
**CAR-T TERAPIA AURRERATUEN ERABILERA OHIKO
TERAPIEKIKO ERRESISTENTE ETA/EDO
BERRAGERTZEA PAIRATU DUEN PAZIENTE
ONKOHEMATOLÓGIKOAN**

Gradu bikoitza: Farmazia eta Giza Nutrizio eta dietetika

Farmaziako gradu amaierako lana

2023-2024 ikasturtea

Egilea: Edurne Gonzalez Fuente

Vitoria-Gasteizen, 2024ko ekainaren 6an.

AURKIBIDEA

1.	SARRERA.....	1
2.	HELBURUAK	2
3.	METODOLOGIA	2
4.	GARAPENA	3
4.1.	CAR-T TERAPIA.....	3
4.1.1.	EKINTZA MEKANISMOA.....	3
4.1.2.	CAR-T MOTAK	4
4.1.3.	CAR-T TERAPIAREN ERABILERA ESPAINIAN.....	4
4.2.	TERAPIAREN URRATSAK.....	5
4.2.1.	LINFOZITOEN AFERESIA.....	6
4.2.2.	CAR-T ZELULEN EKOIZPENA.....	6
4.2.3.	KIMIOTERAPIA LINFODEPLEKTIBOA.....	7
4.2.4.	TERAPIAREN INFUSIOA	7
4.3.	CAR-T ERABILERAREN BETEBEHARRAK	8
4.4.	CAR-T TERAPIAREN ERAGIN DESIRAGAITZAK.....	11
4.4.1.	ZITOKINEN ASKAPENAREN SINDROMEA	11
4.4.2.	NEUROTOXIZITATEA	11
4.4.3.	TUMOREAREN LISI SINDROMEA	13
4.4.4.	B ZELULEN APLASIA.....	13
4.5.	CAR-T TERAPIAREN ERAGINKORTASUNA	13
4.5.1.	YESCARTA®	13
4.5.2.	ARI-0001.....	14
4.5.3.	KYMRIAH®	14
4.5.4.	TECARTUS®	14
4.6.	ETORKIZUNERA BEGIRA.....	15
5.	ONDORIOAK.....	15
6.	BIBLIOGRAFIA.....	17

LABURPENA

Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) terapia, minbizi hematologikoen tratamendurako erabiltzen da, zehazki, lehen lerroko terapiari erresistenteak diren edo minbiziaren gaixoberritzeak izan dituzten pazienteak tratatzeko. Terapia hau CAR-T zelulen espezifitatean oinarritzen da. Hau da, T linfozitoak in vitro eraldatuko dira CD19 molekula adierazteko; horrela, minbiziaren eragileak diren B linfozito gaitzikorrak deuseztatuko dituzte.

Terapiaren urratsak honako hauek dira: pazientearen odoletik T linfozitoak lortu, hauek abiatuz CAR-T zelulak ekoiztu, immunoeskasia egoera lortzeko kimioterapia linfodeplektibo batekin pazientearen tratatu eta azkenik terapiaren infusioa. Urrats guztien konplexutasuna dela eta, batez ere ekoizpenaren zatiarena, terapia nahiko garestia da; industrialak garestienak izanda.

Espanian lau terapia komertzializatuta daude; ARI-0001 (akademikoa), Kymriah[®], Yescarta[®] eta Tecartus[®] (industrialak) eta bakoitza erabilera zehatzetarako finantzatuta dago. CAR-T terapia ez dago edozein paziente onkohematologikoren eskura, izan ere, tratamendua jasotzeko pazienteek Osasun Ministeritzak zehaztutako baldintza zorrotzak bete behar dituzte.

Bestalde, terapia honen eragin desiragaitzei erreparatuz, ez da terapien artean desberdintasunik antzematen. Ohikoenak, zitokinen askapenaren sindromea, neurotoxizitatea, tumorearen lisi sindromea eta B zelulen aplasia dira.

Azkenik, eraginkortasuna aztertzeko aurrera eraman diren entseguetan, CAR-T guztiek emaitza onak lortu dituzte eta beraz, alde onak eta txarrak ezagutuz, paziente onkohematologiko hauei bideratuta dauden CAR-T terapiak erabilgarriak direla ondorioztatu da.

1. SARRERA

Egun, immunoterapia minbiziaren aurkako tratamendu gisa, aukera terapeutiko berria da. Hori hala izanda, kasu gehienetan, terapia mota hau jada existitzen diren beste terapia (kimioterapia, kasu) guztien aurrean erantzunik izan ez duten pazienteetan soilik erabiltzen da. Beraz, ordezeko terapiarik ez duten paziente onkohematologikoentzako aukera ezin hobea bihurtu da (1).

Immunitate-sistema (IS), pertsonaren biziraupenerako kaltegarria izan daitekeen substantzia edo zelula arrotzen aurrean babesten duen organo, zelula espezializatu eta substantzien multzoa da. ISak substantzia kaltegarriren bat aurkitzen badu, arrotza bezala ezagutu eta erasotuko du. Erantzun immunitario hau banako osasuntsuetan patogenoak zein minbizi zelulak deuseztatzeko gai da, hala ere, azken hauek hainbat estrategia garatzen dituzte ISari ihes egiteko.

Minbizi zelulak zelula propioak kontrolik gabe ugaltzeagatik sortzen dira; hala, zelula propioekiko duten antzekotasunagatik, ISak zelula hauek arrotza bezala ezagutzeko zailtasunak ditu. Bestalde, gerta daiteke erantzun immunitarioa egotea baina behar bezain indartsua ez izatea edo zuzenean minbizi zelulek beren defentsa mekanismoak erabiliz ISaren eraso eragozteko. Hortaz, minbizien kontrako estrategia gisa, IS indartzea aukera terapeutiko bideragarria izan daiteke (2).

Immunoterapia ezagunenetariko bat CAR-T terapia da. Hau, pazientearen T linfozitoak in vitro genetikoki eraldatzean datza; ondoren, pazienteari barneratzeko tumorea espezifikoki erasotu dezaten. Hau lortzeko, T linfozitoei antigorputz baten antzeko molekula bat eransten zaie, antigeno tumorala edo molekula konkreturen bat, B linfozitoen CD19 esaterako, ezagutzeko gai izango dena (3).

CAR-T terapia, ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) mota bat da, terapia aurreratu mota bat, alegia. ATMPak definizioz, azido nukleikoetan, zeluletan edo ehunetan oinarritutako sendagai biologikoak dira. Era berean, sendagai hauek lau motatan sailka daitezke: terapia genikoa, ehun-ingeniariatzako produktuak, ehun-terapia somatikoa eta terapia aurreratuko sendagaien konbinazioak (osasu produktuekin konbinatuta agertzen badira). CAR-T terapia, terapia genikoaren barne dago (4).

Terapia genikoaren barne dauden sendagaien ekintza mekanismoa, zeluletan edo ehunetan geneen txertatzean, edizioan edo delezioan oinarritzen da, betiere, gaixotasun zehatz bat prebenitzeko, tratatzeko edo diagnostikatzeko asmoarekin. Itu-zeluletan informazio genetikoen transdukzioa gauzatzeko bektore biralak erabili ohi dira (4).

2. HELBURUAK

Lan honen helburu nagusia CAR-T terapiak duen eraginkortasuna aztertzea da. Horretarako, ezinbestekoa da terapiaren abantailak zein desabantailak ezagutzea, beraz, hainbat helburu espezifiko ere proposatu dira. Lehendabizi, efektu kaltegarri esanguratsuenak identifikatzea; bigarrenik, CAR-T terapiaren ekoizpena eta honek merkaturatze-prezioan duen eragina ezagutzea; eta azkenik, terapia jasotzeko irizpideak zehaztea eta paziente onkohematologikoak jarraitu beharreko prozesua ezagutzea.

Beraz, lan honetan zehar, Espainian erabiltzen diren CAR-T terapien arteko desberdintasunak azalduko dira, eta eraginkortasunari zein eragin desiragaitzei erreparatuta erabilgarritasunari buruzko ondorioak aterako dira.

3. METODOLOGIA

CAR-T terapiaren inguruko informazioa iturri egoki, fidagarri eta berrituenetatik lortu da. Orokorrean bilaketa guztiak Espainia mailan egin dira, tratamendu hau Espainian nola erabiltzen den aztertze aldera, informazio ahalik eta zehatzena lortzeko. Hala ere, lana osatzeko, zenbait datu maila nazionaletik at lortu behar izan dira.

