

CON EL PATROCINIO DE



SE CONSOLIDA  
LA 'VICTORIA  
TERAPEUTICA'  
DE LAS CAR-T

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, ENERO 2023

# DIANA

# NUEVOS ESTUDIOS AVALAN LOS BENEFICIOS DE LAS CAR-T EN MÁS ENFERMEDADES E INDICACIONES

La reunión de la Sociedad Americana de Hematología constata que la terapia CAR-T se consolida en más enfermedades (con mayor seguimiento en mieloma múltiple y linfoma del manto) y en indicaciones cada vez más precoces (segunda línea en linfoma B agresivo). También ha mostrado la intensa búsqueda de formas de producir con más rapidez y eficacia esta terapia avanzada. La cita por excelencia de la hematología también ha sido testigo de la calidad investigadora de los grupos españoles

POR SONIA MORENO



**U**NA DE LAS IDEAS QUE HAN inspirado la carrera de la que ha sido hasta el año pasado presidenta de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), Jane N. Winter, es que “hay que estar en la habitación donde suceden las cosas”, según contaba en una entrevista a la revista de la sociedad científica. Hoy, en el campo de las enfermedades hematológicas malignas, esa habitación es sin duda la de la terapia CAR-T. Y así se ha podido confirmar en la última reunión de la ASH, celebrada en Nueva Orleans.

Los estudios que se han presentado durante ese encuentro refrendan que, entre las terapias avanzadas, las células CAR-T consolidan su posición con más indicaciones y cada vez en líneas terapéuticas más adelantadas. Lo resume de esta manera José María Moraleda, coordinador de la Red de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud de Terapias Avanzadas (Ricors Terav) del Instituto de Salud Carlos III, y jefe del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Virgen Arrixaca, en Murcia.

La indicación más relevante de las presentadas en la reunión de la ASH es, para este especialista, “la consolidación de las CAR-T en segunda línea, en lugar del autotrasplante, en los pacientes con linfoma B difuso de célula grande”. En concreto, alude a los ensayos en fase III que ya se presentaron en la pasada reunión de la ASH y que han permitido al medicamento CAR-T axicabtagén ciloleucel (axi-cel) recibir la aprobación como tratamiento tras primera recaída o refractariedad en linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) por parte de la agencia reguladora estadounidense FDA y la europea EMA; el estudio pivotal con lisocabtagén marelucel (liso-cel), que se ha actualizado en esta reunión, también ha dado lugar a la aprobación de la FDA en la indicación.

El también portavoz de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) sobre terapia celular en una reciente reunión sobre las conclusiones del congreso destaca a DIANA que, en linfoma agresivo, “los resultados que vemos con mayor seguimiento e incluso con datos de vida real nos confirman el perfil de seguridad y eficacia de las CAR-T”. Todo apunta, reflexiona, a que en un futuro “veremos que esta terapia se usa como primera línea en los LBDCG de alto riesgo”. La terapia CAR-T también se consolida en una tercera línea en el

mieloma múltiple en pacientes que ya han recibido un anticuerpo anti-CD38, un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador. “Y los resultados cada vez se muestran más robustos en linfoma del manto y folicular, como nuevas indicaciones”.

Además, asegura que por los estudios expuestos en el congreso, es de esperar que se beneficien más pacientes que en un principio se excluían, como aquellos con afectación en el sistema nervioso central o infiltración extramedular.

A ello, añade que se han conocido “datos muy prometedores en enfermedad de linfocito T”. La CAR-T dirigida a CD7 “necesita de una edición génica específica para evitar el *fratricidio*, puesto que el abordaje consiste en dirigir un linfocito T modificado frente a un linfocito T tumoral, con lo que en principio uno y otro pueden verse y atacarse; no obstante, con la modificación precisa ha sido posible, según lo visto en un ensayo en fase I/II en leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T)”.

En cambio, para José María Moraleda “los resultados en leucemia mieloide aguda (LMA) con la terapia CAR-T no son de momento tan brillantes como los que hemos visto en LLA-T con la terapia CAR-T antiCD7. En la LMA los datos con células CAR-T anti CD123 y otras aproximaciones no están obteniendo todavía los resultados que hemos visto en leucemias linfoides. No hemos dado con el secreto del antígeno y de la persistencia de los linfocitos CAR-T en la leucemia mieloide. Queda todavía camino por recorrer”.

## Consolidación en el algoritmo terapéutico: desplazan al trasplante alogénico

La consolidación de las indicaciones de la terapia CAR-T queda también refrendada por un estudio con sello español, expuesto en comunicación oral. El trabajo, que utiliza la base de datos nacional de terapia CAR-T del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) conjuntamente con el Grupo Es-

pañol de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (Geltamo), integrado en la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

Mariana Bastos, coordinadora de Linfomas en la Unidad de Terapias Avanzadas del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Gregorio Marañón, en Madrid, comenta algunas de las conclusiones que se extraen del estudio, que coteja en linfoma B agresivo el tratamiento con CAR-T frente al trasplante alogénico.

