

Linfocitos T transducidos con CAR anti-CD19 en leucemia linfoblástica aguda de células B

ARI-0001 (Hospital Clinic de Barcelona)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

ARI-0001 es un novedoso medicamento de terapia avanzada cuyo principio activo son linfocitos T autólogos transducidos *ex vivo* para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) con especificidad anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados a las células que expresan CD19 –células del linaje B, tanto malignas como normales–, la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para ejercer la actividad antineoplásica, así como una señal que favorece su expansión y persistencia. La AEMPS ha otorgado al Hospital Clinic de Barcelona la *autorización de uso* para su fabricación y administración –en perfusión intravenosa fraccionada– en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B CD19+ en recaída o refractariedad tras ≥ 2 líneas de tratamiento o en recaída postrasplante en pacientes adultos de > 25 años. Es la 2ª autorización con cláusula de exención hospitalaria (la primera para una terapia con células modificadas genéticamente) tras el medicamento NC1 del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, autorizado en 2019 para el tratamiento de lesiones medulares traumáticas.

En un estudio piloto de fase 1, los pacientes adultos de > 25 años con LLA-B en recaída o refractariedad que recibieron la infusión tras su inclusión ($n=9$) mostraron una tasa de respuesta global (TRG) del 67%: 56% de respuesta completa (RC) y 11% de respuesta completa con recuperación hematológica incompleta (RCi). La mediana de la duración de la respuesta (DR) entre los respondedores fue de > 6 meses, con datos sugerentes de una respuesta más prolongada en algunos de ellos. Considerando todos los pacientes infundidos de > 25 años ($n=19$), incluidos aquellos en RC al inicio, la TRG al día 100 fue del 79%, la mediana de la supervivencia sin progresión alcanzó los 7,2 meses y la DR los 8,7 meses; así, más de la mitad de los pacientes (51%) estaban vivos al año desde la infusión. Con respecto a la seguridad, el importante perfil toxicológico del medicamento es cualitativo y cuantitativamente similar al descrito para otras terapias CAR-T evaluadas en LLA: se notifican eventos adversos relacionados con el medicamento y posteriores a su perfusión en la práctica totalidad de pa-

Fernández Moriano C. Linfocitos T transducidos con CAR anti-CD 19 (ARI-0001, Hospital Clinic de Barcelona) en leucemia linfoblástica aguda de células B. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(444): 608-618

cientes, siendo graves (grado ≥ 3) o potencialmente mortales en un tercio de ellos. Destacan, por su frecuencia y gravedad, el síndrome de liberación de citoquinas (55%, 13% graves), las infecciones como consecuencia de las citopenias (55%, 5% de neumonía grave) y los eventos adversos neurológicos (442%, 3% graves) como los aspectos cruciales del manejo de su toxicidad. Otras reacciones adversas comunes son: elevación de enzimas hepáticas, vómitos, cefalea, pirexia y disminución del apetito. Persisten incertidumbres sobre el riesgo a largo plazo de desarrollo de neoplasias secundarias, reactivaciones virales, etc.

A fin de posicionar el medicamento, conviene recordar que las terapias hasta ahora empleadas en práctica clínica en LLA-B en refractariedad/recaída se asocian, en términos generales, con tasas de RC del 30-45% y medianas de supervivencia global de entre 4 y 8 meses. Todo parece indicar que los resultados con ARI-0001 son superiores a los comentados, y al menos comparables a los de terapias similares que, por su fundamento y beneficio clínico, supusieron una auténtica revolución terapéutica en población pediátrica con patología oncohematológica (tisagenlecleucel). ARI-0001 cubre la laguna terapéutica existente en adultos mayores de 25 años con LLA-B refractaria, de pronóstico muy pobre y para quienes no había ninguna opción específicamente autorizada, y profundiza en el prometedor campo de los medicamentos CAR-T. Entre sus aspectos innovadores sobresale el hecho de que se trata de la primera terapia de fabricación no industrial, con un desarrollo y producción plenamente europeos. Incorpora como ventaja potencial frente a otros CAR-T comerciales la rapidez con que puede desarrollarse el proceso –en un mismo hospital– desde la aféresis de células T hasta la administración del medicamento. Los limitados periodos de seguimiento y la escasa experiencia postautorización hasta la fecha impiden confirmar aún su potencial como tratamiento curativo, debiéndose esperar a los resultados de futuros estudios para verificar si existe beneficio en términos de supervivencia global a largo plazo.

Introducción

Al amparo de lo estipulado en el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó el pasado 1 de febrero de 2021 el medicamento “**ARI-0001 – Dispersión para perfusión que contiene 0,1-1×10⁶ células/kg**”, concediéndole un código nacional (CN 730288), como tienen el resto de los medicamentos.

Desarrollado por el Hospital Clinic de Barcelona, se trata del **segundo medicamento de terapia avanzada de fabricación no industrial** –entre la comunidad biomédica, también se les conoce coloquialmente como *medicamentos académicos* o *terapias avanzadas académicas*– que recibe una **autorización de uso** por parte de la AEMPS (el primero con células modificadas genéticamente), tras el medicamento NC1 del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, que fue autorizado en 2019 para el tratamien-

to de lesiones medulares traumáticas (Fernández-Moriano, 2019).

Este tipo de autorización de uso (AU) presenta ciertas características diferentes a las autorizaciones de comercialización comúnmente concedidas a los medicamentos de fabricación industrial, pues habilita a la producción y administración del medicamento exclusivamente a un hospital en concreto (se trata de un medicamento calificado como de Uso Hospitalario por la AEMPS), el único centro que por ahora podrá llevarlas a cabo¹. No obstante, conviene recordar que el procedimiento para la solicitud de una AU no es diferente a la presentación de cualquier otro dossier para la autorización de un medicamento, debiendo acreditar, con las especificidades propias de las terapias avanzadas, los elementos pre-clínicos, clínicos y de calidad a fin de que se pueda evaluar el balance beneficio/riesgo positivo.

Las AU contienen generalmente elementos de condicionalidad (se conce-

den por 3 años y son revisables) que obligan y comprometen a su titular a continuar con la investigación clínica –y presentar un informe anual– para mantenerla, igual que ocurre con el resto de terapias avanzadas a nivel de la UE, por lo que podría considerarse como un proceso similar a una autorización condicional por procedimiento centralizado. Tiene, por tanto, un doble objetivo: permitir el acceso a pacientes que no tienen otras alternativas de tratamiento y continuar generando conocimiento sobre el medicamento hasta que, eventualmente, consiga una autorización de comercialización centralizada para toda la UE.

