



2

Investigación académica con medicamentos de terapia avanzada en hematooncología pediátrica

Isabel Mirones
Alicia Herrero
Antonio Pérez Martínez



Isabel Mirones

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Unidad de Terapias Avanzadas.
Hospital Universitario La Paz, Madrid



Alicia Herrero

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario La Paz, Madrid.



Antonio Pérez Martínez

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Unidad de Terapias Avanzadas.
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Índice

1. Introducción
2. Inmunoterapia con células CAR-T
3. Las células CAR-T son medicamentos de terapia avanzada
4. Terapia con células CAR-T en una unidad hospitalaria
5. Fabricación de células CAR-T por grupos académicos
6. Limitaciones y futuro de las células CAR-T
7. Conclusión
8. Bibliografía

1. Introducción

Los continuos logros en el tratamiento del cáncer en las últimas décadas se asientan en los avances de la investigación básica, y su consecuente traslación a la investigación clínica. En este momento, herramientas diagnósticas como la secuenciación masiva (NGS, *Next Generation Sequencing*), estrategias basadas en la medicina de precisión y tratamientos basados en la inmunoterapia, están permitiendo caracterizar los diferentes tipos de cáncer con mayor profundidad y desarrollar tratamientos basados en alteraciones moleculares o inmunitarias.

La inmunoterapia constituye actualmente el quinto pilar del tratamiento del cáncer junto con la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y las terapias dirigidas. Se define como una modalidad terapéutica basada en el aprovechamiento del sistema inmunitario del propio individuo para combatir determinadas enfermedades, como el cáncer. El aprovechamiento del sistema inmunitario como herramienta terapéutica está siendo el foco del desarrollo de nuevos tratamientos.

Estos nuevos tratamientos son de especial relevancia en el paciente pediátrico (niños y adolescentes), en los que la curación debe acompañarse de una minimización de los efectos secundarios. Por ello, la inmunoterapia podría suponer un beneficio en la calidad de vida del superviviente al cáncer infantil, al impactar directamente en las complicaciones a medio-largo plazo, la morbilidad, el estado de cronicidad, el aspecto físico, la continuidad académica, las relaciones sociales, etc. En concreto, el número de estudios sobre inmunoterapia registrados en www.clinicaltrials.gov se cuadruplicó en el periodo 2015-2017, alcanzando casi los 800 ensayos clínicos solo en los Estados Unidos, y en 2019 la cifra se ha duplicado.

Uno de los enfoques de la inmunoterapia consiste en modificar las células inmunitarias del paciente para que reconozca y ataque sus propias células tumorales. Esta modalidad de inmunoterapia se conoce como inmunoterapia adoptiva o transferencia adoptiva de linfocitos T (ACT, *adoptive cell transfer*). Dentro de ella se distinguen al menos tres tipos: lin-

focitos infiltrantes del tumor (TIL, *tumor-infiltrating lymphocyte*), receptor de linfocitos T (TCR, *T cell receptor*) y receptor de antígeno quimérico (CAR, *chimeric antigen receptor*).

A pesar de ser un tratamiento reciente, la estrategia basada en CAR se remonta a las últimas décadas del siglo pasado. Fueron sus pioneros el Dr. Steven Rosenberg, del National Cancer Institute de los Estados Unidos, quien desarrolló la aproximación terapéutica de la *adoptive cell transfer* con las células llamadas LAK (*lymphocyte activated killer*), y el Dr. Zelig Eshhar, en el Weizmann Institute

of Science de Tel Aviv (Israel), quien desarrolló el primer CAR en los linfocitos T (CAR-T)¹. Posteriormente, entre los grupos multidisciplinarios de pediatras e investigadores, han sido decisivas las aportaciones de los grupos de los doctores Stefan Grupp (SickChildren, Philadelphia, EE.UU.), Carl June (Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, EE.UU.)² y Darío Campana (Saint Jude Children Research Hospital, Memphis, EE.UU.)³, en el desarrollo de los CAR-T de segunda generación, y Katy Rezvani y Dean Lee (MD Anderson, Houston, Texas, EE.UU.) en el desarrollo de CAR en células *natural killer* (CAR-NK)⁴.