“En este estudio retrospectivo, se han comparado las dos estrategias terapéuticas en linfoma agresivo, mostrando mayor toxicidad con el alotrasplante que con la CAR-T. Hay que tener en cuenta que el trasplante alogénico se limita a un grupo muy específico de pacientes que deben tener muy controlada la enfermedad, en su mínima expresión, para que el tratamiento sea efectivo”.

El hematólogo del Instituto Catalán de Oncología (ICO) en L’Hospitalet (Barcelona) Alberto Musseti presentó los datos, que refrendan que la terapia CAR-T se haya adelantado al trasplante, “pues se puede administrar a un mayor número de pacientes y claramente con menor toxicidad”, concluye Mariana Bastos.

## De qué estamos hablando cuando hablamos de pacientes CAR-T

Siguiendo con la base de datos del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) conjuntamente con Geltamo, bajo la coordinación de Mariana Bastos se han analizado los pacientes que habían sido refractarios a los tratamientos anteriores a la terapia CAR-T frente a los que recayeron, dos tipos de paciente que se integran en diferente proporción en los estudios clínicos.

Los resultados, que se expusieron también en una comunicación oral durante la reunión americana, revelan que “la terapia CAR-T es más efectiva en los recaídos. Es un dato importante a la hora de comparar estudios: tenemos que saber si estamos hablando de pacientes recaídos o refractarios”, apunta la hematóloga. “También comparamos las dos CAR-T disponibles en España en las dos poblaciones de pacientes, y constatamos

que axi-cel es más eficaz, consigue más respuesta en ambas poblaciones, y mejor supervivencia, aunque también produce más toxicidad (especialmente la neurológica)".

## Factores que influyen en el pronóstico: de la quimioterapia preaféresis a la carga tumoral

Cada vez se conoce más cuál es la mejor manera de administrar los tratamientos CAR-T; a ello contribuyen estudios como el presentado en comunicación oral por Gloria Iacoboni, hematóloga en la Unidad CAR-T del Hospital Vall d'Hebron, en Barcelona. Este trabajo, junto a otro también presentado en comunicación oral por la hematóloga, ha sido seleccionado en virtud de su relevancia por la sociedad científica norteamericana para el *Highlights of ASH*.

El estudio ha evaluado el impacto de recibir el quimioterápico bendamustina antes de la aféresis para fabricar linfocitos CAR-T. La bendamustina es un quimioterápico "bastante linfotóxico, por lo que se había planteado la hipótesis de que tendría un efecto negativo sobre la calidad de los linfocitos T con que se elabora el producto CAR-T", resume Gloria Iacoboni.

"El estudio concluye que sí tiene cierto impacto, aunque el tiempo desde la última dosis de bendamustina administrada hasta el momento de la aféresis también supone un papel importante. Comprobamos que este tipo de quimioterapia influye más si se ha administrado durante los nueve meses previos a la realización de la aféresis de la terapia celular".

El análisis retrospectivo mostró que la supervivencia era menor en aquellos enfermos con LBDCG que fueron tratados con bendamustina en ese periodo de tiempo, lo que sugiere un impacto del fármaco en el producto celular final. "La calidad del medicamento que se obtiene en este proceso depende mucho de la calidad que recogemos". Gloria Iacoboni matiza que "en otro trabajo centrado en linfoma del manto vieron ese impacto si se administraba la CAR-T durante los seis meses previos. Probablemente el margen de tiempo para que la bendamustina tenga un impacto negativo en los linfocitos se encuentre entre los seis y doce meses anteriores a la aféresis".

En el estudio no se indican diferencias importantes en la seguridad de las CAR-T entre pacientes que recibieron el quimioterápico y aquellos que no lo hicieron, algo que indica la posibilidad de que el efecto perjudicial del citotóxico en los linfocitos CAR-T fuese limitado.

Otro dato que a partir de esta reunión de ASH seguramente se tendrá en cuenta a la hora de planificar el tratamiento con CAR-T es el del volumen metabólico de la carga tumoral. Según explica Gloria Iacoboni, la carga tumoral "se puede medir de diferentes formas; probablemente, la más precisa sea mediante tomografía por emisión de positrones (PET)". Con esta prueba de imagen se puede obtener el volumen tumoral. En el estudio ZUMA-7 en segunda línea para LBDCG, y en el ensayo ELARA, en linfoma folicular, se ha evaluado el impacto que podía tener la carga tumoral medida por PET antes del tratamiento.

Como comenta la especialista "en aquellos que tenían más carga tumoral, las respuestas eran inferiores, algo que ya

El estudio *Alycante*, propuesto y diseñado de forma independiente por el grupo académico francés LYSA (acrónimo de Grupo de Investigación en Linfoma) y que ha contado además con el apoyo de la industria, se ha centrado en analizar qué papel puede tener la terapia con células CAR-T en pacientes con linfoma agresivo de célula B que recaen tras la primera línea de tratamiento, pero que por su situación no son candidatos a un autotrasplante. Hasta hace bien poco, el trasplante autólogo era el abordaje de referencia para estos enfermos, situación que ha cambiado desde que se demostró la superioridad de la inmunoterapia celular. Sin embargo, quedaban en el aire los enfermos que no eran candidatos a trasplante, en quienes no se había explorado la opción de las CAR-T en los estudios clínicos.

