

# LOS MEDICAMENTOS DEL FUTURO YA SON UNA REALIDAD: LINFOCITOS T CAR

José Luis Revuelta Herrero<sup>1</sup>, Belén Marzal Alfaro<sup>2</sup>, Vicente Escudero Vilaplana<sup>3</sup>, Ana Herranz Alonso<sup>4</sup>

## RESUMEN

Las terapias avanzadas y, dentro de ellas, específicamente, las terapias celulares adoptivas CAR o de receptor de antígeno químérico están suponiendo una revolución en el concepto clásico de medicamento y en el tratamiento de muchas enfermedades, sobre todo onco-hematológicas. Clasificados por la EMA como medicamentos de terapia génica, los tratamientos con linfocitos T CAR han mostrado resultados esperanzadores en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de tipo B y algunos tipos de linfoma no Hodgkin que sean refractarios a la quimioterapia y no candidatos a trasplante. El mecanismo innovador de estos medicamentos y su limitada experiencia de uso hacen necesario monitorizar cuidadosamente aspectos como su seguridad y efectividad en condiciones de uso fuera de ensayo clínico.

Por ello, en este momento, el reto consiste en trasladar el uso de los medicamentos CAR-T de los ensayos clínicos a la práctica diaria, para lo cual se están realizando esfuerzos por implantar los mecanismos de gestión clínica que permitirán garantizar un acceso adecuado y cohesionado a estas terapias en el Sistema Nacional de Salud. La clave del éxito de los programas CAR-T será la participación activa de profesionales sanitarios de distintos servicios y perfiles. Desde el punto de vista de la profesión farmacéutica, para ofrecer una atención integral a los pacientes tratados con CAR-T es imprescindible contar con todos los farmacéuticos que pueden estar implicadas en su cuidado, independientemente de su ámbito (farmacia hospitalaria, farmacia comunitaria, etc.).

La presente revisión pretende mostrar una visión general del estado actual de los medicamentos de linfocitos T CAR en España, abordando, entre otras, cuestiones relativas a su farmacología clínica (eficacia y seguridad) y al proceso de fabricación y administración.

- Revuelta Herrero JL, Marzal Alfaro B, Escudero Vilaplana V, Herranz Alonso A. Los medicamentos del futuro ya son una realidad: linfocitos T CAR. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(423): XXX-XXX

## INTRODUCCIÓN

Durante años, las bases del tratamiento del cáncer han sido la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Sin embargo, en las dos últimas décadas, los tratamientos dirigidos, como las terapias contra dianas moleculares y la inmunoterapia, han concentrado gran parte del interés y del esfuerzo de los investigadores, de la industria farmacéutica y de los profesionales sanitarios que se dedican, de una forma u otra, al tratamiento del cáncer.

Por un lado, las **terapias dirigidas** contra dianas moleculares actúan de forma específica en proteínas de las células tumorales, de forma más selectiva que la quimioterapia clásica, y en general, con menor toxicidad. Por otro lado, la **inmunoterapia** consiste en medicamentos dirigidos a potenciar el sistema inmune del paciente, de forma que éste sea capaz de detectar y eliminar las células tumorales de una forma más eficaz. Los fármacos de inmunoterapia que se han venido utilizando hasta el momento son anticuerpos monoclonales dirigidos contra señales inhibidoras como CTLA4, PD1 o PDL1 (*check points*), que las células tumorales utilizan para escapar al control del sistema inmune. Estos fármacos –

<sup>1</sup> Farmacéutico adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

<sup>2</sup> Farmacéutico adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

<sup>3</sup> Farmacéutico adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

<sup>4</sup> Jefe de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Vocal Nacional de Farmacia Hospitalaria, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

como nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab – se han convertido en el estándar de tratamiento de algunos tumores como el melanoma, el cáncer de pulmón o el cáncer renal.

Un planteamiento de inmunoterapia que está emergiendo con rapidez se basa en la llamada **terapia celular adoptiva** (ACT). La ACT son terapias avanzadas se consisten en la recolección y el uso de las células inmunitarias propias de los pacientes para tratar su cáncer. Hay varios tipos de terapia celular adoptiva: **TIL** - *Tumor-infiltrating lymphocytes*, **TCR** - *T-cell receptor* y **CAR** - *Chimeric Antigen Receptor*. Dentro de estos, las terapias CAR han sido las primeras terapias avanzadas en aprobarse y comercializarse en nuestro país. Así, en 2018 recibieron la autorización de comercialización por parte de la *European Medicines Agency* (EMA) los dos primeros medicamentos de terapia avanzada basados en linfocitos T autólogos modificados genéticamente (linfocitos T CAR): **tisagenlecleucel** (Kymriah®, Novartis) y **axicabtagén ciloleucel** (Yescarta®, Kite Pharma EU).

## TERAPIAS AVANZADAS

El concepto de terapias avanzadas comprende estrategias terapéuticas heterogéneas, muchas de las cuales se han desarrollado en la última década, por lo que clasificar estos medicamentos es, en ocasiones, difícil. Por este motivo, la propia EMA proporciona ayuda en la calificación de los medicamentos de terapias avanzadas a través de su Comité de Terapias Avanzadas. El Reglamento Europeo (CE) Nº 1394/2007, y la Directiva 2001/83/CE y sus sucesivas modificaciones, clasifican los medicamentos de terapia avanzada en cuatro categorías:

- **Medicamentos de terapia génica:** aquellos que contienen ácidos nucleicos recombinantes (es decir, creados artificialmente) con efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico.
- **Medicamentos de terapia celular somática:** están basados en células o tejidos que han sido manipulados sustancialmente para cambiar sus características biológicas o que se pretenden destinar a una función diferente a la que ejercen de forma original en el organismo. Igualmente, tienen el objetivo de prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad. El mismo Reglamento 1394/2007 especifica qué manipulaciones se consideran sustanciales.
- **Medicamentos de ingeniería tisular:** contienen células o tejidos que han sido modificados para que puedan regenerar, restaurar o reemplazar tejidos humanos.
- **Medicamentos combinados de terapia avanzada:** entre un producto sanitario o un producto sanitario implantable asociado a células o tejidos viables o no viables que ejerzan una acción fundamental respecto a la del producto sanitario.

