



OPTIMIZANDO LA PRODUCCIÓN DE TERAPIAS CELULARES AVANZADAS: LAS CÉLULAS CAR T COMO PARADIGMA DEL ÉXITO: LA GRAN PROMESA Y YA UNA REALIDAD

Durante la última década, las terapias celulares avanzadas han experimentado un gran auge, basado principalmente en los buenos datos cosechados en la terapia CAR-T contra CD19 para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA).

ESTER ANON,
Miltenyi Biotec.

LAURA ANTIGÜEDAD,
Miltenyi Biotec.

Los trabajos pioneros en las terapias CAR-T emanan de laboratorios académicos (como University of Pennsylvania, entre otras) que son después licenciados a la gran industria. En 2017 se aprobó *Kymriah*, la primera terapia comercial de células CAR-T para el tratamiento de LLA y del linfoma no Hodgkin, comercializada por Novartis. En paralelo avanzó el desarrollo de estas terapias en el ámbito académico, con un papel pionero del Hospital Clínic de Barcelona, impulsando el CAR-T anti-CD19 ARI-0001 (que casualmente inició su ensayo clínico el mismo 2017).

Este es el primer CAR-T desarrollado enteramente en un entorno académico, considerado por la EMA como PRIME (Priority Medicine) y aprobado por la AEMPs, y al que le han seguido varios ensayos clínicos más que siguen en marcha. A fecha de hoy, contamos con 7 terapias CAR-T aprobadas (con la recién incorporación de *Aucatzyl*, producida por Autolus) y más de 1.900 ensayos clínicos con células CAR-T¹.

El éxito de las terapias CAR-T viene avalado por sus grandes resultados clínicos, con tasas de remisión por encima del 70%². Pero este éxito solo será sostenible y ampliable si estas terapias pueden escalarse para estar disponibles para toda la población que lo requiera. Por tanto, dada su potencialidad, es imprescindible la optimización de la producción de estas terapias.

¿Cuáles son los principales determinantes en la producción de las terapias CAR-T? Son simples de enumerar, pero difíciles de cumplir, e incluso de abordar. El primero y más importante: el proceso de producción debe resultar en un producto clínicamente seguro y eficaz. El segundo: el proceso de producción debe ser reproducible (entre procesos, entre diferentes sitios de fabricación, entre diferentes países y acorde a las diferentes legislaciones regulatorias; y, si cabe, amortiguar la variabilidad inherente al material de partida). Y tercero, que puede sonar más frívolo, pero debe ponerse de igual forma sobre la mesa, debe ser económicamente viable y asequible para los sistemas sanitarios de gestión.



Figura 1: Factores que influyen en el proceso de producción de las terapias CAR T. Por ejemplo, una terapia allogénica típicamente requerirá expansiones grandes para conseguir decenas o cientos de dosis de una misma producción, con lo cual el biorreactor necesario deberá cumplir ciertos requisitos. Por otro lado, en la producción descentralizada, y principalmente el modelo point-of-care, se tenderá a equipos pequeños y totalmente automatizados, que ocupen poco espacio y puedan ser colocados en salas con requerimientos menos estrictos. Todos estos factores deben tenerse en cuenta durante la planificación inicial del desarrollo, y pueden ser determinantes en la elección del sistema de fabricación de las terapias.

La producción de las terapias CAR-T consiste, a grandes rasgos, en un proceso con múltiples etapas que comienza con la obtención de células mononucleares de sangre periférica del paciente a través de una leucoaféresis. De aquí se obtienen específicamente los linfocitos T, que son después activados y modificados genéticamente (ya sea por transfección o por transducción). Estas células son posteriormente cultivadas para su expansión hasta obtener el número requerido. Finalmente, el producto debe ser formulado adecuadamente. Todos estos pasos conllevan estrictos controles de calidad y de proceso (*IPC/QC*), que no serán objeto de discusión en el presente artículo³.

Evolución de la producción de las terapias CAR T: de la investigación básica a los ensayos clínicos, en route hacia la comercialización.

