

CAR-T: luces y sombras

NOTARIO DONGIL C, FRAGA FUENTES MD, GÓMEZ LLUCH MT, MARCOS DE LA TORRE A, ANDRÉS NAVARRO N, VALENZUELA GÁMEZ JC
Servicio de Farmacia. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real (España)

Fecha de recepción: 26/04/2020 - Fecha de aceptación: 05/05/2020

RESUMEN

La terapia celular adoptiva está revolucionando el panorama de la terapéutica actual. La gestión de los medicamentos CAR-T supone un reto para el sistema nacional de salud (SNS), pues se trata de medicamentos complejos de un elevado impacto sanitario. En esta línea, la elaboración de protocolos fármaco-clínicos con criterios claramente definidos ayudará a un correcto posicionamiento y selección de los pacientes candidatos a estas terapias. Así mismo, la administración de estos fármacos

debe realizarse en centros previamente seleccionados y cualificados para tal fin, garantizando la equidad en el acceso. Por otro lado, es prioritario un abordaje multidisciplinar de todos los pacientes que sean tratados con las terapias CAR-T. Finalmente es fundamental la evaluación y el registro constante de resultados, los cuales contribuirán a determinar el beneficio real de la terapia, reclamando la necesidad de precios equitativos para garantizar la sostenibilidad del SNS y el acceso a los pacientes previamente seleccionados.

Palabras clave: **Terapia celular adoptiva, evaluación impacto sanitario, receptor de antigénico específico CD19, efectos adversos, tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel.**

CAR-T: lights and shades

SUMMARY

Adoptive cell therapy is revolutionizing the current therapeutic landscape. The management of CAR-T drugs is a challenge for The National Health System (NHS), as they are complex drugs with high impact on health. This way, the development of clinical pharmaceutical

protocols with clearly defined criteria, will help in correct positioning and selection of patients candidates for these therapies. Likewise, administration of these drugs must be carried out in centers previously selected and qualified for this purpose, guaranteeing equity of access. On the other hand, a multidis-

ciplinary approach of all patients treated with CAR-T therapies is a priority. Finally, the assessment and the constant result recording are essential, since they will contribute to determining the real benefit of these therapies, claiming the need for equitable prices, guaranteeing the sustainability of the NHS and the access of previously selected patients to them.

Key words: **Adoptive immunotherapy, health impact assessment, CD19-specific chimeric antigen receptor, adverse effects, tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel.**

INTRODUCCIÓN

La investigación y el desarrollo clínico relacionado con la terapia génica celular continúa creciendo a ritmo acelerado en los últimos años. Dentro de ella, la terapia con células T dirigidas a blancos específicos antigénicos con receptores antigénicos modificados, comúnmente conocidas como CAR-T, se han convertido en terapias prometedoras para las neoplasias hematológicas, tendiendo a bautizarse como la terapia más innovadora para el tratamiento del cáncer a día de hoy.

Su desarrollo supone un gran desafío en todos los ámbitos de la medicina, brindando esperanza a aquellos pacientes para los que, por el momento, existen limitadas opciones de tratamiento. Debido a que este tipo de medicamentos requieren un complejo manejo, deben ser administrados en centros certificados y especializados, dotados de medios necesarios para ello y de personal entrenado.

Estas nuevas terapias suponen un cambio de paradigma en el abordaje del tratamiento contra el cáncer por sus resultados esperanzadores, lo que podría justificar la aceleración en el proceso de autorización por parte de las agencias

reguladoras de medicamentos. De igual modo, requieren una estrecha regulación, lo cual se consigue con un sistema robusto de herramientas que permita realizar un correcto registro y selección de pacientes, facilitando así el acceso y garantizando un beneficio adecuado en los mismos.

UNA TERAPIA REVOLUCIONARIA

Hasta el momento, existen comercializados en nuestro país dos fármacos de inmunoterapia celular, tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel, los cuales presentan un efecto antitumoral significativo en el tratamiento de ciertas neoplasias hematológicas. La transferencia adoptiva de linfocitos T consiste en la administración de células modificadas genéticamente, células que a priori, provienen del propio paciente. Se trata pues de una terapia autóloga, donde los linfocitos T, parte fundamental de esta terapia, son obtenidos por un procedimiento de leucoaféresis a partir de la sangre del paciente. Estas células se modifican genéticamente en un centro especializado, para que reproduzcan receptores especiales en su superficie llamados CAR.

