



AVANCE

PREMIOS DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, JUNIO 2016

EL AVANCE DE
LAS CAR-T, EN
PRIMERA PLANA

CON EL PATROCINIO DE

 **GILEAD**
Creating Possible

 **Kite**
A GILEAD Company



NUEVOS DATOS AVALAN MÁS INDICACIONES EN LA TERAPIA CAR-T

Los especialistas en cáncer hematológico han contado este mes con una buena dosis de novedades en inmunoterapia celular. Los estudios científicos sobre CAR-T han destacado en tres grandes citas médicas: la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), en Chicago; el congreso de la Asociación Europea de Hematología (EHA), en Frankfurt, y la 17ª Conferencia Internacional de Linfoma Maligno de Lugano

POR PILAR PÉREZ/
SONIA MORENO

LA TERAPIA DE LINFOCITOS T modificados con receptor antigénico quimérico (CAR-T) ha irrumpido con éxito en pacientes con hemopatías malignas de células B previamente tratados con varias líneas. Por ello se ha indagado si ese beneficio sería mayor en una indicación previa, en pacientes con un sistema inmunitario menos exhausto por los tratamientos. La respuesta definitiva se ha conocido este mes y de ella se han hecho eco los últimos encuentros científicos.

En el linfoma agresivo, la terapia CAR-T supera al trasplante autólogo, que es el procedimiento actual para los pacientes refractarios o que recaen después de recibir su primera línea terapéutica. Raúl Córdoba, miembro de la junta directiva de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), y del Servicio de Hematología del

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, en Madrid, lo resume así: "Por primera vez, se ha visto que la terapia avanzada mejora en segunda línea no solo la supervivencia libre de progresión, sino la supervivencia global comparada con la que alcanza el tratamiento estándar. Eso va a suponer un cambio en nuestra práctica clínica". La inmunoterapia celular suma otras evidencias: el beneficio de un uso más precoz en el mieloma múltiple y los buenos resultados en el linfoma de célula del manto.

Los hematólogos españoles han contribuido, entre otros, a esos hallazgos. Un dato ilustra la calidad de la especialidad en España: es el cuarto país en el número de comunicaciones enviadas al congreso de la EHA; muestra inequívoca de su papel activo en la investigación.



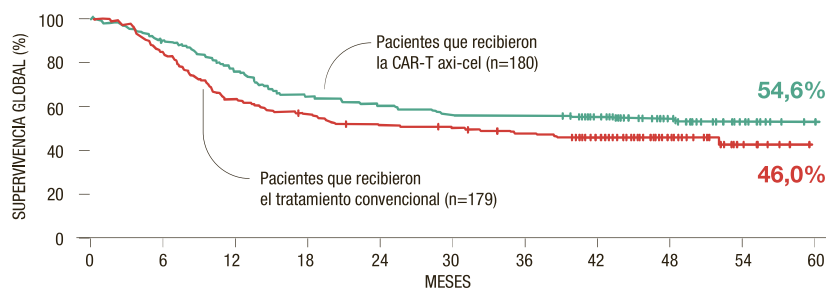
Linfoma B difuso de célula grande: la supervivencia aumenta por primera vez en tres décadas gracias a la terapia CAR-T

COMO UNA NOTICIA DE ÚLTIMA hora en toda regla, se presentaron en el congreso de ASCO los resultados que van a cambiar la práctica clínica en el linfoma agresivo. Un *late-breaking abstract* (estudios que se incluyen en el último momento) demostró que la terapia con células CAR-T anti-CD19 axicabtagene ciloleucel (axi-cel) es la mejor opción como tratamiento de segunda línea en el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) primariamente refractario o en recaída temprana, después de una primera remisión completa.

Hasta el momento, el tratamiento estándar de esa población de enfermos era la quimioterapia de rescate de segunda línea y la consolidación posterior con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Se adelanta, pues, la utilización de las células CAR-T a la segunda línea de tratamiento de la enfermedad.

