



# CAR-T: próxima parada, acceso

MARTA RIESGO

Jefa de sección de El Global

Tras la aprobación en Europa de las primeras terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos, los estados se enfrentan al reto de hacer estos novedosos y prometedores tratamientos accesibles para los pacientes. Crear sistemas de financiación novedosos y flexibles se perfila como crucial para un segmento que dispone de un pipeline prometedor.

**KEY WORDS:** Investigación, desarrollo, acceso, terapias CAR-T, financiación, industria farmacéutica.

Las primeras terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos (chimeric antigen receptor, CAR) han llegado a Europa. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) acaba de aprobar dos terapias con células CAR-T: Kymriah (tisagenlecleucel), de Novartis, indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (ALL); y Yescarta (axicabtagene ciloleucel), de Gilead, para el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). Estos tratamientos pertenecen a una nueva generación de inmunoterapias personalizadas contra el cáncer que se basan en la recopilación y modificación de las propias células inmunes de los pacientes para tratar su cáncer.

Tal es la expectativa que despiertan estos nuevos tratamientos que la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) decidió conceder el título de Avance del año 2018 a este nuevo tipo de inmunoterapia conocida como terapia de CAR-T. Tal como la describe el presidente y miembro de la ASCO, Bruce E. Johnson, “esta técnica permite a los médicos reprogramar genéticamente las propias células inmunitarias de los pacientes para encontrar y atacar las células cancerosas en todo el cuerpo”.

El proceso es, cuanto menos, complejo (ver figura 1). Primero se extraen las células T del paciente y se llevan al laboratorio, donde se realizan cambios genéticos en las mismas para que ataquen a las células cancerosas. Estas células T con CAR se cultivan en grandes cantidades y luego se inyectan al paciente. Una de las características de este tratamiento es que es una “terapia viviente”, según Johnson.

Pero son los resultados publicados hasta el momento los que demuestran lo prometido-

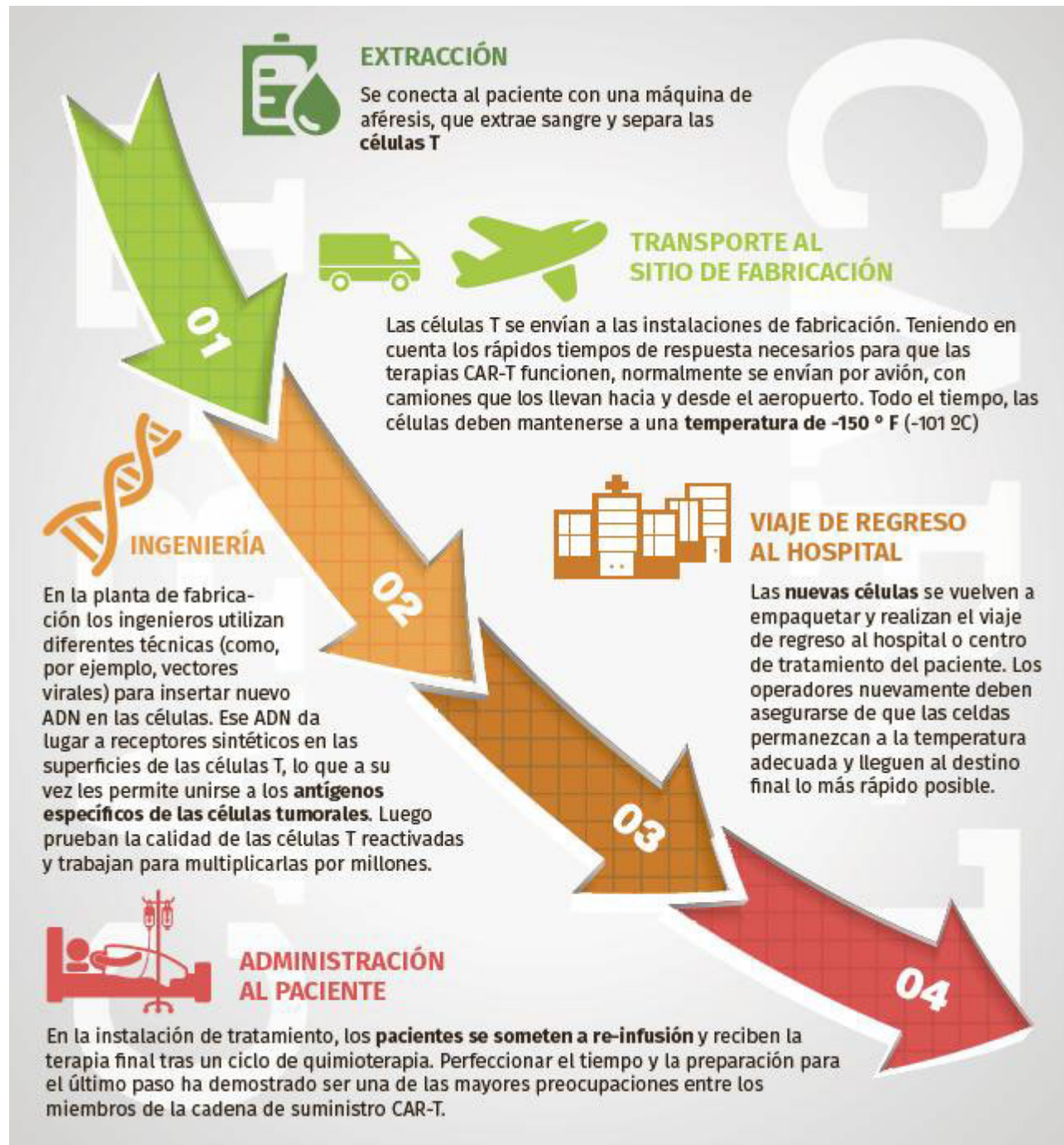
ras que pueden llegar a ser estas nuevas terapias. En un ensayo clínico realizado en varios centros con 63 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con ALL de precursores de células B, ya sea recidivante o refractaria, la tasa general de remisión con la terapia Kymriah a los tres meses de tratamiento fue del 83 por ciento. Además, en tres de cada cuatro pacientes, la ALL todavía no había regresado después de 6 meses.