Los investigadores franceses -con Roch Houot (Hospital Universitario de Rennes) y François Lemonnier (Hospital Henri Mondor, Créteil), a la cabeza- han analizado esta cuestión en el estudio *Alycante*. El trabajo analiza la administración de axi-cel en segunda línea en pacientes no candidatos a trasplante autólogo. Gloria

## Segunda línea en los no candidatos a autotrasplante

Iacoboni, hematóloga en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, en Barcelona, destaca que se trata de una población de pacientes "cuyo manejo suele ser bastante heterogéneo", y que "habitualmente recibe esquemas de inmunoterapia con los que no se llega a una tasa del 30% remisión completa". En la última reunión de la ASH se han presentado datos del estudio en fase II, con un solo dato del estudio en fase II, con una sola rama. Esos resultados indican un 70% de remisiones completas al tercer mes. Además, entre sus resultados positivos también se encuentra un perfil de seguridad aceptable.

La hematóloga también recuerda que es un tratamiento que se dirige "específicamente a personas consideradas demasiado mayores o frágiles para recibir un trasplante autólogo", lo que abre la posibilidad de una opción terapéutica muy necesaria en estos enfermos.

## ¿Hay vida después de la terapia con células CAR-T?

Si bien la terapia con CAR-T tiene muy buenos resultados, hay pacientes que progresan o que no responden a este tratamiento. El trabajo seleccionado para el *Highlights of ASH* que ha presentado en la reunión Gloria Iacoboni aporta algunas pistas sobre qué estrategia adoptar en esos casos. El estudio de nuevo bebe de los datos nacionales del GETH/Geltamo en los que se analiza la evolución de los pacientes con linfoma B agresivo cuando progresan tras las CAR-T, teniendo en cuenta, entre otros factores, el momento de la progresión; también recoge información sobre los principales tratamientos recibidos. "Vimos una diferencia entre los pacientes que progresaban de forma precoz y los que lo hacían de manera tardía: aquellos primariamente refractarios a CAR-T, durante los primeros tres meses del tratamiento, evolucionaban mucho peor que aquellos con una recaída tardía", señala Gloria Iacoboni sobre las principales conclusiones del trabajo.

En cuanto a las líneas terapéuticas, "en la recaída identificamos cuatro grupos principales: anticuerpos biespecíficos, fun-

damentalmente anti CD20 y CD3; polatuzumab vedotina, sobre todo en combinación con bendamustina y rituximab (Pola-Ben-R); inhibidores de punto de control (*checkpoint*), y quimioterapia. Los que iban peor fueron aquellos que recibían un esquema exclusivamente basado en quimioterapia; los inhibidores de *checkpoint* tampoco obtienen algunos resultados muy esperanzadores, si bien algunos pacientes alcanzaron remisión completa. Nuestra conclusión es que los que reciben anticuerpos biespecíficos, en ensayo clínico, así como los tratados con Pola-Ben-R exhiben una evolución mejor frente a los que reciben solo quimioterapia, donde parece menos favorable. Algunos recibieron un alotrasplante como consolidación a la respuesta a terapia de rescate, y pensamos que es una opción que valorar en cada caso".

se sabía, pero que se establece así con exactitud". Quizá el mensaje clave que puede extraerse del trabajo es que el dato del volumen de carga tumoral es una cifra interesante que puede contribuir a predecir tanto la eficacia como la toxicidad de la terapia CART, así como "ayudarnos a definir estrategias, por ejemplo, a la hora de adoptar una terapia puente".

José María Moraleda valora este trabajo que viene a confirmar que "si el paciente llega al tratamiento con enfermedad residual mínima o prácticamente en remisión completa, la supervivencia libre de enfermedad y global esperadas serán superiores a los enfermos que lo hagan con enfermedad detectable".

Además, resalta que, junto a la carga tumoral y al estado general del paciente, otros factores pronósticos en la terapia avanzada son los marcadores genéticos. Ciertas mutaciones en p53 pueden tomarse como un factor de pronóstico adverso, indica, así como el hecho de haber recibido tratamientos previos que interfieran con la CAR-

MARIANA BASTOS  
HOSPITAL  
GREGORIO  
MARAÑÓN

"EN LINFOMA DEL MANTO, ESTAMOS EN CLARA DESVENTAJA CON OTROS PAISES EUROPEOS POR NO TENER EL ACCESO A LA CAR-T INDICADA"

T, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal dirigido a la molécula a la que también se dirige la terapia celular.

En la reunión también se han presentado uno de los mayores análisis en vida real de pacientes tratados con CAR-T (axi-cel,) que evalúa el impacto del tiempo de espera desde la leucoaféresis hasta la infusión en pacientes con LBDCG. El análisis expuso que un tiempo de espera más corto de la leucoaféresis a la infusión se asocia con mejor resultados en los tratados con el medicamento, ajustado por factores pronósticos clave.