Jason Westin, director de Investigación Clínica de Linfoma del Centro del Cáncer MD Anderson de la Universidad de Texas, en Houston; investigador principal del estudio, y que ha estado a cargo de la presentación del trabajo en el congreso, dejaba claro que es "el primer tratamiento en casi tres décadas que mejora significativamente la supervivencia global de pacien-

LA SUPERVIVENCIA EN LBDCG MEJORA CON LA TERAPIA CAR-T FRENTE AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL



FUENTE: Westin et al. ASCO 2023. "Late-Breaking abstract" 107

tes con LBDCG primariamente refractarios o en recaída temprana; sin duda alguna, cambiará el SOC [estándar de tratamiento actual] en esa población de pacientes". Jason Westin avanzaba en una reciente entrevista en DIANA que "cuando hay recaída en un enfermo dejaremos de pensar ¿es apto para el trasplante? Esa es la pregunta que nos hemos hecho durante el último cuarto de siglo. Ahora pasaremos a preguntarnos ¿cuándo recae? Y si es dentro de los primeros doce meses,

opinamos que las células CAR-T son el tratamiento estándar".

La comparación de la terapia CAR-T frente al trasplante autólogo en segunda línea de tratamiento de este tipo de linfoma no Hodgkin ya había mostrado mejores resultados. En la supervivencia libre de progresión, mostraron buenos resultados tanto axi-cel como la CAR-T anti-CD19 lisocel maraleucel (liso-cel). Así se expuso en el congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) de 2022, con sendos estudios

que refrendaron la aprobación de esa indicación por parte de las agencias reguladoras estadounidense y europea.

Pero los datos muestran ahora por primera vez la superioridad de axi-cel en la supervivencia global. Anna Sureda, jefa del Servicio de Hematología y responsable del programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos del Institut Català d'Oncologia-L'Hospitalet, en Barcelona, y una de las autoras del estudio que así lo avala, concreta que "en el tiempo

de seguimiento de unos 47,2 meses, axi-cel como tratamiento de segunda línea para pacientes con LBDCG refractario o en recaída temprana demostró una supervivencia global significativamente más prolongada que la ofrecida por el tratamiento estándar".

Sureda explica por qué este paso anunciado ahora es clave: "Los pacientes primariamente refractarios o en recaída temprana (en los primeros 12 meses) tienen un pronóstico muy pobre a largo plazo y los resultados con el trasplante autólogo no superan el 20% de pacientes vivos y libres de enfermedad. Esos pacientes constituyen una necesidad médica no cubierta y podrán beneficiarse ahora de la introducción de axi-cel en ese ámbito".

Otra de las ventajas que destacan los investigadores es que el perfil de seguridad no ha cambiado. Los efectos secundarios son similares a los ya conocidos en estudios previos y no ocurrieron nuevas muertes relacionadas con el tratamiento desde el análisis primario de supervivencia libre de eventos.

Las CART han cambiado las reglas del juego, ¿y ahora que?

LAS CÉLULAS CAR-T ESTÁN DEJANDO su huella en el algoritmo terapéutico del linfoma no Hodgkin. Así se ha analizado en el encuentro de la EHA. De igual forma, se han abordado las implicaciones que supondría adelantar la indicación de la terapia avanzada en el mieloma múltiple, y su consolidación como tratamiento en el linfoma de células del manto en recaída o refractario.

No hay duda de que son datos que cambian la práctica diaria de los hematólogos. No obstante, implican también una transformación más allá de la mera clínica, que trae a colación Raúl Córdoba,

miembro de la junta directiva de la SEHH, "aún no sabemos cómo se va a manejar el impacto económico que supondrá incorporar todas esas nuevas indicaciones de la terapia CAR-T, tanto en el presupuesto de las comunidades autónomas como en el de los hospitales".

Por otro lado, el hematólogo del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz advierte de la barrera que supone el hecho de que las terapias avanzadas no estén disponibles en más centros. "Si bien hace un año, en una segunda oleada de acreditaciones del Ministerio, se incorporaron más

hospitales a los autorizados para administrar la terapia CAR-T, el total de centros disponibles hoy es claramente insuficiente para todos los pacientes que van a llegar".

La terapia avanzada se emplea en leucemia linfoblástica aguda de células B y en la tercera línea de tratamiento del LBDCG; a ella hay que añadir su uso en segunda línea del linfoma, además de en el mieloma múltiple y en el linfoma de células del manto. "No vamos a tener centros suficientes para dar abasto a los pacientes en los que se indica el tratamiento, una vez estén aquí disponibles todos los productos".

