



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **LA TERAPIA CAR-T, UNA REVOLUCIÓN EN EL ABORDAJE DEL CÁNCER**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

**Autor:** Samer Kayal Kharrat  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** Enrique Barrajon Catalán

# ÍNDICE

---

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
2.1 LINFOMA.....	4
a) <i>Sistema linfático.....</i>	<i>4</i>
b) <i>Diagnóstico.....</i>	<i>5</i>
c) <i>Pronóstico.....</i>	<i>5</i>
d) <i>Tipos de Linfoma no Hodgkin.....</i>	<i>6</i>
e) <i>Clasificación.....</i>	<i>6</i>
f) <i>Estadios.....</i>	<i>7</i>
2.2 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA).....	8
a) <i>Tratamiento y avances.....</i>	<i>10</i>
2.3 TERAPIA DE CÉLULAS T CON CAR (18).....	12
a) <i>¿Qué es un CAR-T?.....</i>	<i>12</i>
b) <i>Proceso de administración de un CAR-T.....</i>	<i>13</i>
c) <i>Terapia CAR-T en España.....</i>	<i>14</i>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
4.1 CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	18
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
<b>6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>31</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>34</b>

# 1. RESUMEN

---

**Introducción:** La terapia CAR-T está indicada en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria o en recaída (LLA-B R/R) en pacientes <25 años, y en el tratamiento del linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario en pacientes adultos. Sin embargo, la presente revisión se centrará únicamente en el tratamiento de la LLA-B R/R. La LLA-B es la leucemia más común en niños y en adolescentes <20 años, y es el segundo cáncer más frecuente en la infancia. Aunque el tratamiento de la LLA-B suele ser efectivo, hay casos de LLA-B R/R que no responden al tratamiento, para los cuales estaría indicada la terapia CAR-T, la cual consiste en la extracción de los linfocitos T del paciente, y su reprogramación insertando un receptor de antígeno quimérico (CAR), para que sean capaces de atacar las células tumorales al reconocer sus receptores.

**Objetivos:** Realizar una revisión bibliográfica para valorar los avances de la terapia CAR-T en la LLA-B R/R.

**Material y métodos:** Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE vía PubMed, utilizando los descriptores (DeCS/MeSH), los criterios de inclusión y exclusión correspondientes.

**Resultados:** La terapia CAR-T muestra eficacia en todos los estudios analizados. Las dosis elevadas de células CAR-T y la carga tumoral aumentan los riesgos de síndrome de liberación de citocinas severas y neurotoxicidad. No obstante, existen biomarcadores séricos que permiten evaluar el riesgo de toxicidad y aplicar una estrategia de intervención temprana. La adición de fludarabina/ciclofosfamida como quimioterapia linfo-depletiva mejoró la persistencia de las células CAR-T y la supervivencia libre de enfermedad.

**Conclusiones:** La terapia CAR-T es una potente terapia celular que ofrece una nueva oportunidad de tratamiento para la LLA-B R/R, aunque el perfil de toxicidad es alto, por lo que se debe seguir mejorando la terapia e intentar disminuir sus riesgos para mejorar los resultados.

## 2. INTRODUCCIÓN

---

### 2.1 LINFOMA

#### a) Sistema linfático

El sistema linfático consiste en un conjunto de tejidos y órganos que producen, almacenan, y transportan los glóbulos blancos (linfocitos) que combaten las infecciones y otras enfermedades, aunque también tiene una importante función en el mantenimiento de la volemia (drenaje del líquido intersticial), y el transporte de grasas. El sistema linfático está compuesto por los **órganos linfoides primarios**: la médula ósea, y el timo; y los **órganos linfoides secundarios**: el bazo, los ganglios linfáticos, y el tejido linfoide asociado a mucosas (amígdalas y placas de Peyer); los cuales están interconectados por los vasos linfáticos, que son una red de vasos que transportan la linfa y los glóbulos blancos a través del cuerpo (1).

La linfa<sup>1</sup> pasa a través de los ganglios linfáticos (contienen linfocitos, macrófagos, y células dendríticas), los cuales filtran todo el material celular, incluyendo las células cancerosas y las partículas extrañas, y están preparadas para responder a cualquier antígeno presente en la linfa.

Entre las distintas patologías que se pueden originar en el sistema linfático (obstrucción, infección, inflamación), se encuentra el cáncer, al cual se le denomina **linfoma**, es decir, el linfoma es un crecimiento anormal de células (tumor) que se desarrolla en el sistema linfático (2).

Aunque los **linfomas** afectan principalmente a los ganglios linfáticos u otros órganos (aunque también pueden afectar a la médula ósea), las **leucemias** afectan principalmente a las células hematopoyéticas y la médula ósea. Las leucemias son cánceres que se originan en las células que normalmente madurarían hacia los diferentes tipos de células sanguíneas (3).

---

<sup>1</sup> Líquido que recorre los vasos linfáticos.

## b) Diagnóstico

El diagnóstico del linfoma se realiza mediante la exploración de las **adenopatías**<sup>2</sup> y mediante una **biopsia ganglionar**, y en función de los resultados y de los antecedentes médicos del paciente, se podrían indicar también otras pruebas diagnósticas como un análisis de sangre, serologías, radiografías, tomografía axial computarizada (TAC), tomografía por emisión de positrones (PET) y/o una biopsia de médula ósea (4).

## c) Pronóstico

Para ayudar a los médicos a determinar el pronóstico para personas con linfomas de rápido crecimiento (agresivos), se creó el **Índice Internacional de Pronóstico (IPI)**, el cuál se utiliza para establecer cuál es el mejor tratamiento para un paciente en concreto. El IPI depende de los siguientes factores:

- La edad del paciente.
- La etapa/estadio del linfoma.
- Si el linfoma está o no en órganos extralinfáticos.
- Estado general de la persona, valorable mediante la utilización de las escalas ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) y/o KPS (*Karnofsky Performance Scales*).
- El nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) en la sangre, que aumenta con la cantidad de linfoma en el cuerpo.

A cada factor pronóstico adverso se le asigna un punto, y según la puntuación obtenida, el índice clasifica a las personas con linfomas en cuatro grupos de riesgo:

- Bajo riesgo (0 ó 1 factor pronóstico adverso).
- Riesgo intermedio bajo (2 factores pronósticos adversos).
- Riesgo intermedio alto (3 factores pronósticos adversos).
- Alto riesgo (4 ó 5 factores pronósticos adversos).

---

<sup>2</sup> Inflamación en los ganglios linfáticos (aumento del tamaño).

#### **d) Tipos de Linfoma no Hodgkin**

El linfoma no Hodgkin (LNH) puede empezar en cualquier tipo de linfocitos, tanto en linfocitos B como en linfocitos T, aunque los linfomas de células B son más comunes. El tipo de LNH dependerá principalmente del tipo de linfocito afectado y, de cuán maduras son las células linfocitarias cuando se transforman en cancerosas. Además, independientemente del tipo que sea, todos los LNH se pueden propagar a otras partes del sistema linfático si no se tratan. Existen dos tipos principales de linfocitos que determinan a su vez el tipo de linfoma que presenta:

- **Linfocitos B** (células B): Los linfocitos B ayudan normalmente a proteger al cuerpo contra los gérmenes (bacterias o virus) produciendo anticuerpos, que se adhieren a los antígenos, y los marcan para que sean destruidos por otros componentes del sistema inmunitario. Participan en la respuesta humoral.
- **Linfocitos T** (células T): Los linfocitos T citotóxicos (CD8+) destruyen gérmenes o células anormales en el cuerpo, mientras que los linfocitos T cooperadores (CD4+) estimulan o desaceleran la actividad de otras células del sistema inmunitario. Participan en la respuesta celular.

#### **e) Clasificación**

Se han descrito muchos tipos de linfoma, aunque dependiendo de la morfología y el linaje celular de la neoplasia linfoide, la clasificación REAL (*Revised European-American Lymphoma Classification*) por la OMS reconoce tres categorías principales (5):

- Neoplasias de linfocitos B:
  - Linfomas precursores de linfocitos B:
    - Linfoma/Leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B).
  - Linfomas de linfocitos B maduros (periféricos):
    - Linfoma difuso de células grandes B (LBDCG).
- Neoplasias de linfocitos T y de células NK.
- Linfomas de Hodgkin.

Sin embargo, este trabajo solo se centrará en uno de los dos tipos de linfomas que actualmente son tratables con la terapia CAR-T.

El Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, autorizó esta terapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B (LBDCG) recidivante o refractario y pacientes con **leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria (LLA-B R/R)** (6), que será sobre la que trate el presente trabajo.

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) afectan con más frecuencia a los adultos, aunque los niños también pueden padecerlo. Se han estado utilizando varios sistemas diferentes para clasificar los LNH, pero el sistema más reciente es la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Este sistema agrupa los linfomas en función de:

- El tipo de linfocito del que se originó el linfoma.
- La morfología del tumor vista al microscopio.
- Las características cromosómicas de las células del linfoma.
- La presencia de ciertas proteínas en la superficie de las células cancerosas.

#### **f) Estadios**

El sistema de clasificación actual para el LNH en adultos se conoce como **clasificación de Lugano**, y se basa en el antiguo sistema Ann Arbor. En la Tabla 1, a los linfomas en etapa limitada (I o II) que afectan a un órgano que está fuera del sistema linfático (un órgano extraganglionar) se les agrega la letra E (7).