Considerando estos aspectos, tanto tisagenlecleucel como axicabtagén ciloleucel han sido calificados por la EMA como **medicamentos de terapia génica** dado que su efecto terapéutico está directamente relacionado con la expresión del gen que se ha insertado en las células T modificadas. Igualmente, ambas han sido designadas **medicamentos huérfanos** por la actual falta de disponibilidad de alternativas en las indicaciones para las que han sido autorizadas y su alto impacto económico, e igualmente incluidas en el programa *PRIME* (*PRIority MEDicines*) de la EMA, destinado a acelerar la evaluación de fármacos innovadores dirigidos a necesidades no cubiertas.

## EN QUÉ CONSISTEN LOS LINFOCITOS T CAR

Las terapias CAR se basan en la utilización de linfocitos T, debido a su capacidad para reconocer antígenos específicos como, por ejemplo, antígenos tumorales. En el caso de los dos medicamentos CAR-T autorizados en España se emplean linfocitos T autólogos, es decir, la terapia se fabrica a partir de los

propios linfocitos del paciente. La fabricación de estos medicamentos se realiza mediante un proceso de extracción y aislamiento de linfocitos T que se modifican genéticamente mediante métodos de transfección virales (retrovirus, lentivirus) y que luego se expanden *ex vivo*. Posteriormente, estas células se acondicionan para producir el medicamento que recibirá, finalmente, el paciente.

Los linfocitos T CAR expresan en su membrana celular un receptor modificado (receptor de antígeno quimérico o *chimeric antigen receptor* - CAR) que se compone de tres partes (**Figura 1**) (Neelapu, 2018):

- Un dominio extracelular: es un fragmento variable de cadena simple de un anticuerpo monoclonal (*single-chain fragment variable*, scFv). Puede ser de origen murino, humanizado o completamente humano. Está formado por la porción variable de la cadena pesada y la cadena ligera de un anticuerpo, unidas por un espaciador. La función de este dominio es la de reconocer un antígeno específico del tumor y dirigir la respuesta frente a estas células evitando la toxicidad sobre los tejidos normales.
- Un dominio transmembrana: se trata de una secuencia proteica que atraviesa la membrana y conecta el dominio extracelular con el intracelular, estabilizando el receptor. En el momento actual, el dominio transmembrana más utilizado es la secuencia de transmembrana de CD8.
- Un dominio intracelular: se encarga de la transducción de la señal, es decir, la transmisión de la señal de activación al interior de la célula. El más utilizado es el CD3 $\zeta$  que se encuentra de forma natural en los linfocitos T. Los medicamentos CAR-T actuales incluyen, además de CD3 $\zeta$ , señales coestimuladoras como CD28/B7 (que promueve la síntesis de interleucina-2 para activar los linfocitos), 4-1BB (CD137) u OX40 (CD134). Estas señales facilitan la expansión y la persistencia de los linfocitos CAR-T en el paciente, evitando las señales proapoptóticas (**Tabla 1**). No se sabe con certeza cuál es el mejor coestimulador, aunque parece que CD28 facilita la expansión inicial rápida mientras que 4-1BB se relaciona con una permanencia más larga de las células CAR-T (Sadelain, 2013).

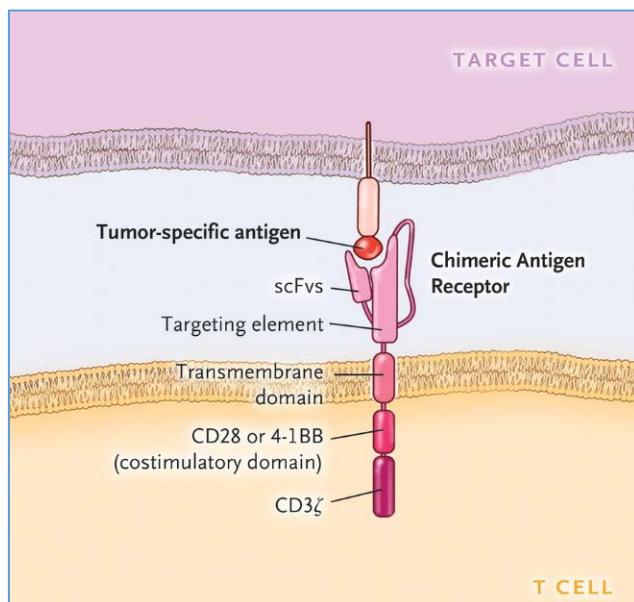


Figura 1. Estructura de un CAR (tomado de June, 2018).

Tabla 1. Estructura de los fármacos CAR autorizados por la *European Medicines Agency*.

Nombre comercial	Principio activo	Dominio extracelular	Espaciador y dominio de transmembrana	Dominio intracelular
Yescarta®	Axicabtagén ciloleucel	scFv antiCD19	CD28	CD28 y CD3ζ
Kymriah®	Tisagenlecleucel	scFv antiCD19	CD8α	4-1BB y CD3ζ

## MEDICAMENTOS CAR-T COMERCIALES DISPONIBLES EN ESPAÑA

La **autorización de comercialización** de los medicamentos de terapia avanzada se aprueba mediante un **procedimiento centralizado en la EMA**. En el momento de la redacción de este artículo, disponen de la aprobación dos especialidades: tisagenlecleucel (Kymriah®) y axicabtagén ciloleucel (Yescarta®). Ambas son **CAR-T dirigidos contra CD19**, una proteína presente en la superficie de las células de linaje B a lo largo de la mayor parte del proceso de maduración de estos linfocitos, y muy poco presente en otros tejidos. Desde el desarrollo de los primeros CAR-T, CD19 se posicionó como una diana de especial interés en aquellas leucemias y linfomas de células B que expresen este marcador.