En mieloma múltiple, ya hay que contar con la terapia avanzada

A DIFERENCIA DE LO QUE OCURRE en el linfoma, donde la terapia CAR-T ya tiene datos sólidos que indican respuestas completas y mantenidas, en mieloma múltiple (MM) la evidencia todavía no es tan robusta.

Pero un nuevo estudio, presentado en la reunión de ASCO, apoya la administración de las células CAR-T anti-BCMA ciltacabtagen autoleucel (cilta-cel) en pacientes con MM que no responden a la lenalidomida desde la primera recaída. También referendado con una publicación en *The New England*

Journal of Medicine, el estudio propone adelantar así el uso de la terapia avanzada.

Una de las investigadoras del ensayo clínico, María Victoria Mateos, presidenta de la SEHH, destaca que es “el primer estudio randomizado en fase III que evalúa el papel de una CAR-T frente a BCMA, cilta-cel, en pacientes que han recibido entre una y 3 líneas previas de tratamiento, con la peculiaridad de que todos los enfermos incluidos son refractarios a lenalidomida”. El hecho es relevante, enfatiza Mateos,

habida cuenta de que “tras la primera línea de tratamiento, la gran mayoría de pacientes, diría que el 99%, van a ser refractarios a lenalidomida”.

En esa población de pacientes, tan similar a la que se encuentra hoy en las consultas, el análisis compara el empleo de las células CAR-T frente a dos estándares de tratamiento precoz. En concreto, en pacientes refractarios a lenalidomida que han recibido uno de los dos tratamientos basados en pomalidomida: bien con bortezomib o con daratumumab.

Las tasas de respuesta objetiva, o porcentaje de pacientes cuyo cáncer responde al tratamiento, se establecen en el estudio en el 84,6% en el grupo de la CAR-T frente al 67,3% en el expuesto a las combinaciones estándar.

“El 73% de los enfermos que recibieron la terapia avanzada alcanzó al menos respuesta completa. Es una tasa de remisiones completas inusual en mieloma en recaída, incluso diría que también es inusual en pacientes en primera línea”, detalla la hematóloga.

¡Atención!

La biopsia líquida 'pide pista' para medir la calidad de la respuesta

LA CALIDAD DE LA RESPUESTA A los tratamientos en LBDCG se mide normalmente mediante una tomografía por emisión de positrones (PET). No obstante, recientes estudios han demostrado que esa evaluación puede mejorarse. Y a ello va a contribuir la biopsia líquida, una herramienta de los tumores sólidos que poco a poco se está desarrollando para su aplicación a esta enfermedad hematológica.

“Ahora tenemos que estandarizar la incorporación de la enfermedad mínima residual mediante biopsia líquida; en combinación con el PET, nos permitirá identificar a pacientes con duración de respuesta muy prolongada, a los que probablemente les podamos curar con CAR-T”, afirma Raúl Córdoba. Apunta que se trabaja en desarrollar y armonizar los métodos para medir el ADN tumoral circulante, fragmentos genéticos del linfoma que se liberan a la sangre, y que contribuirán a determinar la calidad de la respuesta.

La realidad del paciente anciano y frágil

LOS PACIENTES DE MAYOR EDAD Y más frágiles con hematopatías malignas no siempre son candidatos a tratamientos intensivos, pero se investiga cómo adaptar los abordajes a su condición. Se han desarrollado nuevos esquemas en ese sentido en la leucemia aguda mieloide y, también, para abordar la leucemia linfoblástica aguda; en esta última, se han presentado esquemas libres de quimioterapia (basados en anticuerpos monoclonales y terapias moleculares dirigidas).

Ese tipo de pacientes ha centrado los trabajos presentados en un simposio específico sobre hematología y envejecimiento que se ha celebrado en la reunión de la sociedad europea EHA. “Los ensayos clínicos con terapias avanzadas han incluido a pocos pacientes mayores, de ahí que las autoridades sanitarias estén pidiendo que aportemos

datos con los estudios de vida real. Hay registros de ese tipo en Estados Unidos, Francia, Reino Unido y España con evidencia adicional en ese sentido”, comenta Raúl Córdoba, portavoz de la SEHH.