Las novedosas terapias CAR-T se nutren de los numerosos y brillantes proyectos de investigación básica, y su posterior traslación a la clínica, en el campo de la inmunología y la hematología del cáncer. Estos estudios desembocan en ensayos preclínicos donde se establecen ya los protocolos de producción de las terapias. En estas primeras fases, las células se suelen manipular en sistemas “abiertos”, donde el producto está expuesto al entorno (típicamente trabajando bajo un flujo de aire laminar). Pero cuando se pretende proseguir con estos estudios hacia la aplicación clínica y materializarlos mediante un ensayo

clínico, éste debe llevarse a cabo ya en condiciones GMP (buenas prácticas clínicas) en salas blancas o salas limpias, donde se asegure la asepsia y esterilidad (entornos ampliamente presentados en otras ediciones de esta revista). En este contexto, los pasos en sistemas “abiertos” deberían realizarse en salas de grado A/B (según las guías para la fabricación GMP de ATMPs⁴). Por tanto, el uso de sistemas abiertos tiene importantes implicaciones para la procesabilidad y la escalabilidad, ya que la clasificación de salas requerida exige instalaciones costosas, así como medidas gravosas para mitigar los riesgos introducidos durante el proceso. Además, los pasos manuales son susceptibles del error humano, con la consecuente pérdida económica asociada, y requieren de técnicos altamente cualificados y con una formación extensa.

Estos requisitos de los sistemas abiertos restringirían la fabricación de grado clínico a un número limitado de centros a nivel mundial, lo que a su vez limitaría el número de ciclos de producción y, por ende, la cantidad de pacientes que se podrían atender en un momento dado. Asegurar la producción de algunas docenas de estas terapias al año podría ser factible en sistemas menos automatizados. Pero cuando miramos hacia la escalabilidad de estas terapias, ya sea en ensayos de fase II y III, y en un futuro preparando su llegada al mercado, es necesario asegurar la capacidad productiva de centenares de productos para ensayos clínicos o usos compasivos, y millares para su comercialización.

La tendencia actual hacia los sistemas de producción cerrados puede dividirse en principalmente dos aproximaciones: modular y uso de un único instrumento.

La escalabilidad: modelos prevalentes

Hay una necesidad clara para la optimización del proceso de producción descrito. Las condiciones imprescindibles que debe cumplir el proceso de fabricación ideal son: **seguridad**, ha de mantener siempre sus condiciones de esterilidad, evitando contaminaciones no deseadas (teniendo en cuenta que pueden ser protocolos largos de más de una semana que requerirán inevitablemente cambios y suplementación del medio de cultivo para la expansión celular); **robustez** para evitar fallos de producción y permitir estandarización; sencillez para ser reproducible y minimizar los pasos que requieran operatividad para reducir costes y posibilidad de introducción de error humano; **escalabilidad**, para permitir su comercialización a un precio razonable y dar salida a todas las necesidades de terapias; y finalmente, debe ser **autorizado** por las agencias reguladoras.

Todos estos ítems son abarcables más fácilmente con sistemas cerrados y automatizables que reduzcan la implicación humana, estandaricen procesos, y abaraten costes. Equipos que deben ser diseñados y operados de tal manera que el producto no está expuesto al entorno de la sala y se minimiza la operabilidad manual. Si además se añade el uso de consumibles desechables de un solo uso, su utilización reduce consecuentemente los requisitos relacionados con las instalaciones de producción. Además, la digitalización del proceso es también clave para asegurar su trazabilidad y registro, que es más fácil en instrumentos automatizados.

La tendencia actual hacia los sistemas de producción cerrados puede dividirse en principalmente dos aproximaciones⁵:

- **La aproximación modular**, parecida a las cadenas de montaje, donde el producto que está siendo fabricado se mueve entre diferentes “estaciones”, que son los diferentes instrumentos que cubren cada paso del proceso. Esta aproximación puede permitir mayor eficiencia y el uso de equipos más específicos para cada paso, y mayor flexibilidad en el proceso; pero el proceso en global es indudablemente semiautomatizado y requiere

una planificación milimétrica entre los diferentes pasos del proceso o la cadena, así como coordinación logística para la llegada del material de partida y la salida del producto final. Además, aquí el fallo de uno de los instrumentos puede paralizar todo el proceso productivo y, todavía más importante, sigue conteniendo pasos manuales donde pueden introducirse errores humanos (fallos, contaminación, etc.). Este paso podría solventarse con sistemas robotizados que muevan la muestra entre las diferentes estaciones, asumiendo el incremento en el coste total de la cadena de producción. Esta aproximación suele ser más habitual en modelos de producción centralizada, ya que requieren una inversión inicial mayor para adquirir los diferentes instrumentos que debe ser amortizada. Además, puede dificultar la reproducibilidad inter-laboratorio, al requerir diferentes instrumentos, que además si no son de un mismo proveedor, puede conllevar problemas de compatibilidad y trazabilidad entre diferentes softwares.

- La segunda aproximación está centrada en el **uso de un único instrumento** de principio a fin del proceso, como puede ser el sistema CliniMACS Prodigy, donde toda la producción tiene lugar mediante el uso de consumibles desechables y cerrados, permitiendo que la producción pueda llevarse a cabo en entornos menos astringentes. Además, se minimiza el tiempo manual de trabajo humano, reduciendo por tanto costes y errores.

