

Aula Magna

# El Plan Profarma y las células CAR-T

Francisco Zaragoza García

Catedrático Emérito de Farmacología de la Universidad de Alcalá; francisco.zaragoza@uah.es;  
<https://orcid.org/0000-0002-1490-1753>

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2020.5.2.233>

Recibido: 9/11/2020; Aceptado: 24/11/2020; Publicado: 30/11/2020

---

**Resumen:** El Plan Profarma fue diseñado fundamentalmente por los Ministerios de Industria y de Sanidad y tiene como objetivo incentivar a la industria farmacéutica establecida en España, tanto nacional como multinacional, con el fin de que las compañías farmacéuticas realicen investigación en materia de medicamentos y sean competitivas. Esta I+D puede ser realizada de forma contratada con organismos públicos o privados, como las universidades, lo que brinda unas excelentes posibilidades a los grupos de investigación. Las células CAR-T constituyen una auténtica revolución en terapia cancerosa, por sus excelentes resultados. Una parte de los estudios conducentes a su autorización, fueron presentados para la evaluación de las empresas fabricantes en el Plan Profarma. Eventualmente, los fármacos que se utilizan para contrarrestar sus efectos adversos, son unos buenos candidatos en terapia anti-COVID-19.

**Palabras Clave:** Profarma, CAR-T, COVID-19.

**Abstract:** The Profarma Plan was fundamentally designed by the Ministries of Industry and Health. Its objective is to encourage the pharmaceutical industry established in Spain, both nationally and multi-nationally, to conduct research on drugs and remain competitive. This R&D can be carried out in a contracted way with public or private organizations, such as universities, which offers excellent possibilities to research groups. CAR-T cells constitute a true revolution in cancer therapy due to their excellent results. Part of the study leading to its authorization was presented to evaluate the manufacturing companies in the Profarma Plan. Eventually, drugs that are used to counteract their adverse effects are good candidates for anti-COVID-19 therapy.

**Key words:** Profarma, CAR-T, COVID-19.

---

## 1. Introducción

Desde 1986 existe en España un plan de estímulo investigador dirigido a la industria farmacéutica para promover la innovación en materia de medicamentos. Obedeció a la necesidad que tenía nuestro país, una vez que había ingresado en la entonces llamada Comunidad Económica Europea, de estabilizar el sector de la industria española, de modo que pudiera quedar garantizada, en lo posible, su permanencia y su futuro.

Este plan lleva 34 años funcionando ininterrumpidamente, lo que avala sus resultados, pero es poco conocido en los medios universitarios. Hasta los años 80 del siglo pasado, la investigación que desarrollaban las empresas farmacéuticas en España, era prácticamente nula y se corría el riesgo de carecer de competitividad en un mercado que se abría a partir de nuestra pertenencia a la Unión Europea.

Para evitar una debacle, el Ministerio de Industria diseñó un plan al que se podían acoger las empresas que lo solicitasen, presentando unos compromisos investigadores.

En aquella época, a las industrias se les pedía la presentación de unos proyectos de investigación que debían realizar en un plazo determinado y, a cambio, los Ministerios de Sanidad e Industria se comprometían a subirles los precios de sus medicamentos multiplicándolos por un coeficiente que variaba en función de la calificación que les otorgaba el comité evaluador. Además, la Dirección General de Farmacia les facilitaría el registro de los medicamentos cuya investigación estuviese vinculada al plan. Ambos incentivos eran muy atractivos para las compañías farmacéuticas, pues los precios, una vez fijados, no era posible subirlos hasta entonces y, por otro lado, en esos momentos, el registro de medicamentos estaba prácticamente cerrado. Las empresas nacionales fueron adquiriendo competitividad y lo más llamativo fue que las multinacionales fueron paulatinamente incorporándose al plan. Los proyectos podían llevarse a cabo directamente en los laboratorios de las compañías generando infraestructura investigadora, o bien contratando la investigación con organismos públicos o privados.