Artikuluaren bilaketa egiteko PubMed eta Google Scholar datu baseak baliagarriak izan dira. Lehenengoan erabili diren hitz gakoak “CAR-T cell therapy”, “adverse effects”, “anti-CD19”, “Spain” izan dira. Bigarrenaren kasuan “CAR-T anti-CD19”, “oncohematología”, “coste real de las diferentes terapias” eta “ARI-0001” hitz gakoak erabiltzeaz gain “gaztelaniaz soilik” filtroa ere erabili da, esan bezala, Espainia mailako informazioarekin lan egiteko.

Bestalde, AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), CIMA (Centro de Información de Medicamentos), Osasun Ministeritzaren eta Clínic ospitaleko web orrialdeak, SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), BIFIMED (Buscador de la Información sobre la situación de Financiación de los Medicamentos), ClinicalTrials eta interneteko beste hainbat baliabide ere informazio iturri gisa erabili dira.

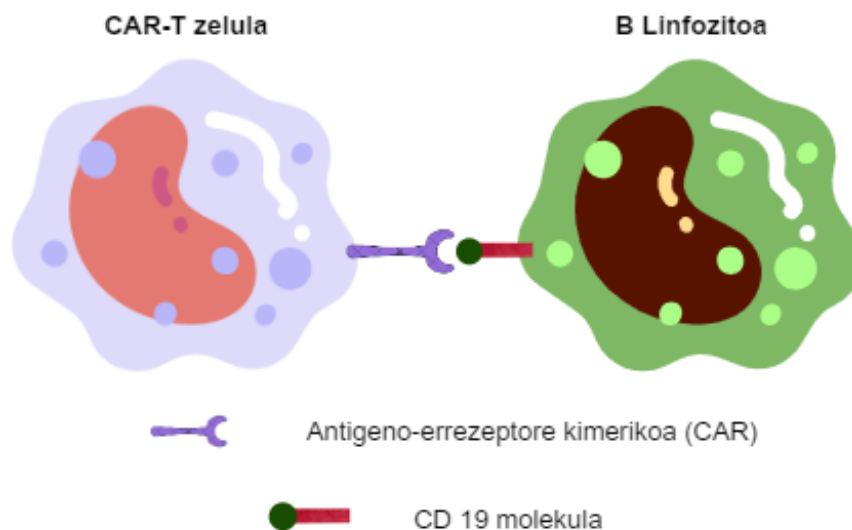
Informazioaren bilaketa 2024. urteko urtarriletik maiatzera bitartean gauzatu da.

4. GARAPENA

4.1. CAR-T TERAPIA

Azken urteetan CAR-T terapia minbizia tratatzeko immunoterapia nagusietako bat bihurtu da. CAR-T zelulak paziente beraren T linfuzitoak (autologoak) zein emaile batenak (alogenikoak) in vitro genetikoki eraldatzean datza, antigeno-erzeptore kimeriko bat adierazteko. Erzeptore honek, CAR-T zelulei, B linfuzito gaitzikorrek in espezifitatearekin lotzeko gaitasuna ematen die, ondoren hauek deuseztatzen. Eraldaketa genetikoa bektore biral baten bidez egiten da, erretrovirus edo lentivirus baten eratorria dena (5).

CD19 domeinua B linfuzitoen berezko markatzaile bat da eta linfuzito osasuntsuetan zein gaitzikorretan dago (6). Erzeptore kimerikoaren espezifitate beraz, molekula honekin lotzean oinarritzen da (**1. irudia**).



1. Irudia: CAR-T eta B linfuzito gaitzikorren arteko elkarrekintza.

4.1.1. EKINTZA MEKANISMOA

CAR-T zelula, B linfuzitoaren CD19 molekularekin batzean aktibatu egiten da. Bere ekintza mekanismoa bide zitotoxikoa abiaraztean oinarritzen da, bi mekanismo erabiliz. Alde batetik, granzima eta perforina granuluen jariatzearen bidez eta bestetik apoptosia eragingo duten seinaleztapen-bideak aktibatuz, hau da, Fas/Fas-lotugaia edo TNF/TNF-erzeptorearen bidea aktibatuz. CD8+ T linfuzitoek (zitotoxikoak), minbizi zelulen heriotza eragiteko bi mekanismoak erabili ditzakete; CD4+ T linfuzitoek (laguntzaileak) aldiz, granzima/perforina bidea lehenesten dute seinaleztapen-bideek bideratutako apoptosiaren aurrean. Zehazki, T linfuzito laguntzaileak aktibatzen direnean, T linfuzito zitotoxikoak bertara hurbiltzea eragingo dute, minbizi zelulak suntsitu ditzaten (7).

4.1.2. CAR-T MOTAK

CAR-T zelula hauek ekoizten dituen erakundearen arabera, bitan sailkatzen da, alde batetik akademikoak daude eta bestetik industrialak. Desberdintasuna hurrengoa da; CAR-T akademikoak ospitale publiko batean ekoizten dira eta industrialak industria farmazeutikoak ekoizten ditu (8).

Egun, Europako Batzordeagatik baimenduta dauden bi CAR-T industrialak tisagenlecleucel (tisa-cel) Kymriah[®] izen komertzialaz ezaguna dena, Novartis enpresarena da eta axicabtagene ciloleucel (axi-cel) Yescarta[®] izen komertzialaz ezaguna, Kite enpresarena dena (9).

Bigarren belaunaldiko CAR-T zelulak dira, zeinetan eraldaketa genetikoak transferituko duen bektorea hurrenez hurren lentibirusa eta eretrobirusa diren. Bektoreek, B linfozitoek duten CD19 domeinuaren aurkako antigorputza kodetuko duen genea transferituko diete T linfozitoei (5).

Bestalde, 2024/02/01-etik aurrera beste CAR-T komertzial bat finantzatuta dago; brexucabtagen autoleucel (brexu-cel) hain zuzen ere, Tecartus[®] izen komertzialaz ezaguna dena, Kite enpresarena. Kasu honetan, anti-CD19 antigeno-erzeptore kimerikoa adieraziko duen genea transferituko duen bektorea eretrobirusa da (10, 11).

Aldi berean, hematologoz eta immunologoz osaturiko zenbait ikerkuntza taldeek CAR-T akademikoak sortzeko erabakia hartu zuten eta zehazki, Bartzelonako Clínic ospitalea izan da gure estatuko lehen zentro publikoa terapia hau aurrera atera duena (9). Espainian zein Europan, CAR-T terapien ekoizle aitzindaria izateagatik nabarmentzen da. Lorpen garrantzitsuenetariko bat, ARI-0001 CAR-T akademikoa lortzea izan da, bere osotasunean Europan ekoiztu den lehenengoa eta agentzia arautzaile batek onartu duena (12).

Beste mugari garrantzitsu bat, ARI-0002h-ren (CAR-T akademikoa) erabilerarako entsegu klinikoaren onarpena izan da. Zehazki, Espainia mailan CAR-T akademikoa bat aztertzen duen lehenengo entsegu kliniko zentro anitza da; hau da, Espainiako ospitale desberdinetan aldi berean aurrera eramaten ari den entsegua (12).

4.1.3. CAR-T TERAPIAREN ERABILERA ESPAINIAN

ARI-0002h CAR-T akademikoa oraingoz, ikerketan jarraitzen du eta harekin tratamendua jasotzeko entsegu kliniko batean sartzea ezinbestekoa da; *“erabilera errukior”*-rerako erreserbatu dago. Izan ere, AEMPSek, fitxa teknikoan jasota ez dagoen indikazioen bat tratatzeko edo ikerketan dagoen medikamenturen bat erabiltzeko, betiere, paziente zehatz batentzako ezinbestekotzat jotzen baldin bada, medikamentuaren erabilera baimendu dezake

esandako “erabilera errukior” kontzeptupean. Beraz, hau kontuan izanda lan honetan ez da honen erabileran sakonduko. Hala eta guztiz ere, AEMPS, “IDIBAPS” entsegu klinikoaren emaitzak aztertzen ari da ekoizpen ez industrialeko terapia aurreratu gisa erabiltzeko (13, 14).

