



Editorial

Logros iniciales y retos pendientes de la terapia con células CAR-T en el Sistema Nacional de Salud español



Initial achievements and remaining challenges of CAR-T cell therapy in the Spanish National Health System

La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T, del inglés *Chimeric Antigen Receptor T-cells*) ha supuesto una revolución en el tratamiento de las hemopatías malignas, de un alcance similar al que supuso en su día el desarrollo del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH)¹. Fue precisamente en el seno del alo-TPH donde se comprobó por primera vez la capacidad antitumoral de las células T y se generalizó el empleo de la infusión de linfocitos del donante en pacientes con recaída postrasplante². Sin embargo, el hecho de que las células sometidas a manipulación sustancial o modificadas genéticamente sean consideradas regulatoriamente un medicamento de terapia avanzada (MTA) supone retos adicionales, desde el punto de vista organizativo, logístico y de coste sociosanitario³. Aunque el desarrollo inicial de la terapia con células CAR-T se ha realizado en algunas neoplasias de células B y en el mieloma múltiple, es seguro que veremos nuevas indicaciones aprobadas en los próximos años. En el presente editorial abordaremos de forma somera nuestra impresión sobre la experiencia inicial con medicamentos CAR-T en España y sobre los principales retos y perspectivas de esta estrategia terapéutica en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS).

Desde el punto de vista biológico, el receptor CAR (insertado generalmente mediante vectores víricos) es una molécula híbrida. Las moléculas de primera generación estaban compuestas por un fragmento variable monocatenario (scFv) de un anticuerpo monoclonal responsable del reconocimiento antigénico, la región transmembrana y el dominio de señalización intracelular derivado de la molécula CD3 del receptor de célula T (CD3 ζ), mientras que los receptores CAR de segunda generación incorporan una región coestimuladora (habitualmente CD28 o 4-1BB) que potencia la activación e incrementa la eficacia y persistencia de los linfocitos modificados¹. Desde un primer momento, los resultados de la terapia con células CAR-T anti-CD19, mostraron una eficacia sin precedentes en hemopatías de células B refractarias (leucemia aguda linfoblástica de precursores B [LLA-B] y linfoma difuso de células B grandes [LDCBG]) que llevaron a la aprobación de los 2 primeros medicamentos de segunda generación (tisagenlecleucel y axicabtagen ciloleucel) por parte de la FDA (2017) y de la EMA (2018)⁴.

La irrupción de la terapia con células CAR-T en España tuvo lugar inicialmente en el contexto de ensayos clínicos, pero la aprobación de los primeros medicamentos por parte de la EMA motivó el desarrollo de una estrategia nacional para su implantación en el SNS. Dicha estrategia se denominó «Plan de abordaje de las terapias avanzadas en

el SNS: medicamentos CAR-T» y fue aprobado por el Consejo Interterritorial el 15 de noviembre de 2018⁵. Los principios del plan fueron la equidad, la seguridad y la eficiencia en el uso de la terapia con células CAR-T en nuestro país. Para ello, se estableció una red de centros de referencia para la administración de medicamentos CAR y se creó (entre otros) un Comité de Expertos en la utilización de medicamentos CAR en el SNS, encargado de definir los protocolos fármaco-clínicos para su utilización y también de evaluar las solicitudes de tratamiento para todo el territorio nacional. Un detalle importante y diferencial del Plan español fue la visión estratégica de la importancia de fomentar e impulsar la investigación pública para posteriormente incorporar al SNS español los medicamentos CAR académicos a través de nodos de fabricación autorizados mediante exención hospitalaria. Como consecuencia del desarrollo del plan, se autorizaron inicialmente 8 centros para el tratamiento de pacientes adultos y 3 para el tratamiento de pacientes pediátricos. Se autorizaron 3 centros adicionales (2 para adultos y uno pediátrico) y un centro con autorización extraordinaria. Posteriormente, en 2022, se llevó a cabo una nueva selección de centros que ha ampliado notablemente este listado inicial a 20 centros para adultos (más 4 centros adicionales), 10 centros pediátricos, y se mantiene el centro con autorización extraordinaria. Estos hospitales se han seleccionado fundamentalmente basándose en su actividad en alo-TPH complejos, su experiencia clínica previa con células CAR-T, su actividad de aféresis y procesamiento celular complejo, su disposición de acreditación JACIE/CAT/ONT o de certificado de cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación de MTA o la acreditación de su experiencia preclínica con células inmunoefectoras, entre otros. Otro de los criterios importantes también ha sido el disponer de una unidad multidisciplinar CAR-T formada por los roles profesionales que intervienen en el proceso y de un comité clínico-patológico para la revisión de los pacientes candidatos. Estos 2 últimos han sido fundamentales en todos los centros autorizados para poder garantizar la seguridad y eficacia de estos tratamientos. Teniendo en cuenta la logística, la complejidad de los procedimientos, la importancia fundamental de la coordinación de pruebas de evaluación previa y el seguimiento y prevención de las complicaciones graves (como el síndrome de liberación de citocinas o la toxicidad neurológica denominada ICANS (del inglés *Immune-effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome*), se ha hecho imprescindible la colaboración estrecha entre muchísimos servicios del hospital. Esto incluye obviamente a los servicios de hematología y a farmacia hospitalaria, pero también se ha