Fundamentalmente se primaba la investigación básica o preclínica con el fin de que tuviera una continuidad en la clínica, pero, curiosamente, la básica generaba más reticencias para su realización a pesar de su menor coste.

El plan dio un resultado excelente pues las compensaciones que ofrecía, unidas al convencimiento de las empresas de que el futuro está en la innovación, hicieron que se creasen auténticos departamentos de I+D que fueron modélicos.

Con el paso de los años y las distintas convocatorias, el florecimiento de la investigación fue excelente pero los gastos en medicamentos por parte de la Seguridad Social, alertaron a los mandatarios para controlar dicho gasto, por lo que la subida de precios ofrecida inicialmente, se dejó de cumplir. Por otra parte, con la creación de la Agencia Europea del Medicamento, los registros fueron centralizados o por reconocimiento mutuo, lo que propició que el plan quedara durante un tiempo como un prurito o como un ranking para las empresas.

Ante este escenario, la promulgación de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos (Ley 29/2006) hizo que el plan cobrase un nuevo impulso. En efecto, el artículo 89 de dicha Ley establece que, para la financiación pública de los medicamentos, se valorará entre otras cosas, el grado de innovación que introducen y la calificación de las empresas en el Plan Profarma, de cara la asignación de precios. Y su Disposición Adicional Sexta marca una novedad que fue muy discutida, según la cual, las empresas deben aportar al Sistema Nacional de Salud una cantidad que oscila entre el 1,5 y el 2,0% de sus ventas. Esta medida fue dura para las compañías, pero actuó como un revulsivo, ya que el plan Profarma les propuso que esa aportación podía verse aminorada en función de la calidad de los proyectos de investigación que propusieran, de su coherencia, del gasto, de las inversiones, de la balanza comercial, y de otro factor importantísimo: de sus compromisos para garantizar la estabilidad de permanencia en España y las mejoras de sus plantas industriales.

Sin ningún género de dudas, el "Profarma" (así se le conoce actualmente) cobró un nuevo vigor y un intenso dinamismo.

La investigación básica y preclínica que actualmente realizan las compañías farmacéuticas, es mayoritariamente concertada extramuros, aglutinando en red a los grupos investigadores que trabajan en las áreas que más les interesen. Y la investigación clínica es uno de los puntos fuertes que presenta nuestro país al haberse convertido en uno de los principales reclutadores de pacientes.

En este punto, llegamos irremediamente a efectuar una reflexión sobre lo que pueden aportar los investigadores de nuestra universidad al plan. Dejando a un lado los convenios que tienen las compañías con nuestros hospitales para la realización de estudios clínicos (esta es una de las fortalezas), en investigación básica y preclínica no abundan los conciertos con las empresas de medicamentos a través de "artículos 83" o por otros medios. Es cierto que la confidencialidad que se exige merma la capacidad de publicación de trabajos, pero no lo es menos que cada vez se ponen más medios a disposición de los investigadores para poder presentar, por ejemplo, tesis doctorales en las que se garantiza dicho requerimiento de confidencialidad.

## 2. Algunos de los medicamentos importantes que sus promotores han presentado al Plan Profarma

A los farmacólogos nos han puesto las cosas difíciles para poder estar al día de los conocimientos en materia de medicamentos. La expresión “panta rei” atribuida a Heráclito, es válida en el momento actual, pero a mucha mayor velocidad. Los hallazgos suceden a un modo trepidante y el día no tiene horas suficientes para dedicarlas a la actualización. Cuando estamos entusiasmados con una novedad terapéutica, llega otra y así sucesivamente. Enfermedades discapacitantes son controladas mediante biofármacos que, si bien no logran la curación, al menos proporcionan confort y calidad de vida a los pacientes que las sufren. Es el caso de la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Menière y muchas otras.

Algunos anticuerpos monoclonales como nivolumab, pembrolizumab, avelumab y otros de la familia, están logrando supervivencias de seis años libres de enfermedad en pacientes que sufren cáncer no microcítico de pulmón. Estos fármacos son los llamados familiarmente bloqueantes de “*check-point*”, sean del tipo PD-1 o PDL-1. Cuando fueron presentados en el Plan Profarma sus resultados clínicos parecían de otra galaxia.