FIGURA 1

FABRICACIÓN DE UNA TERAPIA CAR-T



Fuente: Decision Resources Group.

En el caso de Yescarta, un ensayo clínico en pacientes con DLBCL que habían empeorado después de al menos dos tratamientos previos, se observó remisión del linfoma en el 43 por ciento de los pacientes. A los seis meses después de recibir la terapia, el linfoma todavía no había regresado en casi el 80 por ciento de los pacientes.

Con los beneficios sobre la mesa, ahora los estados europeos tienen que afrontar otro gran reto: su incorporación al mercado. España ya ha comenzado este proceso y lo está haciendo, además, contando con la postura de los clínicos. El pasado septiembre, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) mantuvo una reunión en el Ministerio de Sanidad, precisamente con el objetivo de abordar la incorporación de la tecnología CAR-T a la cartera de servicios. Una reunión de la que tan sólo ha trascendido la buena sintonía entre ambas partes pero que muestra el interés para que estas terapias tengan un acceso rápido para los pacientes españoles.

El precio de estos tratamientos (Kymriah tiene un precio en Estados Unidos que alcanza los 475.000 dólares; y Yescarta de 373.000 dólares), se perfila como uno de los principales retos para su disponibilidad. En este sentido, el presidente de la SEHH, Jorge Sierra, pone sobre la mesa la necesidad de que la industria farmacéutica tenga en cuenta la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y que, por tanto, “ajuste al máximo los precios” de estas terapias. En este sentido, la sociedad apunta la posibilidad de que se establezcan nuevas modalidades de reembolso para acelerar la entrada en el mercado de estos tratamientos.

No obstante, los expertos también llaman a no quedarse tan sólo en el precio. “Hay que ir más allá del precio y pensar que los costes podrán reducirse con el tiempo de manera considerable”, explica Jesús María Hernández Rivas, hematólogo del Hospital Universitario de Salamanca. Desde su punto de vista, “en el momento que se comience a dar acceso a estos tratamientos los costes de producción se abaratarán y serán más asequibles”. Además,

Hernández Rivas llama a tener en cuenta todas las variables, como los beneficios que aportan las terapias para los pacientes o los ahorros a medio y largo plazo que pueden generar al sistema”. En definitiva, dice, la respuesta está en poder obtener más datos que faciliten calcular todas estas variables.