## Sin riesgo en linfoma primario de SNC y cuanto antes en doble 'hit'

Los pacientes con LBDCG primario del sistema nervioso central (SNC) apenas disponen de opciones terapéuticas. De ahí que haya llamado la atención un estudio piloto que explora el uso de axi-cel en esa indicación. El trabajo está dirigido por investigadores del Instituto del Cáncer Dana Farber, en Boston. Mariana Bastos lo resalta, por cuanto "estos pacientes en refractariedad o recaída están huérfanos de tratamiento". Si bien la cohorte es pequeña (nueve pacientes) y "habrá que esperar a tener más seguimiento", los datos presentados muestran que la CAR-T no tiene más toxicidad neurológica "y la efectividad es similar a la del linfoma que no empieza en SNC". Además, el estudio viene a refrendar que también pacientes con infiltración secundaria en el SNC se beneficien de la terapia avanzada.

Las CAR-T también deben llegar cuanto antes a los enfermos con linfoma de alto grado doble hit, un subgrupo de LBDCG que es especialmente agresivo y suele responder peor a la inmunoterapia. En un estudio de la Universidad de Wisconsin, se analizaron 80 pacientes con linfoma doble hit y otros 328 no doble hit y se compararon las respuestas a CAR-T. No hubo diferencias significativas, lo que apunta que la terapia avanzada supera esa barrera de mal pronóstico de este tipo de linfoma. Para Gloria Iacoboni, el estudio "pone sobre la mesa la necesidad de ofrecer a estos pa-

cientes cuanto antes la terapia CAR-T, sin necesidad de tener que pasar por diferentes líneas de inmunoterapia que rara vez alcanzan en ellos la solución definitiva".

## Una vía hacia la fabricación más rápida de CAR-T

Dentro de las innovaciones para perfeccionar las CAR-T, en la reunión de la ASH se ha presentado -y, de hecho, se ha elegido como

uno de los estudios para *Highlights of ASH*- un sistema de fabricación que promete mantener la seguridad y eficacia con un menor tiempo de producción. El tiempo que transcurre de vena a vena en el tratamiento con CAR-T es vital para los pacientes, quienes por su situación de gravedad pueden perder una valiosa oportunidad terapéutica ante cualquier demora. El hematólogo Pere Barba, del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en Barcelona, ha presentado en una comunicación oral los resultados del estudio internacional multicéntrico donde se analiza por primera vez en pacientes un producto desarrollado con esta plataforma. La terapia CAR-T dirigida a CD19 rapcabtagene autoleucel (YTB323) ha mostrado en este ensayo fase I en 47 pa-

GLORIA IACOBONI  
HOSPITAL VALL  
D'HEBRON  
"FACTORES COMO  
CIERTA QUIMIO-  
TERAPIA MESES  
ANTES DE LA  
AFERESIS  
INFLUYEN EN LOS  
RESULTADOS  
DE LOS LINFOCITOS  
CAR-T"

cientes con linfoma B agresivo buena tolerabilidad y una respuesta duradera. Los enfermos habían recibido previamente dos o más líneas de tratamiento. El sistema de manufactura, explica Gloria Iacoboni, hematóloga también en el citado hospital barcelonés, "intenta preservar células menos diferenciadas, de forma que se persigue hacer una menor expansión *ex vivo*", mediante el uso de "linfocitos menos exhaustos", que se encuentran menos diferenciados.

El ensayo sigue en marcha, con la participación de varios centros españoles además del

## Linfoma del manto: más seguimiento respalda los buenos resultados

Los datos, actualizados en el congreso de la ASH, del estudio pivotal en fase II sobre brexucabtagén autoleucel (*Tecartus*), llevado a cabo en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractario, son otro ejemplo de cómo la terapia CAR-T se consolida en nuevas indicaciones.

En este ensayo, prácticamente la mitad de los pacientes mantienen la respuesta continua tras una mediana de tres años de seguimiento. Los resultados del trabajo, cuya presentación coincidió con su publicación en *Journal of Hematology & Oncology*, también aportan datos que ayudan a comprender en qué pacientes se puede obtener una respuesta más larga (en aquellos con una puntuación en la escala ECOG y una carga tumoral menores).

Además, se presentaron datos de un análisis comparativo entre este estudio pivotal (*ZUMA-2*) y el estudio retrospectivo de control histórico (*SCHOLAR-2*), donde se evaluó bexu-cel frente al tratamiento estándar en pacientes con linfoma de células del manto. Los resultados de nuevo refrendan la eficacia a largo plazo de la terapia CAR-T, y sugieren mejor supervivencia global en los enfermos tratados con ella.

Los especialistas consultados coinciden en destacar que es una opción idónea en ese tipo de pacientes, y lamentan que aún no esté disponible en España, si bien ya tiene la aprobación de la agencia reguladora europea EMA. Mariana Bastos, hematóloga del Hospital Universitario Gregorio Marañón, de Madrid, destaca que "las tasas de respuesta y de duración mantenida son casi mejores que lo que se ha visto en el estudio pivotal del medicamento". La especialista advierte de que "estamos en clara desventaja con el resto de Europa, donde ya hay países que lo están utilizando tras la aprobación de la agencia reguladora europea EMA, mientras que aquí aún no tenemos acceso. Es un poco desesperante que los pacientes no puedan beneficiarse, porque existe una necesidad no cubierta clarísima, y el medicamento tiene un perfil de seguridad y una eficacia indiscutibles".

