



TERAPIAS CELULARES: RETOS Y TENDENCIAS PARA LA REDUCCIÓN DE LOS COSTES DE PRODUCCIÓN

Los medicamentos de terapia celular ofrecen nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de enfermedades que hasta el momento carecían de soluciones eficaces.

CLARA GARCÍA,
Technical Account Associate en EMEA de Scale Ready.

Desde que en 2017 la FDA aprobó la primera terapia CAR-T Kymriah (tisagenlecleucel), han sido siete las terapias CAR-T que han obtenido la aprobación de la FDA. Con un futuro prometedor por delante, el campo de la terapia celular está evolucionando a una gran velocidad, y actualmente existen a nivel global más de 2000 ensayos clínicos con células CAR-T¹. Además de los conocidos CAR-T, terapias de basadas en otros tipos celulares, como los CAR-NK, CAR-Macrophages o los TILs, se están investigando en más de 1000 ensayos clínicos para una gran variedad de enfermedades². La aplicación clínica de la terapia celular, históricamente empleada principalmente para el tratamiento de tumores hematológicos, se ha extendido en la actualidad a otras indicaciones. Concretamente hace un año, en febrero de 2024, la FDA aprobó Amtagvi (lifileucel), la primera terapia TIL para el tratamiento de un tumor sólido. Más allá del campo de la oncología, son numerosos los ensayos clínicos que se están llevando a cabo para otras indicaciones, como las autoinmunes, o el tratamiento de enfermedades raras.

Sin embargo, a pesar de que el potencial de estas terapias es inmenso, el acceso de los pacientes a las mismas continúa siendo muy limitado tanto a nivel nacional como mundial. De forma general, el precio de medicamentos de nueva aprobación se ha incrementado enormemente en las últimas dos décadas, y las terapias celulares se

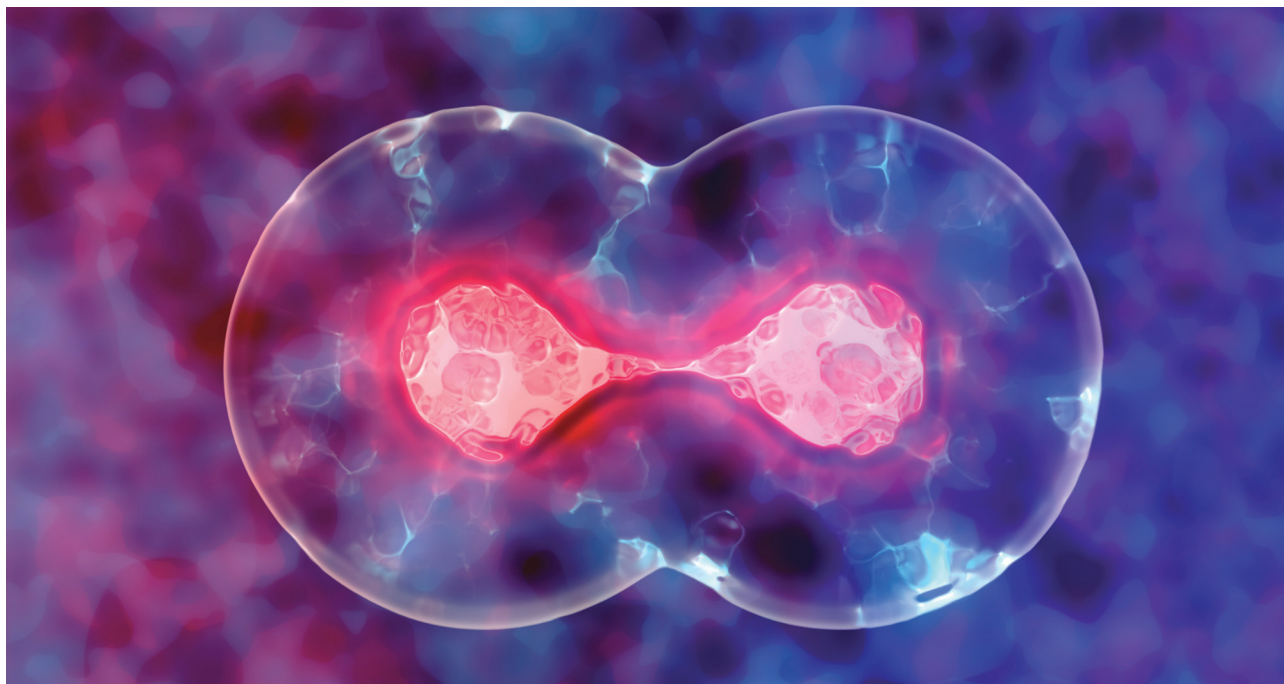
encuentran dentro de los medicamentos más costosos, llegando a superar los 400.000 dólares por paciente. Reducir los costes de producción, así como la complejidad de la logística asociada a su distribución, es el gran reto que las compañías e instituciones que desarrollan terapias celulares deben superar para mejorar el acceso de los pacientes a estos tratamientos.