2. Inmunoterapia con células CAR-T

Tras varias décadas de desarrollo, la efectividad antitumoral de estas estrategias ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos para formas agresivas y en recaída de ciertos tipos de linfoma no Hodgkin^{5,6}, leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) en adultos^{7,8} y niños^{9,10}, y leucemia linfocítica crónica¹¹. La terapia CAR-T consiste en dotar a los linfocitos T de la capacidad para reconocer y eliminar las células tumorales mediante una modificación genética para que en su superficie expresen una fracción de un anticuerpo o un receptor que reconoce a su diana a través del antígeno específico contra el que se ha diseñado.

Tanto la diana tumoral como la fuente de linfocitos T (autóloga o alogénica) pueden variar al desarrollar una terapia CAR-T, como por ejemplo la utilización de dominios de reconocimiento de anticuerpos, como CD22, CD30, CD33, CD171, CD123 y GD2, o receptores como NKG2D y B7-H3¹². Así mismo, se está ensayando la utilización de otras células inmunitarias diferentes de los linfocitos T, como las células NK^{13,14}.

A finales de 2017 y principios de 2018 se aprobaron en los Estados Unidos y en Europa las dos primeras terapias CAR-T comerciales^{15,16}: tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) y axicabtagén ciloleucel (Yescarta®, Gilead/KitePharma), respectivamente. Ambas se fabrican a partir de linfocitos T del propio paciente (autólogas) y van dirigidas contra el CD19 expresado en leucemias y linfomas de tipo B (CAR-T19). En este momento, solo el tisagenlecleucel tiene indicación en la población pediátrica; está indicado para el tratamiento de niños y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con LLA-B en segunda recaída o refractariedad, y también tiene indicación en el tratamiento del linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento en pacientes adultos. Por otra parte, el axicabtagén ciloleucel tiene indicación en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de célula grande refractario o en recaída, y en aquellos con linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Ambos productos han adquirido tal relevancia que están modificando tanto el escenario científico como el manejo clínico, alcanzando una gran trascendencia social y económica. Fundamentalmente, la importancia de estas nuevas estrategias terapéuticas reside en las tasas de remisión, superiores al 80% a los 3 meses, que se han descrito con tisagenlecleucel en pacientes pediátricos con LLA-B refractaria, y que al año se mantienen alrededor del 50%^{2,15-17}. Con respecto a los tumores sólidos en pacientes

pediátricos, su desarrollo es más incipiente y los resultados preliminares son menos impactantes; se encuentran todos ellos en fase de investigación. Algunos grupos académicos pediátricos están desarrollando terapias CAR-T para tumores sólidos como el neuroblastoma (CART-GD2, CART-L1CAM)¹⁸, el osteosarcoma (CART-NKG2D)¹², los tumores cerebrales (CART-B7-H3)¹⁹ y los tumores hematológicos como la leucemia aguda linfoblástica T (CART-CD1a)²⁰ y la LLA-B (CART-19)²¹.

3. Las células CAR-T son medicamentos de terapia avanzada

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA) constituyen una categoría de agentes innovadores que se dividen en medicamentos de terapia celular somática, terapia génica e ingeniería tisular. Son técnicamente complejos en cuanto a diseño y fabricación, lo que comporta unos costes elevados. Además, presentan variabilidad en la respuesta entre individuos debido a su naturaleza biológica, y se caracterizan por su baja estabilidad y corta caducidad. Desde el año 2008, estas terapias avanzadas disponen de un marco regulatorio propio que se adapta a sus singularidades, acotando y distinguiendo los MTA de los procedimientos médicos que implican trasplante de células o tejidos con una manipulación mínima, cuyas exigencias de fabricación son menos estrictas. Actualmente, el 3-4% de los

ensayos clínicos en España son con MTA. Con independencia de su finalidad (ensayo clínico o comercialización), los MTA, como cualquier medicamento de uso humano, deben fabricarse bajo un sistema de calidad que incluye las normas de correcta fabricación (NCF; en inglés GMP, *good manufacturing practice*). Las NCF son un conjunto de medidas y actuaciones de obligado cumplimiento para todas las actividades que se desarrollan en torno a la fabricación y el control de calidad de los medicamentos. Para poder fabricar un MTA de uso humano, incluidos los medicamentos en fase de investigación, es preciso seguir este sistema de calidad y obtener la correspondiente acreditación de cumplimiento de dichas normas por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²².

