



LAS CÉLULAS CAR-T: ¿UN PUNTO DE ENCUENTRO ENTRE LA INDUSTRIA Y LA ACADEMIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER?

El tratamiento convencional del cáncer, como la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, tiene limitaciones significativas en términos de eficacia y toxicidad. La terapia génica y celular ha surgido como una estrategia novedosa para el tratamiento del cáncer, y las células CAR-T (del inglés “Chimeric antigen receptor”) se han posicionado como una terapia revolucionaria en este campo.



DRA. SUSANA INOGÉS SANCHO,
Laboratorio GMP, Área de Terapia Celular en Clínica Universidad de Navarra.



DRA. ASCENSIÓN LÓPEZ DÍAZ DE CERIO,
Laboratorio GMP, Área de Terapia Celular en Clínica Universidad de Navarra.



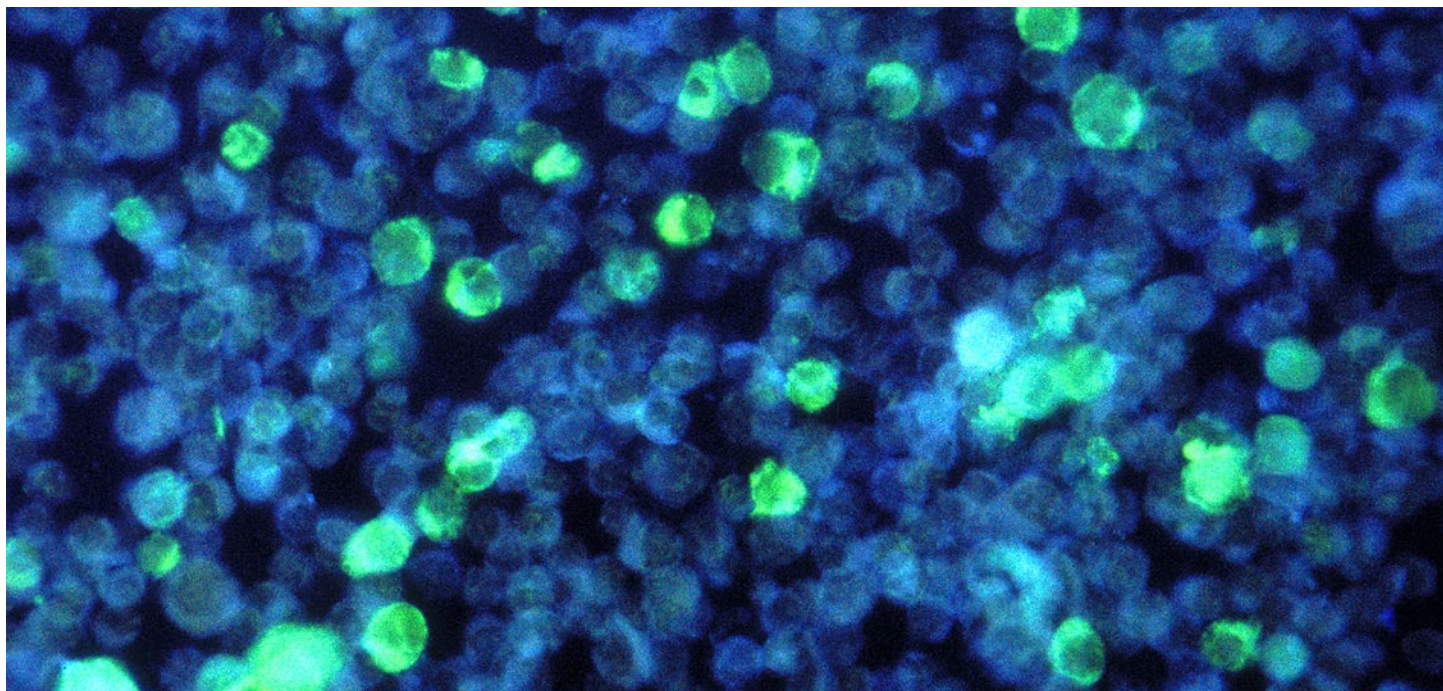
DR. ENRIQUE ANDREU OLTRA,
Laboratorio GMP, Área de Terapia Celular en Clínica Universidad de Navarra.