#### **ESTADIOS**

#### **AFECCIÓN**

<b>I</b>	Solamente un área de ganglios linfáticos o un órgano linfático.
<b>IE</b>	Solamente un área de un órgano que está fuera del sistema linfático.

II	Dos o más grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado (superior o inferior) del diafragma.
IIIE	Un grupo de ganglios linfáticos y un área de un órgano cercano.
III	En áreas de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma.
IV	En órganos fuera del sistema linfático (hígado, pulmón...)

Tabla 1. Estadios del LNH.

## 2.2 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

En la leucemia linfoblástica aguda, la palabra «aguda» se refiere al hecho de que la enfermedad progresa rápidamente y crea células sanguíneas inmaduras en lugar de maduras. La palabra «linfoblástica» se refiere al estado de diferenciación de las células implicadas (Imagen 1) (8).

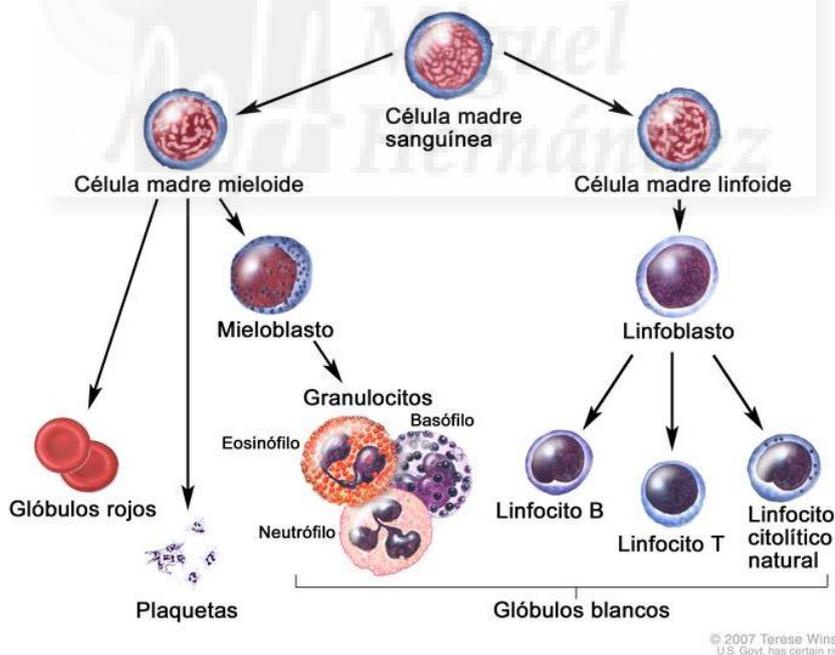


Imagen 1. Evolución de una célula sanguínea.

La LLA es un tipo de leucemia muy agresiva que se caracteriza por la presencia de elevadas cantidades de células madre que se transforman en **linfoblastos, linfocitos B o linfocitos T** en la médula ósea y la sangre periférica, como se representa en la *Imagen 2*, que se multiplican rápidamente

y desplazan a las células normales de la médula ósea. Además, si no se trata, puede diseminarse a los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el sistema nervioso central (SNC) y otros órganos.

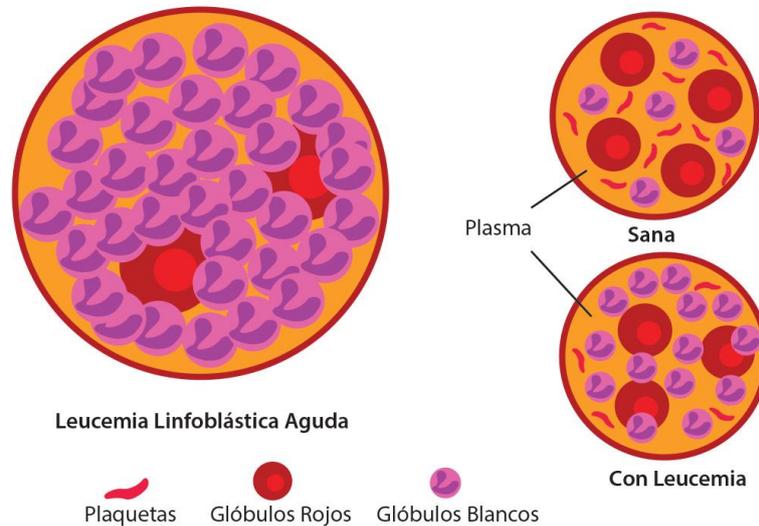


Imagen 2. Representación de LLA.

La LLA se presenta tanto en niños como en adultos, aunque es el tipo de cáncer más común en los adolescentes menores de 20 años (1,29 casos/100.000 habitantes) (9). Globalmente, la incidencia anual de la LLA es 1,7 casos/100.000 habitantes. La incidencia anual de la LLA pediátrica es 3,5 casos/100.000 habitantes en EEUU (con un pico de 7,8 casos/100.000 habitantes entre 1 y 4 años) y 2,9 casos/100.000 habitantes en la UE (10). Es la leucemia más común en niños y el segundo cáncer más común en la infancia.

En cuanto al pronóstico, la LLA progresa rápidamente si no se inicia ningún tratamiento, llevando a la muerte a los pacientes en pocas semanas o meses. Sin embargo, con un tratamiento adecuado se consigue la curación en el 50% de los lactantes, el 80% de los niños, y el 35% de los adultos (11, 12).

En cuanto a su clasificación, depende del tipo de linfocito afectado y su maduración (13):

- **LLA de células B (LLA-B)** → Tratable con terapia CAR-T.
- LLA de células T.
- Leucemias agudas de linaje mixto.

### a) Tratamiento y avances

El tratamiento de la LLA puede ser muy eficaz para determinados pacientes, pero no es efectivo en todos los casos (especialmente en adultos), y a menudo puede causar efectos secundarios graves o incluso potencialmente mortales. En general, el tratamiento para la LLA-B se divide en tres fases, y puede abarcar 2-3 años:

- Terapia de inducción. Consiste principalmente en **quimioterapia** (corticosteroides, vincristina y antraciclinas, entre otros), cuyo propósito es destruir la mayor cantidad de células de leucemia de la sangre y la médula ósea para restaurar la producción de células sanguíneas normales.
- Terapia de consolidación. Esta fase del tratamiento tiene como objetivo destruir la leucemia restante en el organismo, para prevenir la recaída y reducir la carga tumoral residual con un régimen de tratamiento distinto a la inducción (citarabina, metotrexato, antraciclinas, y agentes alquilantes, entre otros). A los pacientes de alto riesgo se les ofrece la terapia de intensificación y/o, en casos seleccionados, un **trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (aloTPH)** (11, 12).
- Terapia de mantenimiento. Los pacientes no trasplantados reciben **quimioterapia de mantenimiento** (6-mercaptopurina, metotrexato, vincristina y corticosteroides, entre otros) con una duración global contando las tres fases de tratamiento de 30 a 40 meses.

Durante cada fase de la terapia, los pacientes con LLA pueden recibir quimioterapia adicional para destruir las células de leucemia ubicadas en el sistema nervioso central, que se inyecta en el líquido cefalorraquídeo.

Aproximadamente, un 15-20% de los pacientes sufrirán recaídas a causa del fracaso del tratamiento, siendo un porcentaje mayor en los grupos de alto riesgo (25-30%). En caso de enfermedad en recaída/refractoriedad (R/R), el tratamiento consiste en quimioterapia de rescate, si es posible con una combinación de fármacos diferentes y seguida de un aloTPH (14). En algunos

pacientes se emplean tratamientos dirigidos (p.e. frente a BCR-ABL, CD19, CD22) o incluso tratamientos paliativos (12).

Actualmente, los tratamientos y avances en el campo de la LLA son (15) (16):

- **Genética de la LLA:** Se está intentando comprender cómo ciertos cambios en el ADN (genes) pueden causar que se forme la leucemia.
- **Detección de enfermedad mínima residual (EMR):** Recientemente se han desarrollado pruebas altamente sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para detectar incluso la menor cantidad de leucemia después del tratamiento.
- **Quimioterapia:** Es la primera línea de tratamiento para casi todos los casos de LLA (vincristina, daunorubicina, citarabina, metotrexato, entre otros). Sin embargo, puede no ser eficaz en algunos casos porque las células de leucemia se vuelven resistentes a ese tratamiento.
- **Trasplantes de células madre:** Se está intentando optimizar los trasplantes de células madre para tratar de aumentar su eficacia, reducir las complicaciones y determinar qué pacientes probablemente se beneficiarían con este tipo de tratamiento.
- **Medicamentos de terapia dirigida:** Los medicamentos de terapia dirigida (imatinib, dasatinib) atacan dianas específicas de las células cancerosas. En la Ph+ LLA (LLA con el cromosoma Filadelfia<sup>3</sup>), se han desarrollado inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) para atacar a esta proteína, ya que agregar un TKI a la quimioterapia aumenta la probabilidad de que la leucemia entre en remisión (17).
- **Radioterapia:** La radioterapia utiliza haces de alta potencia, como rayos X o protones, para destruir las células cancerosas. Está especialmente

---

<sup>3</sup> Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes adultos con LLA tienen células leucémicas con el cromosoma Filadelfia. Este es un cromosoma anómalo que crea un nuevo gen llamado BCR-ABL, que provoca que las células produzcan una proteína anormal que fomenta el crecimiento celular, potenciando el mal pronóstico de la LLA.

indicada para los casos en los que las células cancerosas se hayan propagado al sistema nervioso central.