4. Terapia con células CAR-T en una unidad hospitalaria

En noviembre de 2018, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social publicó el *Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS)* para los medicamentos CAR²³. Este plan tiene como objetivo organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de los medicamentos CAR en el SNS, así como impulsar la investigación pública y la fabricación propia y pública de estos medicamentos en el ámbito académico del SNS, en unas condiciones que garanticen los estándares de calidad, seguridad y eficacia. El modelo organizativo que se propone se basa en dos estructuras: la red de centros para el uso de medicamentos CAR (académicos e industriales) y los centros de fabricación propia.

En marzo de 2019, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social designó 11 hospitales como centros de referencia para el uso y la administración de la terapia con células CAR-T19 (comerciales disponibles y en el ámbito de los ensayos clínicos comerciales), más tres centros adicionales por si la actividad sobrepasa a los centros designados (Ta-

bla 1). De los 11 centros de referencia, tres son para el tratamiento de pacientes pediátricos (y uno adicional como reserva). En este sentido, es importante destacar la necesidad de que el eje central del proceso asistencial sea conducido por oncólogos pediatras como especialistas en el manejo del paciente oncológico pediátrico, muy diferente al del adulto. Los centros designados deben poseer unidades multidisciplinarias de terapia avanzada especializada en medicamentos CAR-T e integradas por todos los profesionales que intervengan en el proceso asistencial (hematólogos, oncólogos, intensivistas, inmunólogos, farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, personal de enfermería, etc.), si bien la composición y la coordinación de estas unidades serán propias de cada centro. La designación de los centros autorizados será reevaluada por el ministerio cada 6 meses con el objetivo de adecuar el número de centros a la actividad asistencial.

La aféresis de células y su biovigilancia, el procesamiento, el acondicionamiento y la administración, así como su manejo y el segui-

T01

Tabla 1.

Centros de referencia en España designados por el Sistema Nacional de Salud para el uso y la administración de medicamentos CART comercializados (marzo de 2019).

Adultos con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria o con linfoma difuso de células grandes B recidivante o refractario		Niños con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria	
Centros de referencia	Centros adicionales	Centros de referencia	Centros adicionales
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid	Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona	Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid	Hospital Universitario La Paz, Madrid
Hospital Clínic, Barcelona		Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona	
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona		Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona	
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona			
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia			
Hospital Clínic Universitario de Valencia			
Complejo Asistencial de Salamanca	Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)		
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla			
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria*			

*Centro designado con carácter excepcional y atendiendo a su singularidad al encontrarse en territorio insular y a sensible distancia del centro autorizado más cercano (de acuerdo con el artículo 24 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del SNS).

