducción del CAR. “Hemos diseñado un proceso robusto, pero quizá esa parte sea la más delicada, pues depende de la naturaleza de las células del paciente”.

La transducción es la parte donde técnicos cualificados y bien entrenados *enhebran* el CAR en la célula. Es un proceso manual que exige gran precisión y garantías de seguridad. En una amplia sala, una veintena de técnicos recibe formación en las diferentes fases del proceso, desde la purificación o el conteo de las células a la expansión.

El trabajo en la sala blanca es físicamente muy demandante: los movimientos no pueden ser bruscos, hay que mantener máxima concentración y estar atento a todos los detalles; habitualmente, los técnicos no pasan más de cuatro horas traba-

jando en uno de esos puestos.

En el entrenamiento que se sigue con simuladores durante tres meses se enseña a trabajar con el equipo de protección y guantes. Suele formarse a jóvenes recién graduados en carreras científicas o a profesionales que vienen de la industria convencional y buscan trabajar en un ámbito de vanguardia, o a quienes les motiva saber que están ayudando a llevar un tratamiento oncológico tan necesario a más enfermos.

“Se sienten cerca del paciente. Pueden ver en qué país está o la edad que tiene. Saber que los pacientes para los que preparan las células son más jóvenes que ellos no les deja indiferentes. El trabajo que hacemos les implica, les hace sentirse más responsables”, destaca Kamp. “Creo

que en la compañía todo el mundo es consciente de lo que tiene entre manos. Esto no es un medicamento normal; fabricamos un tratamiento para una persona concreta. El paciente está siempre presente”.

MÁS CAR. Si bien siempre hay cabida para las mejoras, es difícil optimizar un proceso tan cuidado y robusto. Marc Kamp apunta que trabajan para mejorar la tasa de éxito -“nuestro objetivo es llegar al 100%”- y aumentar la productividad, de forma que más pacientes puedan acceder al tratamiento en menor tiempo. Confía en que en cuestión de meses, una vez obtenidas las autorizaciones necesarias, parte del proceso se realice de manera semi-automática, tal como se está desarrollando ahora en la planta más joven de la compañía, en Maryland.

En esa mirada al futuro, Clare Spooner, directora ejecutiva de Global Medical Affairs de Kite, destaca el desarrollo de CAR-T para otras indicaciones, como el mieloma múltiple, e incluso para tumores sólidos, como el cáncer hepático, y enfermedades no oncológicas. También alude al potencial de las CAR alogénicas a partir de *natural killer* (CAR-NK), que podrían transformar, de nuevo, una industria en constante innovación.

UNA CUARTA PARTE DEL PERSONAL TRABAJA EN EL CONTROL DE CALIDAD DE LAS DIFERENTES FASES; TODO SE COMPRUEBA Y DOCUMENTA

LA SENSACIÓN DE QUE SE TRABAJA PARA UN PACIENTE CONCRETO ES COMPARTIDA; HAY UN AMBIENTE DE RESPONSABILIDAD E IMPLICACIÓN

LAS CAR-T SE CITAN EN EUROPA

EUROPA TOMA EL PULSO A LAS CÉLULAS CAR-T EN UN CONGRESO MONOGRÁFICO Y ECLÉCTICO QUE ABORDA LA TERAPIA DESDE DIFERENTES ÁMBITOS

TEXTO SONIA MORENO

ORGANIZADO AL ALIMÓN por la Asociación Europea de Hematología (EHA) y la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (EBMT), al Congreso Europeo sobre CAR-T han asistido más de mil profesionales, 800 de ellos de manera presencial en Rotterdam (Países Bajos). Durante tres días, médicos, enfermeras, científicos, técnicos, profesionales de la industria y pacientes han actualizado el conocimiento sobre la terapia avanzada desde diversos prismas. Es la quinta edición de este congreso monográfico, y ya se sabe que habrá una sexta en Valencia, en marzo de 2024, como confirma a este medio la presidenta de la EBMT, Anna Sureda.