Hasta el momento, esta terapia ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de diversas neoplasias hematológicas, principalmente leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B y mieloma, pero se está investigando también su uso para tumores sólidos no hematológicos, aunque hasta el momento los resultados no han sido tan esperanzadores.

Las células CAR-T son linfocitos T que se han modificado genéticamente para que expresen un **receptor quimérico** sintético que reconoce selectivamente un antígeno en la célula tumoral. Tras el reconocimiento, se produce la activación y expansión de las células y la destrucción de la célula diana, con el consiguiente efecto antitumoral. Estos **receptores** quiméricos tienen cuatro componentes principales:

- Un dominio extracelular (scFv) que reconoce el antígeno de interés y confiere especificidad a las células CAR-T.
- Una región bisagra que se extiende desde el scFv hasta el dominio transmembrana.
- Un dominio transmembrana que permite el anclaje del receptor a la membrana y le confiere estabilidad, además de influir también en la función.
- Uno o varios dominios de señalización intracelular que son el extremo funcional de CAR. Su papel es transmitir una señal a la célula T después del reconocimiento del antígeno e iniciar la activación celular.

Estos dominios, se empaquetan en vectores y se utilizan para modificar genéticamente las células T, con el objetivo de redirigirlas a las células tumorales. Tras la modificación genética, los receptores quiméricos permiten que



los linfocitos T se unan a los antígenos de la superficie de la célula diana a través del scFV. Tras el reconocimiento, las células CAR-T forman una sinapsis inmune no clásica, necesaria para su función efectora y los efectos antitumorales se producen principalmente a través de liberación de gránulos citotóxicos, inducción de apoptosis o producción de citoquinas.

La **producción de células CAR-T** a gran escala para uso clínico, presenta grandes desafíos. Los procesos actuales de producción son laboriosos y requieren una compleja manipulación de las células en el laboratorio. Hasta el momento, se puede decir que no hay un protocolo único de producción de células CAR-T, aunque todos los procesos de producción incluyen las siguientes etapas:

- Obtención de células mononucleadas mediante una leucoaféresis.
- Aislamiento de células T de la leucoaféresis.
- Activación de las células T.
- Modificación genética.
- Expansión de las células modificadas con citoquinas.
- Acondicionamiento de las células.

Desde el **punto de vista regulatorio**, tanto en cuanto a su desarrollo como en cuanto a su fabricación, las células CAR-T son medicamentos de terapia avanzada (MTA). Por tanto, el **desarrollo** debe seguir varias fases para demostrar su calidad, seguridad y eficacia. Los estudios deben comenzar por los ensayos preclínicos in vitro e in vivo como prueba de concepto para dar paso a los ensayos clínicos fase I y II que demuestren la seguridad del producto y la eficacia en número limitado de pacientes. Finalmente,

son necesarios los ensayos fase III para confirmar la eficacia del producto y poder solicitar la **autorización de comercialización**, es decir la aprobación de un medicamento para su lanzamiento al mercado. La autorización de comercialización de estos medicamentos en España se realiza mediante procedimiento centralizado solicitado a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Según se establece en el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada, el Comité de Terapias Avanzadas (CAT) es el responsable de la preparación de un informe sobre la calidad, seguridad y eficacia de estos medicamentos, para su aprobación final por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

En lo que se refiere a la **fabricación**, los MTA deben producirse de acuerdo con normas de correcta fabricación (NCF o GMP del inglés "good manufacturing practice"), tanto si ya han obtenido una autorización de comercialización como si se están probando en ensayos clínicos. Las NCF incluyen las directrices a seguir para una correcta fabricación de productos médicos, tanto humanos como veterinarios, para garantizar que las células se preparan en condiciones controladas, auditables y reproducibles y obtener un producto seguro y potencialmente eficaz. Las directrices específicas para los MTA se incluyen en parte IV de las NCF.