implicado activamente a los de neurología, medicina intensiva, enfermedades infecciosas, microbiología, radiología, medicina nuclear, anatomía patológica, entre otros. Es igualmente muy importante el papel de las enfermeras gestoras de casos o enfermeras de práctica avanzada en CAR-T, responsables de la coordinación del circuito asistencial del paciente.

Uno de los retos fundamentales es la coordinación óptima entre los hospitales de origen de los pacientes, los centros de referencia autorizados para el tratamiento, las autoridades sanitarias y los fabricantes de los medicamentos CAR-T para conseguir que el tiempo entre la indicación de la terapia con células CAR-T y su administración efectiva sea lo más corto posible. Esta es una de las mayores limitaciones de estas terapias y juega en su contra en relación con otras alternativas de inmunoterapia, como pueden ser los anticuerpos biespecíficos o los inmunoconjugados. El porcentaje de pacientes que no pueden recibir la terapia con células CAR-T por deterioro clínico durante la espera o por retrasos en la fabricación del medicamento CAR-T no es desdeñable (entre el 7 y el 25% en algunas series, dependiendo de diversos parámetros)⁶ y es obligado que se reduzca al máximo en el futuro.

Aunque la tasa de respuestas de la terapia con células CAR-T en pacientes con hemopatías malignas refractarias (LLA-B, LDCBG o mieloma múltiple) son superiores a las alcanzadas por otras alternativas terapéuticas¹, hay que considerar también de forma importante la toxicidad propia del medicamento, en forma inicialmente de complicaciones como el síndrome de liberación de citocinas, el ICANS, la linfocitopenia hemofagocítica o las infecciones, junto a otras posteriores (como las citopenias), que incrementan la morbimortalidad del procedimiento⁷. Esto, unido a que la tasa de recaídas a largo plazo tras la terapia CAR-T supera a la mitad de los pacientes tratados⁸, hace que todavía hayan de afrontarse diversos retos para mejorar la utilización de estos medicamentos y optimizar sus resultados clínicos. Además, la farmacovigilancia a largo plazo en los pacientes tratados, con el foco especialmente orientado al desarrollo de neoplasias secundarias, va a ser una condición indispensable en el seguimiento de los pacientes tratados⁹.

Por otra parte, el coste sociosanitario de estas terapias sigue siendo muy elevado, a pesar de su financiación mediante un acuerdo de pago por resultados en España. Los problemas de tiempos de espera y accesibilidad son, como hemos mencionado, un reto adicional³. Estas características diferenciadoras frente a otros medicamentos han podido influir en su grado de utilización, ya que las previsiones iniciales de los clínicos y las sociedades científicas nacionales e internacionales sobre el número de pacientes candidatos potenciales a terapia CAR-T no se han cumplido con los datos publicados de pacientes tratados¹⁰. De acuerdo con la actividad comunicada a través de las comunidades autónomas para la realización del informe de actividad de terapia celular de la Organización Nacional de Trasplantes, la cifra de pacientes tratados en España mediante terapia CAR-T, incluida la actividad en ensayos clínicos, ha sido de 535 pacientes en 2023¹¹.

En este momento (principios de 2025) se dispone en el SNS español ya de 4 medicamentos CAR-T financiados. Además de los ya mencionados, tisagenlecleucel (financiado en LLA-B y LDCBG) y axicabtagen ciloleucel (financiado en LDCBG [recientemente en segunda línea], linfoma primario mediastínico y linfoma folicular), se dispone de brexucabtagen autoleucel (para el linfoma de células del manto) y de idecabtagen vicleucel, que es un medicamento CAR-T anti-BCMA para el tratamiento del mieloma múltiple. Por otra parte, y como hecho diferencial de nuestro país, se dispone del CAR-T académico ARI-0001 (varnimcabtagen autoleucel), aprobado para el tratamiento de la LLA-B en mayores de 25 años bajo la cláusula de exención hospitalaria, y más recientemente se ha aprobado ARI-0002h (anti-BCMA) para pacientes con mieloma múltiple. La disponibilidad de los primeros medicamentos anti-BCMA frente al mieloma múltiple ha requerido también la ampliación del Comité de Expertos del Ministerio, así como afrontar nuevos retos logísticos.

