



**CAR-T, DE TERAPIA  
DE RESCATE A  
PRIMERA OPCIÓN**  
PÁG. 8-9



► 4 Febrero, 2022

## TRATAMIENTO

La terapia con células CAR-T ha dejado de ser un «prometedor» abordaje para cánceres de la sangre y se ha consolidado como un tratamiento valioso para determinados pacientes. Los ensayos clínicos han confirmado que esta terapia basada en linfocitos T del propio enfermo puede utilizarse sin esperar a que fracasen otras estrategias que llevan usándose desde hace más de dos décadas. Esta ha sido una de las novedades presentadas en el último congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), la cita más importante de la especialidad, donde los estudios con tratamientos de CAR-T en un tipo de linfoma agresivo mostraron que podían beneficiar más a los pacientes que el tratamiento actual en segunda línea.

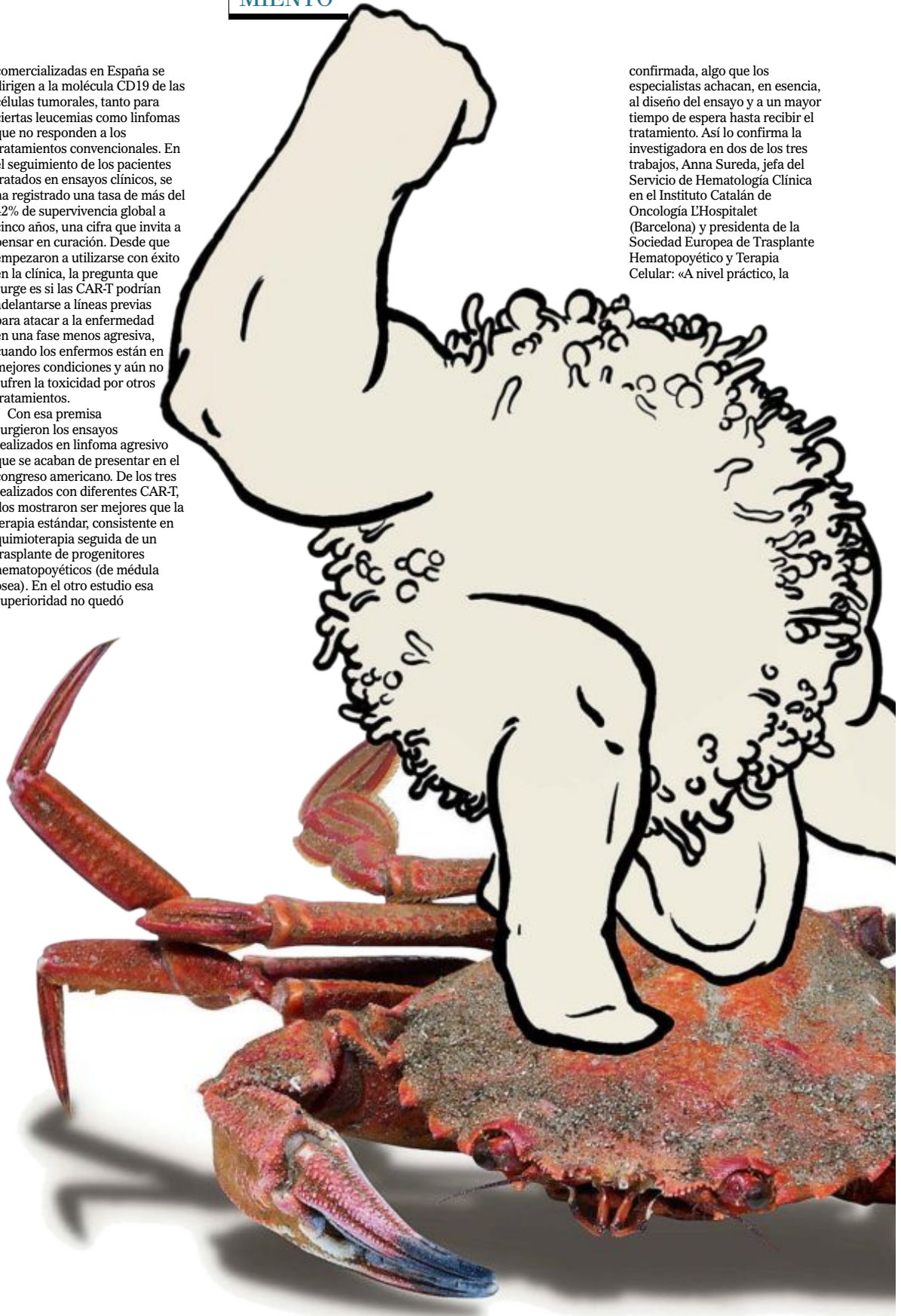
La terapia basada en linfocitos T modificados con receptor antigénico quimérico (CAR, en su acrónimo inglés) se basa en un procedimiento tan complejo como sugiere su nombre. María Victoria Mateos, hematóloga del Complejo Hospitalario de Salamanca, recurre en ocasiones a un símil por el que los linfocitos T actúan como soldados de nuestro ejército en pugna por destruir a las células que intentan convertirse en malignas. Sin embargo, a veces los linfocitos T están perezosos, no reconocen al tumor como algo extraño y le permiten proliferar. En esos casos, «podemos reeducar a los linfocitos T para que aprendan a reconocer el tumor y lo destruyan; para ello, los extraemos (linfoaféresis) y los modificamos mediante un vector, normalmente viral, que obtiene como resultado esas mismas células con un marcador en su superficie. Gracias al marcador, cuando las introducimos de nuevo en el paciente, se dirigen sí o sí contra el tumor», explica Mateos. Este tratamiento puede ocasionar efectos secundarios (los linfocitos con el nuevo marcador «se activan y dirigen como toros de Miura hacia el cáncer y, como estos, a veces, generan algún daño colateral»), pero dado el proceso de aprendizaje «que ya tenemos con esta terapia, nos adelantamos a su aparición y somos capaces de tratarlos de forma precoz».