De forma posterior a su autorización, el medicamento ARI-0001 ha sido financiado e incluido por primera vez en el mes de junio de 2021 en el Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, que mensualmente actualiza el Ministerio de Sanidad.

Aspectos fisiopatológicos

Las **neoplasias hematológicas** engloban a todos aquellos procesos de origen tumoral que afectan al tejido hematopoyético y al sistema linfóide. En general, se considera tejido hematopoyético a la médula ósea y todo su complejo sistema celular. El sistema linfóide integra a los ganglios, tejido linfóide de diferentes órganos y bazo fundamentalmente, incluyendo sobre todo los procesos que afectan a elementos celulares, como son los linfocitos B y T, y a las células plasmáticas (**Figura 1**). De forma muy gene-

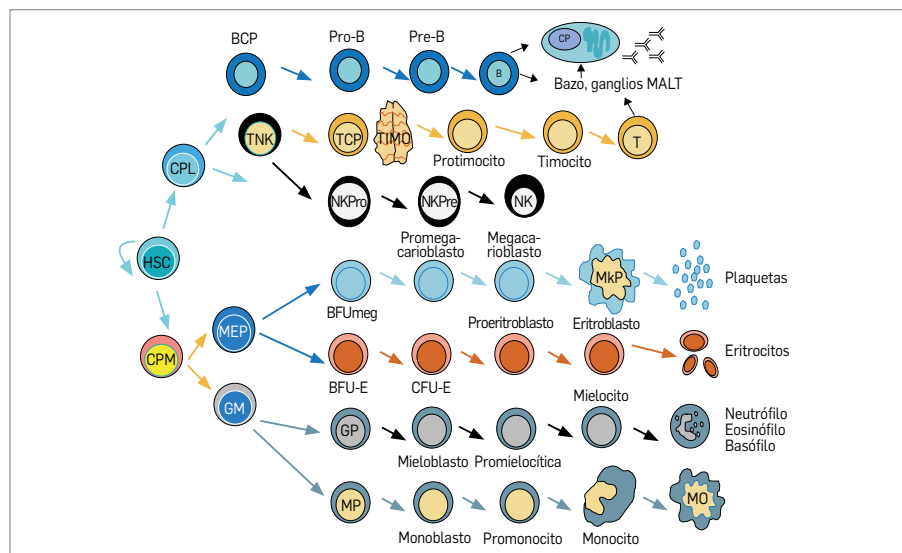
ral, se pueden clasificar las neoplasias hematológicas siguiendo el esquema propuesto en la **Tabla 1**.

Las neoplasias hematológicas en conjunto suponen algo más del 10% de los tumores en humanos. Son más frecuentes en general en la edad avanzada, viéndose su incidencia incrementada en casi todos los casos en los pacientes de edad avanzada (se multiplica unas 10 veces a partir de los 80 años), sobre todo en leucemias agudas y gammopatías; representan

una excepción, precisamente, las leucemias linfoides agudas, más frecuentes en niños, y el linfoma de Hodgkin, que ocurre en edades medias de la vida. Al contrario que en los tumores sólidos, no existen registros exhaustivos de algunos de estos procesos, en ocasiones porque acontecen en edad muy avanzada y, en otras, porque son procesos neoplásicos poco agresivos que conviven con otras enfermedades de base del paciente y no son comunicados, como es el caso de la leucemia linfática crónica en los estadios inicia-

1 La exención hospitalaria se ha planteado como una posible herramienta que facilite la investigación y el desarrollo de terapias avanzadas por parte de organizaciones sin ánimo de lucro (instituciones académicas y hospitales), como paso previo a la solicitud de autorización de comercialización, siempre y cuando aseguren la demostración de un perfil adecuado de seguridad y eficacia clínicas.

Figura 1. Modelo general de hematopoyesis. BCP: células progenitoras de linfocitos B; BFU: unidad formadora de brotes; CFU: unidad formadora de colonias; CPL: células progenitoras linfoides; CPM: células progenitoras mieloides; GM: células precursoras de granulocitos y macrófagos; GP: células precursoras de granulocitos; HSC: células madre pluripotenciales; MEP: células progenitoras de megacariocitos y eritrocitos; MkP: megacariocito; MO: macrófago; MP: células precursoras de monocitos; NKPre: células precursoras de células NK; NKPro: células progenitoras de células NK; TCP: células progenitoras de linfocitos T; TNK: células progenitoras de linfocitos T y NK.



de la gammopatía monoclonal de significado incierto, que precisa de seguimiento periódico dado que un 1% anual puede derivar en mieloma múltiple.

En general, la **causa** de los procesos hematológicos es **multifactorial** y no se conocen con exactitud causas directas. Predominan **eventos oncogénicos** primarios o secundarios³ que originan una proliferación descontrolada de un clon celular neoplásico. Como en todos los cánceres, también se ha descrito la implicación de algunos **factores ambientales**, como las radiaciones ionizantes o sustancias químicas, como benceno o pesticidas. Lo que sí está claro es que el tratamiento previo con quimio/radioterapia por otra neoplasia o las situaciones de inmunodeficiencia conllevan un mayor riesgo de padecerlas.

les. Los cuadros mixtos denominados síndromes mielodisplásicos no tienen siempre un carácter maligno y en sus primeras etapas pueden cursar solo

con anemia u otras citopenias, por lo que suelen estar infradiagnosticados. Además, otros procesos pueden considerarse preneoplásicos, como es el caso

De forma específica, la **leucemia linfóide, linfocítica o linfoblástica aguda (LLA)** se debe a una proliferación incontrolada de un clon celular inmaduro

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias hematológicas.

Neoplasia hematológica	Procesos	Incidencia ²	Tipos
Mieloides	Leucemias mieloides agudas	4-5	Leucemia promielocítica aguda Leucemias agudas no promielocíticas
	Síndromes mieloproliferativos crónicos	7-8	Leucemia mieloide crónica Policitemia vera Trombocitemia esencial Mielofibrosis
	Síndromes mielodisplásicos (SMD)	2-3	SMD de bajo riesgo-Anemia refractaria SMD de riesgo intermedio SMD de alto riesgo
Linfoides	Leucemias linfoblásticas agudas T y B	1-2	
	Síndromes linfoproliferativos crónicos	6-8	Leucemia linfática crónica Tricoleucemia Otros tipos
		4-5	Linfoma de Hodgkin
	Gammopatías monoclonales	10-12	Linfomas no Hodgkin
		4-5	Mieloma múltiple
		0,5-1	Macroglobulinemia de Waldenström Amiloidosis primaria
Otras	Histiocitosis, mastocitosis, etc.		

