*JOSÉ LUIS DÍEZ MARTÍN, JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN (HGUGM) (Nº COLEGIADO: 282827099)*

# LA TERAPIA CAR-T PODRÁ SER ALTERNATIVA A QUIMIOTERAPIA CON TRASPLANTE DE MÉDULA EN PRIMERA LÍNEA

**El doctor José Luis Díez Martín, jefe del servicio de Hematología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid, comparte con IM Médico la experiencia de su centro en la administración de tratamientos con células CAR-T, iniciada el pasado mes de junio. Una actividad clínica tan compleja como basada en la calidad total que se armoniza con una investigación que podría hacer de estos tratamientos una alternativa efectiva a la primera línea de quimioterapia y trasplante autólogo en algunas hematopatías de adultos.**

En esta ocasión corresponde al Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) mostrar su idoneidad para la administración de tratamientos con células CAR-T, mediante Linfocitos T con Receptor de Antígeno Quimérico. Unas terapias capaces de cambiar el paradigma en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) para pacientes pediátricos y para Linfoma B Difuso de Célula Grande en adultos.

Con este fin, el doctor **José Luis Díez Martín**, *jefe del servicio de Hematología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM)*, detalló el circuito interno y externo que siguen los CAR-T para ejercer la potencia terapéutica que les caracteriza, así como su habilitación y designación ministerial como hospital y abordaje de posibles efectos adversos. Una perspectiva ofrecida por Díez Martín en su doble dimensión de clínico experto y profesor titular de la misma especialidad en la Universidad Complutense de Madrid (UCM).

## Un largo proceso

Como describe el doctor Díez Martín, *"el HGUGM administra terapias CAR-T de forma regular, a raíz del proceso largo y relativamente complejo que establecieron los grupos de expertos designados por las autoridades sanitarias, central y autonómicas, y que están compuestos por varios perfiles profesionales como farmacéuticos u otras especialidades médicas, además de hematólogos y miembros de la Administración".*

Estos grupos agregaron a una tabla los criterios de selección para la participación por parte de los centros candidatos de las distintas comunidades autónomas. Estos hospitales acreditaron documentalmente su idoneidad y el cumplimiento de esos criterios, especialmente en términos de experiencia en trasplantes de progenitores hematopoyéticos y de adopción consolidada de programas de calidad total. En ese proceso, *"el HGUGM fue designado como centro para la administración de CAR-T en pacientes adultos, tras pasar favorablemente la convocatoria realizada a nivel autonómico y luego también en la convocatoria nacional. Con lo que la institución cumplió plenamente sus aspiraciones en ambos casos",* como afirma Díez Martín.

> ***Para el Hospital Gregorio Marañón es prioritario sumarse al cambio de paradigma que traen los CAR-T***

## Trasplante haploidéntico

El hematólogo jefe también refiere la experiencia de su hospital en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Al disponer de una unidad muy activa que él mismo puso en marcha en 1996 para la realización de todo tipo de trasplantes autólogos y alogénicos, tanto de hermanos como en trasplante alternativo, lo que ha permitido acumular una muy amplia experiencia en toda su casuística. Con el resultado de haber superado, precisa el experto, *"los 1.000 trasplantes en 2017, que a día de hoy se superan en más de una centena larga. Además de ofrecer un dominio completo, a nivel nacional y autonómico, del trasplante haploidéntico, como tipo de trasplante alogénico complejo. Que se hace desde un donante mitad idéntico al paciente".*

Asimismo, como recalca el hematólogo, *"este tipo de trasplante, haploidéntico, ofrece habilidades y complicaciones que se asemejan mucho a las propias de los CAR-T. Factor que sin duda fue determinante para que el HGUGM fuera designado finalmente para la administración de estas terapias, dada su amplia experiencia en ese tipo tan específico de trasplante".*

## Habilitación corporativa

Díez Martín detalla también que las compañías que han habilitado a su hospital para la administración de CAR-T son Novartis y Gilead. Desde su convencimiento de que *"la institución cumple los requisitos y estándares homologados a nivel internacional para realizar esta actividad y convertirse en su partner y compañero de trabajo en la producción y administración de este material celular".*

De manera que dichas compañías se fijan mucho y comunican sus no conformidades a los hospitales, en caso de que exista alguna, junto a recomendaciones de acondicionamiento o ampliación de alguna instalación o dependencia, tal como comenta.

En un procediendo en el las células salen de los hospitales una vez que se ha realizado la aféresis en el paciente. Células que viajan a los centros productivos colaboradores de dichas compañías en los que se aplica ingeniería génica para su conversión en CAR-T. Estos flujos de colaboración se dan entre el hospital y Kyle Gilead, para el fármaco Yescarta, y con Novartis para Kymriah. Lo que, como precisó el hematólogo jefe, supuso obtener la habilitación de ambas compañías.