Además de las indicaciones aprobadas por la EMA (**Tabla 2**), estas dos terapias CAR-T se están estudiando en diferentes ensayos clínicos para el tratamiento del linfoma folicular, linfoma del manto, leucemia linfocítica crónica (LLC) y mieloma múltiple. Otros laboratorios diferentes están promoviendo la realización de ensayos clínicos con nuevos medicamentos CAR de segunda y tercera generación.

Por el momento, únicamente Kymriah® dispone de financiación en el sistema público de salud, según la resolución de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos publicada en noviembre de 2018, que fijó su precio en 320.000€. Hasta que se resuelva su financiación en el Sistema Nacional de Salud, Yescarta® se podría utilizar como parte de ensayos clínicos activos o en programas de uso expandido.

Tabla 2. Medicamentos CAR-T autorizados por la *European Medicines Agency* y sus indicaciones.

Medicamento	Indicaciones terapéuticas
Kymriah®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante o en segunda recaída o posterior en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (hasta 25 años).</li> <li>Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.</li> </ul>
Yescarta®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario y linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM), después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.</li> </ul>

## EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS CAR-T

Las primeras experiencias positivas con un fármaco CAR-T antiCD19 se llevaron a cabo en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH). Desde entonces, el interés por estas terapias se ha extendido a otras

patologías como la leucemia linfocítica crónica (LLC) o la leucemia linfoblástica aguda (LLA), hasta lograr las indicaciones actuales (**Tabla 3**).

El **linfoma B difuso de célula grande** (LBDCG) es el tipo más común de LNH. Se caracteriza por un crecimiento rápido, aunque en una alta proporción responde de forma favorable a una primera línea de tratamiento con rituximab y quimioterapia. Los pacientes que recaen o son refractarios después de esta primera línea pueden recibir una segunda línea y recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Habitualmente, se considera que los pacientes que recaen después del trasplante o que no pueden recibirla tienen un mal pronóstico, con una supervivencia estimada al año del 23%. Otros linfomas agresivos son el linfoma transformado folicular y el linfoma B primario mediastínico.

Kymriah®, el primer medicamento CAR-T en recibir la autorización para el tratamiento de LBDCG refractario o en recaída, se aprobó en base a los resultados del estudio JULIET, un ensayo clínico multicéntrico, abierto, de un solo brazo, de fase II. Incluyó adultos con LBDCG o linfoma folicular transformado refractarios o en recaída que hubieran recibido tratamiento con, al menos, dos líneas previas (incluyendo rituximab y una antraciclina). Los pacientes no eran candidatos a trasplante o habían recaído tras recibirla. A diferencia del ensayo pivotal de Yescarta®, se excluyeron los pacientes con LBDCG primario mediastínico. El objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO, que incluye tanto a aquellos pacientes con respuesta completa como parcial). Entre los 93 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, la TRO fue del 52%. No se reportó ninguna muerte atribuida al uso de Kymriah® (Schuster, 2019).

Por su parte, Yescarta® recibió la autorización de comercialización en base a los resultados del estudio SCHOLAR-1 y ZUMA-1. El estudio ZUMA-1 fue un ensayo clínico abierto con un solo brazo de fase I/II. Incluyó pacientes adultos con distintos subtipos de linfoma no Hodgkin B refractarios o en recaída. Los pacientes habían recibido tratamiento con un fármaco antiCD20 y al menos una línea con una antraciclina. El objetivo principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta objetiva (TRO). De los 101 pacientes que recibieron el fármaco, 75 (74%) pacientes alcanzaron una respuesta objetiva. La mediana de seguimiento fue de 27,1 meses. Se reportaron dos fallecimientos atribuidos a Yescarta®. Ambos fármacos excluyeron de sus ensayos aquellos pacientes con linfoma del sistema nervioso central, por lo que no están indicados en el tratamiento de este tipo de linfomas (Locke, 2019).

Tabla 3. Resumen de los principales resultados obtenidos en los ensayos pivotales.						
Nombre comercial	Indicación, estudio	Tipo de estudio	Población	Resultados	Toxicidades	Referencia (Clinicaltrials.gov)
Kymriah	LBDCG, JULIET (C2201)	Fase II	N=93  Adultos  ECOG 0-1	TRO: 48 (52%)  -RC: 37 (40%)  -RP: 11 (12%)  OS: 12 meses	SLC grado≥3: 23%  NT grado≥3: 12%	NCT02445248
Kymriah	LLA-B, ELIANA (B2202)	Fase II	N=75  Mediana edad: 11 años	TGR: 81%  -TRC: 60%  OS: 76% (1 año)	SLC: 77%  NT: 40%	NCT02435849

Yescarta	LBDCG, ZUMA-1	Fase I/II	N=101; adultos  ECOG 0-1  LBDCG: 77  LBPM: 8  LBDCGT: 16	TRO: 75 (74%)  -RC: 55 (54%)  -RP: 20 (20%)  OS: no alcanzada	SLC grado≥3: 11%  NT grado≥3: 32%	NCT02348216
----------	------------------	-----------	--	---	---	-------------

TRO: tasa de respuesta objetiva (suma de respuestas completas y parciales). RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. SLC: síndrome de liberación de citoquinas. NT: toxicidad neurológica. LBDCG: linfoma B difuso de células grandes. LBPM: linfoma B primario mediastínico. LBDCGT: linfoma B difuso de células grandes transformado. TGR: tasa global de remisión. TRC: tasa de respuestas completas.