3 No existe un mecanismo genético molecular común para todas las neoplasias hematológicas. Solo en algunas de ellas se conoce con exactitud el evento mutacional que da lugar a la enfermedad, lo cual es relevante para el abordaje terapéutico. Por ejemplo, en el linfoma de Burkitt se puede apreciar una translocación entre alguno de los cromosomas de los pares 8 y 14 -t(8;14)- que se traduce en la activación del protooncogén *c-MYC*; en el linfoma folicular puede detectarse una t(14;18) que sobreexpresa la proteína antiapoptótica Bcl2; finalmente, en el linfoma de células del manto puede aparecer una t(11;14), con sobreexpresión de Bcl-1 (ciclina D1).

2 Número aproximado de casos por cada 100.000 habitantes/año en países occidentales.

dentro de la linfopoyesis (linfoblastos), que infiltra la médula ósea e invade la sangre periférica y diversos órganos, con el resultado de pérdida de la hematopoyesis normal y fracaso orgánico que conduce a la muerte si no se trata. De manera específica, la **LLA de células B** se caracteriza por el crecimiento descontrolado de linfoblastos de células B.

La actualización de la clasificación de la OMS en 2016 divide las LLA en leucemia/linfoma linfoblástica B y T, y cada una de éstas en una amplia variedad de tipos celulares. Se trata de la leucemia más frecuente en niños, siendo el segundo cáncer más común en la infancia (sobre todo entre los 2 y los 5 años), con una incidencia de 4/100.000/año en ese grupo etario; no obstante, se observan ligeras variaciones de incidencia según la distribución geográfica: la incidencia anual se estima en 3,5 casos por cada 100.000 habitantes en EE.UU. (con un pico de 7,8 casos/100.000 entre 1 y 4 años) y en unos 2,9 casos por cada 100.000 habitantes en la UE. Respecto a los adultos, tiene una incidencia anual de 3/100.000 y predomina en adultos jóvenes (25-30 años) y de sexo masculino. En cualquier caso, el 60% de los pacientes son menores de 20 años, seguido de un segundo pico a partir de los 60 años.

Al igual que ocurre con el resto de leucemias agudas, los síntomas de la LLA se establecen de manera rápida (no más de 3 meses antes del diagnóstico) y la clínica deriva de la infiltración de sangre periférica y otros órganos por las células leucémicas. En esta entidad es más frecuente respecto a las leucemias agudas mieloides la presencia de adenopatías (inflamación de los ganglios linfáticos), hepatomegalia y esplenomegalia (aumento de tamaño del hígado y del bazo, respectivamente). Los principales factores pronósticos son: a) la edad, siendo más favorable en niños y adultos jóvenes; b) el recuento de leucocitos, con peor pronóstico en caso de hiperleucocitosis; c) el fenotipo, siendo desfavorables aquella de fenotipo T y la pro-B; y d) la citogenética, ya que las hiperploidías tienen mejor pronóstico, mientras que las hipoploidías y algunas

alteraciones genéticas peor. La rápida respuesta al tratamiento confiere mejor pronóstico, así como lograr una disminución rápida y mantenida de la enfermedad mínima residual.

Como se ha avanzado, existe un sustrato molecular y citogenético que produce la evolución descontrolada del clon maligno celular. En la mayoría de los casos no se conoce la causa concreta de la enfermedad, si bien en todos ellos la LLA progresa rápidamente, llevando a la muerte a los pacientes no tratados en pocas semanas o meses. No obstante, un adecuado **tratamiento** dirigido a conseguir la curación proporciona porcentajes de respuesta completa cercanos al 90%, alcanzándose la curación en aproximadamente el 50% de los lactantes, el 80% de los niños, y el 35% de los adultos. Especialmente en niños, se estima que hasta el 70% de los pacientes tratados están libres de enfermedad (y probablemente curados) a los 5 años.

Sin embargo, es una enfermedad heterogénea con diferentes subgrupos que muestran una respuesta variable a la quimioterapia, por lo que la estrategia terapéutica se individualiza según los factores pronósticos, principalmente la edad (infantil o de adultos), el subtipo inmunológico y la genética. La LLA es sensible a varios fármacos antineoplásicos, por lo que se usan diversas combinaciones de los mismos; a diferencia de las leucemias mieloblástica o mieloide, en esta enfermedad se ha demostrado la utilidad del tratamiento de mantenimiento.

Para el **tratamiento de inducción** la combinación básica consiste en vincristina, prednisona y asparaginasa, que se administran a lo largo de 4 semanas. En los grupos de alto riesgo –como los casos cromosoma Philadelphia positivo– se asocian, además, daunorubicina y otros fármacos, como inhibidores de la tirosina cinasa (TKI). Con este esquema, > 90% de los pacientes entran rápidamente en respuesta completa con restablecimiento de la hematopoyesis, siendo la lentitud en la respuesta o la persistencia de la enfermedad mínima

residual, detectable por inmunofenotipo o citogenética, uno de los factores pronósticos adversos más relevantes.

La *meningitis leucémica* es la forma de recaída de hasta el 60% de los niños con LLA si no reciben profilaxis del sistema nervioso central. La quimioterapia sistémica atraviesa mal la barrera hematoencefálica, por lo que se constituye un *santuario* donde los blastos leucémicos permanecen intactos, se reproducen localmente y, eventualmente, generan una recaída generalizada. Por lo tanto, la profilaxis del sistema nervioso central se debe efectuar de forma rutinaria en esta entidad y consiste en inyecciones intratecales seriadas de metotrexato o, en protocolos más intensivos con una combinación de metotrexato, citarabina e hidrocortisona (triple terapia intratecal), que comienza ya durante la inducción.

Una vez alcanzada la respuesta completa, se continúa con **terapia de consolidación e intensificación** (posremisión) con un régimen de tratamiento distinto a la inducción, durante los 4-6 meses siguientes, con el objetivo de prevenir la recaída y reducir la carga tumoral residual. En la LLA existen multitud de protocolos distintos que combinan, en diversas formas y dosis, los fármacos útiles (ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, antraciclinas, etopósido y corticoides) para adaptarlos al riesgo diferencial de cada situación. En casos seleccionados, de manera alternativa o complementaria a la terapia de intensificación, puede recurrirse a un **trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos** (TPH alogénico). Acabada esta fase más intensiva en pacientes no trasplantados, se pasa a un **tratamiento de mantenimiento** con metotrexato intramuscular semanal y 6-mercaptopurina oral, que suele durar 2-3 años; también se utilizan en esta fase vincristina, corticosteroides y otros fármacos.