## Cooperación institucional

Respecto a las instituciones con las que está coordinado el HGUGM a efectos de CAR-T, Díez Martín comenta que *"el uso de estas terapias comprende la movilización de muchas personas y organizaciones, además de varias administraciones".* En función del origen del paciente, prosigue su exposición, ya sea del mismo hospital la propia comunidad autónoma u otra, se establece contacto con el interlocutor público territorial y con la Administración central a través del Ministerio de Sanidad. De forma que *"todas las partes inician entonces los protocolos administrativos correspondientes, con intercambio de informes y supervisión del grupo de expertos en paralelo al trabajo sincronizado con uno de los laboratorios proveedores",* aclara el hematólogo.

Internamente, según detalla, *"se crea una comisión interdisciplinar de CAR-T, también llamada de terapias avanzadas, que involucran en el procedimiento a múltiples servicios y unidades del centro".* Estos son los servicios proveedores de pacientes, especialmente Hematología de adultos y Hematología pediátrica, según los casos, además de los servicios de apoyo como la Farmacia Hospitalaria, la UCI, Neurología e Inmunología, en atención a las palabras del jefe de hematología

Por otro lado, añade que *"la Oncología Médica también puede ser un actor en todo el proceso CAR-T, durante los estudios académicos que se realizan en tumores sólidos".* Aunque, razona que esto último *"se ciñe todavía al terreno de lo futurible".*

> ***El servicio de Hematología lidera los procesos CAR-T con apoyo de la dirección médica***

## Sobre las ayudas públicas

Sobre las ayudas financieras públicas para la implantación de terapias avanzadas, por parte del Instituto de Salud Carlos III (ISCiii), el entrevistado distingue dos aspectos que no deben confundirse. Por un lado sitúa los CAR-T a través de la investigación y clínica descritas arriba con las dos multinacionales con medicamentos comercializados. Mientras que, por el otro lado, se refiere a los CAR-T en investigación, que, a su vez, también divide en académicos de producción propia por instituciones como el Hospital Clínic

de Barcelona o el que investiga el Hospital 12 de Octubre de Madrid; y en colaboraciones académicas para el desarrollo de nuevos CAR-T, ya sea con participación directa en los ensayos clínicos como mediante el alistamientos de pacientes desde los distintos servicios.

Amplia la información del CAR-T desarrollado in house por el Hospital Clínic para su uso local, en pacientes propios o derivados de otros centros, con opción a extender sus avances a otros hospitales del Estado. Como ocurre actualmente, concreta, con el Hospital Gregorio Marañón. Dado que *"este trabajo supone la ampliación al resto de los territorios del estudio piloto realizado en el hospital barcelonés, a través de once instituciones hospitalarias y de investigación cuyo número podría aumentar a corto plazo, tanto para pacientes adultos como pediátricos. De los cuales dos están en Madrid, y un tercero está centrado en niños".* Se trata de un ensayo dirigido al Linfoma no Hodgkin refractario en adultos, señala, mientras que en Oncohematología pediátrica la patología diana es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), igualmente refractaria, y según cada hospital colaborador.

Volviendo a los fondos del ISCiii para terapias avanzadas, Díez Martín cita las convocatorias anuales con las que entidades y organizaciones optan o compiten por una determinada financiación. Entre estos recursos se ha reservado una parte para estímulo de la investigación en terapias avanzadas. En el caso del HGUGM, declara Díez Martín, *"sí contamos con financiación para participar en el ensayo clínico del Clínic, aunque fue bastante exigua. De forma que, aproximadamente, podría costear el tratamiento de 20 pacientes o quizás menos".*

También hace alusión a otras instituciones que recurren a la financiación de estudios en fases más preliminares, también por parte del ISCiii.

## Movilizar a todo el hospital

En relación con la estructura de su hospital destinada a tratamientos con terapias CAR-T, el hematólogo asegura que *"cumple los requerimientos en procedimientos e instalaciones que son de común aceptación en el mundo, además de haber sido validadas por las compañías proveedoras de los dos fármacos a administrar".* Todo dentro de un medio y una organización de naturaleza necesariamente compleja, reitera.

El liderazgo de los comités clínicos, como describe el especialista, *"corresponde a los servicios de hematología con apoyo de la dirección médica, dado el alto costo de los medicamentos y las posibles complicaciones que pueden aparecer. Desde la comprensión de dicha dirección acerca de la importancia y oportunidad que supone la nueva terapia como avanzada de un cambio de paradigma, fue fluida la articulación de los distintos grupos y comités encargados, dentro de la estructura hospitalaria, con actitudes fundamentadas en la excelencia".* Comportamiento igualado en su buen hacer por los inmunólogos, los neurólogos y el resto de perfiles sanitarios, en palabras de Diez Martín.

## Instalaciones de primera

Al concretar los aspectos relativos a las instalaciones, Díez Martín confirma que *"son obra de las infraestructuras utilizadas en trasplante de médula ósea. Tales como los tanques de nitrógeno líquido, las máquinas y procedimientos de criopreservación, los protocolos de aféresis y las pautas de manipulación de las células, que ya estaban plenamente rodadas"*. Dentro de un marco de calidad total en el que se incluyeron las especifidades propuestas por las compañías proveedoras, tal como añade.