Los desafíos se van a incrementar en el corto y medio plazo con nuevas terapias con células CAR-T que van a incrementar su eficacia y persistencia, disminuir la toxicidad asociada y ampliar las indicaciones actuales. Los ensayos clínicos que están realizándose en la actualidad van a permitir posiblemente el avance de la terapia CAR-T en indicaciones precoces en las hemopatías malignas donde actualmente están aprobadas (neoplasias de células B, mieloma múltiple) pero también en otras hemopatías. Entre ellas están las enfermedades mieloides (especialmente la leucemia mieloblástica aguda)¹² y las neoplasias de células T13, donde hay dificultades adicionales y por ello se están ensayando estrategias con células CAR-T optimizadas. Entre estas nuevas estrategias que están siendo evaluadas, están las células CAR-T de tercera generación, que contienen 2 moléculas coestimuladoras, o las de cuarta generación, que secretan moléculas adicionales como citocinas, quimiocinas, etc. Además, se están realizando ensayos con medicamentos CAR-T autógenos generados mediante nuevas plataformas de fabricación rápida, CAR-T alogénicos universales, otras células con receptor quimérico de antígeno (CAR-NK, CAR-macrófago) o células CAR modificadas *in vivo*¹⁴.

Finalmente, en otros campos diferentes de la hematología, los datos de los ensayos actuales en las enfermedades autoinmunes¹⁵ y en los tumores sólidos, especialmente en los tumores del sistema nervioso central (donde los resultados de la terapia convencional son muy pobres)¹⁶ abren una nueva perspectiva terapéutica para muchos pacientes, pero a la vez nuevos y apasionantes retos para nuestro SNS.

Responsabilidades éticas

Todos los autores aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Financiación

Los autores declaran que este trabajo no ha recibido financiación externa para su realización.

Conflicto de intereses

Fermín Sánchez-Guijo declara haber recibido honorarios de Novartis, Gilead-Kite y Johnson and Johnson.

Silvia Jiménez declara haber recibido honorarios de Bristol-Myers Squibb y Johnson and Johnson.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Fermín Sánchez-Guijo: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Silvia Jiménez:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Bibliografía

1. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379:64–73.
2. Chabannon C, Kubal J, Bondanza A, Dazzi F, Pedrazzoli P, Toubert A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: a platform for cellular therapies. *Sci Transl Med*. 2018;10. eaap9630.
3. Sánchez-Guijo F, Vives J, Ruggeri A, Chabannon C, Corbacioglu S, Dolstra H, et al. Current challenges in cell and gene therapy: a joint view from the European Committee of the International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Cytotherapy*. 2024;26:681–5.
4. Majzner RG, Mackall CL. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med*. 2019;25:1341–55.
5. Ministerio de Sanidad. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR, 2018. [consultado 5 Ene 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/home.htm>.

6. Baguet C, Larghero J, Mebarki M. Early predictive factors of failure in autologous CAR T-cell manufacturing and/or efficacy in hematologic malignancies. *Blood Adv.* 2024;8:337–42.
7. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol.* 2022;33:259–75.
8. Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T cells and T-cell therapies for cancer: a translational science review. *JAMA.* 2024;332:1924–35.
9. Berg P, Ruppert-Seipp G, Müller S, Maurer GD, Hartmann J, Holtick U, et al. CAR T-cell-associated secondary malignancies challenge current pharmacovigilance concepts. *EMBO Mol Med.* 2025;17:211–8. doi: 10.1038/s44321-024-00183-2.
10. Haslam A, Hoeg TB, Prasad V. Estimation of eligibility for and response to CAR-T therapy in the United States. *Blood Adv.* 2024;8:1032–6.
11. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de Donación y Trasplante en 2023. [consultado 5 Ene 2025]. Disponible en: <https://www.ont.es/https-www-ont-es-informacion-a-los-profesionales-4-actividad-de-donacion-y-trasplante-4-5/>.
12. Colonne CK, Kimble EL, Turtle CJ. Evolving strategies to overcome barriers in CAR-T cell therapy for acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2024;17:797–818.
13. Schorr C, Perna F. Tailoring CAR T cell technology for T cell leukemia. *Mol Ther.* 2023;31:603–4.
14. Young RM, Engel NW, Uslu U, Wellhausen N, June CH. Next-generation CAR T-cell therapies. *Cancer Discov.* 2022;12:1625–33.
15. Greco R, Alexander T, Del Papa N, Müller F, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, et al. Innovative cellular therapies for autoimmune diseases: expert-based position statement and clinical practice recommendations from the EBMT practice harmonization and guidelines committee. *EClinicalMedicine.* 2024;69, 102476.
16. Uslu U, June CH. Beyond the blood: expanding CAR T cell therapy to solid tumors. *Nat Biotechnol.* 2024. doi: 10.1038/s41587-024-02446-2.

Fermín Sánchez-Guijo^{a,b*}

^aServicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^bDepartamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferminsg@usal.es

Silvia Jiménez^{c,d}

^cServicio de Farmacia, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^dDepartamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Historia del artículo:

Recibido el 12 de enero de 2025

Aceptado el 8 de febrero de 2025

On-line el 04 de marzo de 2025