**La leucemia linfooblástica aguda (LLA)** es la patología oncohematológica más frecuente en la edad pediátrica. La utilización de esquemas de quimioterapia intensiva y el trasplante hematopoyético han permitido alcanzar unas tasas de curación de hasta el 85%. Los pacientes que no responden o en recaída tienen mal pronóstico y, aunque han aparecido nuevos fármacos que se pueden utilizar como rescate, es necesario disponer de alternativas. Para la aprobación de Kymriah® en esta indicación se tuvo en cuenta principalmente el ensayo ELIANA (B2202), así como los ensayos de soporte B2101J y B2205J. El estudio ELIANA es un ensayo clínico multicéntrico fase II de un solo brazo. Incluyó pacientes de entre 3 y 21 años de edad con LLA B refractaria o en recaída. El objetivo principal fue la tasa global de remisiones (mantenidas durante al menos 28 días). Hasta el momento de la publicación de los resultados, un total de 75 pacientes (de 92) recibieron tisagenlecleucel. Se trataba de pacientes muy pretratados (mediana de 3 terapias anteriores, 61% habían recibido un trasplante alogénico) que tenían una mediana de edad de 11 años. La tasa global de remisión (TGR) fue del 81% (IC<sub>95%</sub> 71%-89%), de forma que hasta 45 pacientes (60%) alcanzaron una respuesta completa.

Los resultados de los ensayos clínicos son muy prometedores. No obstante, es necesario contar con un seguimiento a largo plazo, además de datos de práctica clínica, para poder establecer claramente el beneficio clínico del uso de estos medicamentos.

## TOXICIDADES ASOCIADAS AL USO DE MEDICAMENTOS CAR-T

Es importante mencionar también que en los ensayos clínicos que se han realizado en el desarrollo de los linfocitos T CAR se han observado toxicidades graves e incluso potencialmente mortales. Estos efectos adversos parecen que están íntimamente relacionados con el mecanismo de acción antitumoral de estos fármacos. Las más frecuentes son el **Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)** y la **neurotoxicidad**. Puesto que difieren de las toxicidades ya conocidas para la mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de las neoplasias oncohematológicas, su manejo supone un reto en el que todos los profesionales sanitarios tienen que participar.

La expansión de los linfocitos T CAR y la eliminación de linfocitos B provocan la secreción abundante de citoquinas, que producen un conjunto de síntomas llamado SLC. Este síndrome se caracteriza por la aparición de fiebre, taquicardia e hipotensión, cefalea, disnea e hipoxia. En los casos más graves también se ha reportado fracaso renal o fallo hepático que pueden conducir al fallecimiento del paciente.

La activación del sistema inmune produce la liberación de citoquinas como IFN $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-6 e IL-10 que son capaces de producir ese repertorio tan amplio de síntomas. Los datos parecen indicar que

este síndrome es más frecuente en los pacientes de LLA y con mayor carga tumoral que en los pacientes con LNH (hasta un 47% de los pacientes con LLA tratados con Kymriah® han reportado un SLC de grado 3-4 frente a un 22% de los pacientes con LBDCG), si bien la mayoría de los pacientes tratados presentaron SLC en algún grado. Los ensayos clínicos realizados con Yescarta® y Kymriah® muestran un inicio temprano de esta toxicidad (mediana de 2-3 días) y una duración de alrededor de una semana (mediana de 7-8 días).

El manejo del SLC es multidisciplinario y puede precisar de medidas de soporte respiratorio o de la utilización de vasopresores que requieren el ingreso en UCI. En el tratamiento del SLC se utiliza tocilizumab, un fármaco dirigido contra el receptor de la IL-6, a la dosis de 8 mg/kg/8-12 h (máximo 800 mg) hasta un total de 4 dosis por vía intravenosa en pacientes con un peso  $\geq$ 30 kg o bien a la dosis de 12 mg/kg/8-12 h hasta un total de 4 dosis en pacientes con un peso  $<$ 30 kg. Los corticoesteroides a dosis superiores a 5 mg/día de prednisona o dosis equivalente por tiempo prolongado ( $>$ 14 días) están generalmente contraindicados en los pacientes tratados con CAR-T porque bloquean la expansión de los linfocitos. Aun así, pueden utilizarse como complemento a la utilización de tocilizumab en casos de gravedad, previa evaluación del beneficio y el riesgo por parte del equipo de hematología (Bonifant, 2016; Brudno, 2019).

La toxicidad neurológica parece estar igualmente relacionada con la presencia de múltiples citoquinas que serían capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y activar mecanismos inmunitarios en el sistema nervioso central. Se manifiesta con signos y síntomas variados, que incluyen delirio, confusión, temblor, parálisis, déficits sensoriales o motores, somnolencia o convulsiones. El desarrollo de edema cerebral incluso ha provocado la muerte de algunos pacientes en ensayos clínicos, llevando al abandono del desarrollo de una terapia CAR-T en pacientes adultos con LLA. Hasta un 38% de los pacientes presentó toxicidad neurológica de algún grado en el estudio ELIANA y un 65% en el ZUMA-1. En el manejo de la neurotoxicidad, además de las medidas de soporte para evitar las convulsiones (levetiracetam) o la agitación, se puede utilizar tocilizumab o corticoides con las consideraciones anteriores (Gust, 2018).

Por otro lado, las células CAR-T antiCD19 no solo se dirigen contra los linfocitos B tumorales, sino que atacan también con las células normales. Esto provoca una depleción de linfocitos B que lleva al desarrollo de **hipogammaglobulinemia**, principalmente en los pacientes de LLA (hasta un 47%). Los pacientes tratados con linfocitos T CAR anti CD19 pueden requerir la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa con el objetivo de mantener unos niveles de, al menos, 400 mg/dL de IgG (Doan, 2018).