Vall d'Hebron. Es el caso del Hospital Universitario Gregorio Marañón, en Madrid. Mariana Bastos, hematóloga de este centro, indica que "los resultados del estudio en fase I muestran tasas de respuesta prometedoras (más altas que las que se obtienen con tisa-cel y una toxicidad muy aceptable". Ambas especialistas coinciden en que hay que esperar a tener un seguimiento más a largo plazo para poder concluir el impacto de esta nueva forma de manufacturar las células CAR-T.o".

## Los grupos españoles también

## 'exportan' buena ciencia

Llegados a este punto, a nadie se le habrá escapado la relevancia de la investigación clínica española en la reunión por excelencia de Hematología. José María Moraleda subraya el impacto del trabajo científico de los grupos españoles en la hematología mundial, y en el campo concreto de las terapias avanzadas asegura que "tenemos una trayectoria relevante con el Plan Nacional y el modelo español de CAR-T, que también ha presentado datos con más seguimiento del ARI-000 y ARI-0002 (Hospital Clínic) y del CAR-T anti CD30 (Hospital Sant Pau)".

## Con la inmunoterapia celular alogénica en el radar

El problema de las CAR-T actuales es su fabricación, que puede llegar a ser demasiado larga para algunos pacientes. Una forma de solucionarlo consiste en aplicar nuevas técnicas de edición génica que permitan hacer CAR-T alogénicas, y en ello se está trabajando. José María Moraleda confía en que estas herramientas den lugar a los medicamentos "más complejos y eficaces, que puedan armarse con más receptores de antígeno" para eliminar enfermedades que ahora se resisten a la inmunoterapia.

En concreto, ya se están realizando las primeras experiencias con el editor génico CRISPR-Cas y el aún más preciso *base editing* (edición de bases). Este último es el que se ha utilizado para desarrollar una CAR-T dirigida a CD7 y a la que a su vez se *desactivó* para TCR, CD7 y CD52. Esta CAR-T obtenida a partir de donantes se ha ensayado para leucemia linfocítica aguda T en un estudio de fase I en el Hospital Great Ormond Street, de Londres. En ese camino hacia la terapia CAR-T alogénica, recuerda el hematólogo, es de esperar que también tengan cabida las células NK. "En la reunión hemos visto algunos estudios en fase I de diversos países; todavía son trabajos con pocos pacientes, pero el interés por investigar en esta línea no deja de crecer".

JOSÉ MARÍA MORALEDA  
RICORS TERAV  
"LA TERAPIA CAR-  
T SE CONSOLIDA  
CON MÁS  
INDICACIONES Y  
EN LINEAS MAS  
PRECOSES,  
MIENTRAS SE  
BUSCA COMO  
PERFECCIONARLA  
TECNICAMENTE"

## LA TERAPIA GÉNICA SE MANTIENE EN

## HEMOFILIA

LA TERAPIA AVANZADA OFRECE UNA OPCIÓN DE CONTROL EN LA COAGULOPATÍA CONGÉNITA CUYA DURACIÓN AÚN ESTÁ POR DETERMINAR

POR SONIA MORENO

LA TERAPIA GÉNICA EN LA hemofilia persigue con una administración única evitar la necesidad continua de tratamiento de reemplazo, así como el riesgo de sangrados en los pacientes. Para ello, se infunde por vía intravenosa material genético que produce factor VIII para la hemofilia A y factor IX para la hemofilia B, a través de un vehículo habitualmente viral con el que llegar a las células hepáticas que han de generar el factor. Las primeras experiencias con este tipo de terapia avanzada se publicaron en *The New England Journal of Medi-*

*cine* en 2011, y el pasado verano la agencia reguladora del medicamento en Europa (EMA) aprobó la primera terapia génica para hemofilia A, valoctocogén roxaparvovec, indicada en adultos con la enfermedad grave, que no tienen inhibidores del factor VIII y sin anticuerpos contra el serotipo 5 del virus adenoasociado (AAV5), el vector empleado.

No obstante, la investigación para optimizar estas terapias continúa. Entre las grandes incógnitas en torno a la terapia génica destaca su durabilidad. ¿Cuánto tiempo mantendrá el efecto? De ahí que en la reciente reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) los especialistas en el campo de las coagulopatías hayan asistido con interés a la actualización de datos de seguimiento de algunos de los estudios con diferentes tratamientos génicos.

Así lo destaca a DIANA Ramiro Núñez Vázquez, hematólogo del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla, uno de los centros de referencia en nuestro país para coagulopatías congénitas, junto con el Hospital Vall d'Hebron, en Barcelona, y el Hospital La Paz, en Madrid.

El especialista, que ha comentado las conclusiones de la reunión de la ASH en un encuentro

organizado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), alude a dos trabajos concretos. Por un lado, en hemofilia B, el estudio *Hope-B* "aporta datos interesantes sobre etranacogén dezaparvovec [terapia génica ya aprobada para esta enfermedad], con resultados del mantenimiento del factor IX a 24 meses de la infusión de la terapia génica". En el ensayo se reclutaron 54 varones de 18 a 75 años, con hemofilia B de moderada a grave, donde se observó en ese periodo de dos años que los niveles del factor IX se mantenían en torno al 37% de lo normal, y las tasas de hemorragia disminuían en un 64% en comparación con el periodo previo a la infusión.