F01

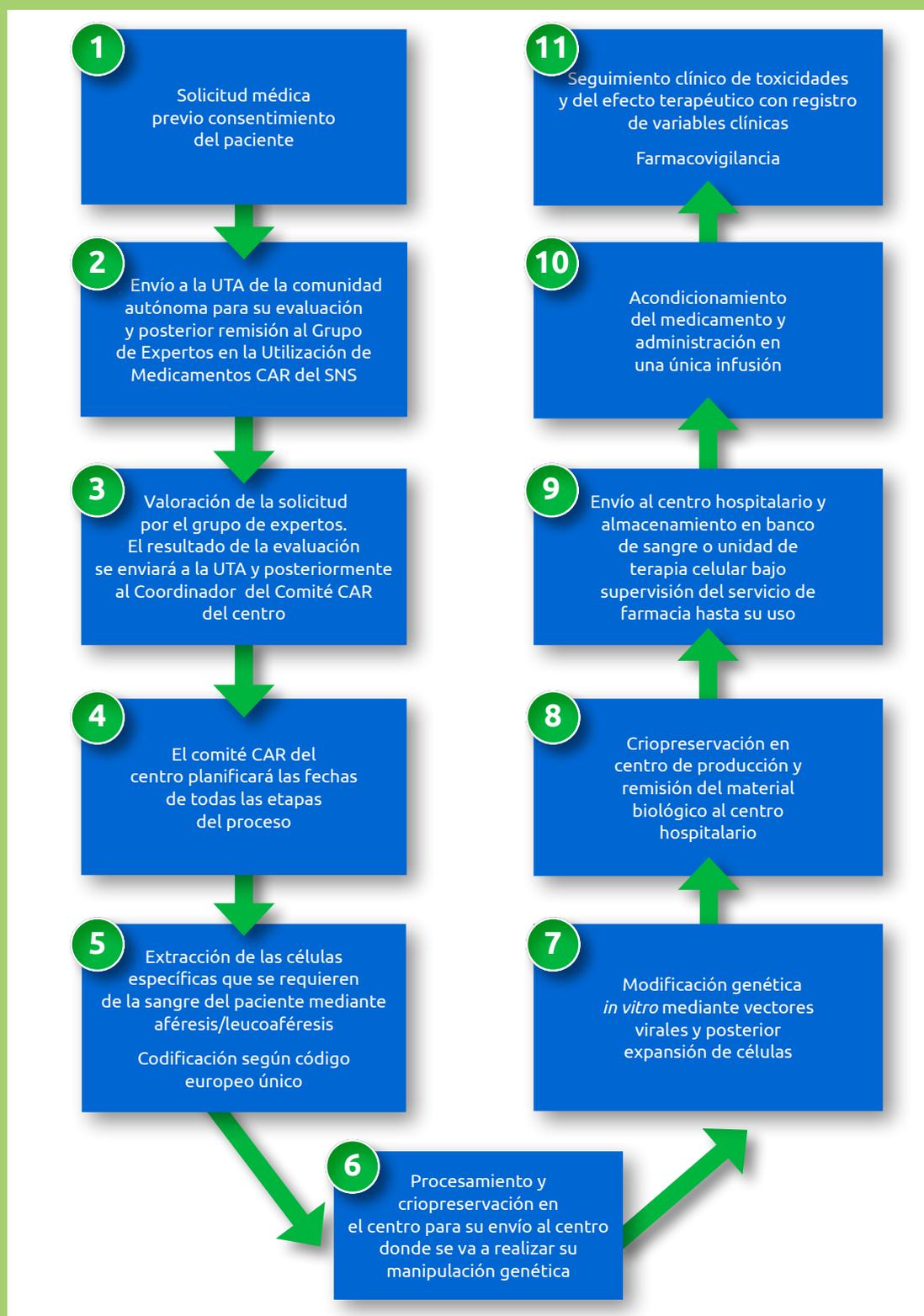


Figura 1. Proceso asistencial para la utilización de medicamentos CAR-T de fabricación industrial.

SNS: Sistema Nacional de Salud; UTA: Unidad de terapias avanzadas.

miento clínico de los pacientes, y los aspectos de trazabilidad y farmacovigilancia, es decir, el uso de los medicamentos CAR-T, conforman un proceso asistencial complejo, similar al del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos complejo.

Esta complejidad del proceso asistencial requiere experiencia, conocimiento específico y trabajo coordinado entre los diferentes

profesionales implicados. En el caso de la Comunidad de Madrid, la Estrategia Regional de Terapias Avanzadas (ERTA) ha establecido una ruta asistencial a la que deben ajustarse todos los hospitales designados de nuestra región. El algoritmo incluye equipos de expertos tanto de cada centro como de ámbito regional y nacional. En la Figura 1 se muestra el proceso asistencial para la utilización de medicamentos CAR-T.

5. Fabricación de células CAR-T por grupos académicos

El uso por parte de un hospital como centro administrador de las terapias CAR-T comerciales o en el marco de ensayos clínicos requiere la participación de sus unidades de aféresis para la obtención de las células del paciente, que a continuación serán enviadas a la planta farmacéutica o al centro fabricante. Sin embargo, la fabricación en el propio hospital requiere instalaciones y equipamiento adecuado (sala blanca para terapias avanzadas), con personal especializado, así como la implementación de la normativa de correcta fabricación.