También se demanda más información sobre nuevos agentes que pueden sumarse al arsenal terapéutico. Cada vez hay más datos sobre los anticuerpos biespecíficos, tratamientos que pueden ser una opción para los pacientes candidatos a recibir terapias avanzadas.

Poco a poco, se presentan nuevas evidencias, como el estudio que compara epcoritamab con CAR-T en linfoma agresivo. El trabajo aún tiene poco recorrido –el seguimiento es corto y no incluye a muchos pacientes–, pero “son datos que estábamos demandando, y ya empezamos a tener”.





No es país para el linfoma de células del manto...

LOS PROBLEMAS DE ACCESO A determinados tratamientos innovadores están lastrando las oportunidades terapéuticas de los pacientes. Así ocurre también con la CAR-T brexucabtagén autoleucel (brexu-cel): cuenta con la aprobación de la reguladora europea EMA para pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractario, pero el ministerio español ha rechazado su aprobación, al considerar que los datos disponibles no están suficientemente maduros para financiarlo. "Los hematólogos no estamos de acuerdo con esa decisión, pues vemos que hay pacientes para los que no existe otra opción de tratamiento más que la terapia CAR-T", apostilla Raúl Córdoba, portavoz de la SEHH, quien señala la situación de inequidad de estos enfermos españoles con respecto a los de Alemania o Francia.

... pero los estudios demuestran que debería serlo

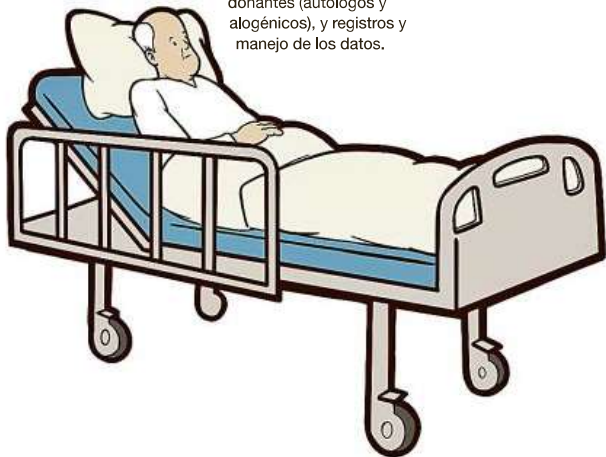
LOS ÚLTIMOS DATOS EXPUESTOS tanto en la reunión de la EHA como en la conferencia sobre linfoma maligno de Lugano respaldan la indicación de brexucel en linfoma de células del manto. Así lo muestran los resultados del registro estadounidense de pacientes en vida real, el mayor publicado, del Centro para la Investigación Internacional del Trasplante de Sangre y Médula Ósea (Cibmtr).

Como sintetiza Leyre Bento, hematóloga en el Hospital Universitario Son Espases, en Palma de Mallorca, se incluyó a 380 pacientes en recaída o refractarios, con una mediana de edad de 67 años, que habían recibido, de mediana, cuatro líneas de tratamiento previas. La tasa de respuesta global se sitúa en un 90% y la de respuesta completa en un 78%. "No hubo diferencias en cuanto a la

respuesta, atendiendo a si los pacientes recibieron o no previamente un inhibidor de BTK, bendamustina o un trasplante autólogo. Si las hubo en cuanto a las líneas de tratamiento previas recibidas". La supervivencia libre de progresión al año fue del 61% y la supervivencia global, del 74%. En la toxicidad, se confirmó un 10% del síndrome de liberación de citocinas en grado 3 o 4, así como un 28% de neurotoxicidad en esos grados. "Como destacan los autores del estudio, los datos concuerdan con la eficacia y seguridad reportadas en el estudio pivotal, y confirman que las respuestas completas más altas se consiguen cuanto más precozmente se usa brexucel", afirma Leyre Bento sobre un estudio que se discutirá, junto a otros recientes, en la próxima reunión sobre linfoma del manto de la SEHH.