Algunas mesas del congreso ilustran su carácter ecléctico. Por un lado, una sobre las dificultades de accesibilidad de las CAR-T en el mundo, con ponentes de Canadá, Brasil, Europa del Este, Sudáfrica e India. La hematóloga ha resaltado los esfuerzos a nivel nacional en el de-

sarrollo de estas redes de terapias avanzadas y, en concreto, la exposición de José María Morelada, responsable de la red de terapias avanzadas en España, sobre un “modelo de funcionamiento en el que se fijan muchos países europeos”, pues gracias al trabajo de muchos años está hoy “muy consolidado”.

Además, se contó con la visión de pacientes y sus familiares; en concreto, habló de su experiencia Tom Whitehead, el padre de la primera niña que recibió las CAR-T, para tratar una leucemia aguda linfoblástica refractaria. Emily sigue en remisión completa más de diez años tras la infusión de las células.

Las sesiones de carácter clínico comenzaron con las indicaciones más consolidadas sobre las que se tiene más información. Anna Sureda repasó el conocimiento en linfoma B de célula grande (LBDCG), haciendo hincapié en los últimos estudios presentados en la reunión de la Sociedad Americana de Hematología, y en concreto, sobre “los potenciales factores pronósticos a tener en cuenta para entender mejor por qué varían los resultados de eficacia y toxicidad en determinados pacientes, así como sobre la posibilidad de utilizar las CAR-T en segunda línea en poblaciones de pacientes mayores, entre otras específicas, ya sean candidatos a trasplante o no candidatos a trasplante, y donde se están obteniendo resultados muy interesantes”.

La hematóloga Miriam Sánchez Escamilla, del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander, destaca a DIANA algunos de los estudios mencionados más relevantes

desde el punto de vista de la clínica, como precisamente los ensayos *Zuma-7* y *Transform*, que han permitido a los medicamentos CAR-T axicabtagén ciloleucel (axi-cel) y lisocabtagén marelucel (liso-cel), respectivamente, recibir la aprobación como tratamiento tras primera recaída o refractariedad en LBDCG por parte de la agencia reguladora estadounidense FDA y la europea EMA.

INDICACIONES EN EXPECTATIVA.

“No obstante, es una indicación que todavía no podemos utilizar, pues aquí estamos pendientes de la aprobación de la Agencia Española del Medicamento (Aemps)”, ha matizado. En igual situación se encuentra la terapia CAR-T brexucabtagén autoleucel (brexu-cel, *Tecartus*) para linfoma del manto, cuyos datos en el ensayo *Zuma-2* indican que más de la mitad de los pacientes mantienen la respuesta continua a los tres años de seguimiento.

La especialista también alude al empleo de brexu-cel como tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en recaída o refractaria (LLA-B) de pacientes adultos (mayores de 26 años). En la reunión se presentaron datos actualizados del ensayo *Zuma 3*, un estudio en fase II que ha mostrado en un seguimiento de tres años respuesta duradera y una tasa de supervivencia global a los 36 meses del 47,1%. Miriam Sánchez ha recordado la necesidad que se plantea en estos pacientes, quienes no cuentan con muchas opciones terapéuticas.

Teresa de Soto, hematóloga

del Hospital Universitario La Paz, en Madrid, añade respecto al LBDCG que se conocieron los datos más actualizados del ensayo pivotal que dio la aprobación a axi-cel y que “a cinco años obtiene en estos pacientes en recaída o en recidiva una tasa de respuesta del 43%”.

En mieloma múltiple (MM), las hematólogas han resaltado la presentación del estudio *KarMMA-3*, coincidiendo con su publicación en *The New England Journal of Medicine*, y con Paula Rodríguez Otero, del *Cancer Center* Clínica Universidad de Navarra, como primera firmante. El estudio multicéntrico internacional en fase III muestra que idecabtagén vicleucel (ide-cel), CAR-T dirigida a BCMA, prolonga de forma significativa la supervivencia libre de progresión en comparación con las terapias estándar en pacientes con MM en recaída y refractario que habían recibido entre dos y cuatro líneas de tratamiento previo.

También en esa enfermedad hematológica, Teresa de Soto resalta el ensayo presentado por Carlos Fernández de Larrea, hematólogo del Hospital Clínic de Barcelona, donde se ha mostrado la eficacia de su CAR-T ARI-0002h, con el que además se trató al primer paciente con MM y amiloidosis.