- **Anticuerpos monoclonales:** Suelen emplearse cuando la quimioterapia no tiene éxito (Blinatumomab, Inotuzumab). Un enfoque de tratamiento prometedor es asociar un medicamento de quimioterapia a un anticuerpo monoclonal, conocido como un conjugado de anticuerpo-fármaco (CAF) (inotuzumab ozogamicina<sup>4</sup>). El anticuerpo sirve como dispositivo de búsqueda para llevar el medicamento de quimioterapia a la célula de la leucemia, actuando de forma localizada.
- **Terapia de células T con CAR:** Se explicará a continuación.

## 2.3 TERAPIA DE CÉLULAS T CON CAR (18)

### a) ¿Qué es un CAR-T?

Todas las células del sistema inmunitario tienen moléculas en su superficie que son específicas de cada tipo celular, que se denominan clusters de diferenciación (CD). Estos CD son antígenos celulares que se expresan en las membranas de las células tumorales, y en el caso de la LLA-B, se expresa el CD19.

Por otro lado, como ya se ha explicado anteriormente, los linfocitos T se encargan de eliminar células extrañas del organismo, pero no todas y de forma inespecífica. La terapia CAR-T, acrónimo del inglés chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, consiste en reprogramar estas células, para que detecten receptores concretos de las células tumorales (CD19), y atacar las células tumorales, tal como se muestra en la *Imagen 3*.

---

<sup>4</sup> CAF compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD22 que está unido covalentemente a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida.

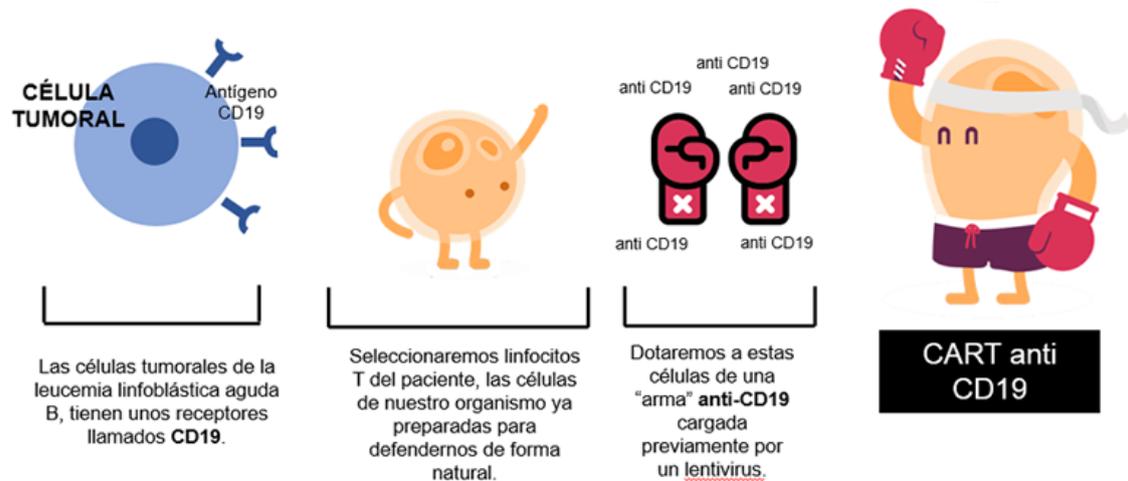


Imagen 3. Representación de la modificación de los linfocitos T.

### b) Proceso de administración de un CAR-T

El primer paso consiste en extraer los linfocitos T del propio paciente, y mediante un **lentivirus** (un virus cuyo periodo de incubación es muy largo), conseguir que estos linfocitos T expresen en su membrana un **anti-CD19 (CAR<sup>5</sup>)** y se multiplican en el laboratorio. *A posteriori*, tras un ciclo de acondicionamiento con quimioterapia linfodepletiva, se infundirán estas células CART anti-CD19 de nuevo en el paciente. De esta manera, en el paciente permanecerán unos linfocitos T que tienen un **CAR-T anti-CD19**, como se ilustra en la *Imagen 4*. Estos linfocitos se unirán a las células que expresan CD19 (células tumorales, pero también linfocitos B normales), de manera que el CAR transmitirá las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a las células CD19+.

<sup>5</sup> Receptor de antígeno quimérico

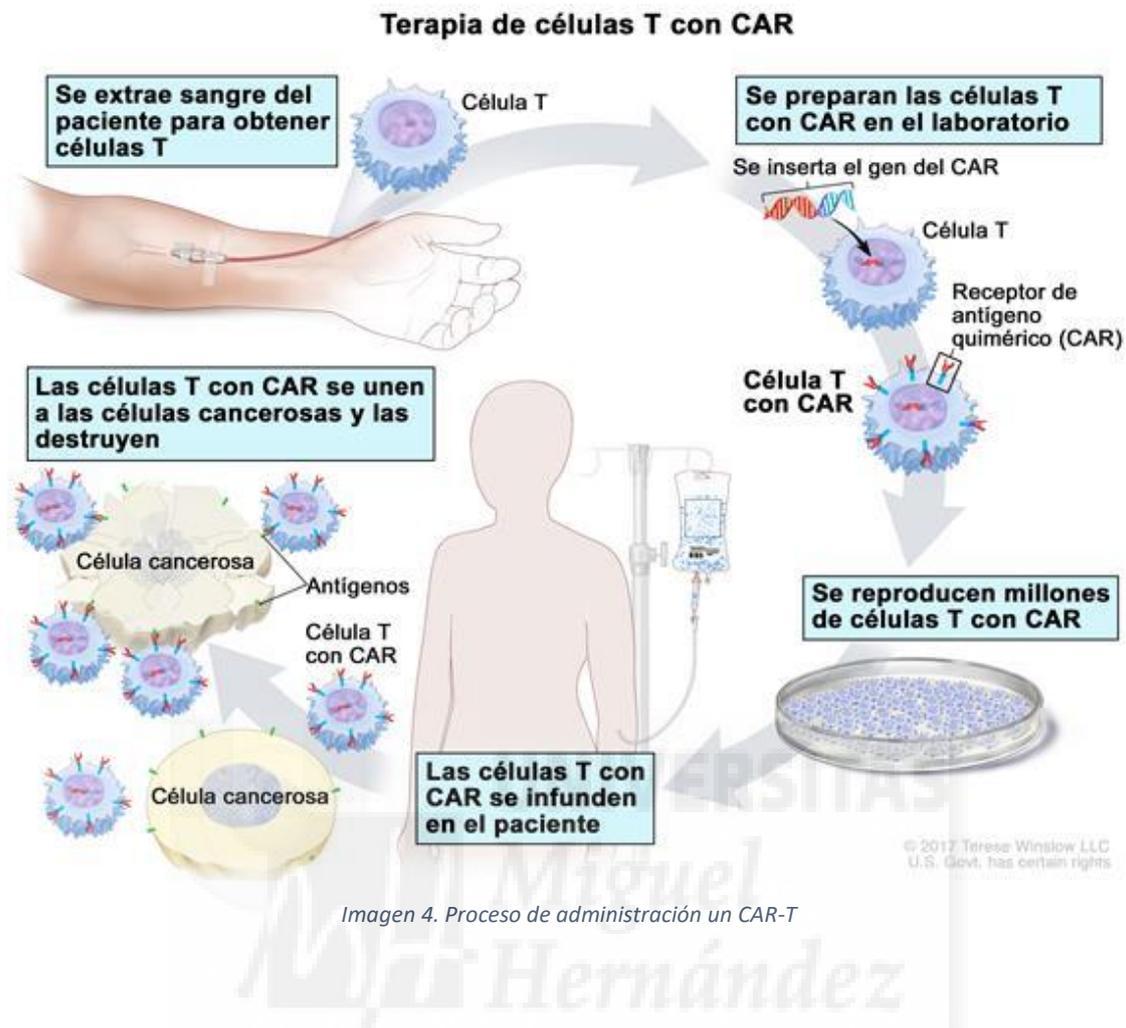


Imagen 4. Proceso de administración un CAR-T

### c) Terapia CAR-T en España

En 2016, Novartis inició el primer ensayo clínico de la terapia CAR-T en algunos hospitales pediátricos de Europa, y los primeros CAR-T se realizaron como ensayo clínico en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

No obstante, la mayoría de los tratamientos CAR-T pertenecen a ensayos clínicos privados, teniendo un **coste muy elevado**. Es por ello que, en paralelo a estos ensayos, se están desarrollando hasta ocho terapias CAR-T de fabricación propia, no comercial, y probando en centros hospitalarios españoles, para crear unos **CAR-T “académicos”**, que son CAR-T creados por un hospital universitario público en nuestro país, teniendo un coste mucho más asequible.

El Hospital Clínic de Barcelona fue el primero en desarrollar un **CAR-T académico anti-CD19**, mediante el denominado proyecto ARI0001. Una vez obtenida la autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), se empezó el primer ensayo clínico de un CAR-T académico anti CD19 en el Hospital Clínic, para adultos, y en el Hospital Sant Joan de Déu para niños. No obstante, todos los receptores tenían que ser pacientes con LLA-B y menores de 25 años (19).