1. ESTÁNDARES CLÍNICOS

Abarcan parámetros generales de hospitalización y hospital de día; gestión de la calidad y personal; selección, evaluación y manejo de los donantes (autólogos y alogénicos), y registros y manejo de los datos.



2. ESTÁNDARES PARA LA EXTRACCIÓN DE MÉDULA

Incluyen el control de las instalaciones, de los procedimientos, de la codificación, etiquetado, transporte y almacenamiento de las muestras, y de su distribución al ámbito clínico.



JACIE

Los hospitales que quieran sumarse a la lista de los que ya hacen CAR-T en el SNS deberán prepararse primero para ser acreditados por JACIE, con más de mil estándares para garantizar que todo el proceso se realiza correctamente

TEXTO ROSALÍA SIERRA
INFOGRAFÍA GABRIEL SANZ

LA GARANTÍA DE QUE LAS COSAS SE HACEN BIEN

HACE POCO MÁS DE 20 años, el Grupo Europeo para Trasplantes de Médula y Sangre y la Sociedad Internacional de Terapia Celular (EBMT e ISCT, respectivamente, por sus siglas en inglés) crearon un modelo de acreditación para garantizar la calidad en la obtención, manipulación e infusión de progenitores hematopoyéticos. Nació así el Comité Conjunto de Acreditación de la EBMT y la ISCT, o, lo que es lo mismo, JACIE.

En origen, esta acreditación se limitaba al trasplante de progenitores hematopoyéticos (autólogos y alogénicos) y terapias celulares, pero "su evolución natural era adaptarse a las CAR-T", explica Beatriz Aguado, hematóloga en el Hospital de La Princesa, en Madrid.

Así, la última revisión del manual de JACIE incluye indicadores específicos para células inmunoefectoras, lo que incluye CAR-T, *natural killer* e infiltrantes de tumor sólido.

Ahora, contar con una acreditación JACIE es uno de los requisitos que recoge el Ministerio de Sanidad a los hospitales españoles para poder trabajar con CAR-T. Muchos ya contaban con ella, como el citado dentro madrileño: "Obtuvimos la acreditación en 2016, y teníamos que revalidarla en 2020, pero estamos haciendo ahora lo que no pudimos por la pandemia", relata Aguado.

La acreditación supone seguir un manual con más de mil estándares para todas las partes

del proceso: elementos clínicos, extracciones de médula ósea -el hospital debe realizar al menos una al año-, aféresis y procesamiento de las células (ver ilustración superior).

UN PROCESO ARDUO. ¿Y cómo es ese proceso? Lo cuenta Dimitrios Bourantas, responsable de Calidad del Programa de Trasplante Hematopoyético del Hospital Universitario de Donostia: "Empezamos hace casi tres años preparando los comités de CAR-T de cara a la acreditación. Poco a poco se fue formando al personal, principalmente de Calidad, Hematología y Trasplantes", relata, añadiendo que muchas de las ideas que tuvo para guiar el proceso las extrajo de esta publicación y de su relación con otros centros ya acreditados.

Y es que Bourantas había trabajado en Inglaterra en hospitales que contaban con JACIE, "y me fui metiendo en temas de calidad. Llegué a Donostia en 2017 y, con esa experiencia y el inglés, me propusieron hacerme cargo del proceso de acreditación".

Una vez que ya estaban formados los comités, se trató de recopilar información: "Teníamos que buscar en muchas fuentes, principalmente los manuales y guías de JACIE, que describen el proceso y toda la documentación que hay que preparar".

Dependiendo del punto de partida del hospital, afirma, la acreditación se puede conseguir en tres o cuatro años. Lo más laborioso es la recogida de datos, estructurada según los distintos grupos de trabajo. Simultánea-

3. ESTÁNDARES PARA LA AFÉRESIS

Similares a los de la extracción de médula, que también abarcan el control de los procesos y la evaluación de los donantes,



4. ESTÁNDARES DE PROCESAMIENTO

Se refieren al manejo de las células extraídas, en cuanto a equipos, suministros y reactivos; codificación y etiquetado; almacenamiento, transporte y envío de los productos de terapia celular; recepción y distribución, y gestión de los desechos.



mente "hay que validar los procesos técnicos y clínicos, y no es posible autoauditar, la auditoría tienen que hacerla profesionales distintos a los que realizan los procesos", incluso de estamentos distintos: médicos a enfermeras y enfermeras a médicos, por ejemplo.