La consolidación de la inmunoterapia celular en estas patologías no se ha reproducido de momento en la leucemia aguda mieloblástica, donde Teresa de Soto recuerda que se está investigando en diferentes moléculas posibles hacia las que dirigir las células CAR-T.

Además, continúa de forma intensa la exploración de la estrategia con CAR-T en tumores sólidos, como el glioblastoma, o ciertos tipos de cáncer de mama, donde la investigadora Sònia Guedan centra algunas líneas de trabajo de su grupo en el Idibaps de Barcelona, y que se han compartido en la reunión.

Entre otros temas diversos del encuentro, la presidenta de la EBMT trae a colación la presentación de Marco Ruella, de la Universidad de Pensilvania, sobre los mecanismos de escape de las células cancerosas o de fracaso de las CAR-T que ayudan a entender por qué la terapia no acaba de funcionar “en más del 50% de los pacientes, aun en las mejores condiciones”. En ese sentido, Anna Sureda abunda en potenciales opciones de rescate. “Empezamos a tener datos sobre estrategias con mecanismos de acción novedosos que pueden ser más eficaces que la quimioterapia convencional”.

Microbioma y toxicidad hematológica

El potencial impacto del microbioma en los resultados tanto de toxicidad como de eficacia de las CAR-T gana cada vez más evidencia científica. La lección magistral sobre esa influencia, no siempre ponderada en la clínica, estuvo a cargo del experto en el tema Marcel Van den Brink, del Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering, de Nueva York, cuyo laboratorio ha dedicado años al estudio de esa relación.

Además, algunos de los estudios presentados en el congreso han aportado más datos sobre dicha influencia, sin ir muy lejos el expuesto en comunicación oral por Mireia Uribe-Herranz, del Hospital Clínic, de Barcelona, que ha analizado el impacto potencial del microbioma en los pacientes con mieloma múltiple tratados con las células CAR-T ARI-0002h. La hematóloga Teresa de Soto apunta que “el uso de antibióticos puede desequilibrar la población microbiana intestinal, lo que, a su vez, parece repercutir en el incremento de la toxicidad, en el riesgo de enfermedad de injerto contra receptor, en caso de trasplante, o en una menor eficacia con las CAR-T”.

Otro aspecto que a veces se obvia al hablar de esta terapia avanzada es la toxicidad hematológica y su impacto tras la infusión de CAR-T. Como considera la presidenta de la EBMT, Anna Sureda, “a menudo nos centramos en el síndrome de liberación de citocinas y en la toxicidad neurológica, ambos importantes, evidentemente, pero no podemos olvidar el impacto de las citopenias prolongadas en la evolución a largo plazo de los pacientes”. Por ello, diversas guías de sociedades científicas nacionales e internacionales plantean una profilaxis detallada para evitar problemas infecciosos. Asimismo, la hematóloga Miriam Sánchez se ha referido, dentro del seguimiento a largo plazo de estos pacientes, a los potenciales problemas psiquiátricos (depresión, ansiedad o deterioro cognitivo) que también deben vigilarse.



Hospital Virgen de la Arrixaca

PARTE DEL EQUIPO DE TERAPIAS AVANZADAS

Las CAR-T han llegado a este hospital de cuarto nivel, con casi mil camas, dotado de las últimas tecnologías para el trasplante de todo tipo de órganos y tejidos -es de referencia en trasplante en la región-. Todo ese despliegue, matiza José María Moraleda, "mejora la calidad de vida del paciente en un momento crítico".



Hospital Morales Meseguer

PARTE DEL EQUIPO DE LA TERAPIA CAR-T

"No descuidar la parte más humana de la medicina es fundamental para poder acompañar a estos pacientes en este camino lleno de miedos e incertidumbres", asegura Oriana López-Godino, quien comenta que los pacientes son los "que mejor saben lo que implica recibir este tratamiento fuera de tu hogar".