Entre los aspectos más complejos para la adaptación a un entorno hospitalario cabe destacar²⁴:

- Instauración de un sistema de gestión de calidad: la calidad en el ámbito hospitalario generalmente se refiere a cómo ofrecer y asegurar el mejor servicio asistencial para los pacientes. Si se trata del sistema de calidad farmacéutico, este garantiza la dispensación de fármacos de manera segura, con la máxima calidad y eficacia. Sin embargo, si además se trata de un centro que va a fabricar medicamentos, las necesidades implican establecer un sistema de calidad que permita obtenerlos con unas características o atributos de calidad predefinidos.
- Personal: en el contexto académico no es fácil disponer de personal con el entrenamiento farmacéutico específico para cubrir todos los aspectos del proceso y en un número adecuado. El personal científico con experiencia en laboratorio “tradicional” también afronta un desafío importante al pasar a la fabricación bajo estándares farmacéuticos. El organigrama de una unidad de producción incluye, además del técnico de producción, un responsable técnico y un responsable de garantía de calidad.
- Instalaciones y equipo: se requieren salas clasificadas para trabajar en un ambiente controlado (humedad, temperatura, renovación de aire, presiones, etc.), garantizando los niveles más bajos posibles de contaminación ambiental.

Para el ámbito académico, es fundamental buscar soluciones que cumplan con la normativa legal manteniendo el equilibrio con los costes asociados. En este sentido, el Ministerio de Ciencia e Innovación realizó hace ya una década una importante apuesta para promover la creación y la mejora de salas blancas para la derivación, la producción, la manipulación y la utilización de células con fines terapéuticos, en el marco del Subprograma de Fomento de la Cooperación Científica Internacional: actuaciones dentro del marco del *Plan E para la Dinamización de la Economía y el Empleo* (ACI-PLAN E; Boletín Oficial del Estado de 3 de junio de 2009). Además, la industria, consciente de las nuevas necesidades en este sentido por parte de la Academia, ha desarrollado tecnologías que permiten fabricaciones en sistemas cerrados de producción, facilitando así el trabajo con respecto a los sistemas abiertos, como por ejemplo los dispositivos automatizados cerrados basados en separación celular inmunomagnética de Miltenyi Biotec (CliniMacs Prodigy System®) o ThermoFisher (CTS Dynamag®), lo que permite simplificar la complejidad de la instalación en cuanto a diseño, necesidades, costes, etc.

Por otra parte, la puesta en marcha y el mantenimiento de una instalación que cumpla las NCF, sus operaciones y su cualificación, requieren una especialización técnica que generalmente no puede ser cubierta con el personal de mantenimiento de la propia institución, por lo que se externalizan estos servicios especializados.

De especial importancia es la función de la farmacia hospitalaria en el proceso de fabri-

cación, considerando su experiencia en el manejo y la preparación de medicamentos, así como en la recepción, la dispensación y la correcta administración, garantizando la trazabilidad del producto en todo momento. Igualmente, tiene responsabilidad en la disponibilidad del tratamiento de soporte y de los fármacos necesarios para tratar los efectos adversos tras la infusión; según la ficha técnica de los CAR-T comerciales, es obligatorio que la farmacia hospitalaria disponga de un *stock* mínimo de cuatro dosis de tocilizumab por paciente previamente a la infusión de células CAR-T. El tocilizumab es un anticuerpo anti-IL6R cuya indicación ha sido ampliada, tanto por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos como posteriormente por la Agencia Europea de Medicamentos²⁵, para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas inducido por la terapia CAR-T.

El farmacéutico de hospital, junto con el resto del equipo asistencial, también tiene un papel importante en el seguimiento clínico de las toxicidades y del efecto terapéutico o de los resultados en salud obtenidos en el paciente.

Por tanto, la fabricación hospitalaria de MTA conlleva una serie de esfuerzos considerables por parte de la institución, no solo en cuanto a reestructurar o construir instalaciones, salas blancas apropiadas y dotarlas de personal, sino también porque es importante tener muy presente que la inversión en tiempo es considerable: el proceso completo hasta obtener los permisos por las autoridades regulatorias para fabricar puede durar 2 años. El compromiso de la dirección y gerencia del centro es fundamental para la consecución del objetivo.

Nuestro propósito en el Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital La Paz es ofrecer los mejores tratamientos disponibles a cada uno de nuestros pacientes pediátricos según su enfermedad, y en este sentido las inmunoterapias celulares desempeñan un papel fundamental. El cáncer infantil, en términos epidemiológicos, es una enfermedad rara, por lo que los fármacos con indicación pediátrica son muy limitados en comparación con los de adultos, como causa y consecuencia del discreto interés por parte de la industria en su desarrollo. Si además hablamos de medicamentos basados en células, cuya fabricación no contempla lotes de producto en las cantidades que habitualmente se manejan en la síntesis química y la fabricación industrial, así como la complejidad y la variabilidad de fabricación que dispara sus costes, la situación ciertamente no es alentadora para el tratamiento del cáncer infantil.