Finalmente, la utilización de vectores virales para la fabricación tanto de tisagenlecleucel como de axicabtagén ciloleucel plantea la necesidad de establecer la seguridad de estos fármacos en el largo plazo. Las terapias génicas se han asociado al riesgo, al menos teórico, de aparición de segundas neoplasias o genotoxicidad, pero no existen estudios actualmente con un periodo de seguimiento lo suficientemente largo como para poder caracterizar completamente su perfil de toxicidad. Por este motivo, las agencias regulatorias han exigido un periodo de seguimiento a los pacientes tratados con fármacos CAR-T de, al menos, 15 años.

## LOS MEDICAMENTOS CAR-T REQUIEREN PROGRAMAS MULTIDISCIPLINARES

El proceso de fabricación y utilización de medicamentos basados en CAR-T es **complejo y altamente especializado (Figura 2)**. Por este motivo, los programas de terapias CAR-T tienen lugar mayoritariamente en el ámbito hospitalario, y en ellos intervienen servicios como hematología, farmacia hospitalaria, neurología y medicina intensiva. No obstante, es imprescindible la participación de

profesionales sanitarios de todos los ámbitos, como la farmacia comunitaria o la atención primaria, en el seguimiento de resultados en salud y la monitorización de la seguridad de estos medicamentos.

Recientemente, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social ha publicado el “*Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema de Salud: Medicamentos CAR*”, que propone un modelo de selección de centros de referencia para la utilización de medicamentos CAR. La implantación de un programa CAR en la práctica clínica requiere de la participación de distintos profesionales con el objetivo de poder garantizar un uso seguro y eficiente de estos medicamentos. Se trata de un proceso difícil que consta de múltiples pasos que pueden comprender períodos de hasta 4-5 semanas, por lo que la coordinación entre los diferentes agentes (industria farmacéutica y servicios clínicos) es fundamental (MSSSI, 2018).

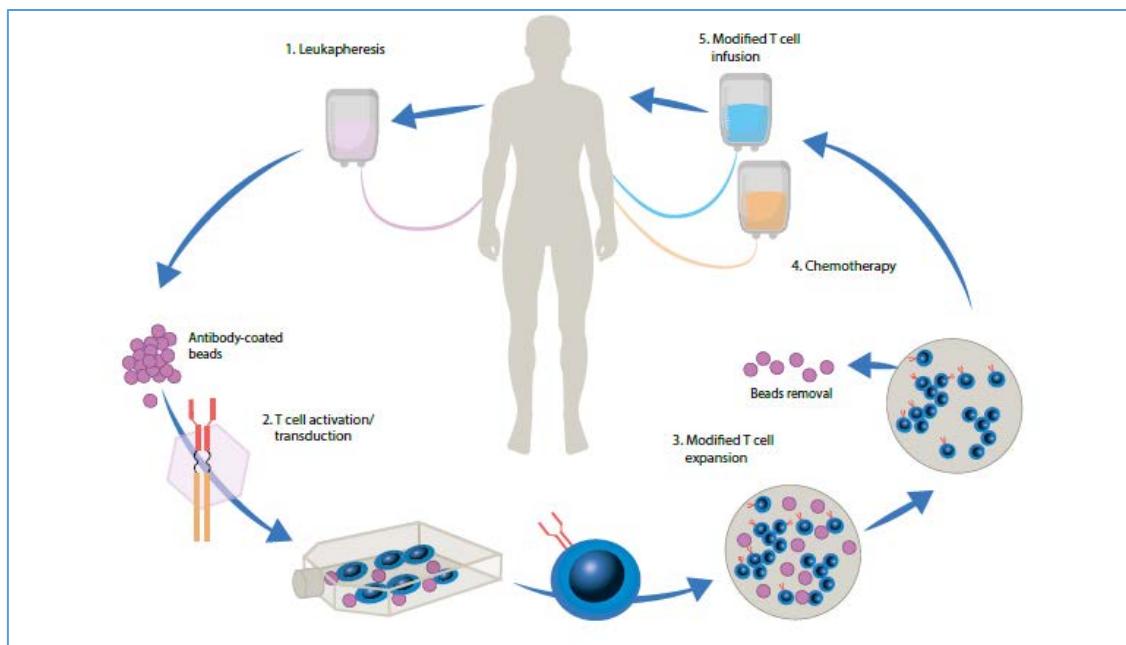


Figura 2. Proceso de fabricación y utilización de medicamentos CAR-T (tomado de Fesnak, 2017).

### 1. VALORACIÓN DE IDONEIDAD DE LOS PACIENTES CANDIDATOS Y ADQUISICIÓN

Como se ha comentado anteriormente, las terapias CAR-T tienen un alto impacto económico y presentan toxicidades con elevado riesgo para el paciente. El plan ministerial de abordaje establece como requisito que, en los centros con programas CAR, debe existir un comité multidisciplinar a semejanza de los comités de tumores o de trasplantes hematopoyéticos. En él deben estar representados los especialistas que participen en el proceso, y tendrá como fin la evaluación de las solicitudes de tratamiento procedentes tanto del mismo centro hospitalario como de otros centros que refieran a sus pacientes. La valoración de cada caso se hará de forma individualizada, y está basada en la evidencia disponible y en los protocolos específicos del centro.

La función de este comité también será la de servir de punto de encuentro y comunicación entre los diferentes servicios implicados, estableciendo los procedimientos de trabajo específicos en relación con la recolección de células del paciente, envío, trazabilidad y almacenamiento del medicamento, administración, manejo de las toxicidades y seguimiento de la seguridad y efectividad de los tratamientos. De hecho, el proceso de selección de los centros que ha propuesto el Ministerio establece como uno de los requisitos el contar con la acreditación JACIE, que sirve para garantizar la calidad de los servicios de

trasplante hematopoyético y en la que participan hematología y farmacia hospitalaria entre otros servicios.