LAS CAR T NUEVO ORGULLO DE MURCIA



congratularnos de que existen dos centros de excelencia que cumplen con estos requisitos exigidos por el Ministerio, por tal motivo estamos orgullosos de poder ponerlos a disposición de los pacientes", afirma José María Moraleda, jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia. Unidad de TPH y Terapia Celular, del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Oriana Lopez Godino, del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Universitario Morales Meseguer, que dirige Marisa Lozano, apunta que "el hecho de que haya dos centros infusores siempre es algo positivo, pues amplía las posibilidades de poder atender a los pacientes de nuestra comunidad, y refleja la calidad de ambos hospitales para poder llevar a cabo esta terapia tan compleja. Además de la labor interna de los servicios implicados, debemos agradecer el apoyo del equipo directivo de nuestro hospital, así como a la Subdirección General de Farmacia e Investigación del Servicio Murciano de Salud y a la coordinación de Terapias Avanzadas en facilitar la consecución de este reconocimiento por parte del Ministerio".

BUENA SINTONÍA. La buena sintonía entre ambos servicios salta a la vista (y esto no es una frase hecha, basta mirar la foto conjunta que abre este reportaje). La capacidad de estos centros se refleja también fácilmente: Moraleda expone que "nuestro centro tiene experiencia de más de 15 años en trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) complejos con selección celular *in vitro*, tanto en niños como en adultos. Además, nuestra línea de investigación preferen-

te son las terapias avanzadas y también llevamos más de una década haciendo investigación básica y ensayos con terapia celular en enfermedades como la ELA, enfermedad injerto contra huésped, isquemia crítica de extremidades o la artrosis, entre otras. Con esa historia previa y un excelente equipo multidisciplinar con gran experiencia en TPH y terapias avanzadas, cumplíamos todos los requisitos que exigía el ministerio".

Si no lo alcanzaron en la primera convocatoria, comenta, fue "porque durante la pandemia y como consecuencia del traslado de nuestra Unidad de Trasplante del edificio del Hospital General al Hospital Materno-Infantil, el número de trasplantes descendió y esto fue el único motivo de la falta de aceptación inicial". Y recuerda que han sido uno de los primeros hospitales españoles en obtener la certificación del programa de gestión de la calidad europeo *Jacie* en su última versión, que incluía trasplante y terapias avanzadas.

En el Morales Meseguer, la primera paciente incluida en su programa CAR-T fue en el año 2016, dentro de "uno de los estudios *pivotal* que posteriormente favoreció una de las aprobaciones financiadas", recuerda López Godino. "En marzo de 2019 constituimos una unidad multidisciplinar específica para poder hacer un correcto abordaje de los enfermos". El centro cuenta con la acreditación *Jacie* desde hace 18 años, lo que "ha facilitado el proceso de designación ministerial, al igual que la experiencia de más de 30 años en trasplante alogénico y la participación en proyectos en terapias avanzadas".

En este hospital, la unidad multidisciplinar se ha adaptado

a las necesidades surgidas. "Por ejemplo, tras lo vivido con la pandemia covid hemos decidido incorporar a miembros del Servicio de Infecciosas". La hematóloga destaca la implicación de estos especialistas de diferentes áreas, sin olvidar al equipo de enfermería. También destaca que "el Centro Regional de Hemodonación, que forma parte de nuestra unidad, contaba con la infraestructura necesaria para la colecta, procesamiento y almacenamiento de estas células. No obstante, se ha habilitado un contenedor de nitrógeno líquido de *backup* para el almacenamiento de estos productos, y se ha implementado el circuito de traslado del material entre ambas instituciones para garantizar que se cumple con los requisitos establecidos".

En cuanto a las indicaciones más frecuentes de las CAR-T, Moraleda calibra que "estarán probablemente equilibradas entre los pacientes con linfomas de células B y aquellos con mieloma múltiple". Estima que "el incremento constante de las indicaciones y, sobre todo, que estas son cada vez en estadios más precoces de la enfermedad, aumentará mucho los pacientes que puedan beneficiarse de la terapia CAR-T". Adelantándonos a ello, "en agosto de 2022 pusimos en marcha una Unidad de TPH y Terapias Avanzadas ambulatoria, gracias a la enorme implicación de Andrés Sánchez Salinas y el equipo de enfermería, con el objetivo de que los pacientes reciban el tratamiento y los cuidados ambulatoriamente", y con la intención, si el programa piloto avanza, de incorporarlo a pacientes sometidos a terapias CAR-T "cuando la unidad tenga una dotación de personal estable".