Los clínicos llaman a no quedarse solo en el precio de las terapias y a tener en cuenta los ahorros que pueden producir para el SNS



Al final, el principal objetivo, según el presidente de la SEHH, es el 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. Para ello, señala la necesidad de fomentar la financiación de ensayos clínicos en este campo. En este sentido, explica que a día de hoy “existen en España varios hospitales que realizan investigación no comercial y de alta calidad en este campo; incluso ya hay centros que han comenzado a utilizar CAR-T académicos en pacientes”.

Concretamente son cinco los centros españoles que trabajan en el desarrollo de células CAR. Se tratan del Hospital Clínic y el Hospital de Santa Creu i Sant Pau en Barcelona; el Hospital 12 de Octubre y el Hospital de la Paz en Madrid y el Hospital Virgen del Rocío en Sevilla.

Precisamente, con el objetivo de promover esta investigación, en 2016 la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), y enmarcado dentro del Grupo Español de Terapia Celular y Criobiología (GETCC), creó el Grupo Español CAR (Chimeric Antigen Receptor). Actualmente, se están realizando investigaciones con el CAR-CD19 en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma no Hodgkin (LNH). Para mieloma múltiple (MM) están siendo evaluados el CAR-NKG2D y el CAR-BCMA.

### CENTRALIZACIÓN

Por otro lado, la SEHH destaca la necesidad de que se centralicen las iniciativas CARs en las Unidades de Trasplante Hematopoyético, ya sea como tratamiento de hemopatías malignas o de tumores sólidos. “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 CAR-T; y disponemos de instalaciones adecuadas para su producción, acreditadas oficialmente según la normativa GMP, así como de Servicios de Hematología con

## En la actualidad existen más de 90 terapias con células CAR-T en investigación; en concreto hay 59 ensayos en fase I y 32 en fase II de desarrollo

Unidades de Trasplante apoyadas por Unidades de Cuidados Intensivos con gran experiencia en complicaciones graves del trasplante de células hematopoyéticas e inmunes”, puntualiza el presidente de esta sociedad científica.

En definitiva, para conseguir todos estos objetivos Sierra confiesa que es fundamental establecer una estrecha colaboración con las administraciones, el Ministerio de Sanidad, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps) y la industria farmacéutica.

En el ámbito político ya se dan pasos para arrojar luz a estas cuestiones que se plantean en torno a estas novedosas terapias. El abogado especialista en Derecho Farmacéutico, Jordi Faus participó en la duodécima sesión de la Ponencia de Estudio de genómica en el Senado y centró su ponencia precisamente en estos tratamientos. En concreto, focalizó su intervención en la gestión del tratamiento, la fabricación y administración de la terapia celular.



A su juicio, “la línea entre producto y tratamiento es difusa, lo cual obliga a intensificar la colaboración”. Faus explicó que la fabricación de estos productos comprende procesos críticos que exigen una monitorización estricta. En concreto, se centró en la fabricación y los ensayos de los CAR-T académicos. “Su contribución a la investigación es muy relevante, pero conviene afinar en la definición de las condiciones legales”, dijo.

Para este experto, estas terapias no son “fórmulas magistrales” y solo deberían fabricarse de forma individualizada en los hospitales mientras no exista un producto equivalente que haya sido autorizado. De hecho, aclaró que la Directiva 2001/83CE que exige de obtener una autorización de comercialización para los productos fabricados in situ por los servicios de farmacia solo aplica cuando no existe un producto autorizado.

Por otra parte, considera que el acceso de los pacientes (preautorización) es un reto importante “dada la expectativa y la demanda social”. A su juicio, el RD1015/2009 es una norma adecuada que contempla la intervención de profesionales, farmacia y gerencia de hospital, así como la Aemps. “Sería conveniente que se aprobasen algunas guías ilustrando los criterios que deberían seguirse para valorar el acceso a las terapias”, indicó.