En la hemofilia A, "también tenemos nuevos datos en un seguimiento a cuatro años en 18 pacientes, con niveles de actividad relativamente variables pero que mantienen la expresión de factor VIII, desde la administración de la terapia". Por otros ensayos clínicos "sabemos que se produce un descenso en la actividad de la expresión del factor VIII con el tiempo, pero aún es pronto para saber en qué puede derivar eso. Por eso estamos pendientes de los resultados a medio plazo que se van comunicando, como los de este estudio". En el trabajo se evaluaron cuatro dosis, y se constató un buen perfil de seguridad.

Los especialistas evitan hablar de curación asociada a estos tratamientos. Lo que se consigue podría considerarse, en cambio, dentro del concepto de "curación funcional, pues durante un tiempo, que aún está por definir, el paciente podrá expresar el factor VIII o IX de forma que le permita realizar una vida relativamente normal sin necesidad de administrar los tratamientos habituales, que es el objetivo de la terapia".

**VECTORES NO VIRALES.** En busca del perfeccionamiento de la terapia génica se está trabajando con nuevos vectores, tanto basados en virus como en otras estrategias, entre las que destacan las nanopartículas. Una de las presentaciones orales se centró en los resultados experimentales con un tratamiento que emplea la enzima *piggyBac* y un sistema que no utiliza un virus, sino las mencionadas nanopartículas.

El objetivo de ese innovador sistema vectorial, comenta Ramiro Núñez, "es alcanzar mejores resultados tanto en la durabilidad como en la toxicidad". Hay que tener en cuenta que uno de los efectos secundarios de las terapias génicas actuales para la hemofilia que se basan en virus adenoasociados "es la elevación de enzimas hepáticas, lo que obliga al tratamiento con corticoides en un periodo variable; resulta prácticamente constante en pacientes con hemofi-

lia A y algo menos frecuente en la B", comenta.

Otra de las grandes preguntas que plantean estos nuevos tratamientos es a qué pacientes administrarlos. "No están definidos los criterios de elegibilidad para este tipo de terapias, pero sí sabemos qué pacientes, de momento, no son elegibles, lo que también es una forma de seleccionar", apunta el hematólogo. En esos criterios de exclusión se encuentran los menores de 18 años y los que tienen enfermedad hepática activa. Tampoco son candidatos aquellos que presentan anticuerpos frente al vector previo a la infusión. No obstante, matiza al hilo de este criterio, ya hay trabajos, sobre todo en hemofilia B, que han reclutado a pacientes con ciertos títulos de anticuerpos frente al vector de la terapia génica ensayada.

"Todo esto hay que perfilarlo con el tiempo", opina el especialista, si bien parece existir cierto consenso en torno al candidato idóneo: un paciente adulto, sin hepatopatía activa, sin anticuerpos neutralizantes frente al vector que se vaya a infundir, y "que esté motivado para recibir la terapia génica", pues, recuerda, es un tratamiento, de entrada, irreversible.

La investigación que va a marcar el avance, que es hoy imparable, de estos tratamientos consiste para Ramiro Núñez en perfeccionar los vectores de forma "que conlleven menor toxicidad y nos permitan predecir con mayor precisión la durabilidad".

# MÁS

## CENTROS ASEGURAN LA HUMANIZACIÓN



### Hospital Puerta de Hierro

PARTE DEL EQUIPO DE TERAPIAS AVANZADAS

Junto a las indicaciones incluidas en la cartera de prestaciones del SNS, y las que están en desarrollo e investigación a las que tienen acceso a través de ensayos clínicos, este hospital, destaca Rafael Duarte, tiene "un particular interés en el desarrollo de terapias avanzadas y de CAR-T en el ámbito académico".



Las nuevas acreditaciones incluyen al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y al Hospital Universitario Puerta de Hierro, en Madrid, dispuestos a poner su acreditada calidad asistencial al servicio de los pacientes

TEXTO SONIA MORENO  
FOTOS ARABA PRESS, LUIS CAMACHO

Desde ambos centros, los responsables de los equipos de CAR-T celebran la incorporación a la red de centros infusores. "Es una fantástica noticia para los pacientes, tanto en términos de facilitar el acceso a estos nuevos medicamentos, como de humanización asistencial al continuar el tratamiento de forma cercana y con los equipos de los

centros de referencia en los que ya se tratan estas formas avanzadas de neoplasias hematológicas. Para el Sistema Nacional de Salud (SNS) son también excelentes noticias, porque el aumento de indicaciones que llegarán pronto, no solo en neoplasias hematológicas sino en otros tumores y en enfermedades no neoplásicas, indudablemente precisa de una red amplia de centros con equipos bien entrenados para la administración de estos tratamientos", comenta a este medio Rafael Duarte, jefe de Servicio de Hematología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, en Madrid.