Hasta la llegada de las células CAR-T, **los centros académicos han sido los principales impulsores de este tipo de terapias con MTA**. Pero con las células CAR-T, la industria ha demostrado un gran interés y ha aceptado los retos

Terapia celular

y desafíos que supone el desarrollo de esta estrategia terapéutica, en muchos casos apoyándose en la investigación previa llevada a cabo por los centros académicos. Esto ha llevado a que varios productos CAR-T hayan sido aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento de diferentes neoplasias hematológicas: Kymriah (tisagenlecleucel), Yescarta (axicabtagene ciloleucel), Tecartus (brexucabtagene autoleucel), Breyanzi (lisocabtagene maraleucel), Carvykti (ciltacabtagén autoleucel) y Abecma (idecabtagén vicleucel). Todos estos productos utilizan construcciones de segunda generación pero difieren en algunos de los dominios específicos incluidos en el CAR, en el vector viral utilizado para la entrega del transgen CAR y en ciertos aspectos del proceso de fabricación.

La terapia celular con estos CAR-T comerciales, ha supuesto un avance importante en el tratamiento del cáncer, pero aún existen desafíos que limitan su aplicación a todos los pacientes que podrían beneficiarse de él y que es necesario abordar. Dos de los principales problemas que se plantean son la **accesibilidad** al tratamiento y el **coste**.

La producción de las CAR-T en las unidades de producción centralizadas en las industrias farmacéuticas que tienen los productos CAR-T aprobados, supone una logística muy complicada que limita la **accesibilidad** a los pacientes:

- La complejidad y laboriosidad de la preparación del tratamiento en unidades de producción centralizadas, limita la accesibilidad al tratamiento porque la capacidad de producción es limitada y es necesario disponer de ventanas (slots) de producción.
- Debido a la producción centralizada, el tiempo necesario para poder disponer de las células puede ser prolongado, ya que, al tiempo necesario para la producción y el tiempo necesario para obtener los resultados de los controles de calidad requeridos para la liberación de las células, hay que añadir el tiempo para gestionar los envíos y para la obtención de un slot de producción. Esto puede hacer que, en muchas ocasiones, los pacientes no lleguen en las condiciones adecuadas a la infusión de las células y, por tanto, no se beneficien del tratamiento.

Además, el interés de la industria puede centrarse en enfermedades prevalentes y limitar el acceso a otros pacientes que también pudieran beneficiarse de esta estrategia por falta de interés comercial en el desarrollo de células CAR-T para enfermedades de menor prevalencia.

El **coste** de las células CAR-T comerciales es también un problema que puede limitar la aplicación de esta terapia. A los costes de producción se suman los costes asociados con los ensayos clínicos y la obtención de la aprobación regulatoria, además de los beneficios para la empresa. Solo como ejemplo, el precio de lista de los CAR-T está entre 300.000-400.000€ por paciente. Este precio, unido a los costes asociados a los gastos de hospitalización y

manejo de los pacientes, podría hacer inviable este tratamiento por la incapacidad de los sistemas sanitarios de asumir los gastos derivados del mismo. Sin duda, es una gran preocupación para las Autoridades Sanitarias Nacionales el coste sin precedentes que supondría la aprobación progresiva de estos MTA para enfermedades prevalentes.

En este sentido, **la producción de las células CAR-T en centros académicos** es una oportunidad que podría aumentar el acceso de pacientes al tratamiento y a un menor coste. No debemos olvidar que las instituciones académicas han sido desde los inicios las principales impulsoras del avance de estas terapias, y en paralelo al desarrollo que está haciendo la industria farmacéutica, la academia continua impulsando la investigación y el desarrollo de este producto.