A pesar de que los primeros resultados fueron muy buenos, pronto se detectaron **algunos aspectos que había que refinar de esta nueva terapia**. En primer lugar, si la expansión *in vivo* de las células CAR-T era muy rápida, podría provocar una reacción adversa grave denominada “**Síndrome de Liberación de Citoquinas**” (SLC), que consiste en una liberación masiva y rápida a la sangre de citoquinas de las células afectadas por la inmunoterapia. El SLC puede ser autolimitado (requiriendo solo antipiréticos y líquidos intravenosos) o puede requerir intervención con terapia dirigida, como corticosteroides o tocilizumab<sup>6</sup> (20). En segundo lugar, se observó cómo algunos pacientes “perdían” los CAR-T con el paso del tiempo, perdiendo por también la actividad antitumoral.

Por otro lado, en el caso del CAR-T anti-CD19, en España se han llevado a cabo todas las pruebas pertinentes y, en diciembre de 2018, el Ministerio de Sanidad anunció la **aprobación de la financiación de la primera terapia CAR-T de la industria farmacéutica privada en el Sistema Nacional de Salud (SNS)**. Se trataba del CAR-T anti-CD19 de Novartis (**Kymriah®**), indicado en el tratamiento de:

- Leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) refractaria o en recaída post-trasplante, o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad.
- Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.

---

<sup>6</sup> Se une a los receptores de IL-6 (citoquina proinflamatoria) tanto solubles como unidos a membranas e inhibe la señalización mediada por ambos.

El Ministerio, en colaboración con las comunidades autónomas, sociedades científicas y asociaciones de pacientes, acordó un **Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud**. El objetivo de este Plan es organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de estos medicamentos en unas condiciones que garanticen los estándares de calidad, seguridad y eficacia (21), del cual surge el “**Protocolo farmacoclínico del uso de tisagenlecleucel en la leucemia linfoblástica aguda de células B en el Sistema Nacional de Salud**” (22), y el “**Protocolo clínico para el manejo de los efectos adversos graves en pacientes tratados con medicamentos que contienen células T CAR (*Chimeric Antigen Receptor*) anti-CD 19 (CART-19)**” (23).

En abril de 2019, el Ministerio presentó la lista completa de los centros españoles que tienen autorización para administrar terapias CAR-T asistenciales, los cuales deben cumplir una serie de criterios y estándares (24) (25):

- Complejo Asistencial de Salamanca en LBDCG y en LLA.
- Hospital Clinic de Barcelona en LBDCG y en LLA.
- Hospital Clínico Universitario de Valencia en LBDCG y en LLA.
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en LBDCG y en LLA.
- Hospital Universitario Gregorio Marañón en LBDCG y en LLA.
- Hospital Universitario i Politècnic La Fe en LBDCG y en LLA.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla en LBDCG y en LLA.
- Hospital Vall d’Hebrón en LBDCG y en LLA.

En el caso de las terapias infantiles (<18 años), "los centros designados para el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria" son:

- Hospital del Niño Jesús en LLA.
- Hospital Sant Joan de Deu en LLA.
- Hospital Vall d’Hebrón en LLA.

Asimismo, se han designado tres centros asistenciales adicionales para ofrecer las nuevas terapias CAR-T en caso de que haya sobrecarga asistencial:

- ICO Hospital Duran i Reynals en LBDCG >18 años.
- ICO Hospital Germans Trias i Pujol en LBDCG >18 años.
- Hospital Universitario La Paz en LLA <18 años.

### 3. OBJETIVOS

---

Objetivo general:

- Recopilar los avances obtenidos tras la puesta en marcha de la terapia CAR-T.

El objetivo general se desarrollará a través de los siguientes objetivos específicos:

- Comparar la terapia CAR-T con los tratamientos alternativos.
- Valorar el balance beneficio/riesgo de la utilización de la terapia CAR-T.
- Valorar las toxicidades asumidas al utilizar la terapia CAR-T.
- Valorar el coste financiero de la terapia CAR-T.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

---

Los descriptores utilizados (DeCS/MeSH) son:

- Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras B → *Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma*
- Inmunoterapia Adoptiva → *Immunotherapy, Adoptive* (CAR T-Cell Therapy)

ECUACIÓN DE BÚSQUEDA: ("**Immunotherapy, Adoptive**") [Mesh] AND "**Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma**" [Mesh] AND "**last 10 years**" [PDat] AND **Humans** [Mesh] Sort by: **Best Match** Filters: **published**

**in the last 5 years; Humans; Child: birth-18 years; Young Adult: 19-24 years**

N = 50 → 29 (CON FILTROS) → 23 recuperados y analizados → 9 artículos incluidos

#### **4.1 CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se han **incluido** los artículos que cumplen las siguientes condiciones:

- Estudios sobre el tratamiento con la terapia CAR-T.
- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda refractaria (LLA-B R/R).
- Estudios observacionales (caso-control y cohortes).
- Estudios experimentales (ensayos clínicos).
- Metaanálisis y revisiones bibliográficas.
- Publicados en los últimos 5 años.
- <25 años.
- Escritos en castellano o inglés.

Se han **excluido** los artículos que cumplen las siguientes condiciones:

- Terapia combinada.
- Estudios no realizados en humanos.
- Tratamiento de otros tipos de cáncer a LLA-B.

## **5. RESULTADOS**

---

- **UTILIZACIÓN DE LA TERAPIA CAR-T**

Kymriah® es un tratamiento inmunocelular (terapia CAR-T) que contiene **tisagenlecleucel**, que consiste en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* utilizando un vector lentiviral que codifica un receptor de

antígeno quimérico (CAR) anti-CD19, el cual permite a estos linfocitos T identificar y eliminar células que expresen el antígeno CD19. Es la primera terapia CAR-T aprobada para el tratamiento de niños y adultos jóvenes con LLA-B refractaria. Sin embargo, para la utilización segura de la terapia CAR-T, se requiere una infraestructura clínica robusta para manejar su compleja logística. Por ello, varias organizaciones (entre otras, la ASBMT<sup>7</sup> y la EBMT<sup>8</sup>) están involucradas en la estandarización y regulación de este proceso (26).

Para cumplir los requisitos para una utilización segura, actualmente solo se seleccionan instituciones grandes, y estas son típicamente centros con experiencia en trasplante de células hematopoyéticas alogénicas (alo-THC), ya que sigue un proceso similar (27).

- **EFICACIA**

En un primer trabajo, se recogen datos de siete ensayos clínicos con 72 pacientes con LLA-B tratados con células CAR-T CD19. Estos tratamientos indujeron remisión completa en 60 (**83%**) de 72 pacientes, incluidos pacientes con enfermedad mínima residual (EMR<sup>+</sup>) (28).

Un informe del *Fred Hutchinson Cancer Research Center* evidenció una tasa de remisión completa (RC) del **91%** para todos los pacientes inscritos, y el 90% de los pacientes infundidos lograron una remisión de la enfermedad mínima residual (EMR<sup>-</sup>) (29).

En otro ensayo clínico, 29 de los 30 pacientes que recibieron la terapia CAR-T sobrevivieron durante más de 21 días evaluando la respuesta a la enfermedad mediante aspiración de médula ósea y biopsia. Ningún paciente tenía leucemia detectable en la médula ósea, y en 27 de 29 pacientes (**93%**), la leucemia era indetectable por citometría de flujo de alta resolución (29).

En este análisis actualizado que involucró a 75 pacientes que recibieron una infusión de tisagenlecleucel y tuvieron al menos 3 meses de seguimiento, la tasa de remisión general fue del **81%** (IC<sub>95%</sub>: 71 – 89%); 45 pacientes (60%)

---

<sup>7</sup> *American Society for Blood and Marrow Transplant*

<sup>8</sup> *Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*

tuvieron remisión completa y 16 (21%) tuvieron remisión completa con recuperación hematológica incompleta (EMR<sup>+</sup>). La tasa de supervivencia sin recaídas entre los pacientes con respuesta al tratamiento fue del 80% (IC<sub>95%</sub>: 65 – 89%) a los 6 meses y del 59% (IC<sub>95%</sub>: 41 – 73%) a los 12 meses. (30)

- **Dosificación**

El ensayo clínico de Turtle CJ et al. (29) se diseñó para evaluar la seguridad de tres niveles de dosis (DLs células/kg) (DL<sub>1</sub> = 2×10<sup>5</sup>/kg, DL<sub>2</sub> = 2×10<sup>6</sup>/kg, DL<sub>3</sub> = 2×10<sup>7</sup>/kg) de células CAR-T administradas después de la quimioterapia. Los primeros dos pacientes tratados con DL<sub>3</sub> desarrollaron toxicidades graves, y uno de ellos falleció, por lo que se consideró demasiado tóxico, y no se trataron más pacientes con esta dosis. Además, la administración de una dosis baja única de 2×10<sup>5</sup> células CAR-T/kg de una proporción definida de células T CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> fue eficaz para inducir una remisión completa en todos los pacientes con alta carga tumoral en la médula ósea.