A nivel nacional, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud celebrado el 4 de marzo de 2019 aprobó el procedimiento de trabajo que servirá para realizar la valoración de las solicitudes de tratamiento con medicamentos CAR realizadas por los facultativos del Sistema Nacional de Salud. El Grupo de Expertos que contempla el plan del Ministerio evaluará las solicitudes remitidas por las Comunidades Autónomas, asesorando sobre las terapias disponibles y los ensayos clínicos abiertos, con el objetivo último de garantizar el acceso y la cohesión en la utilización de las terapias CAR en nuestro país.

Una vez autorizada la solicitud de tratamiento, la adquisición de los medicamentos CAR-T comerciales la realizan los servicios de farmacia hospitalaria a través de las plataformas que han puesto en marcha los laboratorios y que permiten coordinar los distintos pasos del proceso. Estos sistemas de adquisición requieren la participación del farmacéutico a la hora de gestionar la orden de compra en los sistemas de gestión farmacoeconómica.

## 2. RECOLECCIÓN DE CÉLULAS, ENVÍO AL LABORATORIO Y FABRICACIÓN

El siguiente paso es la fabricación del medicamento CAR-T, para lo cual es necesario la recolección de las células del paciente. La leucoaféresis es el proceso por el que se procesa la sangre periférica para seleccionar y extraer las células mononucleares que servirán para la elaboración de las células T CAR. Se trata de un proceso crítico, puesto que es necesario que el material obtenido contenga las poblaciones necesarias para poder fabricar el medicamento. Por ejemplo, Kymriah® recomienda un recuento absoluto de linfocitos de 300-500 células/ $\mu$ L o un recuento de células CD3+ >150 células/ $\mu$ L para asegurar una fabricación exitosa. Por este motivo, a la hora de planificar la aféresis, los hematólogos valoran cuidadosamente los tratamientos previos que haya recibido el paciente (diferentes líneas de quimioterapia, trasplante alogénico) y que pueden tener impacto en las poblaciones de células T, así como el momento ideal para iniciar la colecta. En este momento se deben recoger también las características del paciente (peso y talla), que servirán para calcular las dosis necesarias del medicamento para el tratamiento.

El proceso de fabricación de los medicamentos CAR es complejo, y es imprescindible considerar los requerimientos de cada fabricante a la hora del envío. Para Yescarta®, el envío de la aféresis se realiza en un contenedor refrigerado 2-8°C, por lo que la colecta, el envío y la fabricación deben coordinarse con el laboratorio. Sin embargo, con Kymriah® el producto de la aféresis se puede congelar y mantener almacenado hasta que el laboratorio disponga de la capacidad de producción del medicamento o el paciente lo precise. Durante el proceso de aféresis y el envío, el equipo que atiende al paciente (hematólogos, farmacéuticos especialistas y otros profesionales sanitarios) debe hacerse responsable de mantener la trazabilidad del producto de la aféresis. Se establecen mecanismos para identificar las muestras como el código SEC (*Single European Code*) que se utiliza para asegurar la trazabilidad de tejidos y células en toda la Unión Europea, así como otros identificadores que cada centro considere (número de historia clínica, fecha de nacimiento, etc.). El objetivo es salvaguardar la integridad de la información y su trazabilidad en los sistemas de información de forma consistente en todos los procesos del circuito del medicamento.

## 3. RECEPCIÓN, ALMACENAMIENTO Y ELABORACIÓN PARA SU ADMINISTRACIÓN

Los medicamentos CAR-T actuales se reciben criopreservados en contenedores con nitrógeno líquido, de forma que se garantiza su temperatura a lo largo del transporte con monitores electrónicos. Los servicios de farmacia hospitalaria se implican a la hora de la recepción, de forma que se comprueba la identidad del medicamento (fármaco, dosis, SEC de la aféresis, lote, caducidad y otros identificadores) con los datos que constan en la solicitud. También se comprueban la integridad del producto y las condiciones de conservación durante el envío. Tras la llegada al hospital, Yescarta® debe almacenarse a

$\leq 150^{\circ}\text{C}$ , mientras que Kymriah® precisa  $\leq 120^{\circ}\text{C}$ . De esta forma se consiguen mantener la viabilidad del medicamento por periodos de, al menos, nueve meses.

Kymriah® se presenta como bolsas 10-50 mL de volumen total, de forma que el tratamiento completo puede comprender entre 1-3 bolsas en función de la dosis. Deben administrarse en los 30 minutos siguientes a la descongelación, por lo que es necesario que el personal de preparación y administración estén muy coordinados. De hecho, se recomienda no descongelar una bolsa hasta que se termine la administración de la anterior, y este proceso se puede realizar en la propia planta de hospitalización bajo supervisión estrecha. YesCarta® se presenta como una única bolsa de unos 68 mL y tiene una estabilidad de hasta 3 horas a temperatura ambiente tras la descongelación, si bien el tiempo total de perfusión no debe superar 30 min. La descongelación debe hacerse a temperatura controlada.

La situación de refractariedad de los pacientes hace que, de forma individualizada, sea necesario administrar **quimioterapia** con el objetivo de servir de “**ponte**” y estabilizar la enfermedad hasta la llegada del medicamento CAR. No existen protocolos sobre la administración de quimioterapia, la aplicación de radioterapia o las terapias de soporte (factores estimulantes de colonias, corticoides, etc.) en este contexto, por lo que se debe hacer una valoración individualizada del paciente, considerando los agentes con los que ha sido tratado previamente y la carga de enfermedad. Es necesario considerar un periodo de lavado de estas terapias con anterioridad a la administración del fármaco CAR-T, en función de los efectos y su permanencia sobre el sistema inmune.