"En términos parecidos, el jefe de Servicio de Hematología y coordinador de la Unidad Multidisciplinar para Terapia CAR-T en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), Carlos Vallejo, reflexiona que así se "acerca a los ciudadanos este tipo de terapias avanzadas, que tanto potencial presente y futuro tienen. De alguna manera, la incorporación contribuye a la justicia y la equidad territorial".

**EXPERIENCIA.** La experiencia en CAR-T del centro gallego arranca en 2019. Desde entonces, "una treintena de pacientes del área sanitaria de Santiago de Compostela han recibido CAR-T, con una clara tendencia al aumento, incluso antes de la próximas indicaciones. Aproximadamente, dos tercios de esos pacientes se han desplazado a otros comunidades (Cataluña, principalmente) para someterse al procedimiento, aunque gran parte del

seguimiento a medio-largo se lleva a cabo en nuestro centro". Carlos Vallejo indica que la preparación para recibir la autorización ministerial se ha llevado a cabo a diferentes niveles, biológicos y clínicos. "Disponer de varias acreditaciones de calidad de los procesos de laboratorio (CAT, Jacie, entre otras) ha ayudado mucho. Además, nuestro centro ha obtenido la cualificación para terapia CAR-T por tres importantes compañías farmacéuticas (Kite, Novartis y Janssen).

En el hospital madrileño, el programa de trasplante hematopoyético y terapia celular también contaba ya con la aprobación Jacie (y desde 2010 con la sala blanca GMP de Hematología), a lo que han añadido preparación adicional (tanto para la designación por el Ministerio,

como para la habilitación de las farmacéuticas). Rafael Duarte menciona inversiones que se han requerido "tanto en planes de obras para optimizar las instalaciones como de adquisición de equipos". Añade que "la gerencia y dirección de gestión del hospital han sido muy sensibles y están comprometidos con la importancia de estos desarrollos y el beneficio que suponen para nuestros pacientes".

De igual forma, en el capítulo de los recursos humanos e infraestructuras, el CHUS ha implementado el Comité Clínico-Patológico y la Unidad Multidisciplinar (UMD) para terapia CAR-T, con reuniones semanales que coordinan a más de diez especialidades; también han incorporado a una enfermera. Tienen prevista la adaptación de la planta y el hospital de día de Hematología.



### Hospital de Santiago (CHUS)

PARTE DE LA UMD PARA TERAPIA CAR-T

"Hay nuevos candidatos a esta terapia casi todos los meses", destaca Carlos Vallejo, quien considera que enfermedades como el linfoma del manto o el mieloma múltiple serán importantes indicaciones para el futuro próximo; por ello, "contamos con ofrecer a un número creciente de pacientes la terapia CAR-T".

LUIS ÁLVAREZ VALLINA,  
JEFE DE LA UNIDAD MIXTA DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN  
INMUNOTERAPIA DEL  
CÁNCER DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO 12 DE  
OCTUBRE-CNIO

## LINFOCITOS 'PUÑAL' CONTRA EL CÁNCER



EL DESARROLLO DE LA INMUNOTERAPIA ha supuesto un cambio de paradigma en el abordaje del cáncer. Las estrategias de reactivación, basadas en el uso de anticuerpos monoclonales que bloquean los frenos a la acción del sistema inmune (puntos de control inmunitario), han demostrado su eficacia en un amplio espectro de tumores sólidos; mientras que las estrategias de redirección linfocitaria, basadas en establecer *puentes artificiales* entre linfocitos y células tumorales, son una revolución en el tratamiento de algunos tipos de neoplasias hematológicas.

El desarrollo de la ingeniería molecular nos permite manipular la membrana linfocitaria para expresar receptores quiméricos denominados CAR, del inglés *chimeric antigen receptor*, o diseñar anticuerpos biespecíficos que con uno de sus brazos se unen a un antígeno tumoral y con el otro reconocen una molécula activadora en la célula T (CD3). Este tipo de biespecíficos se denominan anticuerpos activadores de células T (TCE, del inglés *T cell engagers*). Los resultados clínicos obtenidos con las terapias de redirección actuales, terapia celular adoptiva CAR-T y administración sistémica anticuerpos TCE, han impulsado la aprobación de varios productos.

Sin embargo, ambas terapias muestran limitaciones que necesitan ser solventadas para mejorar la tasa de respuesta y reducir su toxicidad. Con este objetivo, hemos desarrollado una terapia celular adoptiva denominada STAb-T (del inglés *secretion of TCE antibodies*)

que combina las características más importantes de las terapias con anticuerpos biespecíficos y con células CAR-T. Los linfocitos T *puñal* (*stab*, en inglés) no solo actúan como células efectoras, sino que funcionan como factorías celulares produciendo el TCE de forma continuada *in vivo*, lo que permite obtener concentraciones efectivas a largo plazo, aspecto de gran importancia debido al rápido aclaramiento de este tipo de anticuerpos.

Además, la capacidad de localización tumoral de las células *puñal* infundidas y la secreción intratumoral contribuye a limitar los problemas de toxicidad sistémica. Es importante destacar que, en las terapias CAR-T, solo los linfocitos T que expresan receptores quiméricos son activos frente al tumor, mientras que en la terapia STAb-T la capacidad de reclutar células T no modificadas genéticamente presentes en el microambiente tumoral, denominado *efecto espectador*, permite una amplificación significativa de la respuesta citotóxica.