A partir de los datos de los ensayos clínicos ELIANA y ENSIGN, se estudió la dosis y eficacia de tisagenlecleucel, y se observó eficacia en todo el rango de dosis estudiado (<50Kg: 0,2-5 x 10<sup>6</sup> células CAR-T/kg; >50Kg: 0,1-2,5 x 10<sup>8</sup> células CAR-T/Kg). Para los pacientes que pesaban >50 kg, se detectó una menor probabilidad de respuesta con dosis <2,0 x 10<sup>6</sup> células CAR-T/kg, y la probabilidad de respuesta se estabilizó con dosis más altas. (31)

No se observó una asociación significativa entre la dosis y la eficacia. En cuanto a la relación expansión celular *in vivo*/eficacia, sí que se apreció una correlación entre el área bajo la curva (AUC) y la C<sub>máx</sub>, la supervivencia libre de enfermedad (SLE)<sup>9</sup> y la tasa global de respuestas (TGR) en el día +28. Igualmente, la AUC y la C<sub>máx</sub> se asociaron a la aparición de SLC y neurotoxicidad (32).

Para minimizar el riesgo de reacciones infusionales agudas se recomienda la administración de paracetamol y difenhidramina (u otro antihistamínico anti-H1) entre 30 y 60 minutos antes de la infusión de tisagenlecleucel. Por razones de

---

<sup>9</sup> Tiempo que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad después del tratamiento.

seguridad se debe retrasar la administración de tisagenlecleucel en pacientes con efectos adversos graves no resueltos a la quimioterapia previa, infecciones activas no resueltas, enfermedad activa de injerto contra huésped o con empeoramiento clínico significativo de la leucemia o linfoma después de la quimioterapia linfodepletiva (33).

- **Quimioterapia**

La quimioterapia después de la extracción de células T, generalmente se requiere para controlar la enfermedad hasta que se complete la elaboración de las células CAR-T, siempre y cuando el recuento leucocitario sea superior a  $1 \times 10^9$  células/L. La elección de la quimioterapia depende del historial de tratamiento previo del paciente, el cual debe programarse y coordinarse estrechamente con la institución de fabricación/tratamiento de CAR-T para evitar demoras en la infusión de la terapia con CAR-T (26).

Los estudios preclínicos han demostrado que la quimioterapia inmediatamente antes de la infusión de CAR-T reduce la carga tumoral, al tiempo que aumenta la expansión y persistencia de CAR-T. Además, si existe la posibilidad de una respuesta inmune anti-CAR-T, esta también se reduce. En la actualidad, se recomienda que los pacientes reciban quimioterapia linfodepletiva de **fludarabina (Flu)/ciclofosfamida (Cy)** antes de la infusión de tisagenlecleucel (26).

En el ensayo clínico de Turtle CJ et al. (29), 10 de 12 pacientes (83%) que recibieron quimioterapia con Cy seguido de infusión de células CAR-T, lograron la remisión completa en la médula ósea. Además, para determinar si el desarrollo de una respuesta inmune a las células CAR-T podría prevenirse o retrasarse intensificando el régimen de quimioterapia, se administró Cy/Flu a 17 pacientes posteriores antes de la infusión de células CAR-T y se comparó la expansión y persistencia de las células CAR-T con aquellos de pacientes anteriores que recibieron Cy sin Flu. Aunque el seguimiento de la cohorte de pacientes que recibieron quimioterapia con Cy/Flu es corto, la SLE de este grupo fue superior a los que no recibieron Flu.

Se observó una mayor proliferación y persistencia de células CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> CAR-T notablemente más altas en pacientes que recibieron Flu en comparación con aquellos que no la recibieron. Los mecanismos por los cuales la Flu aumentó la acumulación y persistencia de las células CAR-T podrían incluir un **aumento de los niveles de citoquinas homeostáticas** que apoyan la proliferación y supervivencia de las células T, retrasando o previniendo las respuestas inmunes anti-CAR y posiblemente modificando el **microambiente del tumor** para mejorar accesibilidad y estimulación de las células CAR-T.

Por lo tanto, se determinó que la persistencia de las células CAR-T, la duración de la remisión y la SLE mejoraron mediante la adición de Flu al régimen de quimioterapia.

- **Leucemia de linaje mixto (MLL):**

En el ensayo clínico dirigido por Gardner R, et al, descubrieron que la terapia con células CAR-T CD19 es altamente efectiva para pacientes con **MLL** con LLA-B, ya que 7 de 7 pacientes lograron la remisión completa (RC). Sin embargo, 2 pacientes recayeron, en los cuales se observó la **transición de un fenotipo linfoide a mieloide** después de la quimioterapia intensiva, el trasplante de médula ósea, y aproximadamente un mes después de la infusión de células CAR-T (34).

En ambos casos, parece que la terapia CAR-T proporcionó una ventaja selectiva a un **clon mieloide**, ya que los ciclos previos de quimioterapia intensiva no produjeron leucemia mieloide aguda (AML) en estos pacientes. Además, cabe destacar que ambos pacientes tuvieron un grave **síndrome de liberación de citoquinas (SLC)** post-CART. Se observó que la suplementación *in vitro* con IL-6 es un factor clave para impulsar la diferenciación mieloide, lo que sugiere que los niveles altos de citoquinas en suero durante el SLC podrían haber contribuido a la diferenciación mieloide (35). Estos datos sugieren que se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con **MLL-LLA-B**, ya que puede no proporcionar una terapia definitiva (34).

- **Recaídas**

Para los pacientes con una primera recaída o que tienen EMR persistente, el tratamiento con **blinatumomab** o **inotuzumab ozogamicina** es recomendable para ayudar a los pacientes a lograr la remisión de la EMR, ya que una quimioterapia intensiva adicional aumenta la probabilidad de daño orgánico o infección que podría condicionar el alo-THC (36).

Mecanismos de recaída:

La recaída de leucemia después de la terapia con CD19 CAR-T puede clasificarse en 3 categorías distintas (37):

- **Recaída CD19<sup>-</sup> debido a la pérdida de antígeno CD19:** Ocurre cuando el antígeno CD19 se pierde debido a la presión inmunológica ejercida por el CD19 CAR-T, lo que resulta en una isoforma de CD19 alternativa que el CAR-T no reconoce (38).
- **Recaída CD19<sup>-</sup> con la adquisición de un fenotipo de AML en LLA-B reordenada de KMT2A:** Se recomienda THC temprano para pacientes con reordenamientos KMT2A, para disminuir potencialmente el desarrollo de una leucemia mieloide (34).
- **Recaída CD19<sup>+</sup>:** Parecen ocurrir exclusivamente en pacientes que no tienen persistencia de CAR-T y, por lo tanto, tienen actividad antitumoral limitada debido a una pérdida prematura de CAR-T (29, 34).

Por último, se observó que los pacientes con recaída tardía (>36 meses desde el diagnóstico) tenían mejores resultados en comparación con los pacientes con recaída temprana (<36 meses desde el diagnóstico). Además, los pacientes con una recaída extramedular aislada tenían mejores resultados en comparación con los pacientes con recaída en la médula ósea aislada o combinada con extramedular (39).

- **TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS (THC)**

Para un paciente que nunca se ha sometido a un THC alogénico y logra una remisión completa (RC) después de la terapia anti-CD19 CAR-T, una pregunta crítica es si se debe consolidar la RC con un alo-THC.

La terapia CAR-T, aunque es efectiva y duradera en subgrupos de pacientes, no previene el escape antigénico negativo. En pacientes que han recaído después de un alo-THC, la utilidad de un segundo alo-THC no está clara. En este punto, con estudios aún en curso para determinar quién podría beneficiarse de la consolidación después de la terapia CAR-T con un alo-THC, se sugiere evaluar los factores individuales del paciente (calidad del donante disponible, comorbilidades), factores relacionados con la enfermedad (estado EMR y aplasia de células B) y factores relacionados con CAR-T (persistencia potencial de CAR-T) cuando se considera un alo-THC después de la terapia anti-CD19 CAR-T para un paciente que no ha recibido nunca un alo-THC (26).

Por otro lado, en la siguiente revisión de múltiples ensayos clínicos, solo 52 pacientes (25%) finalmente se sometieron al THC después de la infusión de CAR-T, de los cuales:

- 40 pacientes (77%) están vivos sin enfermedad.
- 8 pacientes (15%) recayeron después del THC.
- 4 pacientes (8%) están vivos con un estado de enfermedad desconocido.

Las razones para no seguir la terapia con THC post-CART incluyeron una respuesta inadecuada a la terapia CAR-T (n = 29), la inelegibilidad médica (n = 5), por preferencia del paciente (n = 3), pero se desconocía en la mayoría de los pacientes (n = 105). Aunque se produjo un mayor número de recaídas en pacientes que no recibieron el THC después de la terapia CAR-T, es alentador que algunos pacientes mantuvieran una remisión completa prolongada sin ningún tratamiento adicional. Por lo tanto, se sugiere que el THC post-CART continúa teniendo un papel importante en la disminución de la recaída en algunos pacientes pediátricos (37).

Por último, los estudios iniciales de la terapia de células CAR-T anti-CD19 de segunda generación se centraron en pacientes que no alcanzaron la remisión después de la terapia inicial, tuvieron múltiples recaídas o tuvieron una enfermedad recidivante después del THC. Se espera que la supervivencia a largo plazo en una población de este tipo sea del 10%, por lo que el logro de una supervivencia de 1 a 2 años en más de la mitad de esta población es sorprendente y plantea la cuestión de si esta terapia debería reemplazar el THC o ser un puente para facilitar un THC más eficaz (40).