También se presentaron otros estudios clínicos en los que hubo participación española, referentes a los inhibidores de la polimerasa del ARN del virus de la hepatitis C, como sofosbuvir. Como es bien sabido esta enfermedad era prácticamente mortal hasta la introducción de estos fármacos.

Pero, tal vez, desde hace menos de dos años, han sido las células CAR-T las que más han revolucionado la terapéutica por el cambio conceptual que ha supuesto su introducción. Podemos decir que su auténtica visibilidad comenzó en 2010 cuando a la niña de 5 años, Emily Whitehead, se le diagnosticó una leucemia linfoblástica aguda en recaída, sin opciones terapéuticas. Se la incluyó en un ensayo clínico en el que recibió células CAR-T anti-CD19 en la Universidad de Pensilvania, la primera en hacerlo.

El resultado es que Emily es una joven de 15 años sana, que contribuyó a revitalizar una línea de investigación que estuvo a punto de ser abandonada.

Las células CAR-T constituyen un tipo de inmunoterapia en la que se emplean las células inmunitarias del propio paciente, es decir, los linfocitos T modificados genéticamente para que expresen un receptor de antígeno quimérico (siglas CAR) capaz de identificar y atacar a las células tumorales, con la gran ventaja de que las células T del propio paciente, son extraídas previamente para ser modificadas y luego, ser reintroducidas en el individuo enfermo, de modo que las células sanas no se vean afectadas.

Se trata, por tanto, de un tipo de terapia avanzada donde converge la terapia celular, la terapia génica y la inmunología. Cabe decir que el concepto CAR es amplio y que este tipo de terapia presenta unas expectativas enormes, dado que la Biotecnología permite que las células expresen el receptor que se desee programar. Pero, en el caso que nos ocupa, el receptor se prepara para que capture al antígeno de superficie que expresan las células tumorales, es decir, un CD19. A riesgo de parecer reiterativo, diremos que en este tipo de tratamientos se extraen las células de defensa (linfocitos T), se manipulan genéticamente, y se vuelven a introducir en el organismo ya preparadas para atacar específicamente a las células tumorales.

En este punto cabe preguntarse varias cosas, como por ejemplo, ¿Qué diana presentan las células tumorales para ser atacadas? ¿Qué tipo de tumores serían sensibles? ¿Cómo se maneja al paciente? ¿Qué reacciones cabe esperar tras la readministración de los linfocitos modificados? ¿Cómo se tratan? ¿Quién realiza la transfección para que el linfocito exprese el receptor quimérico antigénico? ¿Le ocurrirá algún evento al paciente mientras espera la elaboración de su medicamento? ¿La curación es definitiva con una sola dosis? ¿Qué perspectivas tenemos con esta técnica para el tratamiento de tumores sólidos?

Pues bien, hasta el momento presente, sólo hay dos productos a base de CAR-T autorizados, tanto por la EMA como por la FDA: tisagenlecleucel (Kymriah®) y axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). El primero está indicado en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y en linfoma difuso de células grandes de tipo B (LDCGB). El segundo, en LDCGB y en linfoma mediastínico primario de células B (LMPCB), y en todos los casos, en situaciones de refractariedad tras dos o más líneas de tratamiento. Ambos fármacos dan respuesta a algunas de las preguntas que antes formulábamos, pero primero hemos de recordar que una célula no sobrevive más que a un número determinado de divisiones, porque acumulan estrés, mutaciones y sus telómeros se acortan demasiado, sobreviniendo la apoptosis de forma natural. Las células modificadas genéticamente han de ser resistentes y manifestar “sostenibilidad”, es decir, capacidad para reproducirse con la modificación introducida, porque esa es la garantía de eficacia de ataque frente a un brote neoplásico intempestivo. De aquí que el diseño molecular del receptor quimérico sea clave debiendo guardar correlación con el material y el método empleado para la transfección.