En España, donde se ha apostado fuerte por la terapia CAR-T, existe un Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud por el que el tratamiento está sujeto a la aprobación de un comité de expertos a nivel nacional que revisa cada candidato; asimismo, solo se puede administrar en una serie de centros hospitalarios debidamente acreditados. Las primeras terapias CAR-T

comercializadas en España se dirigen a la molécula CD19 de las células tumorales, tanto para ciertas leucemias como linfomas que no responden a los tratamientos convencionales. En el seguimiento de los pacientes tratados en ensayos clínicos, se ha registrado una tasa de más del 42% de supervivencia global a cinco años, una cifra que invita a pensar en curación. Desde que empezaron a utilizarse con éxito en la clínica, la pregunta que surge es si las CAR-T podrían adelantarse a líneas previas para atacar a la enfermedad en una fase menos agresiva, cuando los enfermos están en mejores condiciones y aún no sufren la toxicidad por otros tratamientos.

Con esa premisa surgieron los ensayos realizados en linfoma agresivo que se acaban de presentar en el congreso americano. De los tres realizados con diferentes CAR-T, dos mostraron ser mejores que la terapia estándar, consistente en quimioterapia seguida de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (de médula ósea). En el otro estudio esa superioridad no quedó

confirmada, algo que los especialistas achacan, en esencia, al diseño del ensayo y a un mayor tiempo de espera hasta recibir el tratamiento. Así lo confirma la investigadora en dos de los tres trabajos, Anna Sureda, jefa del Servicio de Hematología Clínica en el Instituto Catalán de Oncología L'Hospitalet (Barcelona) y presidenta de la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular: «A nivel práctico, la





► 4 Febrero, 2022

conclusión que podemos extraer de estos ensayos es que las células CAR-T autólogas anti-CD19 serán muy probablemente consideradas el tratamiento estándar de subgrupos específicos de pacientes, una vez las [agencias reguladoras europea y estadounidense] EMA y la FDA otorguen las aprobaciones de esta nueva indicación».

Todavía es pronto para afirmar que la terapia CAR-T pondrá un punto final a la quimioterapia o al trasplante autólogo. Javier Briones, director de la Unidad de Hematología Clínica del Servicio de Hematología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en Barcelona, puntualiza que «el objetivo de estos estudios no era saber si se puede prescindir del todo de la quimioterapia, sino averiguar si el autotrasplante sigue siendo el tratamiento de elección frente a las células CAR-T. Y eso puede ser cierto para un grupo de pacientes». El grupo de Briones en el Sant Pau trabaja con una línea de CAR-T para linfoma de Hodgkin frente al antígeno CD30, desarrollada enteramente en este centro y cuyo ensayo en fase I aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), único en Europa, acaba de finalizar. Es un buen ejemplo de la excelente

investigación en la terapia avanzada que se desarrolla en España, y que ha llevado a que otro CART para leucemia linfoblástica aguda resistente, producido en el Hospital Clínic de Barcelona, consiguiera la aprobación de la AEMPS, convirtiéndose así en la primera CART desarrollada íntegramente en Europa con la luz verde de una agencia reguladora.