Las CAR son proteínas que permiten que los linfocitos T reconozcan una proteína específica (antígeno) en las células tumorales. Tras cultivar los linfocitos CAR-T en el laboratorio y multiplicarlos, se introducen en el paciente en infusión para que se multipliquen y, bajo la dirección de su receptor diseñado, reconozcan y destruyan las células cancerosas que presentan el antígeno en sus superficies.

En cuanto a la estructura CAR, los elementos que la conforman se enumeran a continuación¹:

- Un dominio de reconocimiento de antígeno, constituido por un fragmento variable de cadena única derivado de un anticuerpo monoclonal dirigido al antígeno seleccionado (CD19).
- Una región bisagra, zona de unión del dominio de reconocimiento al dominio transmembrana.
- Un dominio de señalización intracelular, compuesto por la cadena CD3 zeta, fundamental para la señalización del receptor de células T.

Con el objetivo de alcanzar una mejora en la señalización y la eficacia, se han diseñado una segunda generación de CARs, que presenta un dominio de señalización coestimuladora derivado de CD28 o 4-1BB que potencian la función de la célula T².

Por otro lado, CD19 se trata de una glicoproteína transmembrana que está implicada en el proceso de regulación de la activación de las células B. Se expresa en todas las etapas de diferenciación de células B y durante la transformación de la célula B en célula maligna, apareciendo como resultado de ello en más del 95% de las neoplasias de células B, como la leucemia mieloide crónica (LLC), leucemia linfocítica aguda (LLA) o el linfoma no-Hodgkin.

PANORAMA ACTUAL Y AGENCIAS REGULADORAS

En la actualidad, se están llevando a cabo cientos de ensayos clínicos de células CAR-T, no sólo de neoplasias hematológicas, sino también de tumores sólidos³. Muchos de ellos utilizan células CAR dirigidas a CD19, pero cada vez son más los que utilizan otras dianas⁴. En nuestro país tanto tisagenlecleucel como axicabtagene ciloleucel, se incluyeron en la prestación sanitaria pública, bajo condiciones especiales de financiación, durante el año 2019.

Agencia Europea del Medicamento (EMA)

En el procedimiento de autorización de medicamentos centralizado, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) es responsable de la evaluación inicial de las solicitudes de autorización de comercialización en toda la Unión Europea (UE), desempeñando un papel fundamental en la autorización de los medicamentos en la UE. Las opiniones adoptadas por el CHMP suponen un paso intermedio en el camino de tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel hacia el acceso al paciente. Una vez finalizado el proceso de concesión de las autorizaciones de comercialización, las decisiones sobre el precio y financiación quedarán relegadas a cada Estado Miembro. Por tratarse de medicamentos de terapia avanzada (ATMP), han sido evaluados además, por el comité de Terapias Avanzadas de la EMA (CAT) para medicamentos basados en células, genes o tejidos, que es responsable de la evaluación de estos productos. El papel del CAT es evaluar la calidad, seguridad y eficacia de las solicitudes de ATMP presentados a la EMA, antes de que el CHMP adopte una decisión final sobre la autorización de comercialización del medicamento en cuestión.

Por otro lado, tanto tisagenlecleucel como axicabtagene ciloleucel fueron declarados medicamentos huérfanos en abril de 2014 y diciembre de 2014 respectivamente, y han sido valorados por el proceso de evaluación acelerada, en el cual participa el plan "Priority Medicines" (PRIME), proyecto elaborado por la EMA que tiene como objetivo tanto el apoyo al desarrollo de medicamentos dirigidos a una necesidad médica no satisfecha, como la evaluación acelerada, lo que permite un acceso rápido y un posible beneficio a pacientes con necesidades clínicas no cubiertas.

En junio de 2018, las dos primeras autorizaciones de comercialización para las terapias con CAR-T en la UE, obtuvieron la opinión positiva por parte del CHMP. En agosto de 2018, se obtuvo la autorización de comercialización para toda la UE para ambas terapias.

U.S. Food and Drug Administration (FDA)

En el año 2017, la FDA aprobó el uso de tisagenlecleucel en pacientes pediátricos y menores de 25 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA). También se le proporcionó indicación en pacientes con linfoma de células grandes B recurrente o refractarios (R/R) al tratamiento después de dos o más líneas de terapia sistémica, incluyendo linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), linfoma de células B de alto grado y LDCGB que surge de linfoma folicular.