En niños de riesgo estándar se llegan a conseguir curaciones del 80% con una inducción y una consolidación no muy intensivas, con unos 2 años de

mantenimiento suave. Por el contrario, los protocolos para los casos de mayor riesgo intensifican mucho el tratamiento de los primeros meses, aumentando el número de fármacos y sus dosis, tanto en la inducción como en las fases de consolidación e intensificación, y se siguen de un mantenimiento que periódicamente se intensifica con algún ciclo de altas dosis de quimioterapia combinada. En general, los resultados son siempre peores en adultos que en niños, incluso con factores pronósticos similares.

Según se ha sugerido, la LLA Philadelphia-positiva (Ph+) exige, por su mayor riesgo, protocolos específicos en los que se combina quimioterapia intensiva con la administración continuada de imatinib o dasatinib (inhibidores de la proteína cinasa BCR-ABL), en pacientes con intolerancia o resistencia al tratamiento previo; en 2016 se autorizó en España un nuevo fármaco de este grupo, ponatinib, para el tratamiento de casos resistentes o de intolerancia a dasatinib. El pronóstico con quimioterapia es deficiente, con supervivencias prolongadas no superiores al 20%, por lo que en esos casos Ph+, tanto en adultos como en niños, está indicado el TPH alogénico en primera remisión, tras la inducción y la consolidación.

Sea como fuere, y a pesar de un tratamiento adecuado, la leucemia puede recaer en la médula ósea o en localizaciones extramedulares en hasta un 15-20% de los pacientes (25-30% en grupos de alto riesgo). Cabe destacar, no obstante, que hasta un 80% de los pacientes con recaída medular logran una segunda respuesta completa con el mismo tratamiento de inducción. Pero, sin duda, son estos **casos recidivantes o refractarios** al tratamiento los que presentan un peor pronóstico y comportan un mayor riesgo de muerte. El tratamiento suele consistir en quimioterapia de rescate, a ser posible con una combinación diferente de fármacos, y seguida de TPH alogénico. En algunos pacientes se emplean tratamientos dirigidos (por ejemplo, frente a BCR-ABL, CD19 o CD22) o incluso tratamientos paliativos.

En todo caso, en esos casos en recaída/refractoriedad, se suelen alcanzar tasas de respuesta completa limitadas, de entre 30-45%, y una supervivencia de 4-8 meses, con variabilidad dependiente de la edad del paciente, el tipo de terapia de rescate y la respuesta a ella; el pronóstico es especialmente pobre en pacientes que recaen tras un TPH alogénico. Hasta hace escasamente dos años solo había tres fármacos autorizados específicamente con la indicación de **LLA recidivante/refractoria**, pero ninguno de ellos parece tener capacidad curativa. Se trata de los siguientes:

- Clofarabina: antimetabolito nucleósido purínico de eficacia limitada, con una tasa global de respuestas cercana al 30% y una mediana de supervivencia global (SG) de 13 semanas.
- Blinatumomab (no comercializado): anticuerpo monoclonal de acción bifásica y biespecífico anti-CD19 (en células del linaje B) y anti-CD3 (en la superficie de células T). Activa células T endógenas conectando el CD3 del complejo del receptor de células T con el CD19 de las células B benignas y malignas. Consigue una tasa de respuestas globales y completas del 44%, con una supervivencia libre de eventos (SLE) del 31% a los 6 meses y una mediana de SG de 7,7 meses (54% a los 6 meses, e inferior al 30% a los 2 años) (Kantarjian *et al.*, 2017).
- Inotuzumab ozogamicina: anticuerpo humanizado anti-CD22 conjugado covalentemente a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. Inotuzumab reconoce y se une específicamente a la superficie de las células que expresan CD22, donde la molécula pequeña -N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida- ejerce citotoxicidad. En su caso, la tasa de respuestas globales y completas es cercana 80% con una mediana de SLE de 5 meses y de SG de 7,7 meses (estimación de supervivencia del 23% a los 2 años) (Kantarjian *et al.*, 2016).

La única opción potencialmente curativa en un paciente con **LLA de células B recidivante/refractoria** era el TPH alogénico, aunque con resultados de supervivencia global en este subgrupo no excesivamente prometedores (del 20-45% a los 5 años). Y en los casos de recaída postrasplante (o pacientes no candidatos al mismo por edad, comorbilidades, falta de donante, refractoriedad) no existía ningún tratamiento estándar además de la clofarabina -con resultados muy pobres- y el tratamiento paliativo. Tal contexto representa, por tanto, una laguna terapéutica donde las estrategias de inmunoterapia con células T con receptores antigénicos quiméricos (CART-cells) han demostrado un enorme potencial (Terwilliger *et al.*, 2017).

De hecho, la situación cambió sustancialmente con la comercialización en 2019 en la UE de la primera terapia génica CAR-T comercial (de fabricación industrial) disponible en España: **tisagenlecleucel**. Se trata de un novedoso tratamiento de inmunoterapia consistente en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados que expresan CAR a las células que expresan CD19 -células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales-, la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a esas células CD19+, así como una señal que favorece la expansión de las células T y su persistencia.

El medicamento, designado como huérfano, fue autorizado para el tratamiento, en perfusión única, de **pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años con LLA de células B refractoria, en recaída postrasplante o en segunda o posterior recaída**, y también de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B (LBD-CG) en recaída o refractorio tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Ambas indicaciones hacen referencia

a situaciones clínicas con limitadas alternativas terapéuticas –de resultados clínicos pobres– y de pronóstico desfavorable (necesidades médicas no cubiertas). En un ensayo de fase 2 en pacientes con LLA de células B refractaria –tras trasplante o ≥ 2 líneas de tratamiento– tisagenlecleucel ha mostrado respuestas clínicamente relevantes en términos de tasa de respuesta global, del 60% al 75%, obteniéndose

datos de supervivencia a 12 meses en el rango de 76-86% y mediana de SG de al menos 19 meses. Los limitados periodos de seguimiento de los pacientes y la escasa experiencia poscomercialización impiden aún considerarlo como un tratamiento curativo, aunque los resultados de supervivencia libre de enfermedad son muy prometedores (Fernández-Moriano, 2019).