Bestalde, ARI-0001 terapia, ospitaleko salbuespen gisa eskatzen da; AEMPSek terapia aurreratuko ekoizpen ez industrialeko sendagai gisa onartu baitu (15). Terapia aurreratuko sendagaiei buruzko 1394/2007 (CE) Araudiak sendagai horietako batzuk baimen-prozedura zentralizatutik kanpo uztea aurreikusten du. Betiere, medikuaren preskripzioa izanda, paziente bakar batentzako neurritan egindako ospitale batean kalitate-arau espezifikoak jarraituz ekoizten badira. Beraz, kasu hauetan sendagai hauek erabilerarako baimena jasotzen dute, eta ez merkaturatzeko baimena (16).

Azkenik, azpimarratzea, Yescarta® eta Kymriah® terapiak merkaturatuak direla eta ARI-0001 bezala, indikazio finantzatuak dituztela. **1. taulan**, Espainian erabili daitezkeen CAR-T terapien buruzko informazio espezifikoak laburbilduta agertzen da.

1. Taula: Espainian erabili daitezkeen CAR-T terapien buruzko informazio espezifikoak.

CAR-T	Produktuaren izena	Komertziala edo Akademikoa	Egoera merkatuan
ARI-0001	Varnimcabtagene autoleucel	Akademikoa	Ospitaleko salbuespena
Tecartus®	Brexucabtagen autoleucel	Komertziala	Merkaturatua
Kymriah®	Tisagenlecleucel	Komertziala	Merkaturatua
Yescarta®	Axicabtagen ciloleucel	Komertziala	Merkaturatua

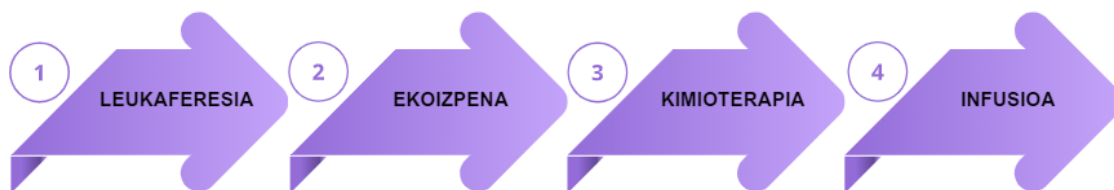
4.2. TERAPIAREN URRATSAK

“Diana” deritzon terapia aurreratuen aldizkarian, zehazki Bartzelonako Vall d’Hebron ospitaleko esperientzian oinarrituta, CAR-T terapia jasoko duten pazienteek jarraituko duten urratsak azaltzen dira. Hala ere, urrats hauek Espainiako edozein ospitalerako estrapolagarriak dira. Aldi berean, bi zati nagusitan banatu daitezke; terapia jasotzeko baimena lortzeko urratsak eta terapia beraren prozeduraren urratsak (17).

Baimenaren eskariarekin hasteko, lehendabizi, terapia jasoko duten pazienteen aukeraketa egin behar da. Horretarako hainbat batzorde osatuta daude. Alde batetik, Ospitale bakoitzeko Hematologia, Farmazia, Erizaintza eta Entsegu klinikoen arloko profesionalak osatutako batzordea dago, non, CAR-T terapiaren hartzaile izan daitezkeen pazienteak aukeratuko

dituzte. Hurrengo pausoa, Autonomia Erkidego bakoitzeko adituen batzordeari paziente hauentzako terapiaren eskaria helaraztea da. Behin honen baietza jasota, Osasun Ministeritzaren adituen batzordeari heltzen zaio. Azken honek, finantzazioa jasotzeko irizpide guztiak betetzen direla ziurtatuko du. Izan ere, terapia jasoko duten pazienteek irizpide nahiko zorrotzak bete beharko dituzte; horregatik, aztertzen diren pazienteen kasu guztietatik, soilik herenak jasotzen du tratamendua (17, 18).

Behin terapia jasotzeko baimena jasota, **terapia ekoiztu eta pazientea tratatu** behar da. Lehengo urratsa, pazientearen odoletik T linfozitoak erauztea da; aferesia, alegia. Izan ere, Espainian merkaturatuta dauden CAR-T guztiak autologoak dira. Ondoren, bektore biral (lentibirusa edo erretrobirusa) baten bidez, T linfozitoek anti-CD19 CARa erakustea lortzen da eta laborategian zelula eraldatu hauen ugalketa faboratzen da. Ondoren, immunoeskasia egoera bat lortzeko asmoz kimioterapia linfodeplektibo bat administratu eta gero CAR-T zelulen infusioa egiten zaio pazienteari. Horrela, CAR-T zelulak B linfozito gaitzikorrei lotuko zaie, hauen apoptosia eraginez (19) **(2. eta 3. irudiak)**.



2. Irudia: Terapiaren urratsak.

4.2.1. LINFOZITOEN AFERESIA

Aukeratuak izan diren pazienteak aferesia egiteko gaitasuna duten zentroetara bideratzen dituzte; bertan, aferesi makina batera konektatzeko. Alde batetik, makina horri heltzen zaion odola zentrifugatuko da, T linfozitoen eskuratzea baimentzeko eta bestetik gainerako odol soberakina pazienteari itzuliko zaio. Hala ere, aferesi makina T linfozitoen lagina eskuratzeko nahiko eraginkorra den arren laborategian ere isolatu behar dira (17).

4.2.2. CAR-T ZELULEN EKOIZPENA

Lehenago aipatu bezala, CAR-T akademikoak eta komertzialak daude, baina nahiz eta ekoizpen urratsak berdinak izan, kostuan desberdintasun nabariak antzematen dira. Industrialek (Kymriah[®], Yescarta[®] eta Tecartus[®]) 300.000 euro inguruko kostua dute eta akademikoak (ARI-0001) ordea, 89.000 euroko kostua du (20).

Egun, CAR-T industrialak ekoizten dituzten unitateak ez daude pazientea tratatzen ari den osasun-zentrotik gertu, gainera, ekoizpen-unitateen kopurua mugatua da. Oro har, odol-

laginak ospitaletik ekoizpen-unitatera garraiatzen dira, bertan CAR-T zelulak ekoizten dira eta berriro bidaltzen dira ospitalera, pazienteari terapiaren infusioa egiteko.

Terapia pertsonalizatu hauen ekoizpenak duen konplexutasunak eta laginak garraiatzearen beharrak terapien kostuan eragina dute. Horregatik, CAR-T akademikoak pazientea tratatzen den ospitalean bertan ekoizten direnez, hauen kostua nabarmenki merkeagoa izatea lortzen da (21).

Esan bezala, eraldaketa genetikoa bektore biralak erabiliz lortzen da; zehazki, berezkoa duten erretrotranskriptasa entzima erabiliz. Horrela, anti-CD19 CARa adieraztea eragingo duen genea (DNA), T linfzitoen genomatik txertatzen da; ondoren, T linfzitoek mintzean anti-CD19 CARa adierazteko. Azkenik, linfzito eraldatuak ugalketa sustatzen da pazienteari infusio bidez milioika kopia barneratu ahal izateko minbiziaren aurka jarduteko (6).

4.2.3. KIMIOTERAPIA LINFODEPLEKTIBOA

Terapia jaso baino aste bat lehenago, immunoeskasia egoera bat lortzeko helburuarekin, kimioterapia linfodeplektibo bat jasotzen dute pazienteek. Honen xedea, CAR-T zelulek modu askean jardun ahal izatea da, minbiziaren aurkako eraginkortasuna bultzatzeko (17).