Hecho esto, llega el momento de la inspección de JACIE, que "permitirá corregir los posibles errores". Una vez obtenida la acreditación, esta tiene una validez de cuatro años, pero "JACIE suele hacer auditorías en torno a la mitad del plazo, aunque se dejaron de hacer con la pandemia".

La principal ventaja de esta acreditación es que todo está en negro sobre blanco: "Hay que

hacer lo que está escrito y escribir lo que se hace. Para JACIE, lo que no está escrito no existe", concluye Bourantas.

CULTURA DE LA CALIDAD. Pero lo más importante, a su juicio, es que "se extiende la cultura de la calidad", y coincide Aguado con esta visión: "La aplicación de los estándares nos permite trabajar siempre con un buen nivel de calidad, mejorando incluso los resultados en términos de mortalidad y evolución de los pacientes y mejorando la seguridad, tanto de los pacientes como de los donantes y la bioseguridad del producto".

Con indicadores de calidad y registros constantes se garanti-

za, además, la trazabilidad "y el control de todo el proceso". Reconoce Aguado que "al principio es duro, pero después te acostumbras a trabajar con unas normas, y poco a poco se vuelve rutina". De hecho, inmerso ahora en el proceso de reacreditación, que supone revisar la documentación y la legislación para adaptarse a los últimos estándares y a las nuevas directivas europeas, el Hospital de la Princesa ha ido más allá y está certificando también el proceso de transfusión y aféresis con el sello CAT y el laboratorio con la ISO 15189:2022.

Es preciso para llegar a este nivel "el compromiso de todos los estamentos y todos los servicios implicados, pero todo ello nos permite analizar los resultados para tomar decisiones basadas en la evidencia a la hora de administrar tratamientos".

Y aún hay más: "Al ser JACIE un sistema de acreditación internacional homogeneiza el trabajo de trasplante", explica Aguado. Este "hacer todas las cosas de la misma forma" permite, en su opinión, "un gran volumen de datos estandarizados que se pueden analizar para tomar decisiones, lo que resulta tremendamente valioso".

UN PASO MÁS. De evaluado a evaluador: una vez conseguida la acreditación en el Hospital de Donostia -que entró en la última oleada de centros administradores de terapias CAR-T aprobados por el Ministerio-, Bourantas se ha formado como inspector para JACIE: "Quería hacerlo desde antes de la pande-

mia, pero me ha tocado esperar".

Ya ha realizado la formación y participado como observador en el proceso de acreditación del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Acompañando además a todos los inspectores, dado que "normalmente va uno para cada fase del proceso". Esto, además de permitirle apoyar a otros centros a mejorar sus procesos en trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia celular, "me ayuda a aprender más para mejorar mi propio centro".

CRITERIOS. Tal y como se ha mencionado anteriormente, la acreditación JACIE es uno de los criterios que utiliza el Ministerio de

Sanidad para designar los centros administradores de CAR-T. Concretamente, se exige la "acreditación de aféresis y procesamiento. Solicitud de acreditación de trasplante alogénico con check list documentado y enviado. Acreditación para trasplante alogénico o en proceso de reacreditación con vigencia de acreditación previa vencida con fecha de menos de un año".

Asimismo, los centros candidatos deberán al menos contar con una unidad multidisciplinar de trasplante de progenitores hematopoyéticos o terapia CAR-T para los ensayos clínicos o unidad de terapias avanzadas que incluya en su organigrama a los principales especialistas de CAR-T.

“

Hay que hacer siempre lo que está escrito y escribir todo lo que se hace. Para JACIE, lo que no está escrito no existe”

DIMITRIOS BOURANTAS
Responsable de Calidad de Trasplante Hematopoyético del Hospital de Donostia.



“

Al ser JACIE un sistema de acreditación internacional homogeneiza el trabajo, lo que resulta muy valioso”

BEATRIZ AGUADO
Hematóloga y responsable de Calidad en el Hospital Universitario de La Princesa, en Madrid.