- **POST-CART**

En cuanto a la distribución, se ha detectado tisagenlecleucel en la sangre y médula ósea de los pacientes infundidos más allá de 2 años (LLA) después de la infusión. También se han detectado estos linfocitos T modificados en el líquido cefalorraquídeo hasta un año después de la infusión.

Para un paciente que no recibe terapia adicional después de CAR-T anti-CD19, un enfoque de monitoreo razonable es el conteo sanguíneo completo con biopsia diferencial y de médula ósea con evaluación de EMR cada 3 meses durante 6 - 12 meses después del tratamiento. Además, obtener recuentos de células B de sangre periférica mensualmente durante los primeros 6 meses después del tratamiento puede permitir la detección de la pérdida temprana de la aplasia de células B, que se ha asociado con un mayor riesgo de recaída (26).

El recuento de células B en la sangre periférica es un marcador farmacodinámico para comprobar la persistencia funcional de las células T CAR, ya que la aplasia de las células B es un efecto objetivo de tisagenlecleucel. En este análisis, se determinó la relación entre el tiempo de recuperación de células B y la persistencia de tisagenlecleucel, y muestra que los pacientes con recuperación de células B antes de 3 meses o entre 3 y 6 meses, tuvieron una pérdida más rápida de transgén que los pacientes que habían sufrido aplasia de células B más allá de los 6 meses. Además, un análisis de Kaplan-Meier para el tiempo de recuperación de las células B

muestra que la mediana del tiempo de recuperación es de alrededor de 11,4 meses (31).

- **TOXICIDAD**

Según la revisión de Pulsipher M., las toxicidades asociadas con las terapias con células CAR-T anti-CD19 son sustanciales, ya que el 80% - 90% de los pacientes experimentan algún grado de **síndrome de liberación de citoquinas (SLC)** y un 20% - 40% experimentan un SLC grave. Además, hasta el 40% de los pacientes experimentan **síntomas neurológicos** (41, 42), incluidos casos raros de edema cerebral mortal (40, 43).

En el análisis de Mueller et al, los efectos adversos más comunes en ELIANA y ENSIGN fueron el SLC (82,4% de los pacientes), los eventos neurológicos (40,7%) y **citopenias** (35,2%). (31)

- **Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)**

Las manifestaciones clave del SLC incluyen fiebre (92%), hipotensión (67%), hipoxia (20%) y taquicardia (30%). El SLC comienza con fiebre, y la aparición de SLC grave se indica con mayor frecuencia por una hipotensión inestable. En el estudio de Kansagra AJ et al. (26), el SLC se produjo después del tratamiento con tisagenlecleucel en 54 (79%) de 68 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA-B recidivante/refractaria.

Debido a que el SLC se produce como resultado directo de los niveles elevados de las citoquinas proinflamatorias, sus niveles circulantes podrían servir como **biomarcadores** para el diagnóstico de este síndrome y para medir su gravedad (44). El SLC se asocia con niveles circulantes elevados de varias citoquinas y otros marcadores (45):

- **Proteína C-reactiva (PCR):** Es importante enfatizar que los niveles de PCR también están elevados durante una infección y no pueden utilizarse para distinguir la inflamación asociada a la infección de la inflamación no infecciosa (46).

- **IL-6:** Los investigadores teorizaron que centrarse en la IL-6 podría reducir la severidad del SLC sin comprometer la eficacia clínica de la terapia CAR-T.
- **Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ):** Es una citoquina efectora liberada por las células T citotóxicas activadas después del compromiso celular, por lo que se espera que el IFN- $\gamma$  se eleve y probablemente sea necesario para la eficacia.
- **Síndrome de lisis tumoral (SLT):** Es un conjunto de alteraciones metabólicas producidas por la súbita liberación del contenido intracelular después de la lisis de las células malignas, que pueden provocar insuficiencia renal, arritmias cardíacas, convulsiones e incluso muerte por fallo multiorgánico. Para minimizar el SLT, los pacientes con niveles elevados de ácido úrico o con una carga tumoral elevada deben recibir alopurinol, o un tratamiento profiláctico alternativo, antes de la perfusión de CART-19 (23).
- **Aplasia de células B:** La inducción de la aplasia de células B es esperada e indicativa de células CAR-T funcionales (47).

El anticuerpo monoclonal anti-IL-6R **tocilizumab** (anticuerpo frente al receptor de la IL-6) y los **corticoides** han demostrado ser eficaces para el tratamiento del SLC, sin afectar a la expansión o persistencia *in vivo* de las células CAR-T (31). Sin embargo, tocilizumab tiene limitaciones para pacientes con SLC que tienen una infección después de la infusión de células CAR-T porque podría agravarla, incluso causar sepsis y finalmente causar la muerte.

Por lo tanto, explorar un nuevo método terapéutico es crucial para los pacientes con SLC e infección. En este estudio, se demuestra que la **hemofiltración** es una terapia efectiva en el tratamiento del SLC grave e infección después de la infusión de células CAR-T CD19 en un paciente con LLA-B recidivante.

En el tratamiento de las toxicidades asociadas a CAR-T, la hemofiltración desempeñó un papel vital en el control del SLC y en el control de la progresión de la insuficiencia de múltiples órganos, abordando con éxito las toxicidades

asociadas a CAR-T. Anteriormente se informó que la hemofiltración mejoró notablemente las funciones cardiovasculares y respiratorias de los niños con sepsis grave, probablemente al eliminar los factores que median la inflamación (Figura 1) (48, 49).

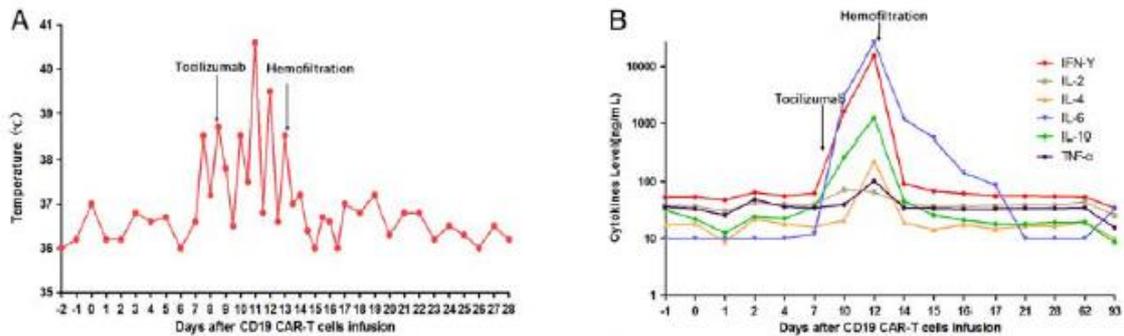


Figura 1. A: Cambios en la temperatura y la relación entre temperatura y tocilizumab y hemofiltración. B: Cambios en los diversos niveles de citoquinas antes y después de la infusión de células CD19 CAR-T.

#### - Neurotoxicidad

Las toxicidades neurológicas más comunes observadas incluyen dolor de cabeza (37%), encefalopatía (34%) y delirio (21%) (30). Sin embargo, la patogenia de la neurotoxicidad que se desarrolla después de la terapia con células CAR-T CD19 está mal definida. Se observó que los niveles de IL-6, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  en el primer día después de la infusión de células CAR-T fueron significativamente mayores en pacientes que posteriormente desarrollaron neurotoxicidad grave (grado  $\geq 3$ ) en comparación con aquellos que no lo hicieron, y también mayor en pacientes que requirieron cuidados en la UCI. En consecuencia, la evaluación de la concentración sérica de IL-6 después de la infusión de células CAR-T podría usarse para identificar pacientes con alto riesgo de neurotoxicidad severa para evaluar los enfoques de intervención temprana (29).

En el análisis de Kansagra AJ et al. (26), se observó que se produjeron toxicidades neurológicas en 49 de 68 pacientes (72%) con LLA-B refractaria, pero cuando se maneja la neurotoxicidad, es importante excluir etiologías alternativas, especialmente causas infecciosas, derrames cerebrales o hemorragias. El alcance del estudio de la neurotoxicidad (resonancia magnética, electroencefalograma, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR))

puede adaptarse dependiendo de la gravedad y la naturaleza de los síntomas. Las pruebas diagnósticas son útiles para detectar el edema cerebral, que se ha informado con otros productos anti CD19 CAR-T utilizados para el tratamiento de LLA-B, pero no se ha informado con tisagenlecleucel (30, 50-53).