En todo caso, habida cuenta de la restricción por edad de la indicación de tisagenlecleucel en LLA de células B, se puede deducir que en adultos mayores de 25 años no hay ninguna opción terapéutica autorizada o realmente eficaz, representando también una laguna terapéutica.

Acción y mecanismo

ARI-0001⁴ es un medicamento de inmunoterapia (calificado como terapia avanzada y, dentro de ellas, como producto de terapia génica y de terapia celular somática) que consiste en linfocitos T autólogos transducidos o modificados genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) con especificidad anti-CD19. El medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento, en perfusión intravenosa fraccionada (3 dosis en 6-8 días), de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B CD19+ en recaída o refractaria tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída post-trasplante en pacientes adultos mayores de 25 años.

Esta terapia antineoplásica implica, en resumen, la reprogramación de las células T del propio paciente –obtenidas por leucoaféresis– con un transgén que codifica un CAR que les permitirá identificar y eliminar las células que expresan CD19. En principio, según se

describió previamente para tisagenlecleucel, con el que comparte perfil farmacodinámico, el medicamento puede funcionar a través de múltiples mecanismos de acción: la generación de una respuesta inmunitaria antitumoral potente y sostenida requiere la activación de la producción de citoquinas, así como la citotoxicidad y la proliferación de células T. Los estudios preclínicos demostraron que el CAR-T ARI-0001 era capaz de controlar por completo la progresión de la enfermedad en modelos animales y que su eficacia era similar a la de otros CAR-T disponibles.

Se ha hipotetizado que, tras la unión de los linfocitos T reprogramados a las células que expresan CD19, la proteína quimérica CAR transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a esas células, así como una señal que favorece la expansión y la persistencia de los linfocitos T transducidos. No obstante, las células CD19+ –que serán eliminadas– no solo incluyen los linfocitos B malignos linfoproliferativos

sino también los linfocitos B normales; de hecho, el CD19 se expresa en las células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, pero no en células madre plasmáticas pluripotenciales. La elección de CD19 como diana de la inmunoterapia se basa en sus características específicas, esto es, su expresión uniformemente distribuida (en células B de leucemias/linfomas y células B normales, pero no en otros tejidos), y la aceptable toxicidad que supone la aplasia de células B, que puede manejarse clínicamente con administración parenteral de inmunoglobulinas (Vairy *et al.*, 2018).

A este respecto, cabe destacar que el síndrome de lisis tumoral (SLT) o el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), así como la toxicidad sobre el sistema nervioso central, son algunos de los eventos adversos directamente relacionados con el efecto esperado del medicamento, pero secundarios a la liberación de moléculas durante la citotoxicidad antitumoral (efectos *on target/off tumor*) (AEMPS, 2021).

4 A modo de curiosidad, se debe citar que el Proyecto ARI en el Hospital Clínic de Barcelona nació –y toma nombre– a raíz del caso de Ari Benedé, una chica diagnosticada de LLA que falleció por la enfermedad en 2016. Ella y su madre impulsaron dicho Proyecto, que se basó tanto en la promoción de la investigación (desarrollo de las terapias CAR-T) como en mejorar la atención domiciliar de pacientes onco-hematológicos, y que recaudó cerca de 1,8 millones de € provenientes de empresas, fundaciones, asociaciones y particulares.

Aspectos moleculares

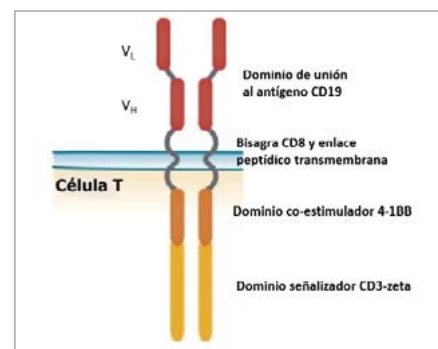
El principio activo de ARI-0001 son linfocitos T diferenciados de sangre periférica del propio paciente a los que se les expande y transduce *ex vivo* (fuera del organismo) mediante un vector lentiviral de 3ª generación para que expresen el receptor antigénico quimérico A3B1, con especificidad anti-CD19, y que está conjugado con las regiones coestimuladoras 4-1BB y CD3ζ. Tiene, por tanto, una estructura intracelular muy similar a la descrita para tisagenlecleucel (**Figura 2**). El CAR fue diseñado a partir de un anticuerpo monoclonal propio desarrollado previamente en el Hospital Clínic.

Es preciso subrayar que el componente CD3ζ es crítico para iniciar la activación de las células T y la actividad antitumoral (a través de un inmunorreceptor intracelular con un motivo de activación basado en tirosina), mientras que el dominio 4-1BB es responsable de aumentar la expansión y la persistencia de dichas células. Así, los receptores quiméricos CAR que

portan los dominios de señalización CD3ζ son suficientes para desencadenar la activación y proliferación, pero no para impulsar la expansión *in vivo* y la persistencia de las células CAR-T. Por tanto, la adición del dominio de transducción intracelular 4-1BB (CD137) mejora su activación en comparación con los linfocitos que expresan receptores equivalentes que carecen del mismo: en modelos animales preclínicos, la inclusión del dominio de señalización 4-1BB incrementó significativamente la actividad antitumoral y la persistencia de los CAR en comparación con la inclusión del dominio de señalización CD3ζ solo.

En todo caso, a pesar de su capacidad proliferativa, las células T son células totalmente diferenciadas y terminales, con una vida aproximada de hasta varios años. Por tanto, su persistencia en el organismo una vez inoculadas se limita a ese periodo de tiempo, siendo posteriormente eliminadas mediante procesos fisiológicos.

Figura 2. Estructura del receptor de antígeno quimérico de tisagenlecleucel (llamado CTL109) que portan las células T transducidas. Se compone de un fragmento de anticuerpo de origen murino de cadena simple (anti-CD19scFv o FMC63) –el que reconocerá a CD19– unido, mediante una bisagra CD8-α y una región transmembrana, a un dominio intracelular coestimulador 4-1BB (CD137) y a otro dominio de señalización CD3ζ (zeta). Adaptada de (EMA, 2018).



El medicamento se presenta en bolsas con una suspensión para infusión que contiene 0,1-1×10⁶ células/kg del paciente, que se criopreservan en un volumen final es de 30 ml (15 ml de células resuspendidas en suero fisiológico más 15 ml de solución de congelación con dimetilsulfóxido y albúmina, ambos al 10%). Está indicado únicamente para uso autólogo, y la concentración de células CAR+ por bolsa puede ser diferente para cada paciente.