Como refiere el entrevistado, igualmente, *"el equipo está formado por 16 hematólogos, tres-cuatro de los cuales pertenecen a la clínica del trasplante, junto a un experto en linfoma y selección de pacientes. Además, se cuenta con el trabajo de otros tres-cuatro médicos especializados en extracción, manejo y criopreservación de células"*. De igual modo, reseña, además de los profesionales encargados de obtener los CAR-T y manejarlos, *"existen otros que se ocupan de seguir atentamente como se expanden y estimulan las células y qué interleukinas o productos liberan la sangre, junto al seguimiento genético"*. Tareas que se realizan en el laboratorio de citometría y genética y el departamento de inmunología, *"con lo que son muy variados los equipos humanos y técnicos que manejan estos paquetes de forma cotidiana, aseveró"*. Con participación igualmente de biólogos y farmacéuticos, aporta esta información.

## Circuitos y plazos

A la hora de valorar cronológicamente todo el procedimiento, Díez Martín aclara que los tiempos se acortan cuando se trata de pacientes con leucemia y linfoma del propio hospital. Con la particularidad, explica el experto, de que *"si se trata de casos refractarios a los tratamientos, pasan al comité CAR-T. Un grupo se reúne cada dos semanas de forma ordinaria, o extraordinaria, si las circunstancias lo requieren. En reuniones donde se discuten los casos de los pacientes del hospital y aquellos que corresponden a otros hospitales o provienen de otras comunidades autónomas".*

Una vez establecida la indicación CAR-T en el hospital, se cursa la solicitud a la autoridad sanitaria regional que la remite al grupo de expertos del Ministerio de Sanidad para su aprobación o respuesta negativa. Cuando la contestación es positiva, el equipo contacta con la compañía proveedora para la asignación de un slot, que en argot hospitalario es dar espacio para cada caso en la máquina y el centro productor de CAR-T de cada compañía proveedora. Con la precisión, añade, de que, en estos momentos, tanto Gilead como Novartis tienen sus centros de producción de CAR-T fuera de España. Aspecto que conlleva una cierta dilación en los tiempos.

***El hospital ha sido habilitado por Novartis y Gilead para la gestión y administración de CAR-T en adultos***

Todo ello implica, prosigue, *"la realización de la aféresis y su preparación en el hospital, su envío al centro productivo y su retorno, que suele tardar entre tres semanas y un mes. Una vez producido el CAR-T y recibido desde el exterior, se ingresa al paciente para su infusión".*

Para Díez Martín, *"estos pacientes oncológicos con enfermedad refractaria requieren una atención extrema para que no empeore su situación ya compleja por padecer una leucemia o un linfoma. Lo que significa que, desgraciadamente, algunos pacientes candidatos no llegan a poder recibir sus CAR-T. Aunque esto no implica que la terapéutica sea tan agresiva como puede ser un trasplante, sino que esos dos o tres meses son cruciales para la evolución".*

Una vez recibidos los CAR-T en el hospital se aplica un proceso de linfo depleción que usa drogas quimioterápicas para hacer hueco y que se expanda el material orgánico, a lo largo de otra semana.

Para que, una vez infundido, se haga un atento seguimiento a medio y largo plazo, ya sea con la persona ingresada o de forma ambulante. Con la ventaja que supone, expresa, *"que los CAR-T son muy potentes contra los tumores al atacar las células del linfoma B y las de las leucemias agudas linfoides B. Como se observa en leucemias en niños y algo menos en linfomas de adultos. Lo que permite rescatar a largo plazo al 50% de los pacientes que antes no tenían alternativa terapéutica".*

En ese seguimiento, añade que los efectos adversos pueden aparecer en las primeras semanas y, especialmente, el Síndrome de Liberación de Citocinas (CRS), en sus muy diversas presentaciones. Para el que se suele utilizar el Tocilizumab (Actemra) o el Rituximab, ambos contra el receptor de IL6, otros anticuerpos o las columnas de absorción de citocinas. Aunque, *"si las cosas van bien, el paciente puede estar en casa a las dos semanas. Con la peculiaridad de que en Estados Unidos se aplican las CAR-T incluso de forma ambulatoria",* sentencia.

Informa igualmente de que sólo entre el 30-50 de los pacientes requieren ingreso en UCI, mientras que únicamente se da un 15% de pacientes con efectos secundarios neurológicos de distinta entidad.

Concluye el doctor Díez Martín con el compromiso adquirido por el HGUGM con las administraciones y las compañías de llegar a tratar a dos pacientes al mes, como mínimo. Un objetivo cumplido, desde que se iniciaron los tratamientos en junio de 2019. De forma que, hasta la fecha, se han tratado a seis pacientes, cuatro de ellos ya en alta y uno en proceso, mientras que el primer paciente tratado de su linfoma refractario antes del verano evidenció una retirada total de la enfermedad.

Así mismo, y para finalizar, Díez Martín comenta que el HGUGM continúa participando en el ensayo clínico ya iniciado sobre la comparación de quimioterapia en primera línea y trasplante autólogo, frente al uso de CAR-T.