El Virgen de la Arrixaca y el Morales Meseguer, cumplen los requisitos ministeriales para administrar las CAR-T. Más pacientes en España se beneficiarán de la terapia sin comprometer su calidad de vida

Desde escribir un artículo de opinión para el suplemento 'Diana' hasta la elaboración de trabajos universitarios, la herramienta 'ChatGPT' se está convirtiendo en un recurso popular en el entorno sanitario que el autor ha puesto a prueba para definir el impacto de la inteligencia artificial en la terapia CAR-T. La herramienta ha mostrado ser tan útil que ha resuelto ambos objetivos: redactar el artículo y definir la utilidad de la IA en CAR-T

PROFESOR FERMÍN SÁNCHEZ-GUIJO MARTÍN
DIRECTOR DEL ÁREA DE TERAPIA CELULAR, HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA, UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

INTELIGENCIA ARTIFICIAL, 'CHATGPT' Y TERAPIA CAR-T

DESDE SU LANZAMIENTO A FINALES DE NOVIEMBRE de 2022, la herramienta de inteligencia artificial (IA) *ChatGPT* desarrollada por OpenAI está incrementando su popularidad de forma exponencial, y ya van quedando pocos en nuestro entorno sanitario que no han probado la experiencia de interactuar con ella.

Hemos aprendido recientemente que habremos de cambiar de algún modo incluso nuestra forma de evaluar a los estudiantes en la Universidad o nuestro modo de redactar manuscritos, puesto que estas herramientas son capaces de redactar trabajos científicos o clínicos con alta precisión y rigor, y con la imposibilidad de ser etiquetados como plagio por herramientas clásicas como *Turnitin* (un servicio de prevención de plagio en internet creado por iParadigms y lanzado por primera vez en 1997) y similares, si bien ya se están desarrollando algunas plataformas específicas para identificar el texto generado por *ChatGPT*, como la app *GPTzero*, desarrollada para analizar si un texto se ha desarrollado por *ChatGPT*.

Mis amigos de DIARIO MÉDICO/CORREO FARMACÉUTICO me han contactado para preparar este artículo con cierta urgencia... He aceptado el reto porque quería co-

mentar con *ChatGPT* cuál podría ser el impacto de la IA en la terapia CAR-T. Y me indica lo siguiente (literal):

"He aquí algunos ejemplos de cómo puede utilizarse la IA en la terapia celular CAR-T:

A) Modelización predictiva: la IA puede utilizarse para desarrollar modelos predictivos que identifiquen los mejores constructos de células CAR-T para determinados tipos de cáncer. Mediante el análisis de grandes cantidades de datos genómicos y clínicos, los algoritmos de IA pueden identificar posibles dianas y diseñar células CAR-T con propiedades óptimas, como la especificidad de la diana y la persistencia celular.

B) Selección de pacientes: la IA puede ayudar a identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la terapia con células CAR-T mediante el análisis de datos genómicos y clínicos para predecir la respuesta al tratamiento. Al identificar a los pacientes con más probabilidades de responder al tratamiento, los algoritmos de IA pueden ayudar a mejorar la eficacia de la terapia con células CAR-T y reducir el riesgo de acontecimientos adversos.

C) Optimización de la fabricación: la IA puede utilizarse para optimizar el proceso de fabricación de las células CAR-T. Mediante el análisis de grandes cantidades

de datos de procesos de fabricación anteriores, los algoritmos de IA pueden identificar los factores que afectan a la calidad y el rendimiento de las células CAR-T y ofrecer recomendaciones para la optimización del proceso.

D) Predicción y seguimiento de resultados: la IA puede utilizarse para monitorizar a los pacientes durante y después de la terapia con células CAR-T para detectar acontecimientos adversos y predecir los resultados del tratamiento. Mediante el análisis de datos procedentes de múltiples fuentes, como imágenes y datos genómicos, los algoritmos de IA pueden proporcionar información en tiempo real a los médicos y ayudarles a ajustar los planes de tratamiento en consecuencia. En general, el uso de la IA en la terapia celular CAR-T tiene el potencial de mejorar la eficacia, la seguridad y la factibilidad de estas terapias, así como de aumentar el acceso de los pacientes al tratamiento."

He dicho.

