

MANEL JUAN, JEFE DE SECCIÓN DE INMUNOTERAPIA DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA
(Nº COLEGIADO: 080826777)

“EN EL TRATAMIENTO CON LAS CAR-T ES NECESARIO GARANTIZAR LA TRAZABILIDAD”

El CAR-T es un tipo de terapia génica que consiste en modificar los linfocitos T del propio paciente para que tengan la capacidad de atacar las células tumorales. Mediante la aféresis, una técnica que permite la separación de los componentes de la sangre, se obtiene una cantidad de linfocitos T que se reprograman genéticamente, por lo que cuando se transfunden de nuevo al paciente pueden reconocer específicamente las células tumorales y atacarlas.

El tratamiento CAR-T es un avance destacado y novedoso. Recientemente el SNS ha designado los centros que pueden encargarse de crear estas terapias, pues son complicadas de elaborar y se hacen en el mismo hospital. Entre uno de ellos está el Hospital Clínic de Barcelona. El doctor **Manel Juan**, jefe de Sección de Inmunoterapia del centro, explica en qué consiste este proceso. “El proceso de tratamiento con la terapia CART para productores de la farmaindustria tiene dos fases principales (más allá de la

aceptación centralizada por el ministerio de sanidad): la obtención de la muestra de partida por leucoaféresis (incluye la validación de las condiciones de este elemento de partida y el envío a la empresa productora del CART) y la recepción, custodia/conservación en el centro y la infusión al paciente post-descongelación”.

Remarca que en todos estos pasos es necesario garantizar la trazabilidad. En todo caso, el proyecto/proceso requiere además de la monitorización del producto dentro del paciente, siendo especialmente relevante la monitorización de parámetros predictivos de los principales efectos adversos (síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad, citopenias e hipogammaglobulinemia).

Proceso desde el Hospital Clínic

Desde el Hospital disponen de un protocolo de actuación que integra las guías del productor y los datos de manejo clínico-analítico del paciente. “El protocolo se elaboró bajo el consenso de un equipo multidisciplinario que agrupa no sólo los clínicos, sino también inmunólogos, farmacéuticos hospitalarios, farmacólogos, responsables de aféresis... y se ejecuta por parte de cada uno de los especialistas mencionados de manera coordinada”, explica el doctor. Por un lado, la leucoaféresis, y el envío, la realizan los responsables de estos procedimientos en coordinación con la farmacia hospitalaria para los temas de control farmacéuticos asociados, y por otro, la recepción e infusión se coordina desde la sección de Inmunoterapia del Servicio de Inmunología, “que en coordinación con la farmacia hospitalaria y los responsables clínicos realizan los procedimientos correspondientes según protocolo. La monitorización está a cargo principalmente del servicio de Inmunología en relación con el manejo clínico del paciente y el servicio de farmacología para la farmacovigilancia”.

Crear estas estrategias para un hospital es un procedimiento organizativo “natural” en el que la coordinación multidisciplinar se basa en la capacitación de habilidades y experiencia de cada especialista implicado, evitando que nadie realice actividades sin las habilidades demostradas. El doctor remarca las implicaciones que tiene este proceso. “Todo se centra en dar el mejor servicio al paciente, evitando que los especialistas actúen aceptando realizar procedimientos en los que no tienen experiencia. El trabajo en equipo es fundamental, basado en el mayor conocimiento de los inmunólogos de lo que es en realidad esta inmunoterapia y de los hematólogos en cuanto al manejo clínico de estos enfermos que están en fases avanzadas de la enfermedad. Por su parte también destaca el papel del farmacéutico hospitalario y el del farmacólogo (este último fundamental para el seguimiento del producto que está aprobado por la EMA, pero con una aprobación condicional)”. Así, es fundamental la coordinación entre los especialistas, garantizando la máxima trazabilidad junto a la mejor capacitación de los profesionales implicados.

Necesidades para la elaboración del fármaco

El jefe de sección de Inmunoterapia del Hospital Clínic de Barcelona apunta a que la principal necesidad es la capacitación de cada uno de los componentes del equipo multidisciplinar y en segundo lugar la coordinación estricta entre ellos. “En cuanto a necesidades materiales, se requiere de los equipos de leucoaféresis,

“El proyecto/
proceso requiere
además de la mo-
nitorización del
producto dentro
del paciente”



capacidad de conservación frente a imprevistos (cubas de N2 líquido para criopreservación), equipos de descongelación controlada (mínimo baño termostático), equipos de monitorización (citómetro de flujo, lectores de inmunoensayos...)”

La elaboración en sí la realiza el centro productor, principalmente empresa farmacéutica, que necesita que la leucoaféresis disponga de un número mínimo de linfocitos de partida en la leucoaféresis.

La finalidad del proceso con CAR-T

El proceso de producción busca disponer de un producto celular autólogo (del propio paciente) modificado genéticamente para la expresión de la molécula CAR en los linfocitos a infundir. Así lo explica el doctor Manel Juan. “En el proceso de obtención de la aféresis se espera disponer de suficientes linfocitos para enviar a la producción mientras que en el proceso de recepción e infusión se busca garantizar la estabilidad mientras está criopreservado y la máxima viabilidad y calidad en el producto descongelado listo a infundir”.

Por otro lado, en el proceso de monitorización, el doctor comenta que se espera disponer de datos para la toma de decisiones clínicas, además de disponer de datos clínicos y de efectos adversos que permitan mantener (o no) la autorización condicionada.

Principales avances en este sector

Manel Juan remarca que hay muchísimos avances. “Mejoras en el producto (CAR para otras dianas, mejoras funcionales con propuestas de 3ª o 4ª generación, opciones de UCART, incremento de afinidad...), mejoras en el manejo clínico y la infusión; mejora del seguimiento y biomarcadores predictivos de función y efectos adversos y mejora de la producción (vectores no virales, crecimientos selectivos de subpoblaciones T, producción descentralizada o académica)”.

Para el doctor es fundamental la necesidad de coordinación en todos los campos y sobre todo en las mejoras posibles. También señala en trabajar para que este producto (considerado de manera poco “adecuada” por la normativa actual, como “fármaco”) “pase a ser regulado de manera específica por lo que es, un producto celular autólogo modificado (no tiene nunca la homogeneidad de los fármacos, siendo mucho más parecido a un trasplante)”. Concluye que es necesario impulsar el desarrollo in situ y en la sanidad pública, para garantizar su sostenibilidad, y desarrollo académico. +