La aprobación de axicabtagene ciloleucel para LDCGB, linfoma primario mediastínico de células grandes B (LPMCGB), linfoma de células B de alto grado y LDCGB derivado de linfoma folicular se realizó en el mismo año.

Al igual que la EMA, la FDA concedió a ambos fármacos las designaciones de "evaluación prioritaria" y "terapia revolucionaria". Esta última designación permite agilizar, tanto el desarrollo como la revisión de medicamentos destinados a cubrir patologías graves. Para ello, es necesario que los resultados preliminares del ensayo muestren un claro beneficio clínico y una mejora sustancial frente a la terapia disponible.

La evaluación clínica fue coordinada por el Centro de Excelencia en Oncología de la FDA, en tanto que el Centro de Evaluación e Investigación Biológicas (CBER) se encargó de todos los demás aspectos de evaluación y tomó la determinación definitiva en cuanto a la aprobación del producto. CBER se encarga de la regulación de los productos de terapia celular, productos de terapia genética humana y ciertos dispositivos relacionados con la terapia celular y genética en Estados Unidos.

EVIDENCIAS DISPONIBLES

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

La eficacia y seguridad de tisagenlecleucel en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B R/R se basa en el estudio pivotal ELIANA⁵, estudio fase II, multicéntrico, abierto, de un solo brazo. En el estudio, se incluyeron a 92 pacientes, aunque sólo 75 (82%) recibieron la infusión de tisagenlecleucel, con una mediana de seguimiento de 13,1 meses. La mediana de edad fue de 11 años (3-23). Antes de la infusión, el 96% de los pacientes completaron linfodeplección quimioterápica. La mediana de tratamientos previos fue de 3 (1-8), dentro de los cuales el 61% habían recibido trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La variable principal fue la tasa global de respuesta (TGR), que incluye remisión completa o remisión completa con recuperación hematológica incompleta con enferme-

dad residual mínima (<0,01%). Como objetivos secundarios se determinó la enfermedad mínima residual, la duración de la respuesta (DR) en pacientes respondedores, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG).

En cuanto a los resultados de la variable principal, se obtuvo una TGR del 81% (IC 95% 71-89). En el análisis por intención de tratar, la TGR fue del 66% (IC 95% 56-76). La SLE fue del 73% (IC 95% 60-82%) y del 50% (IC 95% 35-64%) a los 6 y 12 meses respectivamente.

El estudio JULIET⁶ evalúa la eficacia y seguridad de tisagenlecleucel en pacientes adultos con LDCGB R/R. Se trata de un ensayo fase II, multicéntrico, abierto, de un solo brazo. La variable principal del estudio fue, una vez más la TGR, incluyendo respuesta completa o parcial. Las variables secundarias incluidas fueron DR, tiempo hasta respuesta, SLE y SG. Se incluyeron 165 pacientes, de los cuales 111 recibieron la infusión. Las características entre los pacientes fueron similares. Los pacientes debían recibir quimioterapia de acondicionamiento antes de la infusión del fármaco. La mediana de duración desde la infusión hasta el corte del estudio fue de 14 meses. En cuanto a los resultados de eficacia a los 3 meses, dentro de los 93 pacientes infundidos, la mejor TGR fue del 52% (IC 95% 41-62). El 40% y 12% de los pacientes presentaron respuestas completas y parciales respectivamente. Finalmente, a los 12 meses de la respuesta inicial, la tasa de supervivencia sin recaída se estimó en un 65% de los pacientes.

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)

La eficacia y seguridad de axicabtagene ciloleucel han sido evaluadas en el estudio pivotal ZUMA-1⁷ fase II, multicéntrico, abierto, en pacientes refractarios con linfoma no-Hodgkin agresivo R/R, incluyendo a pacientes con LDCGB y LPMCGB y linfoma folicular transformado.

Se incluyeron 111, de los cuales sólo recibieron el medicamento 101 (91%). La mediana de edad fue de 58 años (23-76). La mayoría de ellos (85%) presentaba un estado avanzado de la enfermedad (III, IV) y un alto porcentaje (69%) habían recibido al menos tres líneas previas para el tratamiento de su enfermedad. Los pacientes recibieron terapia de acondicionamiento antes de recibir infusiones de axicabtagene ciloleucel. La variable principal del estudio fue la TGR, considerada como la suma de la tasa de respuesta parcial y completa. Los objetivos secundarios incluyeron, entre otros, la DR, SLE y SG. En el protocolo del ensayo se preespecificó que la TGR se evaluaría en los primeros 92 pacientes tratados.