Esta producción basada en unidades se organizaría preferentemente en áreas más abiertas, donde un operador podría supervisar varias unidades al mismo tiempo. Tal organización asume que los dispositivos deben operar de manera independiente, con una interacción mínima del usuario y con una capacidad adecuada de manejo de errores. La automatización y digitalización de estos sistemas incluyen indicadores de advertencia para eventos no planificados (por ejemplo, detección de baja temperatura o alteraciones en la mezcla de gases), e idealmente incluirían procedimientos de soporte o de solución de problemas. Los sistemas de código de barras validados aseguran la identificación y el control del material involucrado, en una unidad de producción determinada y durante el muestreo de control de calidad. Este tipo de fabricación basada en dispositivos debe asumir que cada instrumento estará dedicado a una única producción mientras dure el proceso. Por lo tanto, el escalado debe hacerse disponiendo de diferentes equipos en paralelo y un coste inicial de inmovilizado que es fácilmente amortizable al sumar producciones. En la fabricación basada en dispositivos, la disfunción de una unidad no impacta a otros productos, y puede ser rápidamente sustituida por otro dispositivo donde el proceso puede reanudarse. En esta aproximación, la reproducibilidad entre sitios es más alcanzable, ya que los dispositivos y programas que controlan los ciclos

son idénticos entre plantas y contienen menos elementos en la cadena. Además, la huella física de estos sistemas es menor, ahorrando en espacio de laboratorio y, como requieren infraestructuras más asequibles (instalables en salas de clase C e incluso D), son más aptos para modelos descentralizados e incluso *point-of-care*.

Los sistemas cerrados automatizados tienen habitualmente una limitación en la celularidad del producto fabricado, y para aproximaciones alogénicas que requieran de altísimos números de células, pueden quedarse cortos, y preferirse entonces los sistemas modulares equipados con biorreactores de alto rendimiento.

En resumen, la optimización de la producción de estas terapias celulares mediante la integración y automatización busca su reproducibilidad, escalabilidad y asequibilidad, manteniendo siempre su calidad. Estamos viviendo una época vertiginosa en cuanto a nuevos desarrollos clínicos y nuevas propuestas tecnológicas. Las terapias CAR-T ya vislumbran su potencial en enfermedades autoinmunes y en el inabarcable campo de los tumores sólidos. Pero la pregunta que subyace, y que aún no podemos responder, porque no alcanzamos a ver enteramente el final del *momentum* actual, es: ¿Será posible proveer estas terapias para toda la población que lo requiera? O,

mejor dicho, ¿Será posible proveer, de forma asequible, estas terapias? Debemos tender hacia ello, y el ecosistema académico español, liderado por el Hospital Clínic, ha abierto un gran camino desde la aprobación de ARI-0001 y ARI-0002 (de indicación en el mieloma múltiple), con su posterior exención hospitalaria, habiendo tratado ya casi 450 pacientes, a un coste muy inferior al precio de las terapias CAR T comerciales disponibles⁶.

Bibliografía

1. www.clinicaltrials.gov a fecha de 12 de noviembre, con el filtro de búsqueda "CAR T Cell"
2. Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments | Journal of Translational Medicine | Full Text
3. CAR T cell manufacturing | CAR T cell transduction | Miltenyi Biotec | España
4. 2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps_0.pdf
5. Scaling of cell and gene therapies to population - PubMed
6. El gran logro científico de la sanidad pública: hospitales capaces de producir sus propios CAR-T contra el cáncer | Sociedad | EL PAÍS

Hospitalforum

Foro de Gestión Hospitalaria

21-22 MAYO 2025

LA FARGA • L'HOSPITALET DE LLOBREGAT
BARCELONA

hospitalforum.es

EL FORMATO SERÁ:

- EXPOSICIÓN COMERCIAL
- CONGRESO PRINCIPAL
- TALLERES ESPECIALIZADOS
- ENCUENTRO PARTNERING
- JORNADAS TÉCNICAS

JORNADAS TÉCNICAS

TECNOLOGÍA SANITARIA APLICADA A ENSAYOS CLÍNICOS EN HOSPITALES.
TERAPIAS AVANZADAS.
JORNADA DE INGENIERÍA HOSPITALARIA.
JORNADA DE INVESTIGACIÓN EN TECNOLOGÍA SANITARIA Y BIOMÉDICA.

PATROCINAN



INFORMACIÓN



+34 916 308 591 / +34 672 050 625



comercial@medicalforum.es