

# ¿Es efectivo y seguro utilizar terapia CAR-T en el lupus eritematoso sistémico grave refractario a otros tratamientos?

Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine*. 2022;28:2124-32.

Análisis crítico: **Miguel Ángel Solís Salguero, Francesc Moncho Francés**

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2023;15(1):39-41

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Serie de casos prospectivos no aleatorizados dentro de un programa de uso compasivo entre el 14 de febrero de 2021 y el 2 de febrero de 2022 con un seguimiento desde 2 semanas antes de la infusión del tratamiento hasta 3 meses después.

## ■ Asignación



No aleatoria.

## ■ Enmascaramiento



Abierto con un grupo de tratamiento.

## ■ Ámbito



Departamento de Medicina Interna 3 de la Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, en Alemania.

## ■ Pacientes



### Criterios de inclusión

- Se debían cumplir cuatro criterios:
- Lupus eritematoso sistémico (LES) definido según los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019.
  - Daño orgánico activo.
  - Refractariedad a tratamiento con corticoides, hidroxicloroquina, micofenolato de mofetilo (MMF) y belimumab.
  - Comprensión de lo que significa la terapia CAR-T.
- Posteriormente se reevaluaban de nuevo por parte de un comité de expertos en reumatología y oncohematología. Se incluyeron inicialmente siete pacientes y se descartó un paciente por psoriasis grave, que precisó inicio de tratamiento con ustekinumab, mientras que otro paciente rechazó la firma del consentimiento una vez informado.

## ■ Intervenciones

A los pacientes se les administraba terapia CAR-T CD19, que consistía en una fase inicial de leucoaféresis y generación de células CAR-T (-12 d), posteriormente una fase de linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida (-5 y -3 d), y finalmente infusión de CAR-T (el día 0).

Posteriormente, se hacía un seguimiento hospitalario durante 10 días y ambulatorio hasta 3 meses.

## ■ Variables de resultado

No existe como tal una variable principal, sino que se analizan distintas variables, entre las cuales encontramos:

- Eficacia de la transducción y eficiencia en la proliferación: número de linfocitos T que expresan CAR tras la exposición al vector viral y capacidad de proliferación de estos, así como maduración a los diferentes subtipos.
- Dinámica de la expansión de células CAR-T y eliminación de células B *in vivo*.
- Eficacia clínica medida según la escala SLEDAI-2K.
- Efectos inmunológicos y a largo plazo.
- Efectos en la vacunación.
- Seguridad y tolerancia.

## ■ Tamaño muestral



No calculado.

## ■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses directamente relacionado con él.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Cinco pacientes. Cuatro mujeres y un hombre. Edad: 18-24 años. Mediana de evolución de la enfermedad: 4 años (2-7,5). Actividad medida según la escala SLEDAI: entre 8 y 16. Todos con nefropatía lúpica III, IV o III/IV. Actividad serológica positiva en todos los pacientes.

Tratamiento previo con corticoides, hidroxicloroquina, MFM y belimumab. Un paciente había recibido previamente rituximab y tres pacientes, ciclofosfamida.

### Variable principal

No se describe una variable principal. Las preguntas que deben responderse atañen a la eficacia clínica y la seguridad del tratamiento.

### Eficacia en la transducción y eficiencia en la proliferación

La extracción de linfocitos T de los pacientes y la transducción con *Lentivirus* para la expresión del CAR-T es factible a pesar del tratamiento previo con fármacos contra los linfocitos T.

### Eficacia clínica medida según la escala SLEDAI-2K y dinámica de la eliminación de células B *in vivo*

Mejoría hasta 0 en 4 pacientes y hasta 2 en el paciente restante, que permanece con proteinuria residual. Descenso significativo con práctica negativización de los marcadores de autoinmunidad y normalización del complemento en todos los pacientes con retirada de fármacos (incluso de la hidroxicloroquina). Las células CD19 periféricas desaparecen en el día +2 con reconstitución de células B a los 110 +/- 30 días sin recaídas.

### Seguridad y tolerancia

Síndrome de liberación de citocinas (SLC) leve. Dos pacientes tuvieron fiebre durante 2 días y un único paciente precisó tocilizumab con respuesta completa. No hubo neurotoxicidad (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*).

### Efectos en la vacunación

No se evidenciaron diferencias significativas en la respuesta a la vacunación de sarampión, rubéola, varicela, parotiditis, hepatitis B, tétanos, difteria y neumococo, lo que puede indicar que el tratamiento actúa fundamentalmente sobre célula productora de autoanticuerpos en lugar de sobre aquellas células productoras de inmunoglobulinas.

No disponemos de datos sobre vacunación frente a SARS-CoV-2, pero trabajos del mismo grupo no han encontrado diferencias.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La terapia CAR-T puede ser segura y útil en pacientes con enfermedades autoinmunes, pues proporciona una disminución rápida y profunda de linfocitos B y plasmablastos que expresan CD19 que tienen un papel fundamental en la patogenia del lupus sin afectar a las células plasmáticas necesarias para la producción de anticuerpos. En la reconstitución de células B, se observó un fenotipo indiferenciado sin marcadores de memoria y con cambio de subgrupo de inmunoglobulinas, que podría indicar una seroconversión con eliminación de células autoinmunes.

Las limitaciones propuestas son: el escaso número de pacientes de la serie y la falta de datos a largo plazo. De la misma manera, no queda establecido qué pacientes con lupus serían candidatos a este tratamiento.

La recomendación de los autores sería realizar este tipo de intervenciones en centros con experiencia en estos tratamientos.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La reducción de células B es un tratamiento potencialmente curativo en el lupus si bien una disminución profunda podría aumentar el riesgo de infecciones.

Los resultados del trabajo ponen de manifiesto una remisión rápida de las manifestaciones clínicas, acompañada de un efecto precoz sobre el linfocito B y la negativización de los anti-ADN sin objetivarse efectos adversos relevantes.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La terapia CAR-T parece un tratamiento prometedor en los pacientes con LES e incluso puede convertirse en un tratamiento curativo. No obstante, es necesario un seguimiento a más largo plazo para confirmarlo y establecer los pacientes con LES grave que podrían beneficiarse de él.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Tema:** Nefritis lúpica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** CAR-T. Lupus eritematoso sistémico. Linfocito B

**NIVEL DE EVIDENCIA:** No valorable

**GRADO de RECOMENDACION :** No valorable

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).)

### Conflicto de intereses

Tanto el Dr. Miguel Ángel Solís Salguero como el Dr. Francesc Moncho Francés declaran no tener conflictos de interés.