En un primer análisis realizado a los 6 meses, la TGR analizada en 92 pacientes fue del 82% (IC 95% 72-89; P<0,001). De ellos, un 54% presentó una respuesta completa al tratamiento. De los 101 pacientes que recibieron la infusión del fármaco, la TGR fue del 82% (IC 95% 73-89) y un 54% de los pacientes presentaron respuesta completa al tratamiento. En un análisis actualizado a los 12 meses, la TGR en los 101 pacientes infundidos fue del 72% (IC 95% 62-81). El 51% presentó una respuesta completa al tratamiento.

Evaluación por organismos independientes

En la comunidad científica, existe la necesidad de realizar la evaluación de dichas terapias para proceder a una adecuada selección de los pacientes. A nivel europeo, el National Ins-

titude for Health and Care Excellence (NICE) recomienda el uso de axicabtagene ciloleucel en el tratamiento de pacientes con LDCGB R/R o LPMCGB cuando han sido tratados con dos o más terapias sistémicas, siempre y cuando se cumplan las condiciones de acceso al fármaco⁸.

Así mismo, recomienda el uso de tisagenlecleucel como una opción en el tratamiento de LLA de células B R/R en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años, siguiendo una vez más, las condiciones de acceso al medicamento⁹.

Con respecto a la utilización de tisagenlecleucel en pacientes con LDCGB R/R o pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años con LLA de células B R/R y al uso de axicabtagene ciloleucel en linfoma de células grandes B R/R, la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) en sus recomendaciones menciona la necesidad del desarrollo de acuerdos interprovinciales que faciliten la equidad en el acceso del medicamento a pacientes que sean claramente candidatos a recibir la terapia. Además reclama la necesidad de recopilar datos de la práctica clínica con el objetivo de generar evidencia, para posteriores y futuras revaluaciones de eficacia, seguridad y coste-efectividad. Plantea como condición de uso en las indicaciones mencionadas anteriormente, la bajada sustancial del precio de los medicamentos^{10,11}.

TOXICIDAD DE LA TERAPIA CAR-T

La infusión de estos fármacos presenta el potencial de ocasionar efectos adversos (EA) graves, derivando muchos de ellos en hospitalizaciones e incluso, en casos de muerte. Los EA más frecuentes reportados por los ensayos clínicos se enuncian a continuación:

➤ Tisagenlecleucel (Kymriah®)¹²: síndrome de liberación de citoquinas (SLC), hipogammaglobulinemia, infecciones, anemia, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, hemorragia, linfopenia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, aumento de aspartato aminotransferasa, ansiedad, delirio, trastorno del sueño, disminución del apetito, cefalea, encefalopatía, hipo e hipertensión, arritmias cardíacas, tos, disnea, hipoxia, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, erupción, artralgia, afectación renal aguda, pirexia, fatiga, escalofríos. Otros EA graves que acontecieron fueron coagulación intravascular diseminada con hemorragia intracraneal, citopenia prolongada, fallo cardíaco y parada cardíaca.

➤ Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)¹³: SLC, hipogammaglobulinemia, encefalopatía, taquicardia, cefalea, disminución del apetito, fiebre, infecciones, anemia, leucopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, ansiedad, delirio, derrame pleural, temblor, tos, disnea, hipoxia, disminución de peso, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, mareo, afasia, hipo e hipertensión, arritmias cardíacas, taquicardia, fatiga, escalofríos, disfunción motora, artralgias. Otros EA de carácter grave que aparecieron fueron coagulopatías, desórdenes cardíacos y del sistema nervioso e inmune, infecciones fúngicas, edema pulmonar, rash cutáneo y síndrome de fuga capilar.

Por otro lado, es necesaria una estrecha monitorización de los principales problemas relacionados con la seguridad de la infusión de CAR-T, como es el SLC o la toxicidad neurológica, ya que pueden ser potencialmente mortales. El SLC se trata de una respuesta sistémica como consecuencia de la activación y proliferación de las células CAR-T, ocasio-

nando fiebre alta y síndrome pseudogripal. Con el objetivo de mitigar estos síntomas, el CHMP recomienda sumar a la terapia CAR-T el tratamiento con tocilizumab¹⁴.