Es necesario aprovechar la extensa investigación académica presente en los hospitales para el desarrollo de terapias propias, facilitando su acceso a los pacientes que las requieran, sea en el marco de ensayos clínicos o bajo la cláusula de exención hospitalaria, establecida a tal efecto en la regulación específica para los MTA (EC 1394/2007)²⁶. La autorización de medicamentos de acuerdo con esta cláusula de exención hospitalaria corresponde a las autoridades nacionales competentes que, en el caso de España, es la AEMPS. Esto se establece en el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio²⁷, que tiene por ob-

jeto la regulación de los requisitos y garantías que deben cumplir los MAT de fabricación no industrial para obtener la correspondiente autorización de uso por la AEMPS, y que establece los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia de estos medicamentos una vez autorizados.

En nuestro Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital La Paz utilizamos terapias con células inmunoefectoras generadas a partir de la investigación preclínica de nuestro grupo²⁸⁻³⁰, desde hace más de 10 años, cuando nuestros pacientes pediátricos lo precisan. Hemos realizado cuatro ensayos clínicos con células NK estimuladas con interleucina 15 (NK-IL15), células NK activadas y expandidas (NKAE) para el tratamiento de tumores sólidos refractarios, leucemias y linfomas T, y en breve tenemos previsto abrir tres más para el tratamiento de neoplasias hematológicas, sarcomas y tumores cerebrales. Respecto a la terapia CAR-T, hemos desarrollado un CAR-T académico, CART45RA-NKG2D^{12,31}, cuyos resultados preclínicos conducirán a su aplicación clínica dentro de unos meses en el marco de dos ensayos clínicos académicos para el tratamiento de leucemias, sarcomas y tumores cerebrales pediátricos y de adultos jóvenes.

En nuestro país son pocos los centros que desarrollan inmunoterapias celulares en el campo de la hematooncología infantil, si bien la Academia es la principal fuerza impulsora de estos avances terapéuticos (Tabla 2).



Tabla 2.

Centros nacionales con inmunoterapia celular propia en el área de la hematooncología pediátrica.

Hospital	Tipo de inmunoterapia	Tipo de cáncer infantil
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona	Células dendríticas Virus oncolíticos	Tumores cerebrales y osteosarcomas
Hospital Clínic, Barcelona	Células CART-19	Neoplasias hematológicas
Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid	Células mesenquimales Virus oncolíticos	Leucemias y tumores sólidos (neuroblastoma)
Hospital Universitario La Paz, Madrid	Células NKIL15 Células NKAE Células CART-NKG2D	Tumores sólidos refractarios, leucemias y linfomas T Sarcomas y tumores cerebrales

6. Limitaciones y futuro de las células CAR-T

Desde la International Society for Cell and Gene Therapy se está trabajando con la industria privada y la Academia para estimular el desarrollo de células CAR-T y productos relacionados para generar un mercado competitivo y una posible regulación a la baja de sus precios. El precio de salida al mercado de las dos terapias CAR-T comerciales se ha situado en torno a los 350.000 euros, sin contar con los costes asociados del tratamiento, hospitalización, quimioterapia puente previa a la infusión de células CAR-T, tratamiento de efectos adversos, etc., frente a los aproximadamente 50.000 euros que cuesta la fabricación propia.

En los últimos años, la investigación preclínica y los ensayos clínicos han aumentado exponencialmente, y la mayoría de las grandes compañías farmacéuticas de todo el mundo están desarrollando células CAR-T. En este sentido, se están investigando nuevas versiones de CAR para ampliar sus indicaciones con nuevos tipos de ligandos contra diversas dianas antitumorales, con el fin de aumentar su eficacia incrementando su potencia, expansión y supervivencia, o para disminuir sus efectos secundarios^{32,33}.

Actualmente, los tratamientos con inmunoterapia CAR-T son autólogos. Esto significa que la cantidad y la calidad de los linfocitos T del paciente son determinantes para la producción y para la eficacia de la terapia. Se ha descrito que los pacientes con leucemia mieloide aguda presentan deficiencias funcionales en los linfocitos T y las células NK, por lo que se sugiere el desarrollo de CAR para esta patología a partir de linfocitos T alogénicos.