El receptor (CAR) es una proteína de fusión que, en su diseño definitivo, presenta cuatro partes diferenciadas: un dominio extracelular, una bisagra, un dominio transmembrana y un dominio intracelular. Este último es crítico para el comportamiento de las células-T, ya que regula la activación, proliferación y citotoxicidad a través de diferentes vías de señalización y ha ido evolucionando hasta la incorporación de un dominio coestimulador para mantener su persistencia in vivo.

Realmente, el diseño del receptor facilita las respuestas a las anteriores preguntas. En primer lugar, el dominio extracelular es el que reconoce al antígeno y es un fragmento variable de un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno CD19 tumoral, por lo que serían sensibles, en este caso, los tumores que expresan CD19.

El manejo del paciente es delicado, tanto después de la leucoaféresis como tras la readministración. En el primer caso, debe estar controlado por la linfodepleción que hay que inducirle y, en el segundo, por la reacción inmunitaria que se le puede producir tras la incorporación de los linfocitos modificados. Este punto es importantísimo ya que, tras la unión de las células T modificadas con las células tumorales, les inducen apoptosis por varios mecanismos que, a su vez, acarrear importantes consecuencias a saber:

1. Lisis de células tumorales asociada a la vía del ligando FAS que activa la apoptosis.
2. Destrucción provocada por citoquinas.
3. Lisis de células tumorales.

Este conjunto de actuaciones, continuadas por el propio mecanismo de células modificadas, puede acarrear unos efectos adversos importantes con los que el especialista debe estar familiarizado para contrarrestarlos diligentemente:

- Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)
- Síndrome de lisis tumoral (SLT)
- Toxicidad neurológica
- Aplasia de células B
- Reacciones anafilácticas

Sin lugar a dudas, el SLC es el efecto adverso más importante por sus negativas consecuencias. Es debido a una liberación explosiva de citoquinas por parte de la intensa activación de las células inmunitarias que incrementa la producción de IFN-gamma, IL-2, IL-6 y IL-10, de las que la IL-6 es la que más predomina y más daño causa por sus intensas propiedades inflamatorias que se traducen en síntomas respiratorios como hipoxia y disnea, además de fiebre alta, taquicardia, mialgia, fatiga intensa, confusión, trastornos de la coagulación, disociación de hemoglobina (con subida de la ferritina) e insuficiencia renal.

El SLC recibe también el nombre de “tormenta de citoquinas”, siendo una reacción inmunitaria que hay que controlar, dada su desproporción, que puede ocasionar la muerte. La forma de corregirlo, en principio, parecería la administración de glucocorticoides, pero no es aconsejable para evitar la pérdida de linfocitos T, con lo cual, la eficacia clínica disminuiría. Por este motivo, dado que en el arsenal terapéutico se dispone de fármacos anti-IL-6, (si bien con otras indicaciones) como tocilizumab y sarilumab, que bloquean el receptor de IL-6, y de siltuximab que bloquea a la propia IL-6 (ligando circulante), son los mejores candidatos para neutralizar el temido SLC.

También hay que destacar SLT, dado que la destrucción de células tumorales libera grandes cantidades de fosfatos, potasio y ácidos nucleicos que pueden provocar una insuficiencia renal aguda.

En lo referente al número de administraciones, los fabricantes de los dos medicamentos CAR-T que, por el momento, están autorizados, afirma que una sola dosis es suficiente para la curación, porque el diseño del receptor (CAR) garantiza una persistencia de actuación, tal como antes se ha indicado. Y, en cuanto a posibilidades de actuación sobre otros tumores, se está estudiando el comportamiento de linfocitos a los que se les ha inducido la capacidad para expresar dos tipos de receptor CAR frente a dos dianas diferentes. También se está explorando asociar CAR-T con virus oncolíticos; estos últimos tienen la capacidad de inducir la expresión de CD19 en las células de otros tumores, lo que reforzaría la actuación de las CAR-T.

Otro tema más complicado es el de la utilización de estas células para combatir los tumores sólidos, pero, por el momento, existe un problema de acceso al tejido tumoral diana.