PREVISIBLE IMPACTO EN EL MEDIO SANITARIO

En España, el coste notificado del vial de tisagenlecleucel es de 332.288 €. En el caso de axicabtagene ciloleucel, el coste es de 339.557 € por paciente. A este precio se le suman los costes asociados de hospitalización, manejo de toxicidades, administración y seguimiento, lo cual puede acrecentar considerablemente el coste total de la terapia¹⁵.

Dado sus resultados favorables en los ensayos clínicos con el objetivo de determinar sus verdaderos beneficios a un coste tan elevado¹⁶, es necesario determinar la relación beneficio/riesgo, debido a su perfil de seguridad, pues los EA que producen pueden ser potencialmente mortales.

Por otro lado, aunque en la actualidad no se dispongan de datos fiables de incidencia de los tipos de neoplasias hematológicas a la que van dirigidas estas nuevas terapias, se estima un elevado impacto presupuestario de estos tratamientos, teniendo en cuenta no solo el precio del vial en sí, sino de todos los costes asociados.

INCERTIDUMBRES QUE GENERA LA TERAPIA CELULAR ADOPTIVA

Tanto axicabtagene ciloleucel como tisagenlecleucel parecen constituir nuevas opciones terapéuticas con unos resultados aparentemente mejores que los obtenidos con las alternativas ya existentes, lo que podría traducirse en un aumento de la supervivencia de los pacientes. A pesar de ello, hay que interpretar con cautela estos resultados, ya que si bien es cierto que los datos muestran una mejora en las tasas de respuesta con células CAR-T, los resultados son fruto de ensayos en fases tempranas, con un solo brazo y en ausencia de comparador. De igual modo, la mayor parte de los pacientes incluidos en los estudios recibieron seguimiento por un corto periodo de tiempo. Además surge la incertidumbre sobre el posicionamiento de la terapia celular adoptiva frente al trasplante de células autólogas.

Así mismo, su perfil de seguridad no es desdeñable, ya que los EA acontecidos en los ensayos clínicos caben plantear la conveniencia del riesgo/beneficio de la terapia. Por tanto, la experiencia y el conocimiento de resultados sin duda marcará el verdadero impacto y beneficio de la terapia, permitiéndonos una adecuada evaluación de los riesgos frente a beneficios en el abordaje terapéutico.

Debido al elevado impacto en salud que supone este tipo de fármacos y con el fin de asegurar su máxima eficiencia, es fundamental seguir unos criterios de selección de pacientes, lo que implica la elaboración de protocolos de inicio y seguimiento por parte de las autoridades sanitarias, que garanticen tanto el uso adecuado en la población seleccionada para el tratamiento, como el registro de resultados. En esta línea, se desarrollaron los protocolos fármaco-clínicos de uso de estas terapias en el SNS español, protocolos que permitirán realizar una correcta selección, evaluación y seguimiento de los pacientes candidatos a dichos tratamientos.

Por otro lado, para garantizar el uso adecuado de estas terapias en el marco nacional, surge el plan de abordaje de terapias avanzadas en el SNS de medicamentos CAR¹⁷, que tiene como objetivos, entre otros, garantizar la gestión de manera programada, equitativa, segura y eficiente del uso de las terapias CAR-T, fomentando además un modelo or-

ganizativo, así como la investigación de medicamentos de elaboración no industrial. Así mismo, de la necesidad de medir datos en la práctica clínica real surge Valtermid, una herramienta para la gestión de resultados de los medicamentos de alto impacto sanitario y económico. La evaluación y el seguimiento de estos resultados será lo que determinará el verdadero valor de estas terapias, contribuyendo a la medicina basada en la evidencia.

Así mismo, para su administración se requieren centros especializados, certificados y designados previamente, lo que puede suponer una barrera más, debido fundamentalmente a listas de espera y trámites burocráticos, dilatando su administración en el tiempo, tiempo del cual muchos pacientes no disponen si hablamos de enfermedades de rápida evolución.