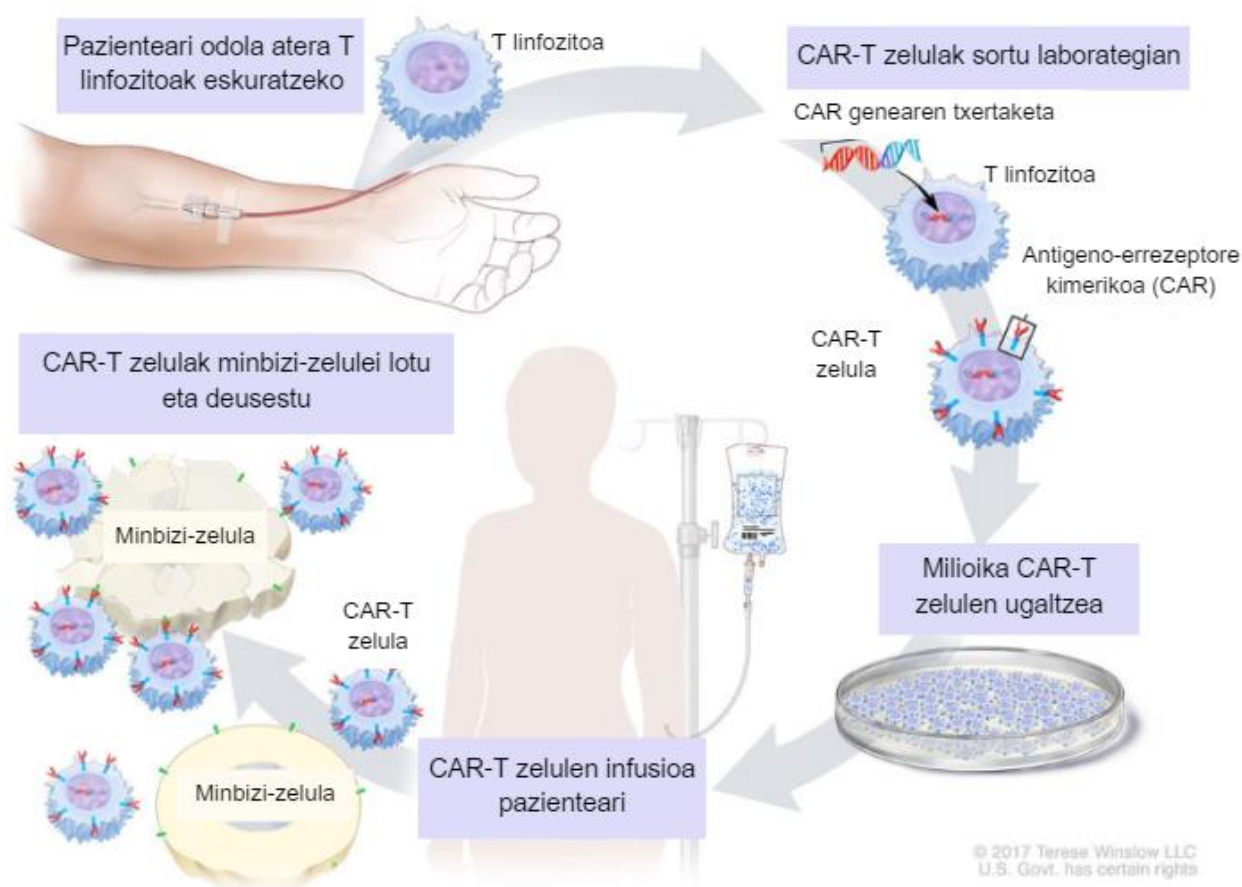
4.2.4. TERAPIAREN INFUSIOA

CAR-T zelulen kontserbazio egokirako, $-160\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tara garraiatu behar dira eta behin pazientea infusiorako prestatuta dagoenean, tenperatura $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tara igoko da; hau da, ospitaleratuta egon eta gela bat esleitzen zaion arte, zelulen osotasuna bermatzeko ez da tenperaturaren aldaketarik egingo. Oso garrantzitsua da informazio guztia egokia dela bermatzea, batez ere zelulak paziente berarenak direla ziurtatzea (17).

Ezinbestekoa da pazienteak ospitaleratuta egotea infusioa jaso eta 10-14 egunetan. Izan ere, terapia honek eragiten dituen eragin desiragaitzak kontrolpean izateko monitorizazio sakona egin behar da. Aurrerago sakonduko den bezala, eragin desiragaitz ohikoenak eta baita arriskutsuenak, zitokinen askapenaren sindromea eta neurotoxizitatea dira. Hala ere, aurreikuspenean oinarrituta (monitorizazioa) eta eragin kaltegarri hauen tratamendua ezagututa, erantzun terapeutiko azkarra eman daiteke, konplikazioak nabarmenki murriztuz (17).

Behin ospitaleratze aldia bukatuta, pazienteari jarraipen estua egiten zaio hurrengo 4 asteetan eta ondoren epe luzerako jarraipena egiten zaio. Honen helburua toxizitateari eta efektu terapeutikoari buruzko informazioa lortzea da. Eta edozein medikamentuekin egiten den bezala azken urratsa farmakozaintza litzateke (17).

CAR-T terapia



3. Irudia: Terapiaren urratsen azalpena (22. erreferentziatik hartutako irudi eraldatua).

4.3. CAR-T ERABILERAREN BETEBEHARRAK

Terapia hauek guztiak ezaugarri komun bat daukate, anti-CD19 antigeno-erzeptore kimerikoa; hala ere, bakoitzari indikazio desberdinak aitortu zaizkio. Osasun Ministeritzaren web orrialdeak eskaintzen dituen bilatzaileen artean BIFIMED dago. Bertan, Espainian indikazio zehatzetarako finantzatuta dauden medikamentuak agertzen dira.

ARI-0001, leuzemia linfoblastiko akutu (LLA) erresistentearen edo berragertzearen tratamenduan erabiltzen da; gutxienez bi tratamendu-lerro jaso ondoren edo transplante ondoko berragertzean, 25 urtetik gorako paziente helduetan (23).

LLA minbizi hematologiko erasotzaile bat da, non, hezur-muinean B linfuzitoen zelula aitzindarien neurritz gabeko ugalketa akatsduna ematen den. Honek, odol periferikoan zein beste hainbat organoetan (gongoil linfatikoetan edo barean esaterako) gehiegizko linfuzitoak izatea eragiten du (24, 25).

Tecartus®, bi tratamendu sistemiko edo gehiago jaso ondoren, paziente helduen mantuko zelulen linfoma (MZL) erresistentea edo berragertzea tratatzeko erabiltzen da (11).

MZL gongoil linfatikoan B linfzitoen eraldaketa gaitzikorraren ondorioz ematen den minbizi hematologiko erasotzaile bat da. Zentro germinaletik igaro ez diren B linfzitoetan gertatu ohi da; non, antigenoak ezagutu ondoren antigorputzak ekoizten diren. Horren ordez, gongoil linfatikoen kanpoaldean geratzen dira, mantuko zonaldea deritzona. Bertan, linfzito gaitzikorrak neurritz gabeko ugalketan sartzen dira eta ondorioz, gongoiletan pilatzen hasten dira, hauen handiagotzea eraginez. Gainera, linfa- zein odol-zirkulazioan sar daitezke gorputzean zehar barreiatuz (26).

Kymriah®, bi minbiziren aurkako tratamenduan erabiltzen da. Alde batetik, LLA erresistentearen, transplante ondoko berragerpenaren zein 2 berragerpen edo gehiago izan duten paziente pediatriko eta 25 urte arteko heldu gazteak tratatzeko finantzazioa dauka. Bestetik, zelula handiko linfoma B lausoaren (ZHLBL) tratamenduan eraginkorra da. Zehazki, bi tratamendu-lerro edo gehiago jaso dituzten paziente helduen berragerpen edo erresistentzia kasuetan (27).

ZHLBL oso hazkuntza azkarreko minbizia da, zeina, B linfzitoek duten tamaina handiagatik eta erakusten duten patroia lausoagatik ezberdintzen den. Gainera, barreiatzeko duen gaitasunak organo anitz erasotzeko aukera ematen dio (28).

Yescarta®-k, hainbat indikazio finantzatuta ditu. Alde batetik, ZHLBL eta maila altuko B linfoma (MABL) erresistentean edo lehen lerroko immunokimioterapia osatu eta 12 hilabeteren buruan berriz gaixotzen diren paziente helduen tratamenduan. ZHLBLaren kasuan bi tratamendu-lerro edo gehiago jaso dituzten paziente helduen berragerpen edo erresistentzia kasuetan ere indikazioa du (29).

MABL ZHLBLaren azpi mota bat da gene zehatzetan translokazioak dituen eta horrek oso ohikoa ez den minbizia bihurtzen du (30).

Bestalde, zelula handiko lehen mailako linfoma B mediastinikoa (LMLBM) duten paziente helduen tratamendurako egokia da, bi tratamendu sistemiko edo gehiagoren ondoren (28). ZHLBLaren azpi mota bat da, timoan hazten dena, masa mediastinikoa bat eratzen da eta normalean gongoil zerbikaletan aurkitzean diagnostikatzen da. Gainera, fibrosia sortu dezake, inbaditzen dituen organoetan hertsadura sortuz (28).