- Efectos tardíos

Hasta la fecha, las principales preocupaciones con respecto a las posibles secuelas a largo plazo de CAR-T incluyen citopenias persistentes, aplasia prolongada de células B con hipogammaglobulinemia adquirida, riesgos de infecciones, neoplasias secundarias y una nueva incidencia o exacerbación de trastornos neurológicos o autoinmunes (54, 55). Por ello, es importante tener en cuenta los siguientes puntos:

- **Infecciones:** Existe un alto riesgo de infección debido a los tratamientos citotóxicos previos, el desarrollo de SLC, el riesgo de aplasia prolongada (citopenias) y de células B con hipogammaglobulinemia asociada. Aproximadamente el 20%-40% de los pacientes desarrollan infecciones en el primer mes después de la terapia CAR-T a pesar de la profilaxis antimicrobiana. Sin embargo, los datos limitados sugieren una baja incidencia de infecciones tardías, la mayoría de las cuales son leves (56-58).
- **Vacunas:** En este momento no hay protocolos para guiar la vacunación en este tipo de pacientes. Los estudios de pacientes con depleción de células B después de rituximab han demostrado la capacidad potencial de generar respuestas a las vacunas, particularmente después de 6 meses de la terapia y cuando se usan vacunas conjugadas, incluso en ausencia de células B de sangre periférica medibles (59). Sin embargo, la aplasia de células B en pacientes con CAR-T puede ser absoluta, y puede no haber IgA o IgM (especialmente en niños), lo que cuestiona la eficacia de las vacunas en estas poblaciones
- **Trastornos neurológicos:** La fisiopatología no está clara, pero se han sugerido que puede ser consecuencia de la difusión pasiva de citoquinas (IL-6 e IL-15) a través de la barrera hematoencefálica (BHE), con la

consecuente presencia de células CAR-T en el SNC (60). La pérdida de la integridad de la BHE también puede ser un factor contribuyente (42).

- **IMPLICACIONES FINANCIERAS**

Kymriah®<sup>10</sup> (Novartis) tiene un precio de 320.000€, sin incluir los costes asociados con el cribado previo a la infusión, la aféresis celular, la hospitalización después de la infusión CAR-T, el manejo de complicaciones relacionadas con CAR-T o la considerable cantidad de atención de apoyo requerida para tratar a estos pacientes. En comparación, un estudio publicado en 2013 estimó que el precio medio del THC alogénico es de 302.822\$ en pacientes menores de 20 años, considerablemente menor que cualquiera de los productos CD19 CAR-T. Sin embargo, este coste puede aumentar, ya que los pacientes pueden requerir múltiples infusiones o necesitar someterse a un THC sostenido (37).

En ambos casos, dados los costes de la terapia, se ha acordado que el Estado y las farmacéuticas compartan el riesgo del tratamiento, recibiendo el precio completo solo cuando se cumplan los objetivos de supervivencia.

Para tratar de crear alternativas más asequibles, una institución como el Hospital Clinic de Barcelona ha desarrollado su propia versión (CAR-T académico) de este tipo de tratamientos con un coste muy inferior, de unos 50.000€ (61).

---

<sup>10</sup> Nombres comerciales de dispersiones de células T CAR anti-CD 19.

## 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

---

Hasta hace poco tiempo, en los casos de LLA-B R/R, la única opción potencialmente curativa era el alo-THC, sin embargo, no ofrecía unos resultados muy positivos y tampoco era aplicable en todos los casos, por lo que surgía una necesidad médica no cubierta. En estos casos, la terapia CAR-T ofrece una nueva oportunidad terapéutica donde no había ninguna otra línea de tratamiento eficaz, ya que la única opción para estos pacientes era repetir ciclos de quimioterapia con otros fármacos con resultados muy pobres, o en última instancia, quimioterapia paliativa.

Los datos muestran una **alta tasa de remisión completa**, oscilando entre el 60 y 93% en pacientes con LLA-B R/R, incluidos aquellos con enfermedad extramedular o con recaída de leucemia después de un alo-THC, por lo que mejora considerablemente los resultados de la quimioterapia o del alo-THC en la LLA-B R/R.

En cuanto a la **dosificación**, después de múltiples ensayos clínicos, se ha evidenciado que no existe una asociación significativa entre la dosis y la eficacia. Por ello, la dosis recomendada actualmente es:

- Pacientes  $\leq 50$  kg:  $0,2-5 \times 10^6$  células CAR+/kg.
- Pacientes  $>50$  kg:  $0,1-2,5 \times 10^8$  células CAR+, independientemente del peso.

Por otro lado, se ha establecido que la **quimioterapia linfodepletiva** se debe utilizar siempre que sea posible previamente a la infusión de la terapia CAR-T, ya que los datos muestran que la persistencia de las células CAR-T, la duración de la remisión y la SLE mejoran mediante la adición de Flu y Cy al régimen de quimioterapia (la dosis dependerá de las características individuales del paciente).

A pesar de la eficacia de la terapia CAR-T, también son frecuentes las **reacciones adversas**, entre otras, el SLC, la neurotoxicidad y las citopenias.

Sin embargo, aunque el SLC sea muy frecuente tras la terapia con células CAR-T, es posible utilizar **biomarcadores** para valorar su gravedad, y administrar un tratamiento en consecuencia, como corticosteroides o tocilizumab, que han demostrado ser eficaces para el tratamiento del SLC sin afectar a la terapia CAR-T. Además, en pacientes que sufren una infección concomitante y no sea posible la utilización de tocilizumab, podría valorarse la hemofiltración como tratamiento del SLC, ya que ha demostrado ser eficaz en estos casos, aunque son necesarios más estudios sobre su utilización.

Por otro lado, aunque la **neurotoxicidad** es menos frecuente que el SLC, se han descrito casos de edema cerebral mortal, por lo que es importante el diagnóstico precoz para poder estudiar su etiología y poder administrar un tratamiento efectivo. Para ello, la evaluación de la concentración sérica de IL-6 después de la infusión de células CAR-T podría usarse para identificar pacientes con alto riesgo de neurotoxicidad grave para evaluar los enfoques de intervención temprana.

Además de la toxicidad inmediata, también puede haber efectos tardíos que se deben tener en cuenta, por lo que se requiere un **seguimiento continuo** a corto y largo plazo de los pacientes para poder detectar posibles eventos adversos. Sin embargo, los datos sobre los efectos tardíos de la terapia CAR-T todavía son limitados, ya que se trata de una terapia novedosa.

Es por ello que la terapia CAR-T se debe administrar en centros acreditados y bajo supervisión de profesionales con experiencia en tratamientos de neoplasias malignas hematológicas y formación específica para el uso de esta terapia. Además, se debe contar con el equipo multidisciplinar idóneo para manejar las posibles reacciones adversas, que deberá de disponer de tocilizumab para el manejo de los efectos indeseados del tratamiento.

En cuanto a futuras direcciones y posibles mejoras de la terapia CAR-T:

- Avance en la **línea de tratamiento**: A medida que la terapia CAR-T se vuelva más efectiva y segura, es razonable pensar que se posicionará en las primeras líneas de tratamiento, para evitar las complicaciones de

la quimioterapia a corto y largo plazo. Sin embargo, con el perfil de toxicidad actual, la estrategia más razonable de avanzar consiste en enfocarse en pacientes de alto riesgo que de otro modo se someterían a un THC, e intentar curar a una porción de pacientes con células CAR-T únicamente, reservando el THC como estrategia de rescate.

- **Desactivación de las células CAR-T:** Varios centros han diseñado interruptores de muerte de varios tipos en sus construcciones, que actúan como medidas de seguridad para toxicidades excesivas. Además, tales interruptores pueden ser útiles para apagar las células CAR-T que han cumplido su propósito.
- Las terapias actuales de CD19 CAR-T no son aplicables para todos los pacientes con LLA R/R, especialmente para los **pacientes post-THC** que requieren inmunosupresión continua para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)<sup>11</sup>. Estos pacientes actualmente no son seleccionables para la terapia CAR-T debido a la preocupación por la exacerbación de EICH y la actividad CAR-T limitada en presencia de agentes inmunosupresores. Por lo tanto, para esta población de pacientes, la fabricación de un CAR-T resistente a los agentes inmunosupresores podría suponer una mejora.
- Las limitaciones actuales de la terapia CAR-T incluyen desafíos de **fabricación** y las **toxicidades** de SLC y neurotoxicidad que deberán abordarse más a fondo sin afectar negativamente la eficacia de CAR-T.
- **Escape de antígeno CD19:** Cuando los pacientes recaen con enfermedad CD19<sup>-</sup>, las opciones de terapia alternativas se vuelven extremadamente limitadas.
- Otra área de interés es la mejora de la eficacia de CAR-T mediante la combinación de **agentes inmunomoduladores** que mejoran la actividad y persistencia de CAR-T. Los resultados preliminares han sido alentadores, con una mayor detección de CAR-T circulante cuando se

---

<sup>11</sup> Afección que se presenta cuando el injerto (células madre o la médula ósea que provienen de un donante) ataca los tejidos sanos del huésped (paciente) porque los considera extraños.

administró **pembrolizumab** en combinación con CAR-T CD19 reinfundido después de una mala respuesta inicial o poca persistencia (62).

- Hoy en día se están desarrollando otros receptores quiméricos dirigidos frente a otras moléculas, lo que abre las posibilidades terapéuticas a otros tipos de tumores, como tumores sólidos.