VALENTÍN ORTIZ-MALDONADO,
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
DEL HOSPITAL CLÍNICO DE
BARCELONA

EL ÚLTIMO CONGRESO DEL EBMT, EN TRES CLAVES



de síndrome de liberación de citocinas ni neurotoxicidad, tan presentes en los productos CAR-T, sino que tampoco se asocian al desarrollo de enfermedad del injerto contra el receptor, pese a tratarse de productos alérgicos HLA incompatibles. En definitiva, resultados muy preliminares pero que podrían ser el inicio de la próxima gran revolución en terapia celular adoptiva.

Finalmente, debido a la introducción de las células inmunes efectoras modificadas genéticamente en el paradigma de productos farmacéuticos, su empleo y desarrollo se ven vinculados a las reglas de las agencias reguladoras. Por ello, las ponencias centradas en aspectos regulatorios se han tomado un aspecto de especial relevancia para el presente y futuro de productos CAR-T. El congreso gozó de una sesión dedicada a aspectos regulatorios europeos sobre sustancias de origen humano, con la presencia de representantes de la Comisión Europea. Esta sesión se focalizó en la exención hospitalaria (EH), una vía diseñada para dar acceso a tratamientos con terapias avanzadas a pacientes con patologías sin alternativas terapéuticas potencialmente curativas. En la reunión, Paschalia Koufokotsio resumió los puntos de vista de actores académicos e industria farmacéutica sobre cuál debía ser la interpretación y los límites de la aplicación de la EH en la esperada revisión de la nueva legislación farmacéutica. La duda acerca de si esta nueva legislación podría sufrir modificaciones hacia una regulación e implementación más restrictiva de la EH fueron despejadas al aclarar que la nueva propuesta no solo no sería más restrictiva, sino todo lo contrario: busca introducir el concepto de "autorización de exención hospitalaria" (previamente no definido de forma clara), y también dar un paso hacia una mayor armonización y transparencia a través de los distintos estados miembros, así como la de una preparación de especificaciones técnicas necesarias para llevar a cabo estudios de exención hospitalaria dentro de programas formales de la Unión Europea.

AUN QUEDAN EN LA RETINA LAS IMÁGENES DEL CONGRESO ANUAL de la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (EBMT) del pasado mes de mayo en París, donde la emoción del ansiado regreso a un congreso presencial ha estado a la par de un rico contenido científico del que se podrían destacar 3 aspectos: la consolidación del conocimiento, la innovación en terapia celular y el avance regulatorio.

La consolidación del conocimiento aplica a un sencillo pero fundamental aspecto: ampliar la proporción de pacientes a los que se les puede ofrecer un tratamiento de terapia celular de forma segura. Décadas de aprendizaje han permitido llevar a cabo trasplantes de progenitores hematopoyéticos utilizando esquemas cada vez menos tóxicos, lo cual ha permitido incrementar de forma lenta pero constante el límite de edad a la que se pueden realizar estos procedimientos. Esto se ha materializado en una sesión enteramente dedicada a trasplante en pacientes de edad avanzada con LMA y MM. En ella, Blaise y Facon demostraban cómo el trasplante en pacientes de edad avanzada es factible, pero requiere de una adaptación integral de la estrategia, focalizando en la valoración geriátrica y en la optimización de las intervenciones pre y post trasplante, aspecto fundamental ya que la intensidad del acondicionamiento probablemente no pueda ser aumentada. A nivel conceptual, el mensaje de la sesión es que la fragilidad parece ser más importante que la propia edad, por lo que la edad ya no es suficiente para definir los enfoques terapéuticos en los pacientes ancianos con MM y LMA. La evaluación de la fragilidad ha cobrado tal valor clínico que su valoración podría transformar el concepto de elegibilidad para el trasplante.