La terapia STAb-T ha sido validada a nivel preclínico en modelos *in vivo* de leucemia linfoblástica de células B y de células T, y actualmente se está estudiando su potencial en otras neoplasias hematológicas y en tumores sólidos. Un ensayo clínico de fase 1 y primer uso en humanos para evaluar la seguridad y tolerabilidad de las células T *puñal* en neoplasias CD19+ en recaída/refractarias se está desarrollando en el Hospital Universitario 12 de octubre de Madrid en colaboración con varios centros del país. La terapia STAb-T representa una evolución de las estrategias de redirección inmune, que en los próximos años mediante la aplicación de estrategias de edición génica y tecnologías basadas en ácidos ribonucleicos mensajeros modificados, sentarán la base de las nuevas inmunoterapias del cáncer: estrategias oncológicas personalizadas, seguras y coste-efectivas.

**LA TERAPIA  
'STAB-T' REPRESENTA UNA  
EVOLUCIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE  
REDIRECCIÓN  
INMUNE**

CUANDO ME DIJERON QUE OPTABAN POR darme la terapia CAR-T ya había pasado dos líneas de tratamiento de quimioterapia y, a nivel físico y mental, estaba muy cansada. Por eso, en ese momento la consideré como otra más. En todo caso, me mantengo positiva y con la esperanza de curarme. Cuando me hablan de ella en consulta y me explican todo el desarrollo ya noto que es algo novedoso y que se ha suministrado a pocos pacientes, lo que me da cierta desconfianza e inseguridad de que pueda ser una cura. De todas formas, para mí era como el último recurso y tenía que confiar en ello.

Las impresiones que pasan en ese momento por mi cabeza son de esperanza y miedo a la vez, y de mucha incertidumbre sobre qué pasará y cómo será todo. Es tan novedoso que de alguna manera genera desconfianza en mí y en mi familia. Ellos son una parte muy importante en ese momento; han sido un pilar esencial en todo el proceso de la enfermedad.

A lo largo de todo el proceso, constato la coordinación y organización por parte del equipo médico. Veo cómo antes de empezar hay un protocolo establecido con muchas pruebas que realizar para poder empezar con el tratamiento. Es como si te estuviesen preparando para un viaje donde todo tiene que estar muy bien pautado. La verdad es que es maravilloso cuando te cuentan cómo se desarrolla todo (sacan mis células; viajan miles de kilómetros; las modifican genéticamente para luchar, y luego vuelven a mi cuerpo para eliminar eso que me está haciendo mucho daño). Parece imposible o de ciencia ficción la primera vez que me lo cuentan, pero ves que es real. Entonces pienso mucho en el esfuerzo y dedicación de las personas que lo han hecho posible.

Puedo contar que hay momentos positivos, a pesar de parar el tratamiento por causa de una pandemia cuando me han realizado la aféresis y mi mente está enfocada cien por cien en ello. Todo se había complicado para mí por el riesgo que corría y para el equipo de hematología que no sabía por dónde ir. El riesgo era extremo, ya que había mucha incertidumbre. Pero después del confinamiento se llevó a cabo todo el proceso y salió muy bien. Disfruté mucho el día de la infusión de las células y de otros momentos. La verdad es que ahora en esta fase de mi vida me siento muy afortunada y pienso que tuve mucha suerte.

Una de las cosas que más eché en falta fue conocer algún paciente que me contara cómo había vivido la experiencia. Por eso, si alguna persona que va a pasar por lo mismo lee estas líneas, me gustaría transmitir mucha tranquilidad, esperanza, confianza y ánimo. Como en todos los tratamientos hay momentos difíciles, pero merece la pena pasar por ellos. Para mí fue toda una experiencia y siempre la recuerdo mucho mejor que los tratamientos de quimioterapia. La fecha de infusión fue en junio de 2020. Desde entonces ha pasado tiempo y puedo decir que me encuentro muy bien y mi vida continúa gracias a la investigación y a la terapia CAR-T. Hoy día tengo la información de que sigue salvando muchas vidas y eso me alegra mucho.

He aprendido lo importante que es la investigación, antes no la valoraba tanto. Como mensaje principal podría destacar que la ciencia ayuda a las personas, a salvar vidas y a vivir más y con mejor calidad.

Por eso creo que la investigación médica en general está poco valorada y que carece del apoyo y la importancia que se merece. Hay mucha falta de información en la sociedad sobre este aspecto; es muy importante hacerla llegar a todo el mundo, para que se conozcan bien sus logros y no darse cuenta de ello solo cuando la necesitas en primera persona, como me pasó a mí.

SILVIA GARCÍA,  
PACIENTE TRATADA CON  
TERAPIA CAR-T EN EL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO  
DE SALAMANCA

## AHORA ME SIENTO MUY AFORTUNADA



**SI ALGÚN PACIENTE COMO YO LEE ESTO, ME GUSTARÍA TRANSMITIRLE ESPERANZA, CONFIANZA Y ÁNIMO**