Además de los datos consolidados en linfoma y en leucemia aguda linfoblástica, ha habido una nueva aprobación en el linfoma de las células del manto, aún no tiene un tratamiento curativo, también hay aprobado un linfocito CAR-T frente a BCMA y otro en camino de recibir la luz verde de la agencias reguladoras, cuyos resultados ha destacado Mateos: «Un ensayo presentado en el congreso americano ha demostrado en pacientes en fases avanzadas, cuando no hay ninguna opción de tratamiento, no ya que todos responden sino que más del 80% tienen una respuesta completa».

En mieloma múltiple, una patología que supone un 10% de los tumores hematológicos y que si bien ha duplicado la supervivencia en los últimos años, aún no tiene un tratamiento curativo, también hay aprobado un linfocito CAR-T frente a BCMA y otro en camino de recibir la luz verde de la agencias reguladoras, cuyos resultados ha destacado Mateos: «Un ensayo presentado en el congreso americano ha demostrado en pacientes en fases avanzadas, cuando no hay ninguna opción de tratamiento, no ya que todos responden sino que más del 80% tienen una respuesta completa».

El objetivo que buscamos en la primera línea lo estamos consiguiendo con este CAR-T en fases muy avanzadas de la enfermedad, y eso se traduce en una duración de la respuesta muy larga; más del 60% de los pacientes la mantienen a dos años. Es algo que nunca habíamos visto con tratamientos nuevos en el mieloma múltiple. Esperamos que a lo largo de 2022 sea el siguiente CAR-T en aprobarse», comenta la hematóloga, quien ha querido incidir en que esa aprobación vaya acompañada de la disponibilidad del tratamiento, algo que no ha ocurrido con el otro CAR-T anti-BCMA autorizado para mieloma múltiple.

«Desafortunadamente, por problemas de disponibilidad ahora solo está accesible en dos países europeos, Francia y Alemania, y ni siquiera de forma amplia. Se debe a un problema de logística en la producción del vector para modificar los linfocitos. Reclamamos esa disponibilidad, porque el paciente al que se dirige ahora el tratamiento se encuentra en fases avanzadas de la enfermedad y pierde una oportunidad».

Mateos considera que «ahora las CAR-T están indicadas en mieloma múltiple en pacientes muy pretratados, aunque el siguiente paso es que se dirijan a líneas más precoces». De hecho, ya hay un ensayo clínico planeado en mieloma, con varios centros españoles, que, al igual que ha ocurrido con el linfoma, comparará el trasplante frente a las CAR-T. «Además, en ensayos todavía sin resultados hay pacientes tratados en primera línea, con lo que el panorama se presenta atractivo, pero necesitamos tiempo para completar estos trabajos». La gran ventaja de la terapia CAR-T es que es un tratamiento de infusión única, «lo que impacta mucho en la calidad de vida, pues dejan de tener que venir periódicamente al hospital». Algo en lo que coincide Joaquín Martínez López, jefe del Servicio de Hematología del Hospital 12 de Octubre (Madrid), para quien «una de las ventajas de esta terapia consiste en que no necesita repetirse». Martínez López, cuyo grupo participa en ensayos con las células CAR para varias enfermedades, destaca que se está trabajando en la «optimización del tratamiento y en acortar sus tiempos de producción». Incluso, en un futuro, afirma que podría disponerse de un banco de células CAR siempre listas para utilizarse, sin necesidad de extraerlas del propio paciente. Solo el tiempo dirá hasta dónde llega todo su potencial.

# CAR-T: DE TERAPIA DEL FUTURO A NUEVO TRATAMIENTO ESTÁNDAR

POR SONIA MORENO

La técnica que entrena a los propios linfocitos T de los pacientes para que ataquen a las células tumorales y acaben con ellas ya se propone como segunda línea en algunos cánceres de la sangre por delante de ciertos tratamientos estándar. Tras años estudiando su eficacia ha demostrado una supervivencia de más del 40%. Estos resultados sobre la terapia CAR-T acaban de ser presentados en el último Congreso Americano de Hematología, donde la terapia avanzada ha demostrado ser una opción de tratamiento para cada vez más pacientes, con nuevas indicaciones, diferentes productos y un potencial aún por conocer

**LOS ENSAYOS CONFIRMAN QUE LAS CAR-T SON BENEFICIOSAS EN CIERTO LINFOMA AGRESIVO EN SEGUNDA LÍNEA, POR DELANTE DE OTRAS TERAPIAS**

**EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SIN OPCIONES DE TRATAMIENTO ESTA TERAPIA LOGRA RESPUESTAS AMPLIAS Y DURADERAS**