Faus también aludió a las coberturas por el SNS, que a su juicio “planteará problemas de precio”. Pero añadió que la magnitud del problema económico no debe suponer una traba, ya que “estamos ante una verdadera revolución en el tratamiento”. Propuso por ello diseñar nuevos modelos de financiación, incluyendo el pago diferido o el pago por resultados.



## PROMETEDOR PIPELINE

Kymriah y Yescarta han sido las primeras en alcanzar la barrera de las agencias regulatorias, pero lo cierto es que actualmente existen más de 90 terapias con células CAR-T en investigación a nivel global, según datos publicados por la consultora Decision Resources (ver tabla 1). En concreto, existen 59 ensayos en Fase I en este segmento, y 32 en Fase II de desarrollo. La mayoría de las empresas que lideran este desarrollo son pymes, aunque cada vez son más las grandes farmacéuticas que muestran su interés por estas terapias y anuncian adquisiciones o acuerdos con estas pequeñas compañías para impulsar su desarrollo.

En agosto de 2017, Gilead anunciaba la compra de Kite Pharma por 9.900 millones de euros. Gracias a este acuerdo, la norteamericana logró hacerse con Yescarta. Además, Gilead anunciaba a final de año la compra de Cell Design, compañía de ensayos preclínicos con experiencia en ingeniería celular personalizada, que se encuentra desarrollando dos plataformas tecnológicas: synNotch, sistema de expresión genética sintética, y Throttle.

Otra de las grandes adquisiciones fue la realizada por Celgene que, el pasado mes de enero, anunciaba la adquisición de Juno Therapeutics por 9.000 millones de dólares. Actualmente Juno dispone de 18 ensayos clínicos con este tipo de terapias, según el informe de Decision Resources. En su pipeline dispone de la terapia JCAR015, en desarrollo para varios tipos de cáncer.

Además, Celgene mantiene un acuerdo con Bluebird Bio para el desarrollo de bb2121, terapia de células CAR-T específicos del antígeno de maduración de células b (BCMA) para pacientes con mieloma múltiple previamente tratados, que ya ha recibido la designación de terapia innovadora por la FDA y medicamento prioritario (PRIME), por parte de la EMA.

CARsgen Therapeutics ocupa el segundo puesto en el ranking de compañías con más desarrollos en este segmento, con nueve ensayos clínicos en marcha hasta el momento. En

concreto, dispone de cuatro prometedoras terapias: Anti-GPC3 CAR-T para carcinoma hepatocelular (HCC); anti-GPC3 CAR-T para cáncer de pulmón escamoso (SLC); anti-EGFR CAR-T para glioblastoma multiforme (GBM) y anti-Claudin18.2-CAR -T para el cáncer gástrico y pancreático.

Autolus ocupa el tercer lugar con seis ensayos en desarrollo. Esta compañía dispone en su pipeline del receptor de antígeno quimérico anti-GD2 (CAR), para el tratamiento del neuroblastoma pediátrico.

Novartis, compañía que comercializa Kymriah, segunda terapia de células CAR-T aprobada en el mundo, dispone actualmente de cinco ensayos clínicos en este segmento.

Otra de las grandes farmacéuticas presentes en este mercado es Pfizer. La norteamericana dispone, junto con Allogene Therapeutics, de la terapia en desarrollo UCART19, para malignidades hematológicas y ALL. Además, junto con Servier y Cellectis, desarrolla la terapia UCART19, para Leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas.

Janssen estableció un acuerdo de colaboración con Legend Biotech con el objetivo de fabricar y comercializar la terapia experimental LCAR-B38M, para el tratamiento del mieloma múltiple.

Una de las últimas compañías en anunciar acuerdos para adentrarse en este mercado es Abbvie. En junio hizo público un acuerdo con Calibr para desarrollar conjuntamente terapias CAR-T dirigidas a tumores sólidos y otros cánceres. ■

