



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



GETOC
Grupo Español de Terapia
Celular y Criobiología



Noviembre 2017

POSICIONAMIENTO SOBRE LA TERAPIA CON CÉLULAS T CAR EN ESPAÑA

Los receptores quiméricos de antígenos (en inglés *Chimeric Antigen Receptors, CARs*), son inmuno-receptores sintéticos que pueden redirigir los linfocitos T a reconocer y destruir células tumorales de forma selectiva. Diferentes hospitales en Estados Unidos han demostrado la utilidad clínica de las células inmunes con CARs (habitualmente linfocitos T modificados), para el tratamiento de neoplasias linfoides B. Los ensayos clínicos pivotaes han mostrado un 79% de supervivencia al año en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria y 77% de supervivencia a los 6 meses en pacientes con linfomas de células B en recaída después de varias líneas de tratamiento. Estos excelentes resultados han determinado su reciente aprobación por parte de la *Food and Drug Administration (FDA)*. En otras hemopatías malignas y tumores sólidos también se han descrito resultados clínicos prometedores con los CARs.

Esta modalidad de inmunoterapia celular aún no está comercializada en España y cuando lo esté, se prevé que su coste será muy elevado en cada paciente. Para facilitar el acceso de los pacientes al tratamiento y la realización de investigación original en este campo, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) y la Red de Terapia Celular del Instituto de Salud Carlos III (TerCel) promovieron en julio de 2016 la creación del grupo de trabajo en España. Este grupo multidisciplinar incorpora a hematólogos, inmunólogos, biólogos, pediatras, oncólogos y otros profesionales de ciencias de la salud, con los siguientes objetivos:

- 1.- Recoger y difundir las iniciativas preclínicas y clínicas CARs en nuestro país, y facilitar la colaboración de los grupos que estén trabajando en este campo del conocimiento.
- 2.- Escribir procedimientos normalizados de trabajo (PNT) de todo el proceso y ponerlos a disposición del grupo.
- 3.- Armonizar los protocolos clínicos de tratamiento y proponerlos a todos los centros interesados.
- 4.- Recomendar las características que han de tener las Unidades Clínicas donde eventualmente se realizarán estos procedimientos (por ejemplo: Unidad de trasplante hematopoyético con acreditación JACIE para la modalidad alogénica), así como, registrar y enviar al grupo los resultados más relevantes.
- 5.- Facilitar la colaboración y la disponibilidad, para su uso por todos los centros españoles, de Unidades de Producción Virales (vectores del CAR), de grupos de Biólogos Moleculares, de Unidades de Expansión Celular, y de las Unidades Clínicas.
- 6.- Posicionarse ante la ONT, para centralizar en España las iniciativas CARs en las Unidades de Trasplante Hematopoyético, ya sea como tratamiento de hemopatías malignas o de tumores sólidos.



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



- 7.- Posicionarse ante la AEMPS, para facilitar la aprobación de los ensayos clínicos propuestos por el grupo. Para ello se elaboraría conjuntamente la gestión de la documentación, pólizas de seguro, y otros aspectos administrativos.
- 8.- Posicionarse ante el Ministerio de Salud y las Consejerías de Salud de las diferentes Comunidades Autónomas, para conseguir que estos tratamientos tengan financiación pública.
9. Establecer plataformas de preparación de CARs en el ámbito académico para ponerlas a disposición de los pacientes de los hospitales españoles que lo necesiten.

Hace pocos días, el grupo Europeo de Trasplante Hematopoyético (EBMT, *European Bone Marrow Transplantation*) hacía público su posicionamiento sobre la terapia con células T-CAR y, en palabras de su presidente el Dr. Mohamed Mohty, transmitía las grandes oportunidades que se abren para los pacientes con este nuevo tratamiento, pero también destacaba las posibles limitaciones en la accesibilidad de los pacientes por su elevado coste. En este sentido y a modo de ejemplo, la FDA de los Estados Unidos acaba de aprobar su utilización para el tratamiento de la leucemia aguda y el coste asciende a 475.000 dólares por paciente.

En España contamos con centros de excelencia, con amplia experiencia en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, una forma de inmunoterapia celular antineoplásica, cuyas indicaciones y complicaciones se asemejan en gran medida a las del tratamiento con células T-CAR. Disponemos de instalaciones adecuadas para su producción, acreditadas oficialmente según la normativa GMP, así como de Servicios de Hematología con Unidades de Trasplante apoyadas por Unidades de Cuidados Intensivos con gran experiencia en complicaciones graves del trasplante de células hematopoyéticas e inmunes. Por todo ello, los hematólogos, en colaboración con otros especialistas, estamos preparados para poner en marcha esta modalidad de tratamiento disruptiva y tan prometedora para nuestros pacientes.

De acuerdo con el EBMT, la SEHH reconoce que la terapia con células T- CAR, por su excepcional eficacia, representa una verdadera revolución en el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas. Por tanto, deberíamos de ser capaces de ofrecer a todos los pacientes que lo precisen, esta forma de terapia que es potencialmente curativa incluso en situaciones de enfermedad avanzada y refractariedad al tratamiento previo. Compartimos con nuestros colegas del EBMT, que es nuestra responsabilidad comprometernos a que esto sea así, desarrollando la investigación básica, traslacional y clínica en este ámbito en España. Para ello, solicitamos a las agencias públicas de investigación y a las fundaciones privadas que sean sensibles a la financiación de ensayos clínicos sobre terapia con células T-CAR. Es de destacar que ya existen en nuestro país varios hospitales que realizan investigación no comercial y de alta calidad en este campo. Incluso ya hay centros en España que han comenzado a utilizar T-CAR académicos en pacientes.



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



GETCC
Grupo Español de Terapia
Celular y Criobiología



Adicionalmente, los abajo firmantes nos comprometemos a llevar a cabo las acciones necesarias ante las autoridades sanitarias para que el tratamiento con células T CAR y otras modalidades de inmunoterapia celular que muestren eficacia estén accesibles en los hospitales españoles y bajo cobertura de la sanidad pública; en ese sentido, nos proponemos realizar el cálculo periódico de las necesidades asistenciales de esta terapia, en función de los resultados científicos que se comuniquen, con el fin de recomendar al Ministerio/ONT/Comunidades Autónomas el número de Unidades y la capacidad de producción recomendados para dar cobertura a las necesidades de los enfermos de nuestro país.

Atentamente,

Jorge Sierra, Presidente de la SEHH.

Carlos Solano, Presidente del GETH.

Álvaro Urbano, Coordinador del Grupo Español CAR.

José M. Moraleda, Coordinador de la Red TerCel.

***Breve explicación del Procedimiento CAR**

El procedimiento "CAR" consta de cuatro fases que de forma simplificada se pueden resumir en: a) preparación del CAR e integración en un vector viral, b) extracción de células mononucleares al paciente por leucaféresis, b) selección de los linfocitos T, cultivo con los virus-CAR, y expansión ex vivo, c) acondicionamiento del paciente con quimioterapia (usualmente fludarabina y ciclofosfamida), antes de reinfundir los linfocitos T modificados. Una vez administrados los CARs, se desencadenan reacciones inmunológicas graves en el 20-30% de los casos. El éxito del tratamiento con CARs se monitoriza mediante el análisis de la enfermedad residual y la detección de los linfocitos T - CARs en sangre.