#### 4. LINFODEPLECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CAR

Los días previos a la administración de las células CAR-T es necesario administrar al paciente un régimen de **acondicionamiento linfodeplectivo** que tiene como objetivo disminuir la carga tumoral y facilitar la expansión y función de las células. Los regímenes utilizados varían según el medicamento y la indicación y, por el momento, no se ha establecido la superioridad de ninguno de ellos, si bien parece que los esquemas más agresivos se asocian a una mejor supervivencia de los linfocitos T CAR con mayor toxicidad (**Tabla 4**).

Tabla 4. Regímenes linfodeplectivos especificados en la ficha técnica según indicación.

Kymriah®	Leucemia linfoblástica aguda.	Fludarabina 30 mg/m <sup>2</sup> días 1-4 + ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> días 1-2.
	<i>Administrar Kymriah® 2-14 días después de la linfodeplección. Se puede omitir si el recuento de glóbulos blancos <math>\leq 1000</math> células/<math>\mu\text{L}</math> una semana antes de la administración de Kymriah®.</i>	Citarabina 500 mg/m <sup>2</sup> días 1-2 + etopósido 150 mg/m <sup>2</sup> días 1-3. <i>En caso de haber desarrollado cistitis hemorrágica grado 4 por ciclofosfamida o refractariedad al esquema anterior.</i>
	Linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario.	Fludarabina 25 mg/m <sup>2</sup> días 1-3 + ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> días 1-3.

	<p><i>Administrar Kymriah® 2-14 días después de la linfodeplección. Se puede omitir si el recuento de glóbulos blancos ≤1000 células/<math>\mu</math>L una semana antes de la administración de Kymriah®.</i></p>	<p>Bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> días 1-2.</p> <p><i>En caso de haber desarrollado cistitis hemorrágica grado 4 por ciclofosfamida o refractariedad al esquema anterior.</i></p>
<b>Yescarta®</b>	<p>Linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario.</p> <p><i>La linfodeplección se debe administrar los días -5, -4 y -3 anteriores a la administración de Yescarta®.</i></p>	<p>Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> + fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> días 1-3.</p>

Los Servicios de Farmacia Hospitalaria deben trabajar para garantizar la seguridad de la administración centrándose en algunos puntos clave:

- Antes de la infusión, es necesario verificar que el paciente y el medicamento son correctos conforme a la prescripción médica, dado que tanto tisagenlecleucel como axicabtagén ciloleucel son terapias autólogas y se consideran medicamentos de alto riesgo por su perfil de seguridad. Esto puede hacerse mediante un módulo informático de administración de medicamentos que permita comprobar la identidad del paciente y el fármaco.
- El estado del paciente se tiene que valorar minuciosamente: ausencia de infecciones activas, compromiso del sistema nervioso central, toxicidades en curso o cambios analíticos, entre otros.
- Debe asegurarse también la disponibilidad en la unidad de hospitalización de sistemas de infusión sin filtros y otros equipos según los protocolos de administración de medicamentos en cada institución. Yescarta® puede administrarse tanto por bomba peristáltica como por gravedad en unos 30 minutos, a diferencia de Kymriah® que sólo puede hacerse por gravedad y debe administrarse a una velocidad de 10-20 mL/min. Los centros deben contar con personal de enfermería entrenado para la administración de estas terapias y equipos para el manejo de posibles reacciones anafilácticas dada la presencia de componentes murinos en el CAR.
- Durante la infusión, debe asegurarse la disponibilidad de medicamentos adecuados para el manejo de estas reacciones y tocilizumab para el SLC.
- Por último, es preciso establecer un registro de la administración integrado en los sistemas de información del hospital, de forma que la información esté disponible para todo el equipo asistencial del paciente.

## 5. SOPORTE, SEGUIMIENTO CLÍNICO Y FARMACOVIGILANCIA

Los pacientes que han sido tratados con terapias CAR deben permanecer ingresados un mínimo de 10 días después de la administración del fármaco. Como se ha comentado, son terapias que se han asociado con un riesgo alto de desarrollar toxicidades graves (SLC, síntomas neurológicos entre otras) que pueden comprometer la vida del paciente. Todo el equipo clínico (hematología, medicina intensiva, neurología, farmacia hospitalaria, enfermería y otros profesionales) que atiende al paciente está entrenado para reconocer y manejar estas toxicidades de forma temprana.

El día previsto para la administración de los linfocitos T CAR, se recomienda que los pacientes inicien levetiracetam 750 mg/12 h durante 30 días para la profilaxis de las convulsiones producidas por el SLC. Posteriormente a la administración, y cada al menos 4 horas, se deberán monitorizar los signos vitales

del paciente (temperatura, tensión arterial, ritmo respiratorio, orina, etc.) puesto que sus alteraciones pueden indicar la presencia de SLC. La vigilancia de la neurotoxicidad se debe realizar valorando el estado mental del paciente, al menos, cada 8 horas. CARTOX-10 es una escala de valoración de la toxicidad neurológica producida por terapias CAR que puede resultar útil para evaluar su gravedad y que puede ser fácilmente integrada en los sistemas de información clínica.

Del mismo modo que los pacientes que están en las unidades de hematología y trasplante hematopoyético, quienes reciban medicamentos CAR requerirán terapia de soporte. Este soporte debe estar protocolizado tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario, puesto que puede prolongarse más allá de la estancia en el centro. Algunos ejemplos son la fluidoterapia intravenosa, la nutrición artificial, las heparinas de bajo peso molecular para la tromboprofilaxis en los pacientes encamados, alopurinol o rasburicasa para la prevención del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con alta carga tumoral que reciben quimioterapia, antiinfecciosos para la profilaxis de las infecciones bacterianas o fúngicas, y la utilización de los factores estimulantes de colonias para la neutropenia o el manejo de la anemia.