Azkenik, linfoma folikular (LF) erresistentean edo berragertzean ere egokia da, betiere, hiru tratamendu sistemiko edo gehiagoren ondoren (29). LF jatorri zentrolukularreko linfoma ez erasotzailea da, hala ere, etengabe gaixoberritzeak eragiten ditu, gero eta iraupen laburragoko sendatze aldiekin (31).

Indikazio guztiak ikusita, nabaria da pazienteek terapia hauek jasotzeko irizpide nahiko zorrotzak bete behar dituztela. Era berean, bakoitzak dituen indikazioak betetzeaz gain beharrezkoa da ezaugarri zehatz batzuk ere kontuan izatea. Osasun Ministeritzaren web orrialdean, terapia aurreratuen atalean, terapia bakoitzak dituen irizpide espezifiko guztiak agertzen dira; baina orokorrean, finantzazioa jasotzeko eskatzen direnak hurrengo hauek dira (32, 33):

- Adina (Ikus **2. taula**).
- Gaixoberritze/errefraktaritatearen inguruko irizpideak betetzea.
- Minbizi zelulek CD19 molekula adieraztea.
- Hepatitis B aktiboa edo latentea ez izatea ezta hepatitis C aktiborik.
- Giza immunoeskasiaren birusaren frogan negatiboa izatea.
- CAR-T tratamendurik jaso ez izana.
- Giltzurrun- gibel- birika- eta bihotz-funtzioak egokiak izatea tratamendua jasan ahal izateko.
- ECOG₁ sailkapenean 0 edo 1 lortzea.

¹ Eastern Cooperative Oncology Group-ek (ECOG) sortutako eskala da, minbiziaren progresio-irizpide gisa onkologian asko erabiltzen dena eta gaixotasun onkologikoak pazientearen gaitasun funtzionalarengan duen eraginaren berri ematen duena (34).

2. Taula: CAR-T terapien indikazio bakoitzerako adinaren irizpideak.

CAR-T	Minbizi mota	Adina
ARI-0001	LLA	> 25 urte
Tecartus [®]	MZL	> 18 urte
Kymriah [®]	LLA	Paziente pediatriko eta < 25 urte
	ZHLBL	> 18 urte
Yescarta [®]	ZHLBL, MABL, LMLBM,LF	> 18 urte
Laburdurak: LLA, leuzemia linfoblastiko akutua; MZL, mantuko zelulen linfoma; ZHLBL, zelula handien linfoma B lausoa; MABL, maila altuko B linfoma; LMLBM, lehen mailako linfoma B mediastinikoa; LF, linfoma folikularra.		

4.4. CAR-T TERAPIAREN ERAGIN DESIRAGAITZAK

Paziente onkohematologikoak tratatzeko aukera ezagunenak, besteak beste, tumorearen zati bat erauzteko kirurgia, kimioterapia zitotoxikoa, erradioterapia eta hezur-muinaren transplantea dira. Baina gaur egun erabilgarriak diren immunoterapia gidatuek (CAR-T) efektu inhibitzaile espezifikoagoa eskaintzen dute; honi esker, kimioterapian ohikoak diren mielosupresioa, goragaleak eta gorakoak ez dira agertzen. Hala ere, CAR-T terapiak eragin desiragaitzak ditu eta hauek ezagutzea garrantzitsua da (20).

Aurrera eraman diren entsegu guztietan agertu diren eragin desiragaitz ohikoenak eta arriskutsuenak zitokinen askapenaren sindromea (ZAS) eta neurotoxizitatea izan dira. Hala ere, beste eragin desiragaitz batzuk ere ikusi dira; hala nola, tumorearen lisi sindromea (TLS) eta B zelulen aplasia (6, 35).

4.4.1. ZITOKINEN ASKAPENAREN SINDROMEA

CAR-T terapiarekin lotutako eragin desiragaitz akutu ohikoena da. Funtsean, CAR-T zelulek in vivo tumore zelulekin batu eta aktibatu ondoren, zitokinak askatzea eragiten duen hanturazko erantzun sistemikoa da. Aldi berean, CAR-T zelulek, zelula endotelialak eta odoleko beste zelula batzuk ere aktibatzen dituzte, hala nola makrofagoak, eta hauek ere hantura zitokinak askatzen dituztenez ZASaren fisiopatologian laguntzen dute. Sintoma tipikoak, sukarra, mialgiak, gorputz zurruntasuna, nekea eta anorexia dira, baina kasu larriagoetan pazienteak akats multiorganikora eraman dezake (36).

Hala ere, ZASa guztiz itzulgarria da behar bezala kudeatzen bada. IL-6-ren maila serikoak sindromearen larritasunarekiko proportzionalak direla frogatu da; hala, tocilizumab anti-IL-6 antigorputz monoklonalarekin tratamendua jasota, IL-6 blokeatuta geratuko da, ZASaren egoera hobetuz. Beste zitokina eta kimiokina batzuk (IL-8, IL-10, IFN- γ ...) ere sindrome honekin erlazionatu dira, beraz, IL-6-ren blokeoa nahikoa ez bada ZASa maneiatzeko, kortikosteroideak erabili daitezke, immunoeskasia orokorra eragin baitezakete zitokina eta kimiokina anitzen ekoizpena murriztuz (36) **(4. irudia)**.

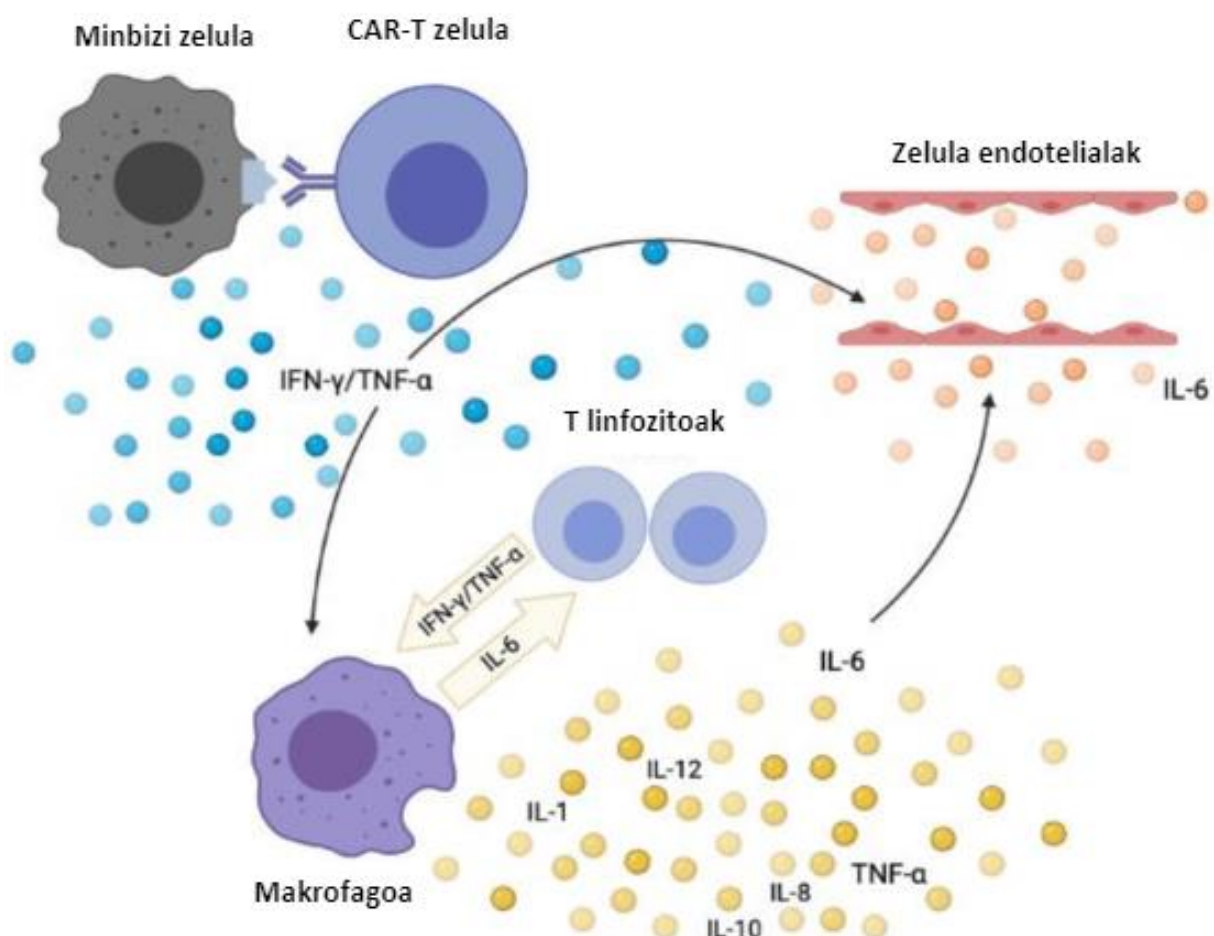
4.4.2. NEUROTOXIZITATEA

“Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome” (ICANS) bezala ezaguna dena, CAR-T terapian behatutako bigarren eragin desiragaitz akutu ohikoena da eta ZASarekin batera edo ohikoagoa dena, ZASa gainditu ondoren agertzen da. Hitzak aurkitzeko zailtasuna, afasia eta nahasmena ezaugarritzat dituen entzefalopatia toxiko gisa agertu ohi da, baina kasu larriagoetan konorte maila murriztua ikusten da; koma, konbultsioak, ahulezia motorra eta garuneko edema agertuz (36).