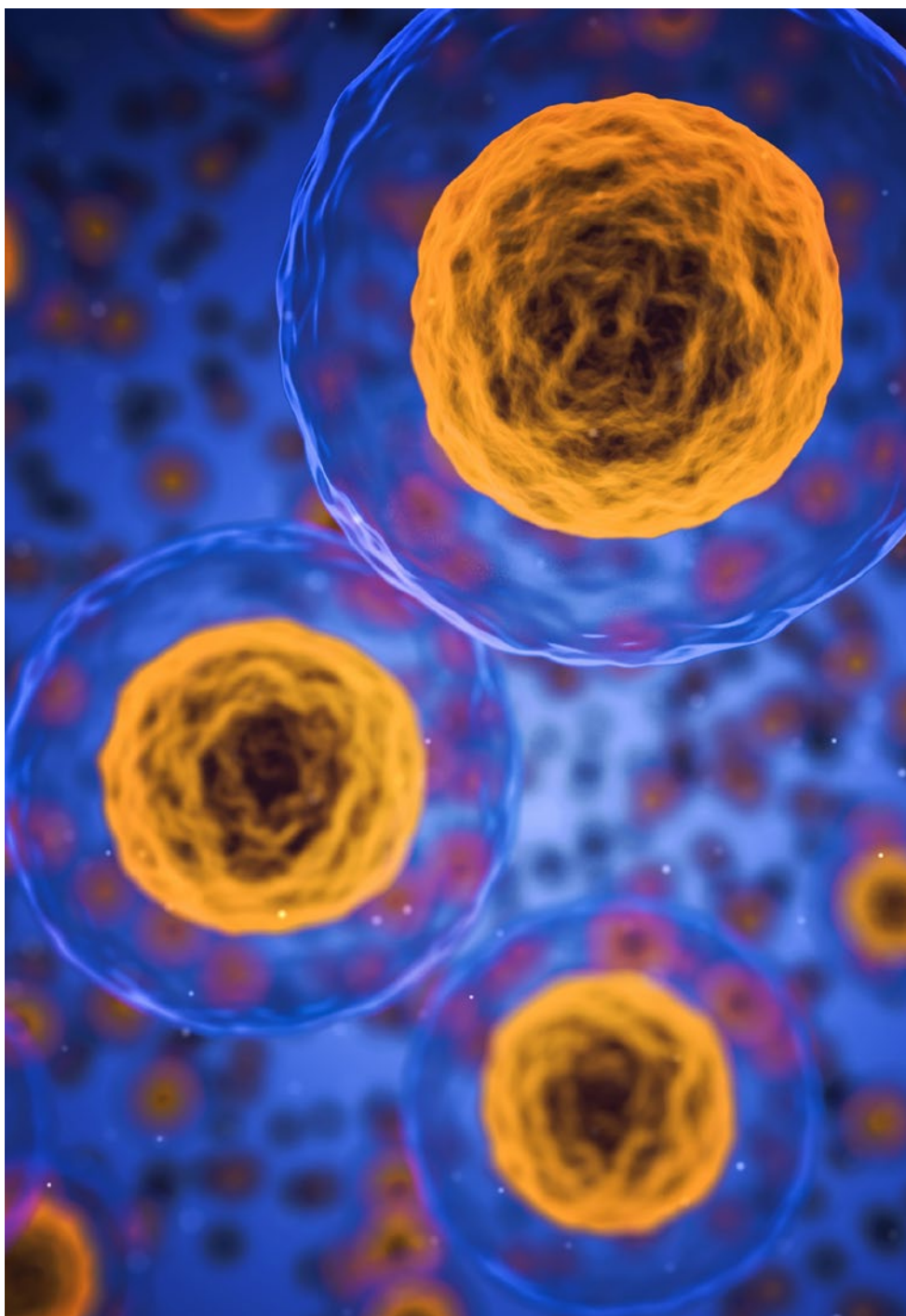
Como se ha mencionado previamente, las entidades que fabrican MTA deben cumplir con rigurosos estándares de calidad para lograr la autorización por parte de las agencias reguladoras, y esto aplica también a las instituciones académicas. Esto requiere disponer de la infraestructura necesaria, personal cualificado y recursos financieros para mantener esta estructura y desarrollar los MTA. Algunos centros académicos que trabajan en el desarrollo de MTA, disponen de salas blancas para la producción de CAR-T y tienen la certificación de la AEMPS del cumplimiento de NCF en la producción de las mismas. Por ello, la calidad de los productos obtenidos es igual a la calidad de los producidos en la industria farmacéutica. Sin embargo, la **utilización de células CAR-T académicas** generalmente se encuentra en etapas más tempranas de desarrollo porque su capacidad se limita a la realización de ensayos clínicos en fase temprana para demostrar seguridad y eficacia en un pequeño número de pacientes y no es posible llegar a la realización de los ensayos clínicos fase III debido a la gran inversión necesaria para ello, por lo que es altamente improbable que un CAR-T académico consiga autorización de comercialización.