Al alta, el paciente debe recibir información por parte de su equipo clínico que le permita identificar de forma precoz los síntomas asociados a la toxicidad neurológica y al SLC. De hecho, al paciente se le indica que debe permanecer, al menos en las cuatro semanas posteriores a la administración de los linfocitos T CAR cerca de un centro hospitalario que pueda manejar estas toxicidades. El paciente tampoco deberá conducir o utilizar maquinaria peligrosa al menos durante las ocho semanas siguientes a la administración.

Como parte del programa de gestión de riesgos, el paciente recibe una tarjeta que le identifica como receptor de un fármaco CAR (**Tabla 5**). De esta forma, cualquier otro profesional sanitario podrá realizar una mejor identificación de un efecto adverso que aparezca repentinamente y además facilitará el contacto inmediato con sus profesionales de referencia. Como se ha comentado anteriormente, **el uso de corticoides está contraindicado en estos pacientes**, salvo valoración previa por el equipo de hematología. Se ha propuesto incluir alertas en los sistemas de prescripción y dispensación asociadas a estos pacientes a lo largo de todo el sistema de salud (atención primaria y especializada, farmacia comunitaria), de forma que se haga una doble verificación previa a la utilización de corticoides (**Figura 3**).

Tabla 5. Información que debe incluirse en las tarjetas de información para el paciente.

**Datos del paciente:**

- Identificación del paciente.
- Trazabilidad: lote del fármaco infundido y fecha de administración.

**Datos del equipo asistencial:**

- Hospital y equipo responsable.
- Números de teléfono para el contacto directo con el equipo.

**Información para el paciente:**

- Necesidad de mantenerse en un lugar cercano al hospital donde se administró el fármaco CAR-T al menos durante 4 semanas después.
- Indicación de no conducir o manejar maquinaria pesada hasta 8 semanas después de la administración del fármaco.

**Cómo reconocer los efectos adversos:**

- Síndrome de liberación de citoquinas: síntomas de alerta ( fiebre, dificultad para respirar, náuseas y vómitos, diarrea, etc.) e indicación de acudir al hospital urgentemente si se presentan.

- Toxicidad neurológica: síntomas de alerta (confusión, temblor, dificultades para hablar, etc.) e indicación de acudir urgentemente al hospital si se presentan.

**Información para profesionales sanitarios:**

- Contraindicación del uso de corticoides y vacunas con virus vivos.
- Datos de contacto de los profesionales responsables del tratamiento a nivel hospitalario para continuidad asistencial.

**Farmacovigilancia:**

- Notificación de RAMS a través del Sistema Español de Farmacovigilancia (para profesionales sanitarios y pacientes).

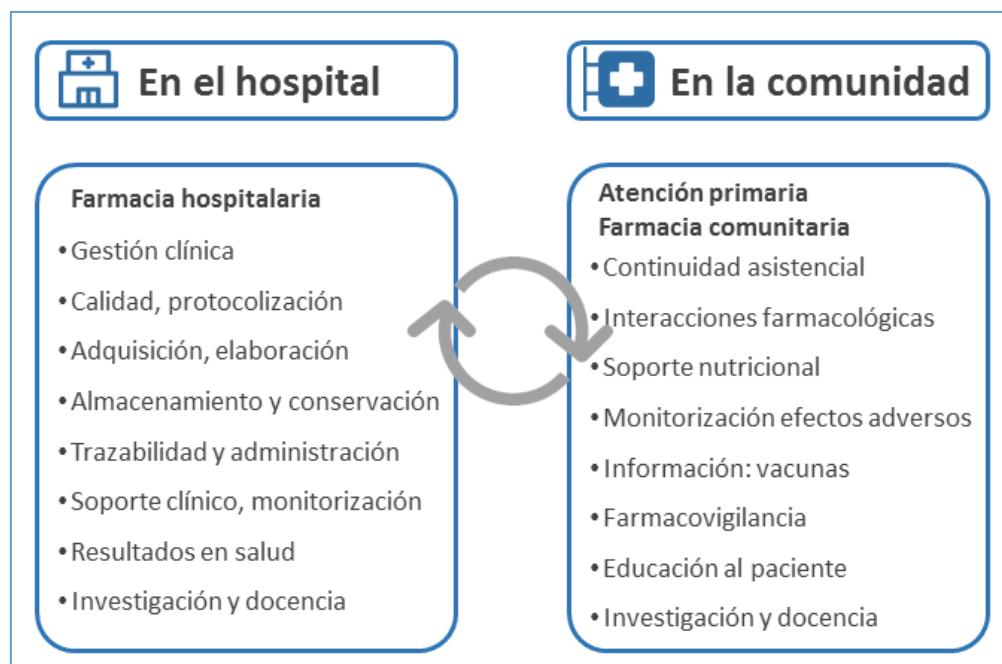


Figura 3. Oportunidades para la colaboración de los farmacéuticos en el manejo de los pacientes tratados con CAR-T.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, et al. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016; 3: 16011.
2. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev*. 2019; 34: 45-55.
3. Doan A, Pulsipher MA. Hypogammaglobulinemia due to CAR T-cell therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(4).
4. Fesnak A, O'Doherty. Clinical Development and Manufacture of Chimeric Antigen Receptor T cells and the Role of Leukapheresis. *Eur Oncol Haematol*. 2017; 13(1): 28-34.
5. Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity Associated with CD19-Targeted CAR-T Cell Therapies. *CNS Drugs*. 2018; 32(12): 1091-101.
6. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 64-73.
7. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 31-42.
8. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 439-48.
9. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSSSI). Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos CAR. Noviembre de 2018. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan\\_Abordaje\\_Terapias\\_Avanzadas\\_SNS\\_15112018.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf). Último acceso: 1 de abril de 2019.

10. **Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al.** Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(1): 47-62.
11. **Sadelain M, Brentjens R, Riviere I.** The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. *Cancer Discov.* 2013; 3(4): 388-98.
12. **Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al.** Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 45-56.