Fisiopatologia ez da ondo ezagutzen, baina ZASean bezala zitokinen eta kimiokinen askapenarekin erlazionatu da. Gainera, CAR-T zelulak maiz neurotoxizitatea duten pazienteen likido zefalorrakideoan aurkitzen dira; nahiz eta horretarako arrazoirik ez egon, bertan ez baitago minbizi zelularik (36).

Likido zefalorrakideoan CAR-T zelulen presentzia, ziurrenik, hauek endotelioan eragindako aktibazioagatik eta ondorioz ematen den hesi hematoentzefalikoaren asalduragatik dela iradoki da. Fisiopatologiaren ezagupen mugatua dela eta, maila baxuko toxikotasuna nagusiki laguntza zainketekin tratatzen da eta kortikosteroideak maila altuko toxikotasunean erabiltzeko uzten dira. ZASa bezala, neurotoxikotasuna ere guztiz itzulgarria da paziente gehienetan, eta automugatua izateko joera du (36).

Lehenago azpimarratu den bezala, infusio osteko monitorizazio estua ezinbestekoa da, izan ere, ZASa terapiaren infusioaren osteko lehen 10 egunetan agertu ohi da eta ICANSaren batz-besteko agerpena infusioaren osteko zazpigarren egunean ematen da (37).



4. Irudia: ZASaren fisiopatologia (38. artikulutik hartutako irudi eraldatua).

4.4.3. TUMOREAREN LISI SINDROMEA

Terapia mota hauetan toxizitate ohikoa da. Minbizi zelulen deuseztapena gertatzen da eta ondorioz zelula barneko edukia kanporatzen da. Honek, metabolito eta elektrolito askoren metaketa eragiten du, hortaz, gibel metabolismoa eta giltzurrun iraizketa kaltetzen dira. Metabolito eta elektrolitoen metaketek, homeostasiaren apurketa, konbultsioak, arritmia larriak eta akats multiorganikoa eragin dezakete (39, 40).

Bestalde, azido urikoaren maila altuak dituzten edo balio tumoral altua duten pazienteei era profilaktikoan alopurinol farmakoa ematen zaie; ahal den neurrian, TLSa ekiditeko (35). Izan ere, azido uriko maila altuek hezueria pairatzea eragiteaz gain, giltzurrun harrien formazioan laguntzen dute, giltzurruneko kaltea handiagotuz (41).

4.4.4. B ZELULEN APLASIA

Beti agertuko den eragin desiragaitza da. Aipatu bezala terapia honek CD19 molekula duten zelula guztien aurka egiten du, beraz, B linfozito gaitzikorrak ez ezik, osasuntsuak direnak ere suntsituko ditu (6). Hala ere, ez litzateke eragin desiragaitzat hartu behar, terapiaren ondorio normaltzat baizik (37).

Eragin desiragaitzek eragiten duten kaltea murrizte aldera, Osasun Ministeritzak eragin desiragaitzen maneirako protokolo bat argitaratuta dauka. Era horretan, eragin desiragaitzak aurreikusita, erantzun terapeutiko azkarra emango da eta kalteak nabarmenki murriztuko dira. Hala ere, garrantzitsua da eragin desiragaitz bakoitza bere larritasun mailaren arabera sailkatzea, tratamendu egokia aukeratzeko (37).

4.5. CAR-T TERAPIAREN ERAGINKORTASUNA

4.5.1. YESCARTA®

Indikazioen atalean, minbizi anitzetan erabili daitekeela ikusi den arren, gehien ikertu dena ZHLBLa da. Medikamentuen Europar Agentziak (EMA) merkaturatzeko baimena emateko ZUMA-1 entsegu klinikoan oinarritu zen (42). Bertan, 101 pazienteek axi-cel infusioa jaso zuten % 66ko erantzun orokorreko tasa (ORR, overall response rate) eta % 47ko erantzun osoa (CR, complete response) lortuz.

Hau da, aukera terapeutikoei erresistenteak ziren edo lehen lerroko tratamendua jaso ondoren berragerpena izan zuten paziente gehienek axi-cel terapiari erantzun zioten, bizi itxaropena handituz. Gainera, ia pazienteen erdiek minbizia guztiz ezabatzea lortu zuten. Beraz, eraginkortasunari eta eragin desiragaitzei erreparatuz, arrisku-onura erlazioa egokia izanda, axi-cel ZHLBLaren tratamendurako erabiltzea erabaki zen (42).

4.5.2. ARI-0001

2020an aurrera eraman zen entsegu kliniko batean, ARI-0001 terapia ikertu zen (43). Parte hartu zuten paziente gehienak LLA zuten eta gutxi batzuk ez Hodgkin linfoma. LLAn kasuan, 100. egunean hondar-gaixotasuna neurtuz, pazienteen % 84,2ak erantzun osoa erakutsi zuten. Bestalde, ez Hodgkin linfomaren kasuan, % 50ek erantzun osoa erakutsi zuten.

Entsegu berdinean iradoki zuten ARI-0001 terapiaren zelulak infusio anitzetan administratuta eragin desiragaitzen intzidentzia murrizten zela. Hala, ZAS larria pazienteen % 27ak pairatzetik % 4ra jaistera lortu zen. Laburbilduz, Europa mailan ekoiztutako CAR-T akademiko honek, beste terapia komertzial batzuekin alderatu zitezkeen segurtasun eta eraginkortasun emaitzak lortu zituen (43).

4.5.3. KYMRIA[®]

Eraginkortasunaren emaitzak LLAn B2202 ikerketan oinarritu ziren (44). Parte hartu zuten pazienteen % 61ek tratamenduari erantzun zioten, beraz, Kymria[®] gainerako terapietikiko erresistentea den LLAn edo LLAn berragerpen kasuetan eraginkorra zela frogatu zen. Hala ere, epe laburreko eraginkortasuna etorkizun handikoa zela dirudien arren, epe luzerako erantzunari buruzko informaziorik ez dago.

Bestalde, ZHLBLren eraginkortasun-emaitzak, C2201 ikerketan oinarritu ziren (44). Bertan parte hartu zuten pazienteen % 33,9ek tratamenduari erantzun zioten. Emaitza hauek nahiko eskasak dira aurrekoekin konparatuta; hala ere, emaitzak justifikatze aldera, leukaferesitik infusiora arteko denbora tartea gehiegi luzatu zela azpimarratzen da. EMAko batzordek arrisku-onura erlazioa aztertu ondoren, diagnostiko hau duten pazienteek terapia honi etekin handia atera diezaioketela ondorioztatu zuten.

4.5.4. TECARTUS[®]

ZUMA-2 entsegu kliniko zentro anitzean eraginkortasuna aztertzen da MZLan. Brexu-cel zelulen infusioa jaso zuten pazienteen % 91ak terapiari erantzun zioten eta % 68ak erantzun osoa erakutsi zuten. Bestalde, Europan, 11 zentro desberdinen datuak bateratu dira ikerketa batean eta ZUMA-2 entseguaren antzerako emaitzak lortu dira (45). Zehazki, pazienteen % 91ak terapiari erantzun ziotela ikusi zen eta % 79ak erantzun osoa erakutsi zuten.