Analicemos, por tanto, las principales causas de los altos costes.

El escalado como cuello de botella en el desarrollo del proceso de producción.

Una encuesta realizada por la Universidad de Utrecht a 271 empresas europeas que desarrollan terapias celulares identificó la escalabilidad del proceso de producción como el principal reto técnico en el desarrollo de estas terapias.³ La inconsistencia en los resultados obtenidos en pequeña y gran escala a menudo retrasa el desarrollo pre-clínico, en un campo en el que la desescalada de inversiones que estas empresas han sufrido tras la pandemia del COVID-19 pone de relevancia la necesidad de reducir los tiempos de desarrollo.

En este sentido, para hacer frente a este obstáculo es crucial la elección de plataformas que permiten escalar la producción de forma lineal, dado que este tipo de



plataformas abren la puerta a un desarrollo a menor coste en pequeña escala que posteriormente será reproducible en una escala mayor.

Coste de los equipos y espacios de producción.

Frente a la previsión de que las poblaciones de pacientes tratados con terapia celular se incrementen exponencialmente en los próximos años, y algunas de ellas se posicionen en segunda o tercera línea de tratamiento, es crucial la elección de plataformas de producción que permitan minimizar el coste total tanto de equipos y como de espacio en sala blanca utilizada por tratamiento, ambos parámetros clave para la viabilidad a largo plazo de estas terapias.

Estabilidad y logística

El almacenamiento y distribución de las terapias celulares requiere de soluciones específicas debido a su corta vida útil. Esto supone que la logística asociada a la distribución de estas terapias sea mucho más compleja que la de tratamientos biológicos o pequeñas moléculas.

Otro de los retos logísticos es la disponibilidad de capacidad suficiente, tanto en términos de espacio como de personal cualificado, para garantizar una gran capacidad de fabricación y suministro de terapias que satisfagan la demanda futura.

Con estos retos en mente, veamos algunas de las tendencias actuales y previsiones de futuro en el campo de la terapia celular.

Estrategias autólogas vs alogénicas (*off the shelf*)

Mientras que las terapias autólogas se fabrican utilizando como material de partida las células del propio paciente, las terapias alogénicas se producen a partir de células procedentes de donantes sanos, lo que elimina la necesidad de recoger, modificar y expandir las células del propio paciente. Esta simplificación permite que las terapias alogénicas superen la mayoría de las dificultades que las terapias celulares autólogas suponen a día de hoy, permitiendo una logística de suministro mucho más similar a la de los productos biológicos convencionales.

No obstante, las terapias CAR-T alogénicas requieren de una edición genética adicional de las células mediante herramientas como CRISPR-Cas9 para evitar la enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) mediada por el TCR y minimizar la respuesta huésped contra injerto (HvG) relacionada con el HLA del paciente. En la actualidad hay varias terapias celulares alogénicas en desarrollo clínico, con varios productos en investigación como P-BCMA-ALLO1 de Poseida/Roche y CB-010 de Caribou Biosciences que muestran datos prometedores. Los resultados sobre estos y otros desarrollos clínicos proporcionarán más datos que demuestren como se pueden gestionar la GvHD, HvG y la durabilidad de la respuesta en enfoques alogénicos.