La especificidad del CAR frente a su diana desempeña un papel fundamental en cuanto a la toxicidad que se desarrolle en el paciente (*on target, off tumor*). En el caso de los CAR-T19, la diana son las células leucémicas y de linfoma B, pero también los linfocitos B sanos, por lo que la aplasia de linfocitos B es una consecuencia del tratamiento e implica que el paciente reciba tratamiento prolongado con inmunoglobulinas. En la actualidad, el desarrollo de la estrategia terapéutica CAR persigue identificar nuevas dianas exclusivamente tumorales, así como universalizar las células efectoras mediante el desarrollo de nuevas células efectoras fundamentalmente alogénicas^{34,35}.

7. Conclusión

Estamos en un momento trascendente en la hematooncología y en especial en el manejo del paciente pediátrico con cáncer. La inmunoterapia se está incorporando a los tratamientos convencionales con un importante impacto en la supervivencia, fundamentalmente en situaciones clínicas muy desfavorables. Hasta la fecha, la terapia CAR-T19 ha sido la inmunoterapia más exitosa y ya se encuentra aprobada para niños y adultos jóvenes de hasta 25 años con LLA-B refractaria o en segunda recaída. Por el momento, dos compañías tienen aprobado el uso de la terapia CAR-T19, aunque solo una de ellas con indicación para la edad pediátrica (LLA-B), y tendrá que establecerse y consolidarse un modelo logístico bajo los estándares farmacéuticos para su fabricación y distribución global a un gran número de pacientes, cuya idoneidad se comprobará con la experiencia.

Sin embargo, la estrategia CAR es una oportunidad para el desarrollo de nuevos medica-

mentos a partir de la investigación generada en instituciones académicas que buscan nuevas estrategias en diferentes situaciones clínicas desfavorables, y con propuestas económicamente menos costosas, que podrían ser una alternativa a los altos precios de los medicamentos hasta ahora comercializados.

Por otra parte, además de la fabricación y la distribución, los tratamientos puente previos a la administración de la terapia CAR-T, y el manejo de las complicaciones clínicas, requerirán una curva de aprendizaje, de tal manera que cada centro establecerá los estándares propios sobre el uso de este tipo de productos. En esta temprana fase de poscomercialización ya se están desarrollando ensayos clínicos para evaluar el momento más apropiado de la enfermedad para la administración de estas terapias, estrategias combinadas que sin duda contribuirán a mejorar su eficacia.

8. Bibliografía

1. Kochenderfer JN, Feldman SA, Zhao Y, Xu H, Black MA, Morgan RA, *et al.* Construction and preclinical evaluation of an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Immunother.* 2009;32:689-702.
2. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, *et al.* Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:439-48.
3. Mehta RS, Rezvani K. Chimeric antigen receptor expressing natural killer cells for the immunotherapy of cancer. *Front Immunol.* 2018;9:283.
4. Maus MV, Grupp SA, Porter DL, June, CH. Antibody-modified T cells: CAR stake the front seat for hematologic malignancies. *Blood.* 2014;123:2625-35.
5. Aleksandrova K, Leise J, Priesner C, Melk A, Kubank F, Abken H, *et al.* Functionality and cell senescence of CD4/ CD8-selected CD20 CAR T cells manufactured using the Automated CliniMACS Prodigy Platform. *Transfus Med Hemother.* 2019;46:47-54.
6. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, *et al.* Immunotherapy of non-Hodgkins lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med.* 2016;8:355ra116.
7. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, *et al.* Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2014;6:224ra25.
8. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, *et al.* Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science.* 2006;314:126-9.
9. Graham C, Jozwik A, Pepper A, Benjamin R. Allogeneic CAR-T cells: more than ease of access? *Cells.* 2018;7(10).
10. Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Rivière I, Sadelain M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCR ζ /CD28 receptor. *Nat Biotechnol.* 2002;20:70-5.
11. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365:725-33.
12. Fernández L, Metais JY, Escudero A, Vela M, Valentín J, Vallcorba I, *et al.* Memory T cells expressing an NKG2D-CAR efficiently target osteosarcoma cells. *Clin Cancer Res.* 2017;23:5824-35.
13. Hu Y, Tian ZG, Zhang C. Chimeric antigen receptor (CAR)-transduced natural killer cells in tumor immunotherapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39:167-76.
14. Parihar R, Rivas C, Huynh M, Omer B, Lapteva N, Metelitsa LS, *et al.* NK cells expressing a chimeric activating receptor eliminate MDSCs and rescue impaired CAR-T cell activity against solid tumors. *Cancer Immunol Res.* 2019;7:363-75.
15. U.S. Food & Drug Administration; 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm606540.htm>
16. U.S. Food & Drug Administration; 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm581222.htm>
17. European Medicines Agency. Draft qualification opinion on Cellular therapy module of 5 the Euro-