Kasu honetan ere, gainerako CAR-T terapietan bezala, epe luzeko jarraipenaren inguruko informaziorik ez izateari ematen zaio garrantzia. Izan ere, nahiz eta terapia aurreratu hauekin sekulako emaitzak lortu diren, berragerpen posibleei buruz edo epe luzerako eragin desiragaitzei buruz jakiteko ikerketa ezinbestekoa da (45).

4.6. ETORKIZUNERA BEGIRA

Epe laburrean, argi dago, CAR-T terapiak geroz eta gaixotasun gehiagotan baimentzen ari direla; adibidez, Tecartus® terapia 2024ko otsailean merkaturatu berri dute eta Kymriah®-ri 2024 urteko lehen hilabeteetan erabilera berriak aitortu zaizkio. CAR-T akademikoei ere etorkizun oparoa espero zaie, batez ere eraginkortasuna-kostua erlazioari begira, aukera bikaina direlako.

2023ko urrian, ARI-0001 CAR-Ta ez Hodgkin linfometan duen eraginkortasuna eta segurtasun profila aztertzen duen entsegu argitaratu zen (46). Bertan, parte hartzaileen heterogeneotasun histologikoa azpimarratzen da, hau da, ez Hodgkin linfoma anitz aztertu dira. Hala ere, berragertzeak pairatu dituzten edo lehen lerroko terapiari erresistenteak diren paziente onkohematologikoentzako ARI-0001 etorkizun handiko terapia dela ondorioztatu zen. Gainera, terapiaren toxikotasuna maneigarria izan zen eta terapia komertzialekin konparatuta, fabrikazio-denborak zein ospitaleratze-denborak laburragoak izan ziren. Honen ondorioz, CAR-T akademikoaren kostua 3 aldiz merkeagoa izatea lortu zen.

ClinicalTrials datu basean, 2024ko maiatzaren 20an, CAR-T akademiko zein industrialen eraginkortasuna eta toxikotasuna aztertzen dituzten entsegu klinikoan azterketa egin da (47). 554 entsegu aztertu dira; hauetatik, 510 interbentzionalak dira, 241 entsegu biltze aldiaren daude, 58 aktibo daude baina oraindik ez da pazienteen biltzea hasi eta 24 amaituta daude baina soilik 10 entsegutan emaitzak argitaratuta daude. Entsegu gehienak Txinan burutu dira, ondoren, Estatu Batuetan eta Europa mailan oso entsegu gutxi egin dira.

5. ONDORIOAK

Informazio guztia bildu eta aztertu ondoren, CAR-T zelulak minbizi hematologikoen tratamendurako etorkizun handiko terapia direla esan daiteke.

Eraginkortasunaren aldetik, egun merkaturatuta dauden CAR-T akademiko (ARI-0001) zein industrialek (Tecartus®, Kymriah®, Yescarta®) minbiziaren berragerpena pairatu duten edo lehen lerroko tratamenduei erresistenteak diren paziente onkohematologikoetan eraginkorrak direla erakutsi dute.

Terapia hauen infusioaren ondorioz eman diren eragin desiragaitzik ohikoenak zitokinen askapenaren sindromea eta neurotoxicitatea izan dira. Hauetaz gain, tumorearen lisi sindromea eta B zelulen aplasia ere ematen dira. Nahiz eta maiz agertzen diren eta arriskutsuak izatera hel daitezkeen, pazientearengan duten eragin toxikoa maneiatzeko tresnak daude eta normalean garaiz tratatzen badira, ez dute pazientearen bizitza arriskuan jartzen.

Azpimarratzekoa da, pazienteek terapia jaso ahal izateko, prozedura burokratiko zorrotz bat jarraitu behar dela eta ezarritako urratsak zehaztasun handiz bete arren, beti ez da terapiaren erabilerarako baimena lortzen. Behin baimena jasota, CAR-T zelulak ekoiztuko dira, ondoren, pazienteari barneratzeko.

Terapia pertsonalizatuak izateagatik, hauen ekoizpenak duen konplexutasunak terapia garestiak izatea eragiten du, batez ere CAR-T industrialak. Honen arrazoia ekoizpen-unitateak pazienteak tratatzen diren osasun-zentroetatik urrun daudela da eta beraz, prezioak murrizteko CAR-T akademikoen garapenari bultzada ematen ari zaio; azken hauek ospitalean bertan ekoizten baitira.

Laburbilduz, immunoterapia honen abantailei eta desabantailei buruz hausnartu ondoren eta paziente hauek beste aukerarik ez dutela kontuan izanda, aukera egokia dela ondorioztatzen da.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Hospital Clínic Barcelona [Internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2023 [konsulta, 2024/03/16]. ¿Qué es la inmunoterapia del cáncer?. Erabilgarri: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/pruebas-y-procedimientos/inmunoterapia>
2. American Cancer Society [Internet]. Atlanta: Cancer.org; 2019 [konsulta, 2024/03/16]. Cómo se usa la inmunoterapia para tratar el cáncer. Erabilgarri: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/como-se-usa-la-inmunoterapia.html>
3. Hospital Clínic Barcelona [Internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2023 [konsulta, 2024/03/16]. ¿Qué es la terapia CAR-T?. Erabilgarri: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/pruebas-y-procedimientos/inmunoterapia/que-es-la-terapia-cart>
4. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [Internet]. Madrid: Sefh.es; 2022 [konsulta, 2024/03/16]. Proyecto farmateca tema 52. Erabilgarri: <https://formasefh.sefh.es/dpc/moodle/mod/page/view.php?id=1628>
5. Grupo de farmacia oncológica de la sefh (GEDEFO) [Internet]. Madrid: Sefh.es; 2019 [konsulta, 2024/03/16]. Procedimiento de gestión de medicamentos CAR-T. Erabilgarri: <https://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/procedimiento-de-gestion-de-medicamentos-car-t-2019>
6. Garcia Gallastegi P, Mugica Basauri M, Crende Arruabarrena O. Minbiziaren aurkako CAR-T zelulen bidezko inmunoterapia. Ekaia. 2021 [konsulta, 2024/03/20]; (40):77–88. Erabilgarri: <http://dx.doi.org/10.1387/ekaia.21946>
7. Yu S, Li A, Liu Q, Li T, Yuan X, Han X, et al. Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors. J Hematol Oncol. 2017 [konsulta, 2024/03/20]; 10(1). Erabilgarri: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-017-0444-9>
8. Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple. [Internet]. León: CEMMP; 2024 [konsulta, 2024/03/20]. Atención a las CAR-T académicas. Erabilgarri: <https://www.comunidadmielomamultiple.com/car-t-academicas/>
9. Grupo Español de Transplante Hematopoyetico y Terapia Celular (GETH) [Internet]. Madrid: geth.es; 2020 [konsulta, 2024/03/20]. CART "industrial o comercial" vs "académico". Erabilgarri: <https://www.geth.es/component/content/article/226-cart-cells/609-cart-industrial-y-academico>
10. Protocolo clínico del uso de brexucabtagén autoleucel en el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [konsulta, 2024/04/05]. Erabilgarri:

https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Brexucabtagen_autoleucl_linfoma_celulas_manto.pdf

11. Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024. Tecartus; [consulta, 2024/04/05]. Erabilgarri: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=729969>
12. Hospital Clínic Barcelona [Internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2023 [consulta, 2024/04/05]. Tratamiento en el Clínic. Erabilgarri: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/pruebas-y-procedimientos/inmunoterapia/tratamiento-en-el-clinic>
13. Hospital Clínic Barcelona [Internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2023 [consulta, 2024/04/05]. El CAR-T del Clínic-IDIBAPS para el mieloma múltiple es eficaz en pacientes con enfermedad resistente. Erabilgarri: <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/el-car-t-del-clinic-idibaps-para-el-mieloma-multiple-es-eficaz-en-pacientes-con-enfermedad-resistente>
14. Olalla R, Tercero MJ. Uso compasivo de medicamentos. Offarm [Internet]. 2007 2023 [consulta, 2024/04/05]; 26(8):94–7. Erabilgarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-uso-compasivo-medicamentos-13109818>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021 [consulta, 2024/04/05]. La AEMPS autoriza el CAR-T ARI-0001 del Hospital Clínic para pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Erabilgarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-autoriza-el-car-t-ari-0001-del-hospital-clinic-para-pacientes-con-leucemia-linfoblastica-aguda/>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021 [consulta, 2024/04/05]. Exención hospitalaria. Erabilgarri: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-de-fabricacion-no-industrial/terapias-avanzadas/exencion-hospitalaria/>
17. Fernandez C. Etapas que respaldan el éxito de las CAR T. Diana [Internet]. 2021 [consulta, 2024/04/11]; Mayo 2021: 1-6. Erabilgarri: https://statics-diariomedico.uecdn.es/cms/2022-08/14_mayo_21.pdf
18. Procedimiento para la valoración de solicitudes realizadas por los/las especialistas del sistema nacional de salud de medicamentos CAR-T por el grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [consulta, 2024/04/11]. Erabilgarri: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/201906021_Procedimiento_valoracion_grupo_CAR_T.pdf