Eficacia y seguridad clínicas

La seguridad y la eficacia clínicas de ARI-0001 han sido evaluadas fundamentalmente en un ensayo piloto de fase 1 de un solo brazo y abierto (estudio CART19-BE-01), realizado en dos hospitales de Barcelona (Clínic y Sant Joan de Deu) a partir de julio de 2017, y que ha incluido a pacientes adultos y pediátricos con neoplasias hematológicas malignas CD19+ en recaída o refractariedad tras varias líneas de tratamiento y con un pronóstico vital de supervivencia de menos de 2 años. Se incluyeron inicialmente 58 pacientes:

43 tenían leucemia linfoblástica aguda (LLA), 10 linfoma no-Hodgkin y 1 leucemia linfocítica crónica; del total, solo 47 (38 con LLA) recibieron finalmente tratamiento con 0,4-5×10⁶ células/kg, bien en dosis única o fraccionada⁵, todos los cuales recibieron quimioterapia de linfodepleción –ciclofosfamida y fludarabina– previamente a la perfusión.

De los 43 pacientes con LLA, 22 eran mayores de 25 años y son los representantes del grupo etario diana; no obstante, solo 19 de ellos fueron infundidos

con el medicamento tras la inclusión en el estudio. Entre las características demográficas y clínicas basales de esta población infundida, destaca una mediana de edad de 35 años (rango 26-67), un 68% eran hombres, un 84% tenían un estado funcional ECOG⁶ de 0 (16% con ECOG=1), y la totalidad de ellos había recibido anteriormente un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Los investigadores consideraron las variables de seguridad como objetivos primarios del estudio (mortalidad por el procedimiento a 1 y

⁵ Se presentaron 3 casos de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) con desenlace fatal tras el tratamiento de 15 pacientes con la infusión única que había sido prevista en el estudio. Por ello, se modificó el protocolo y el resto de los pacientes recibió el medicamento en fracciones (10%-30%-60%) separadas un intervalo mínimo de 24 h, y condicionado a la tolerabilidad (signos y síntomas sugerentes de SLC). Quienes recibieron la dosis fraccionada fueron incluidos en una cohorte diferente a la de los pacientes que recibieron una sola dosis.

⁶ La **Escala o Índice ECOG** (Eastern Cooperative Oncology Group), ampliamente usada en oncología, evalúa la calidad de vida de los pacientes según su funcionalidad, en términos de capacidad para el autocuidado, actividades diarias y capacidades físicas. La puntuación varía de 0 a 5, siendo 0 la puntuación que indica una actividad funcional completa (el paciente puede desarrollar sin restricciones las mismas actividades que en la etapa anterior a la enfermedad) y 5 la puntuación indicativa de muerte.

3 años y número de eventos adversos grado 3-4 a 3 meses y 1 año), mientras que la variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG), incluyendo la respuesta completa (RC) con o sin recuperación hematológica completa⁷, en todo caso asociada a una enfermedad residual mínima negativa (AEMPS, 2021).

Cabe destacar que, en el momento de la inclusión, 10 de los 22 pacientes de > 25 años (45%) se encontraban en remisión completa por una línea de tratamiento previa, por lo que tampoco representan a la población diana de la indicación, que se conforma por solo los otros 12 pacientes en recaída. Según los resultados divulgados (Ortiz-Maldonado et al., 2021), en estos últimos se observó una TRG del 50% (n= 6; IC_{95%} 21,1-78,9), con una tasa de RC del 41,6% (n= 5) y de RCi del 8,3% (n= 1). Si solo se consideran los 9 pacientes que fueron finalmente infundidos con el medicamento, la TRG alcanzó el **66,6%** (n= 6; IC_{95%} 29,9-92,5), siendo la tasa de RC del 55,6% (n= 5) y de RCi del 11,1% (n= 1). La mediana de la duración de la respuesta entre los pacientes respondedores fue de 188 días (IC_{95%} 111-no estimable). En cambio, si se tienen en cuenta todos los pacientes mayores de 25 años (n= 22), incluyendo pacientes en recaída/refractoriedad y pacientes en RC en la inclusión, la TRG fue del 68,2% (IC_{95%} 45,1-86,1), ascendiendo al **78,9%** (IC_{95%} 54,4-93,9) en la población infundida (n= 19).

Para el conjunto de pacientes con LLA incluidos (n= 38) se estimó una supervivencia libre de progresión al año del 47% (IC_{95%} 27-67; 51,3% con la dosis fraccionada vs. 39,5% en los pacientes que recibieron infusión única), con una mediana de 12 meses; para la supervivencia global la estimación en ese

punto temporal fue del 68,6% (IC_{95%} 49-88; 78% en niños vs. 65% en adultos), y la mediana de SG fue de 20,2 meses. Por su parte, la mediana de la duración de la respuesta, considerando solo los pacientes que tenían respuesta al día 100, alcanzó los 14,8 meses.

Es preciso mencionar que el estudio piloto enroló también a 10 pacientes pediátricos (3-15 años) con LLA y otros 11 pacientes adultos jóvenes de ≤ 25 años, 3 de los cuales presentaban RC en la inclusión. Se estimó una TRG en los pacientes de < 18 años infundidos (n= 10) del 50,0% (IC_{95%} 18,7-81,3), no pudiéndose calcular aún la mediana de duración de la respuesta (el percentil 25 fue de 450 días). En los adultos jóvenes de 18 a 25 años infundidos (n= 9), la TRG creció hasta el 77,8% (IC_{95%} 40,0-97,2) y la mediana de duración de la respuesta fue de 436 días (IC_{95%} 29-no estimable), unos 14,5 meses.

En cuanto a la **seguridad** clínica, el perfil toxicológico de ARI-0001 (influido por la quimioterapia previa a la perfusión) es importante, y se ha caracterizado en base a 38 pacientes que recibieron la infusión el ensayo clínico. Todos los pacientes evaluables desarrollaron una aplasia completa de células B que duró al menos 100 días. La práctica totalidad de pacientes experimentó algún evento adverso relacionado con el medicamento, siendo las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes: hipogammaglobulinemia (79%), síndrome de liberación de citocinas o SLC (55%), infecciones (53%), eventos neurológicos (42%), elevación de transaminasas hepáticas (40-50%, según la enzima) y de fosfatasa alcalina (37%), vómitos (26%), cefalea (24%), pirexia (16%), y disminución del apetito (13%). Las reacciones hematológicas de mayor incidencia

fueron: anemia (84%), linfopenia (74%), neutropenia (97%), trombocitopenia (76%) y leucopenia (24%).