En conclusión, las células CAR-T son una forma potente de terapia celular que ofrece una mejor oportunidad de alcanzar la remisión en la LLA-B R/R, y aunque el perfil de toxicidad es alto, este procedimiento es más seguro que el alo-THC, y tiene poco o ningún riesgo de EICH. Los esfuerzos dirigidos para mejorar la terapia y disminuir sus riesgos continuarán mejorando los resultados.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cáncer en español [sede Web]. Bethesda, Estados Unidos: NIH; [21 mar 2020; 24 mar 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/sistema-linfatico>.
2. MSD. Manual Merck versión para profesionales [sede Web]. Kenilworth, Estados Unidos: MSD; [1 sep 2017; 24 mar 2020]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-cardiovasculares/trastornos-linf%C3%A1ticos/generalidades-sobre-el-sistema-linf%C3%A1tico?query=sistema%20linf%C3%A1tico>.
3. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Centro Nacional de Información del Cáncer [sede Web]. Nueva York, Estados Unidos: NCIC; [17 oct 2018; 25 mar 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/que-es-leucemia-linfocitica-aguda.html>.
4. CuídatePlus. Portal especializado en enfermedades y salud [sede Web]. Madrid, España: Unidad Editorial Revistas, S.L.U.; 10 sep 2019; 25 mar 2020]. Disponible en: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/cancer/linfoma.html>.
5. National Institutes of Health (NIH). SEER Training Modules [sede Web]. Bethesda, Estados Unidos: NIH; [21 may 2019; 26 mar 2020]. Disponible en:

<https://training.seer.cancer.gov/lymphoma/abstract-code-stage/morphology/real.html>.

6. REDACCIÓN CONSALUD. Diario Online líder en el sector salud. Madrid, España: Mediforum S.L.U.; [8 dic 2019; 27 mar 2020]. Disponible en: [https://www.consalud.es/pacientes/en-punto-encuentran-terapias-car-t-ano-aprobacion\\_71613\\_102.html](https://www.consalud.es/pacientes/en-punto-encuentran-terapias-car-t-ano-aprobacion_71613_102.html).

7. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Centro Nacional de Información del Cáncer [sede Web]. Nueva York, Estados Unidos: NCIC; [1 ago 2018; 25 mar 2020] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>.

8. Mayo Clinic. Fundación Mayo para la Investigación y la Educación Médica [sede Web]. Rochester, Estados Unidos; [10 ago 2018 - 25 mar 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/acute-lymphocytic-leukemia/symptoms-causes/syc-20369077>.

9. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cáncer en español [sede Web]. Bethesda, Estados Unidos: NIH; [20 feb 2020; 25 mar 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-all-adulto-pdq>.

10. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.

11. Hunger SP MC. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541-52.

12. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017;7(6):e577.

13. Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) [sede Web]. Madrid, España; [20 feb 2017; 28 mar 2020]. Disponible en: <http://www.aeal.es/leucemia-linfoblastica-aguda-espana/>.

14. Peters C SM, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. J Clin Oncol. 2015;33(11):1265-74.

15. Mayo Clinic. Fundación Mayo para la Investigación y la Educación Médica [sede Web]. Rochester, Estados Unidos; [10 ago 2018 - 24 mar 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/acute-lymphocytic-leukemia/diagnosis-treatment/drc-20369083>.
16. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Centro Nacional de Información del Cáncer [sede Web]. Nueva York, Estados Unidos: NCIC; [17 oct 2018; 26 mar 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/nuevas-investigaciones.html>.
17. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Centro Nacional de Información del Cáncer [sede Web]. Nueva York, Estados Unidos: NCIC; [17 oct 2018; 26 mar 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/tratamiento/terapia-dirigida.html>.
18. Fundación Josep Carreras [sede Web]. Barcelona, España; [2 may 2019; 27 mar 2020]. Disponible en: <https://www.fcarreras.org/es/inmunoterapiaCART>.
19. Jaime Recarte. Redacción Médica [sede Web]. Madrid, España: Sanitaria 2000; [12 nov 2019; 18 may 2020]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/hematologia-y-hemoterapia/el-ok-a-la-primera-cart-publica-previsto-para-los-primeros-meses-de-2020-2063>.
20. Frey N, Porter D. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):e123-e7.
21. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: medicamentos CAR [monografía en Internet]. Madrid, España; 2018 [28 mar 2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan\\_Abordaje\\_Terapias\\_Avanzadas\\_SNS\\_15112018.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf).
22. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Protocolo farmacoclínico del uso de tisagenlecleucel en la leucemia linfoblástica aguda de células B en el Sistema Nacional de Salud [monografía en Internet]. Madrid, España; 2019 [29 mar 2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan\\_Abordaje\\_Terapias\\_Avanzadas\\_SNS\\_15112018.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf).
23. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Protocolo clínico para el manejo de los efectos adversos graves en pacientes tratados con medicamentos que contienen células T CAR (Chimeric Antigen Receptor) anti-CD 19 (CART-19)

[monografía en Internet]. Madrid, España; 2019 [29 mar 2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508\\_Protocolo\\_manejo\\_efectos\\_adversos\\_CAR\\_T.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508_Protocolo_manejo_efectos_adversos_CAR_T.pdf).

24. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Criterios y estándares para designación de centros CAR-T [monografía en Internet]. Madrid, España; 2019 [29 mar 2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190304\\_Criterios\\_Estandares\\_Desig\\_Centros\\_CAR\\_T.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190304_Criterios_Estandares_Desig_Centros_CAR_T.pdf)

25. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Terapias avanzadas [sede Web]. Madrid, España; 2019 [25 abr 2019 - 29 mar 2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias\\_Avanzadas.htm](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm).

26. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, Laetsch TW, Carpenter PA, Savani BN, et al. Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):e76-e85.

27. Maus MV, Nikiforow S. The Why, what, and How of the New FACT standards for immune effector cells. *J Immunother Cancer*. 2017;5:36.

28. Lorentzen CL, Straten PT. CD19-Chimeric Antigen Receptor T Cells for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia and Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Scand J Immunol*. 2015;82(4):307-19.

29. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2123-38.

30. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48.

31. Mueller KT, Waldron E, Grupp SA, Levine JE, Laetsch TW, Pulsipher MA, et al. Clinical Pharmacology of Tisagenlecleucel in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018;24(24):6175-84.

32. Novartis Europharm Limited. Kymriah, INN-tisagenlecleucel. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2018. EMA/CHMP/443047/2018.

33. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) [monografía en Internet]. Madrid, España; 2019 [28 mar 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>.
34. Gardner R WD, Cherian S, Fang M, Hanafi LA, Finney O, et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood*. 2016;127(20):2406-10.
35. Cohen A PD, Grunberger T, Freedman MH. Interleukin 6 induces myeloid differentiation of a human biphenotypic leukemic cell line. *Leuk Res*. 1992;16(8):751-60.
36. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):648-54.
37. Taraseviciute A BL, Phelan R, Bhatt NS, Bechtell K, Burke MJ. What is the Role of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in the Age of Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CART) Therapy? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 41(5):337-44.
38. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, Bagashev A, Oldridge D, Wu G, et al. Convergence of Acquired Mutations and Alternative Splicing of CD19 Enables Resistance to CART-19 Immunotherapy. *Cancer Discov*. 2015;5(12):1282-95.
39. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008;22(12):2142-50.
40. Pulsipher M. Are CAR T cells better than antibody or HCT therapy in B-ALL? *Hematology*. 2018;1:16-24.
41. Taraseviciute A, Tkachev V, Ponce R, Turtle CJ, Snyder JM, Liggitt HD, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cell-Mediated Neurotoxicity in Nonhuman Primates. *Cancer Discov*. 2018;8(6):750-63.
42. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov*. 2017;7(12):1404-19.

43. J A. Amid FDA Approval Filings, Another CAR-T Therapy Patient Death. *JAMA*. 2017;317(22):2271.
44. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-95.
45. Zhang Y, Zhang W, Dai H, Wang Y, Shi F, Wang C, et al. An analytical biomarker for treatment of patients with recurrent B-ALL after remission induced by infusion of anti-CD19 chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells. *Sci China Life Sci*. 2016;59(4):379-85.
46. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):117-20.
47. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1509-18.
48. Liu Y CX, Wang D, Li H, Huang J, Zhang Z, et al. Hemofiltration Successfully Eliminates Severe Cytokine Release Syndrome Following CD19. *J Immunother*. 2018;41(9):406-10.
49. Guo XH SY, Han SZ, Miao J, Cui M, Wang JB. Continuous blood purification in children with severe sepsis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(2):389-94.
50. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*. 2015;385(9967):517-28.
51. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017;129(25):3322-31.
52. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507-17.
53. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44.

54. Zheng PP, Kros JM, Li J. Approved CAR T cell therapies: ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. *Drug Discov Today*. 2018;23(6):1175-82.
55. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016;3:16011.
56. Park JH, Romero FA, Taur Y, Sadelain M, Brentjens RJ, Hohl TM, et al. Cytokine Release Syndrome Grade as a Predictive Marker for Infections in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Clin Infect Dis*. 2018;67(4):533-40.
57. Hill JA LD, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, Riddell SR, Maloney DG, Boeckh M, Turtle CJ. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor–modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):121-30.
58. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Yang JC, Sherry RM, Feldman SA, et al. Long-Duration Complete Remissions of Diffuse Large B Cell Lymphoma after Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Mol Ther*. 2017;25(10):2245-53.
59. Bingham CO, 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64-74.
60. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47-62.
61. Daniel Mediavilla. EL PAÍS [sede Web]. Madrid, España: Grupo PRISA; [11 dic 2019 - 17 may 2020]. Disponible en: [https://elpais.com/elpais/2019/12/10/ciencia/1575970247\\_959072.html](https://elpais.com/elpais/2019/12/10/ciencia/1575970247_959072.html).
62. Maude SL, Hucks GE, Seif AE, Talekar MK, Teachey DT, Baniewicz D, et al. The effect of pembrolizumab in combination with CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):103-.