- pean Society for Blood & Marrow Transplantation 6 (EBMT) Registry, 2018. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2018/06/WC500251193.pdf
18. Richards RM, Sotillo E, Majzner RG. CAR T cell therapy for neuroblastoma. *Front Immunol*. 2018;9:2380.
 19. Majzner RG, Theruvath JL, Nellan A, Heitzeneder S, Cui Y, Mount CW, et al. CAR T cells targeting B7-H3, a pan-cancer antigen, demonstrate potent preclinical activity against pediatric solid tumors and brain tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25:2560-74.
 20. Sánchez-Martínez D, Baroni ML, Gutiérrez-Agüera F, Roca-Ho H, Blanch-Lombarte O, González-García S, et al. Fratricide-resistant CD1a-specific CAR T-cells for the treatment of cortical T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;133:2291-304.
 21. Castella M, Boronat A, Martín-Ibáñez R, Rodríguez V, Suñé G, Caballero M, et al. Development of a novel anti-CD19 chimeric antigen receptor: a paradigm for an affordable CAR T cell production at academic institutions. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;12:134-44.
 22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Parte IV. Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para medicamentos de terapia avanzada. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/normas-correcta-fabricacion/nueva-guia-NCF-ATMPs.pdf>
 23. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS) para los medicamentos CAR. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid; noviembre de 2018.
 24. Viga OM, Giordano R, Lazzari L. (n.d.). Challenges of running a GMP facility for regenerative medicine in a public hospital. *Regen Med*. 2017;12:803-13.
 25. European Medicines Agency. RoActemra. 2018. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/roactemra>
 26. European Medicines Agency. Legal framework: advanced therapies. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapies/legal-framework-advanced-therapies>
 27. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. "BOE" núm. 144, de 14 de junio de 2014, páginas 45068 a 45078 Referencia:BOE-A-2014-6277
 28. Pérez-Martínez A, Fernández L, Valentín J, Martínez-Romera I, Corral MD, Ramírez M, et al. A phase I/II trial of interleukin-15-stimulated natural killer cell infusion after haplo-identical stem cell transplantation for pediatric refractory solid tumors. *Cytotherapy*. 2015;17:1594-603.
 29. Fernández L, Leivas A, Valentín J, Escudero A, Corral D, de Paz R, et al. How do we manufacture clinical-grade interleukin-15-stimulated natural killer cell products for cancer treatment? *Transfusion*. 2018;58:1340-7.
 30. Vela M, Corral D, Carrasco P, Fernández L, Valentín J, González B, et al. Haploidentical IL-15/41BBL activated and expanded natural killer cell infusion therapy after salvage chemotherapy in children with relapsed and refractory leukemia. *Cancer Lett*. 2018;422:107-17.
 31. Fernández L, Fernández A, Mirones I, Escudero A, Cardoso L, Vela M, et al. (2019). GMP-compliant manufacturing of NKG2D CAR memory T cells using CliniMACS Prodigy. *Frontiers in Immunology*, section Cancer Immunity and Immunotherapy. Manuscript ID: 478303. Publication in process.
 32. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379:64-73.
 33. Gee AP. GMP CAR-T cell production. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31:126-34.
 34. Quintarelli C, Locatelli F, Caruana I, De Angelis B. Overcoming challenges in CAR T-cell product CGMP release. *Mol Ther*. 2016;24:845-6.
 35. Sánchez-Escamilla M, Yáñez San Segundo L, Urbano-Ispizua A, Perales MA. CAR T cells: the future is already present. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:281-6.