Cabe destacar que un alto porcentaje de pacientes (32%) sufrieron reacciones adversas específicas graves (grado ≥ 3) o potencialmente mortales en el periodo posperfusión. Entre ellas, se observó la incidencia del SLC en el 13% de los pacientes, más frecuente con la infusión en dosis única del medicamento (27% vs. 4% tras el fraccionamiento), que se relacionó con hasta 3 muertes; también sobresalen la neumonía (5%), la neutropenia febril (5%) o la neurotoxicidad grave (2,6%). Entre las anomalías hematológicas de grado 3-4 destacan la neutropenia (100%), linfopenia (76%), trombocitopenia (60%) y los bajos niveles de hemoglobina (37%). La mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 7,9% al día 100, si bien ninguno de los casos se produjo tras el fraccionamiento de las dosis.

Globalmente, el perfil de seguridad del medicamento siguió la misma tendencia en pacientes pediátricos de < 18 años con LLA (n= 10) que la observada en adultos, aunque en los primeros se detectó una mayor incidencia de SLC (80%) y de neurotoxicidad (80%, todos de grado 1-2), y una mayor proporción de SLC de grado ≥ 3 (25%). La incidencia de hipogammaglobulinemia (60%), citopenias (40%) e infecciones (40%) fue, en cambio, ligeramente menor. No hay datos que permitan concluir sobre el impacto de la neurotoxicidad a largo plazo en el desarrollo neurocognitivo, rendimiento y aprendizaje de los pacientes pediátricos, aunque, con los datos actuales (recuperación completa del 88%) no parece probable un impacto evidenciable.

7 **La respuesta completa (RC)** se definió como ausencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular, ausencia de adenopatías, esplenomegalia, infiltración cutánea/gingival/testicular/SNC, niveles de neutrófilos 1.000/μl y de plaquetas > 100.000/μl, y ausencia de recaída en ≥ 4 semanas; se consideró respuesta a nivel medular cuando el aspirado de médula cumplía con criterios de respuesta morfológica, niveles de blastos < 5%, y ausencia de enfermedad mínima residual (< 0,01%) por citometría de flujo. La **respuesta completa con recuperación hematológica incompleta (RCi)** se definió con los mismos criterios, excepto el recuento plaquetario o de neutrófilos.

Aspectos innovadores

Se trata de un novedoso medicamento de terapia avanzada cuyo principio activo son linfocitos T autólogos (del propio paciente) transducidos o modificados genéticamente –fuera del organismo y mediante el empleo de un vector lentiviral– para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) con especificidad anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados con ese CAR a las células que expresan CD19 –células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales–, la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para ejercer la actividad antineoplásica, a través de la activación de la producción de citoquinas y la citotoxicidad mediada por células, así como una señal que favorece su expansión y persistencia.

En base a lo anterior, la AEMPS ha otorgado al Hospital Clinic de Barcelona la *autorización de uso* para la fabricación y administración del medicamento, con indicación en el tratamiento –en perfusión intravenosa fraccionada– de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B CD19+ en recaída o refractariedad tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída postrasplante en pacientes adultos mayores de 25 años. Es la segunda autorización de este tipo con cláusula de exención hospitalaria (la primera para una terapia con células modificadas genéticamente), tras el medicamento NC1 del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, autorizado en 2019 para el tratamiento de lesiones medulares traumáticas.

La excepcionalidad de la situación clínica para la cual se indica el medicamento justifica el hecho de que se haya autorizado en base a los resultados de un único ensayo piloto de fase 1 que ha incluido un pequeño grupo de 12 pacientes de la población diana, no habiéndose realizado

ensayos controlados de fase 2-3 (que sería la situación óptima). La AEMPS ha considerado aceptable la evidencia disponible para confirmar el beneficio clínico del fármaco por tratarse de una patología en que no se dispone de comparadores activos específicamente autorizados (el uso de placebo podría cuestionarse éticamente) y por la limitación de las poblaciones de pacientes disponibles (por tratarse la LLA de una enfermedad más incidente en la edad pediátrica).

En los pacientes adultos de > 25 años con LLA de células B en recaída o refractariedad (posterior a un trasplante o tras ≥ 2 líneas de tratamiento) que recibieron la infusión tras su inclusión en el estudio ($n=9$), el medicamento aportó una tasa de respuesta global del 67%: 56% de respuesta completa y 11% de respuesta completa con recuperación hematológica incompleta. La mediana de la duración de la respuesta entre los pacientes respondedores fue de más de 6 meses, con un límite superior del intervalo no estimable, lo cual indica que hay pacientes con respuesta notablemente más prolongada. Si se consideran todos los pacientes infundidos de > 25 años ($n=19$), incluyendo también los pacientes en respuesta completa en la inclusión al estudio, la tasa de respuesta global al día 100 fue del 79%, la mediana de la supervivencia sin progresión alcanzó los 7,2 meses y la duración de la respuesta los 8,7 meses; así, más de la mitad de pacientes (51%) estaban vivos al año desde la infusión.

A fin de contextualizar esos resultados, es preciso recordar que las terapias hasta ahora empleadas en práctica clínica en LLA de células B en refractariedad/recaída se asocian con tasas de respuesta completa de entre el 30% y el 45% y medianas de supervivencia global de entre 4 y 8 meses, según la edad de los pacientes y la respuesta a las terapias de rescate. Todo parece indicar que los

resultados clínicos con ARI-0001 son superiores a los comentados, y al menos comparables a los de terapias similares que, por su fundamento y beneficio aportado, supusieron una auténtica revolución terapéutica en población pediátrica con patología oncohematológica (tisagenlecleucel).

El perfil toxicológico del medicamento es importante, pero cualitativa y cuantitativamente similar al descrito para otras terapias a base de células CAR-T comerciales o académicas evaluadas en LLA: en el periodo posperfusión se notifican eventos adversos relacionados con el mismo en la práctica totalidad de pacientes, siendo graves (grado ≥ 3) o potencialmente mortales en un tercio de los pacientes. Dicho perfil se caracteriza fundamentalmente por los efectos esperables como resultado de la aplasia de células B “sanas”, consustancial a su efecto farmacológico, y también influido por la quimioterapia previa. Así, el síndrome de liberación de citoquinas (SLC; notificado en el 55% de los pacientes, 13% graves), las infecciones como consecuencia de las citopenias (55%, 5% de neumonía grave) –incluyendo la neutropenia febril– y los eventos adversos neurológicos (3% graves) son, por su frecuencia y gravedad, los aspectos cruciales del manejo de su toxicidad, y obligan a que la administración de estas terapias se haga por profesionales sanitarios especialmente capacitados y se asegure la disponibilidad de tocilizumab en el centro sanitario para contrarrestar el SLC. Otras reacciones adversas comunes (> 10%) de ARI-0001 son, por ejemplo, elevación de enzimas hepáticas, vómitos, cefalea, pirexia y disminución del apetito.