Automatización de los procesos de producción

Los procesos manuales son a menudo inevitables para la producción de terapias celulares durante las primeras

En los últimos años, han surgido nuevas estrategias que han reducido considerablemente la duración del proceso de producción, principalmente acortando el periodo de expansión *ex vivo*.

fases de desarrollo del producto. Sin embargo, es importante tener en mente que los pasos manuales están asociados a un mayor coste de personal y pueden suponer problemas regulatorios. Un componente estratégico clave a determinar es el punto concreto del desarrollo clínico en el que implementar la automatización de determinados pasos manuales del proceso de producción.

Reducción de los tiempos de fabricación

En los últimos años, han surgido nuevas estrategias que han reducido considerablemente la duración del proceso de producción, principalmente acortando el periodo de expansión *ex vivo*. Esta estrategia permite minimizar los costes de producción al requerir menos recursos e incrementar la capacidad de producción. Además, en el caso de las terapias CAR-T, acortar los tiempos de expansión *ex vivo* da lugar a fenotipos de células T menos exhaustas y con mayor potencial proliferativo tras la infusión. Asimismo, para terapias autólogas, esta solución permite reducir el tiempo comprendido entre la extracción de células del paciente hasta su infusión (*vein to vein time*), un parámetro crucial cuando el tiempo, en el caso de pacientes en un estadio tardío y grave de su enfermedad, es un elemento clave.

Producción descentralizada vs producción centralizada

Desde el punto de vista logístico, la producción descentralizada de terapias autólogas permite eliminar por completo los tiempos de espera asociados al tránsito del material de partida desde el paciente hasta las instalaciones de producción, así como el envío del producto final desde las instalaciones de producción hasta el hospital

donde se infundirá el tratamiento al paciente. La estrategia de producción descentralizada de terapias celulares en el propio hospital se utiliza actualmente en varios hospitales españoles. Las principales ventajas de esta estrategia son la reducción de los costes de transporte por cada tratamiento y la reducción del *vein to vein time*.

¿Y si pudiésemos modificar las células en el cuerpo del paciente? Transición de *ex vivo* a *in vivo*

El futuro de estas terapias puede estar, precisamente, en evitar el complejo, largo y costoso proceso de producción *ex vivo* de las mismas; obteniendo las células editadas genéticamente (por ejemplo, las células CAR-T) mediante su modificación directamente dentro del cuerpo del paciente. Esta estrategia, todavía muy reciente e inmadura en comparación con las terapias *ex vivo*, podría eliminar la complejidad logística y de producción de las actuales terapias autólogas producidas *ex vivo*, así como la alorreactividad de las terapias alogénicas.

En la actualidad, varios programas de células CAR-T generadas *in vivo* se encuentran en fase clínica o a punto de entrar en esta fase para diversas indicaciones.⁴ Los primeros resultados clínicos se esperan en 2026, y será entonces posible ver como de lejano es este futuro. La administración altamente selectiva de estas herramientas de escritura genética *in vivo*, bien mediante herramientas virales o no virales (como las nanopartículas lipídicas o LNP), será clave para el éxito de este enfoque, y en última instancia podría permitir una reducción en los costes de producción por tratamiento, mejorando el acceso de los pacientes a estas tecnologías.

Con un futuro esperanzador a la par que retador por delante, incluso si los tres enfoques (autólogo *ex vivo*, alogénico e *in vivo*) tienen éxito, es seguro que los tres coexistirán durante un tiempo. Perseguirlos en paralelo como industria garantizará que se pueda tratar al mayor número posible de pacientes.

Referencias

- 1. <https://www.clinicaltrials.gov>. Filtro de búsqueda: "CAR T cells" a fecha 15/01/2024.
- 2. <https://www.clinicaltrials.gov>. Filtros de búsqueda: "CAR NK cells", "CAR macrophages" and "Tumor Infiltrating Lymphocytes" a fecha 15/01/2024.
- 3. Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development* 11, 121-130. 2018.
- 4. *In vivo* CAR T cells move into clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery* 23, 727-730. 2024.