Sin embargo, existe la posibilidad de utilizar las CAR-T académicas en el ámbito hospitalario sin autorización de comercialización, mediante la fórmula de **exención hospitalaria**. En este caso, contemplado en el Reglamento (CE) Nº 1394/2007, son las autoridades nacionales, en nuestro caso la AEMPS, las que regulan la autorización del MTA de fabricación no industrial, según el Real Decreto 477/2014 de 13 de junio, por el que se establecen también los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia de estos medicamentos una vez autorizados. La exención hospitalaria supone el uso del MTA en una institución hospitalaria bajo responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente.

Con esta fórmula la AEMPS otorga una autorización de uso (por tres años con posibilidad de renovación) a un medicamento que cubre una necesidad que no está cubriendo otro que tenga autorización. Durante este tiempo se puede generar información suficiente para que se pueda solicitar una autorización centralizada. Aunque esto no es una solución definitiva, puede permitir la utilización de esa terapia fuera de ensayos clínicos y facilitar el acceso al tratamiento a pacientes que no pueden beneficiarse de los CAR-T comerciales y además, a un precio mucho más asequible.

Otra alternativa para facilitar la accesibilidad a estos tratamientos podría ser la **fabricación descentralizada**, que implica la fabricación del producto de acuerdo con el mismo protocolo en diferentes centros de producción y el análisis de datos de seguridad y eficacia agrupados. Este tipo de fabricación exigiría la "emisión de licencias" para fabricar las células CAR-T en diferentes unidades de producción y podría ser un punto de encuentro entre la industria farmacéutica y las unidades de producción celular ubicadas en las instituciones académicas u hospitales. Esto facilitaría y aumentaría la capacidad de producción y la acercaría el tratamiento a los pacientes facilitando así la logística al hacer mucho más fácil la distribución del producto.

Nuestro país es pionero en el desarrollo de terapias CAR-T y se ha elaborado un Plan de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud que tiene como objetivo organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de los medicamentos CAR, así como impulsar la investigación pública y la fabricación propia y pública de estos medicamentos en el ámbito académico del SNS, en unas condiciones que garanticen los estándares de calidad, seguridad y eficacia. En este contexto, la **producción de CAR-T académicas** adquiere una gran importancia puesto que se plantea la creación de nodos de fabricación en el SNS bajo la cláusula de exención hospitalaria que contribuyan a cubrir las necesidades actuales.



Lo que está claro es que estas terapias CAR-T, ya sean industriales o académicas, son muy relevantes, puesto que están destinadas a cubrir necesidades médicas importantes y sin solución curativa. Quizá el futuro de esta terapia está en las colaboraciones y alianzas entre academia e industria que permitan avanzar más rápido a la vez que favorecer la accesibilidad de más pacientes a los tratamientos y disminuir los costes.