El factor determinante en todos los grupos de edad para la presentación del SLC fue la pauta de administración, que en un primer momento se realizaba en perfusión de dosis única. El fraccionamiento de la administra-

ción del medicamento permitió atenuar en gran medida la aparición del SLC y su gravedad. Es posible que el uso de dosis elevadas de corticoesteroides para el tratamiento del SLC o la neurotoxicidad pudiera interferir en la eficacia de del medicamento por su efecto sobre el sistema inmunitario. Además, la posible persistencia del fármaco en el organismo hace necesario desarrollar estudios clínicos que evalúen su seguridad a largo plazo, identificando el riesgo potencial de desarrollo de neoplasias secundarias, reactivaciones virales, etc.

Hasta ahora se disponía de otra terapia CAR-T anti-CD19 –tisagenlecleucel– para el tratamiento de la LLA de células B refractaria, en recaída posttrasplante o en 2ª o posterior recaída, pero solo en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años. Por tanto, si bien el nuevo medicamento no inaugura una vía mecánica en su indicación y guarda bastantes

similitudes con el anterior, sí cubre la laguna terapéutica existente adultos mayores de 25 años con patología refractaria, con un pronóstico muy pobre y para quienes no había ninguna opción terapéutica específicamente autorizada, y profundiza en el prometedor campo de los medicamentos CAR-T. Aporta una tasa de respuesta y un beneficio en términos de supervivencia que parece notablemente superior a las alternativas hasta ahora empleadas, que tenían resultados muy limitados.

Entre sus aspectos innovadores sobresale el hecho de que se trata de la primera terapia CAR-T de fabricación no industrial y un desarrollo y producción plenamente europeos. Incorpora una ventaja potencial frente a otros CAR-T disponibles comercialmente, que es la rapidez en el proceso desde la extracción de las células T del paciente (leucoaféresis) hasta que se genera y administra el medicamen-

to, pues todos los procesos se desarrollan en el mismo centro hospitalario⁸: es un aspecto importante dada la fragilidad de muchos de estos pacientes. Los limitados periodos de seguimiento en el ensayo clínico y la escasa experiencia postautorización hasta la fecha –incertidumbres asumibles para este tipo de medicamentos– impiden confirmar todavía su potencial como tratamiento curativo, y se debe esperar a los resultados de futuros estudios, vinculados a la propia figura regulatoria de “autorización de uso”, para verificar si existe beneficio en términos de supervivencia global a largo plazo. Parece presumible que la evaluación de su eficacia y seguridad en otras subpoblaciones de pacientes adultos (por ejemplo, refractariedad o recaída tras una única línea de tratamiento o incluso sin trasplante de precursores hematopoyéticos previo) permitan en un futuro ampliar el espectro de sus indicaciones.

8 En el estudio pivotal, la preparación de las células que componen ARI-0001 se consiguió entre 7 y 10 días, aunque la mediana del tiempo entre la leucoaféresis hasta la perfusión del medicamento fue de 42 días (rango 25-190) debido a que 7 pacientes requirieron dos procedimientos de aféresis y hubo otras complicaciones médicas que retrasaron la quimioterapia linfodepletiva previa y la infusión celular.

Valoración

Linfocitos T transducidos con CAR anti-CD19 [(A3B1)-4-1BB/CD3ζ]

ARI-0001 (Hospital Clinic de Barcelona)

Grupo Terapéutico (ATC): -

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B CD19+ en recaída o refractaria tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída postrasplante en pacientes adultos mayores de 25 años.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Tisagenlecleucel	Kymriah	Novartis	2019

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica ARI-0001 (dispersión para perfusión de linfocitos T transducidos con CAR anti-CD-19). 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/docs/ARI-0001_ficha-tecnica.pdf?x56456.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico). IPT, 7/2019. V1. Publicación a 25 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>.

European Medicines Agency (EMA). Kymriah®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/485563/2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Suspensión celular en plasma autólogo (NC1) en lesión medular traumática crónica. Panorama Actual Med.2020; 44(430): 66-74.

Fernández Moriano C. Tisagenlecleucel (Kymriah®) en leucemia linfoblástica aguda de células B y linfoma difuso de células grandes B. Panorama Actual Med. 2019; 43(422): 339-51.

Kantarjian H, Stein A, Gökbuğet N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017; 376(9): 836-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1609783.

Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016; 375(8): 740-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1509277.

Ortiz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, Alonso-Saladríguez A, Benítez-Ribas D, Caballero-Baños M et al. CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+ Relapsed/Refractory Malignancies. Mol Ther. 2021; 29(2): 636-44. DOI: 10.1016/j.jymthe.2020.09.027.

Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017; 7: e577.

Vairy S, Garcia JL, Teira P, Bittencourt H. CTL019 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Drug Des Devel Ther. 2018; 12: 3885-98. DOI: 10.2147/DDDT.S138765.

PROGRAMA FORMATIVO 2021

Nueva actividad formativa

Online

¡Inscríbete!
Portalfarma.com

Microformación

Oído

en Farmacia Comunitaria

3ª Edición

Del 20 sep al 25 oct 2021

Plazo de inscripción:
hasta el 13 de sep 2021

OBJETIVO

Actualizar la formación de los farmacéuticos sobre los problemas que afectan al oído, para que puedan dar la mejor respuesta a los pacientes que acuden con este tipo de problemas.

PROGRAMA⁽¹⁾

Capítulo 1

Oído externo, ¿qué saber?

- Anatomía del oído externo.
- Alteraciones de la piel.
- Obstrucción del oído.
- Perforación del lóbulo de la oreja.
- Vídeo formativo: Higiene del oído.

Capítulo 2

Oído medio: conceptos básicos

- Anatomía del oído medio.
- Otitis.
- Vértigos y acúfenos.
- Urgencias óticas.
- Ayudas audiológicas.
- Vídeo formativo: instilación de gotas óticas.

Duración de la actividad formativa: **10 horas.**

Cuota de inscripción: **gratuito para colegiados.**

Con la colaboración de:

REIG JOFRE



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