DISCUSIÓN

Nos encontramos ante patologías con escasas opciones terapéuticas, sin tratamientos estándares disponibles o de eficacia clínica limitada. La terapia celular adoptiva es el resultado de la búsqueda de un nuevo enfoque terapéutico, más allá de la quimioterapia tradicional. Las previsiones apuntan a que las CAR-T se harán un hueco en la terapéutica a la vista de sus resultados esperanzadores, si bien es cierto que deben abordarse con precaución, pues nos encontramos con fármacos autorizados y comercializados en base a un desarrollo clínico precoz con resultados inmaduros, por lo que cabe esperar un seguimiento exhaustivo a largo plazo dada su limitada experiencia y un ejercicio de reevaluación cuando se publiquen los resultados de fases más avanzadas de los ensayos clínicos.

La complejidad de las CAR-T hace necesario el manejo de varias áreas para su desarrollo, desde la fabricación y la manipulación del producto, hasta el manejo de toxicidades en el paciente al que va dirigido, lo cual supone un nuevo desafío sanitario.

Por otro lado, los costes estimados del tratamiento no incluyen los costes asociados¹⁸, como la leucoaféresis, infusión, manejo de reacciones adversas y hospitalizaciones, por lo que el coste total de la terapia puede verse incrementado considerablemente. Desarrollar modelos de pago por resultados, sometiendo a revisión los costes del fármaco en cuestión cuando se obtengan datos sobre la experiencia real en pacientes, ayudará a contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario.

La administración de los CAR-T se realiza en centros previamente seleccionados, coordinados y acreditados para tal fin, con personal sanitario debidamente entrenado y cualificado, con el objetivo final de centralizar el uso de este tipo de terapias y proporcionar la mejor atención a los pacientes. Todo ello permitirá a largo plazo maximizar la eficiencia y disminuir los costes asociados al tratamiento.

Finalmente para una correcta selección y un preciso posicionamiento, es necesario el desarrollo de protocolos fármaco-clínicos que dispongan de herramientas para el apoyo en la toma de decisiones, la valoración y el registro de resultados en salud, que será lo que realmente de validez al fármaco en un futuro. Todo ello con el objetivo de colaborar en una buena gestión de recursos y proporcionando la equidad en el acceso a estas terapias innovadoras.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chavez JC, Locke FL. CAR T cell therapy for B-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31(2):135-146.
2. Posey AD, Fraietta J, Lee J, Scholler J, Zhao Y, June CH. Distinct Signaling by Chimeric Antigen Receptors (CARs) containing CD28 signaling domain versus 4-1BB in primary human T cells. *Blood*. 2013;122(21):2902-2902.
3. Wang Y, Luo F, Yang J, Zhao C, Chu Y. New Chimeric Antigen Receptor Design for Solid Tumors. *Front Immunol*. 2017;22(8) [Citado 11 abril 2020]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01934/full>.
4. Rezvani K, Rouse R, Liu E, Shpall E. Engineering Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy. *Mol Ther*. 2017;25(8):1769-1781.
5. 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):439-448.
6. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.
7. 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):2531-2544.
8. Dunning N, Hay N, Callaghan S. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [Internet]. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [Citado 11 abril 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559>
9. Lamb A, Hay N, Callaghan S. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years [Internet]. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [Citado 11 abril 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA554>.
10. Jaeger H. Tisagenlecleucel (Kymriah) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Internet]. Ottawa: CADTH; 2019 [Citado 11 abril 2020]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma-recommendations>.
11. Jaeger H. Axicabtagene Ciloleucel for Large B-cell Lymphoma. Recommendations [Internet]. Ottawa: CADTH; 2019 [Citado 11 abril 2020]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/axicabtagene-ciloleucel-large-b-cell-lymphoma-recommendations>.
12. Ficha Técnica de Kymriah® (tisagenlecleucel). [Citado 01 febrero 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181297001/FT_1181297001.html.
13. Ficha Técnica de Yescarta® (axicabtagene ciloleucel). [Citado 01 febrero 2020] Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181299001/FT_1181299001.pdf.
14. First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union [Internet]. Reino Unido: European Medicines Agency (EMA). [Citado 10 abril 19]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/06/WC500251219.pdf.
15. Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralto SA. Building a CAR Garage: Preparing for the Delivery of Commercial CAR T Cell Products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1135-1141.
16. Bach PB, Giralto SA, Saltz LB. FDA Approval of Tisagenlecleucel: Promise and Complexities of a \$475 000 Cancer Drug. *JAMA*. 2017;318(19):1861-1862.
17. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: medicamentos CAR. Aprobado por el Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de noviembre de 2018. [Citado 12 abril 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf.
18. Prasad V. Immunotherapy: Tisagenlecleucel - the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):11-12.