19. Kharrat K. La terapia CAR-T, una revolución en el abordaje del cáncer [gradu amaierako lana Interneten]. Elche: Universitas Miguel Hernández, Farmazia fakultatea; 2020 [kontsulta, 2024/04/11] Eskuragarri: <http://hdl.handle.net/11000/8043>
20. Mahmoudi S. Terapia CAR-T y la implementación de centros de producción académica [gradu amaierako lana Interneten]. Girona: Universitat de Girona, Zientzien fakultatea; 2020. [kontsulta, 2024/04/11] Eskuragarri: <https://dugi-doc.udg.edu/handle/10256/24286>
21. Yadav RK, Ali A, Kumar S, Sharma A, Baghchi B, Singh P. CAR T cell therapy: newer approaches to counter resistance and cost. Heliyon. 2020 [kontsulta, 2024/05/31]; 6(4):E03779. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03779>
22. Terese Winslow LLC, medical and scientific illustration [Internet]. Washington: National Cancer Institute; 2017 [kontsulta, 2024/04/11]. Cellular And Scientific; [CAR T-cell Therapy]. Erabilgarri: <https://www.teresewinslow.com/#/cellular-scientific/>
23. Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024. ARI-0001; [kontsulta, 2024/04/11]. Erabilgarri: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=730288>
24. Martínez A. Terapia CAR-T en leucemia linfoblástica aguda B [gradu amaierako lana Interneten]. Valencia: Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Medikuntza eta Odontologia fakultatea; 2023 [kontsulta, 2024/04/11] Eskuragarri: <https://riucv.ucv.es/bitstream/handle/20.500.12466/3016/TERAPIA%20CAR-T%20EN%20LEUCEMIA%20LINFOBL%C3%81STICA%20AGUDA%20B-1.pdf?sequence=1>
25. Sepúlveda I. Terapia génica contra el cáncer: una nueva era antineoplásica [gradu amaierako lana Interneten]. Sevilla: Universidad de Sevilla, Farmaziako fakultatea; 2021 [kontsulta, 2024/04/11] Erabilgarri: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/133268/SEPULVEDA%20LOPEZ%20ISABEL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
26. Leukemia and lymphoma society. Linfoma de células del manto. LLS [Internet]. 2014 [kontsulta, 2024/04/11]; 4-S: 1-2. Erabilgarri: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS4S_Mantle%20Cell%20Lymphoma%20Facts_SPAN_FINAL.pdf
27. Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024. Kymriah; [kontsulta, 2024/04/11]. Erabilgarri: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=723579>

28. De la Serna J.,AEAL. Linfoma B difuso de células grandes [Internet]. 1. Edizioa. AEAL. Madrid: Impresos Izquierdo; 2011 [kontsulta, 2024/04/11]. Erabilgarri: https://www.aeal.es/nueva_web/wp-content/uploads/2015/07/aeal_explica_LBDCG.pdf
29. Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024. Yescarta; [kontsulta, 2024/04/11]. Erabilgarri:<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=723562>
30. Protocolo clínico del uso de axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de pacientes con linfoma B difuso de células grandes y linfoma B de alto grado refractario o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [kontsulta, 2024/04/18]. Erabilgarri: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Axicabtagen_ciloleucel_2_linea_LBDCGB_y_LBAG.pdf
31. Protocolo clínico del uso de axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular refractario o en recaída después de tres o más líneas de tratamiento sistémico en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [kontsulta, 2024/04/18]. Erabilgarri: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Axicabtagen_ciloleucel_4_linea_LF.pdf
32. Ministerio de Sanidad [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [kontsulta, 2024/04/18]. Terapias avanzadas; [Procedimiento para la valoración de solicitudes por el grupo de expertos del SNS]. Erabilgarri: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/20220721_Anexos_procedimiento_valoracion_grupo_expertos_CAR-T.pdf
33. Ministerio de Sanidad [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [kontsulta, 2024/04/18]. Terapias avanzadas; [7. Protocolos farmacocliclinicos de uso de terapias avanzadas en el SNS]. Erabilgarri:<https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/home.htm>
34. Nabal M, Pascual A, Lombart A. Valoración general del paciente oncológico avanzado. Principios de control de síntomas. Aten Primaria. 2006 [kontsulta, 2024/04/18]; 38(S2):21-28. Erabilgarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-valoracion-general-del-paciente-oncologico-13094772>
35. Catalá E, Iacoboni G, Barba P. Terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) en pacientes con linfoma de célula B agresivo. Perspectiva actual tras una

- década de tratamiento. *Med Clin*. 2022 [konsulta, 2024/04/18]; 158(7):327-332. Erabilgarri: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.005>
36. Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol*. 2019 [konsulta, 2024/04/18]; 37(S1):48-52. Erabilgarri: <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2595>
37. Protocolo clínico para el manejo de los efectos adversos graves en pacientes tratados con medicamentos que contienen células T CAR (chimeric antigen receptor) anti-CD19 (CART-19) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [konsulta, 2024/04/18]. Erabilgarri: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/20190508_Protocolo_manejo_efectos_adversos_CAR_T.pdf
38. Tvedt THA, Vo AK, Bruserud Ø, Reikvam H. Cytokine release syndrome in the immunotherapy of hematological malignancies: The biology behind and possible clinical consequences. *J Clin Med*. 2021 [konsulta, 2024/04/18]; 10(21):5190. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/jcm10215190>
39. Han D, Xu Z, Zhuang Y, Ye Z, Qian Q. Current progress in CAR-T cell therapy for hematological malignancies. *J Cancer*. 2021 [konsulta, 2024/04/18]; 12(2):326-334. Erabilgarri: <http://dx.doi.org/10.7150/jca.48976>
40. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011 [konsulta, 2024/05/10]; 364(19):1844–1854. doi: [10.1056/NEJMra0904569](https://doi.org/10.1056/NEJMra0904569)
41. MedlinePlus [internet]. USA: National Library of Medicine; 2024 [konsulta, 2024/05/10]. Alopurinol. Erabilgarri: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682673-es.html#:~:text=El%20alopurinol%20pertenece%20a%20una,de%20gota%20o%20c%20%A1culos%20renales>.
42. Papadouli I, Mueller-Berghaus J, Beuneu C, Ali S, Hofner B, Petavy F. EMA review of axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncologist*. 2020 [konsulta, 2024/05/10]; 25(10):894–902. Erabilgarri: <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0646>
43. Ortiz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, Alonso-Saladríguez A, Benítez-Ribas D, Caballero-Baños M. CART19-BE-01: A multicenter trial of ARI-0001 cell therapy in patients with CD19+ relapsed/refractory malignancies. *Mol Ther*. 2021 [konsulta, 2024/05/10]; 29(2):636-644. Erabilgarri: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.027>
44. Ali S, Kjekken R, Niederlaender C, Markey G, Saunders TS, Opsata M. The European Medicines Agency review of Kymriah (tisagenlecleucel) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma. *Oncologist*. 2020 [konsulta, 2024/05/10]; 25(2):321–327. Erabilgarri: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0233>

45. Mohty R, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for follicular lymphoma and mantle cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2022 [konsulta, 2024/05/10]; 13:1-11. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9761215/>
46. Martínez-Cibrián N, Ortiz-Maldonado V, Español-Rego M, Blázquez A, Cid J, Lozano. The academic point-of-care anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell product varnimcabtagene autoleucel (ARI-0001 cells) shows efficacy and safety in the treatment of relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2024 [konsulta, 2024/05/20]; 204(2):525-533. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37905734/>
47. ClinicalTrials.gov [Internet]. USA: National Library of Medicine; 2024 [konsulta, 2024/05/20]. Erabilgarri: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Hematologic%20Cancers&intr=CAR-T%20Cell%20Therapy>