TABLA 1

### TERAPIAS CAR-T EN DESARROLLO EN LA ACTUALIDAD

Compañía	Tecnología CAR-T	Enfermedades diana
Abbvie	Nueva generación de CAR-T "Intercambiables" desarrollados conjuntamente con Calibr	Tumores sólidos y otros tipos de cáncer
Agios Pharmaceutical	Modular las vías metabólicas celulares para mejorar la capacidad del sistema Inmune para atacar tumores	Inmuno-oncología metabólica
Allogene Therapeutics	UCART19 (y otros activos de CAR-T de Pfizer)	Malignidades hematológicas; Leucemia linfoblástica aguda (ALL)
Amgen	Plataforma de tecnología eACT	Indicaciones de tumores sólidos y hematológicos
Atara Biotherapeutics	La tecnología crea células T ampliamente dirigidas a reconocer los antígenos virales del EBV y CMV, y el antígeno asociado al tumor (tumor de Wilms)	Cáncer, enfermedades autoinmunes y virales
Autolus Limited	Receptor de antígeno quimérico anti-GD2 (CAR)	Neuroblastoma pediátrico
Bellum Pharmaceuticals	Tecnología CIDEAR & GoCAR-T	Cánceres hematológicos y tumores sólidos
CARsgen Therapeutics	Anti-GPC3 CAR-T para carcinoma hepatocelular (HCC), anti-GPC3 CAR-T para cáncer de pulmón escamoso (SLC), cáncer específico anti-EGFR CAR-T para glioblastoma multiforme (GBM) y anti-Claudin18.2-CAR -T para el cáncer gástrico y pancreático	Tumores sólidos y neoplasias hematológicas
Cartherics Pty Ltd	células CAR-T alogénicas de iPSCs	Cánceres sólidos
Celgene	bb2121 (codesarrollado con bluebird bio)	Mieloma múltiple
Cell Design Labs (Adquirida por Gilead Sciences)	Throttle (un interruptor "on / off" que permite el control de la actividad de las células CAR-T usando moléculas pequeñas) y synNotch (un sistema sintético de expresión de genes)	Diferentes tipos de cáncer
Cellectis	UCART19 (co-desarrollado por Servier, Pfizer y Cellectis)	Leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas
Celularity	Activos variados CAR-T; 200 patentes emitidas o en trámite	Varias aplicaciones
Celyad	Inmunoterapia con células T NKR-2 (THINK)	Aplicaciones en cáncer
Fate Therapeutics	FT819	Tumores sólidos
Fortress Bio	CD20-directed CAR T	Linfomas no Hodgkin recidivados o refractarios de células B
Gilead Sciences	plataforma de tecnología eACT ; Yescarta	Linfoma de células B grandes recidivante o refractario en pacientes adultos
Humanigen, Inc.	Plataforma Humaneered	Cánceres hematológicos raros
Immune Therapeutics	Receptor súper antígeno quimérico T-Cell (CAR-T) Cocktail Therapy	Varias aplicaciones
Juno Therapeutics	JCAR015 (CD19-CAR T Cell candidato en Fase 2)	Varios tipos de cáncer
JW Therapeutics	JWCAR029	Neoplasias de células B
Lion TCR Pte. Ltd.	Terapia de células CAR-T con licencia de la Universidad Técnica de Munich	Cáncer relacionado con virus y hepatitis B crónica
Medisix Therapeutics	Acuerdo exclusivo de licencia con la NUS para tecnologías CAR-T	Linfoma de células T y leucemia
Mesoblast	Células CAR-T alogénicas de iPSCs	Cánceres sólidos
Mustang Bio	MB-101 (IL13Rα2-specific CAR-T cells)	Neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos
Nanjing Legend Biotech	LCAR-B38M (anti-BCMA CAR-T cell product)	Varios tumores líquidos y sólidos; Ensayo clínico en curso para el mieloma múltiple
Novartis	Kymriah	Leucemia linfoblástica aguda de células B
Posolda Therapeutics	P-PSMA-101	Cáncer de próstata
Precision BioSciences	Tecnología de edición del genoma ARCUS	Diversos objetivos
Sorrento Therapeutics	anti-CEA CAR-T	Metástasis hepáticas
TC BioPharm	ImmuniCell / gamma delta CAR T cells	Objetivos tumorales hematológicos y sólidos
Xyphos Inc	Tecnología convertibleCAR	Diversos objetivos
Ziopharm	La plataforma de Sleeping Beauty (SB)	Glioblastomas recurrentes

Fuente: Elaboración propia.