La innovación estuvo presente de la mano de la doctora Rezvani, quien presentó los resultados iniciales con un nuevo tipo de células inmunes efectoras modificadas genéticamente para expresar un receptor antigénico quimérico, pero esta vez no en linfocitos T (CAR-T), si no en células *natural killer* (CAR-NK). En su presentación destacaba los factores positivos del uso de células NK alógenicas provenientes de sangre de cordón umbilical. En este aspecto, mostraba como un cordón umbilical era capaz de ser fuente de decenas a centenares de dosis de productos CAR-NK, lo que permite tanto reducir los costes de producción como multiplicar la capacidad de elaboración de productos por unidad de manufactura. No solo esto, si no que en varios ensayos clínicos fase 1 ha demostrado como distintos productos CAR-NK, tanto anti-CD19, como anti-CD30 o anti-CD70, eran capaces de inducir respuestas completas en una proporción considerable de pacientes, y todo esto sin presentar eventos

RESULTADOS PRELIMINARES PODRÍAN ANTICIPAR UNA REVOLUCIÓN EN TERAPIA CELULAR ADOPTIVA

LOS ASPECTOS REGULATORIOS GANAN RELEVANCIA EN EL PRESENTE Y FUTURO DE LAS CAR-T

HOY EN DÍA NOS DEBATIMOS en una especie de trinchera general, cultural y también médica sobre la llegada de la inteligencia artificial. Todos intuimos que va a generar un cambio radical, y lo está haciendo ya, en nuestra concepción de la propia realidad. Yo soy de los que piensan que hay una oportunidad enorme.

Desde hace un año, estoy explorando con inteligencia artificial generativa, empleando herramientas que en algunos casos no están al alcance de todo el mundo, que son específicas y que hay que hacer un esfuerzo por entenderlas.

Evidentemente, es verdad que en mi campo de acción se trata de emplear la inteligencia artificial para crear cosas que tienen que ver más con el arte y el entretenimiento, pero he ido conociendo en este tiempo un sinfín de personas que desde el ámbito de la medicina y desde el ámbito hospitalario están trabajando con la inteligencia artificial, y sé muy bien que entre los médicos -una profesión que para mí es esencial y de los que he hablado muchas veces como auténticos ángeles de la guarda, sin una pizca de romanticismo, porque es lo que me he encontrado- existe también ese profundo debate sobre dónde nos llevará la inteligencia artificial.

Hay proyectos de ley en marcha que intentarán acotar algunos parámetros, sobre todo en cuanto a los datos personales, pero creo que es complicado que eso se consiga finalmente, porque poner puertas al campo tecnológico es muy difícil.

He conocido gente que está diseñando estudios de órganos para operaciones con inteligencia artificial, otros que están ayudándose de ella en diagnósticos en psiquiatría con desarrollos muy interesantes -cuando incluso el profesional necesita acudir a una gran base de datos, y a los que la combinatoria del *big data* y la inteligencia artificial les ayuda-, y a personas que están haciendo estudios sobre la sangre

y un montón más de áreas de la salud y que están alucinados -igual que yo en el terreno creativo- por las posibilidades que nos ofrece la inteligencia artificial.

En definitiva, yo, que no soy nadie más que un ciudadano y un comunicador, me doy cuenta de que los médicos que se enganchen esa ola y que no tengan miedo a explorar; aquellos que estén asombrados ante un conocimiento por el que hay que apostar, aunque a veces parece ajeno a lo humano, se van a beneficiar seguro. Y beneficiándose los médicos, evidentemente, se beneficiará toda la sociedad.

Ponerle puertas al campo, decir que los bueyes deben cruzar por la vía de tren porque no queremos el progreso, no vale de nada. Desde luego, habrá usos buenos y malos de la inteligencia artificial, incluso en la salud, como en todo, pero, en general, creo que en un porcentaje muy amplio supone un gran paso, un salto esencial en la humanidad, en el propio sistema de salud y en el conocimiento del cuerpo humano y sus misterios.

IKER JIMÉNEZ, PERIODISTA,
DIRECTOR Y PRESENTADOR
DEL PROGRAMA 'CUARTO
MILENIO', DE CUATRO

'ENGANCHARSE' A LA OLA DE LA IA DESDE LA MEDICINA



ENTRE LOS MÉDICOS SE DA TAMBIÉN EL DEBATE SOBRE DÓNDE NOS LLEVARÁ LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

LOS MÉDICOS QUE APUESTEN POR EXPLORAR EN IA SE BENEFICIARÁN Y, CON ELLOS, TODA LA SOCIEDAD