Finalmente, es interesante señalar los buenos resultados que se obtienen al tratar a los pacientes de COVID-19 con inmunosupresores. **Si reproducimos los síntomas del SLC antes relacionados, obtenemos un calco de los efectos que SARS-COV-2 genera en los pacientes graves**, dado que en estos enfermos se produce un SLC explosivo que, en muchos casos, es el causante de la muerte. La ventaja es que en COVID-19 se pueden administrar corticoides a alta dosis sin que estén contraindicados porque su efecto inmunodepletor sobre las células T no es tan importante en este caso.

Está claro que nos hallamos ante una auténtica revolución farmacológica, diferente a lo que es habitual, que va desde la herramienta tan eficaz y selectiva utilizada, hasta las posibilidades terapéuticas tan amplias que ofrece.

Por último, es de justicia destacar que hace tres años, los fabricantes los dos CAR-T autorizados, presentaron en el seno del Plan Profarma los estudios preclínicos y clínicos que habían llevado a cabo en un prestigioso instituto de investigación de Barcelona, algo que el comité valoró muy positivamente, como cabía esperar de una investigación de esa envergadura.

### 3. Conclusiones

1. El Plan Profarma constituye un excelente estímulo investigador para las compañías farmacéuticas que participan en el mismo.
2. Las investigaciones llevadas a cabo con la mayoría de los fármacos más innovadores han sido presentadas por las empresas como proyectos de I+D en el Plan Profarma.
3. Entre estos fármacos, las células CAR-T y su aplicación en terapéutica, desataron como auténticos blockbuster por sus espectaculares resultados clínicos en el tratamiento de determinados tipos de cáncer hematológico.
4. Los principales efectos adversos de las CAR-T coinciden con los síntomas graves de COVID-19, por lo que el tratamiento que se viene empleando con éxito en el primer caso, podría hacerse extensivo para controlar a los pacientes que sufren infección por SARS-COV-2.

**Conflictos de Intereses:** El autor no declara conflicto de intereses.

## Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas en este manuscrito:

CAR: Receptor de antígeno quimérico

EMA: Agencia Europea del Medicamento

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos

LDCGB: Linfoma difuso de células grandes de tipo B

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

LMPCB: Linfoma mediastínico primario de células B

SLC: Síndrome de liberación de citoquinas

SLT: Síndrome de lisis tumoral

## Referencias Bibliográficas

1. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Oncolytics* 2016;3
2. Gross G, Gorochov G, Waks T, Eshhar Z. Generation of Effector T Cells Expressing Chimeric T Cell Receptor With Antibody Type-Specificity. *Transplant Proc.* 1989 Feb;21(1 Pt 1):127-30
3. Hannah E. Hughes-Parry, Ryan S. Cross and Misty R. Jenkins. The Evolving Protein Engineering in the Design of Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (1): 204; <https://doi.org/10.3390/ijms21010204>
4. Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018; 19 (1): 5-18
5. Santomasso B., Bachier C., Westin J., et al. The Other Side of CAR T-Cell Therapy: Cytokine Release Syndrome, Neurologic Toxicity, and Financial Burden. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019: 39, 433-444
6. Sattva S. Neelapu, Frederick L. Locke, Nancy L. Bartlett, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531-2544
7. Shannon L Maude, Theodore W Laetsch, Jochen Buechner, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 439-448
8. Stephen J. Schuster, Michael R. Bishop, Constantine S. Tam, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 45-56
9. Subklewe M, von Bergwelt-Baildon, M, Humpe, A. Chimeric Antigen Receptor T Cells: A Race to Revolutionize Cancer Therapy. *Transfus Med Hemother* 2019; 46: 15-24
10. Van der Steegen SJ et al *Nat Rev drug Discover* 2015; 14: 499-509
11. Dan Li, Xue Li, Wei-Lin Zhou, Yong Huang, Xiao Liang, Lin Jiang<sup>1</sup>, Xiao Yang, Jie Sun, Zonghai Li, Wei-Dong Han and Wei Wang. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2019; 4:35



© 2020 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.