

# Terapias avanzadas en niños: necesidades y particularidades

**Susana Rives Solà**

Hematología Pediátrica, Pediatric Cancer Center Barcelona, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

---

## Resumen

El desarrollo de las terapias avanzadas en la edad pediátrica presenta unos desafíos importantes. En este capítulo se resumen las principales dificultades que tiene la implementación de estas terapias en los niños y particularmente en la hematooncología pediátrica. Los cánceres en la infancia y la adolescencia son enfermedades minoritarias, que constituyen el 2% de todos los cánceres. Algunos de ellos solo están presentes en esta edad. Esto dificulta el interés de la industria farmacéutica por la investigación en terapias avanzadas para esta población. El acceso a tratamientos nuevos en esta edad y a ensayos clínicos ha ido generalmente por detrás de los pacientes en edad adulta. En los últimos años este problema se ha debatido de forma multidisciplinaria y se han conseguido algunos avances, como los planes de investigación pediátrica requeridos por la EMA. La terapia CAR-T se aprobó por primera vez en la edad pediátrica; sin embargo, la investigación de CAR-T en tumores de la edad pediátrica resulta muy compleja. Un desafío importante es la traslación de la investigación académica en ensayos clínicos a su aprobación y posible uso fuera de los estudios. Se requiere una colaboración entre las instituciones académicas y las agencias reguladoras para que ayuden y fomenten su llegada a la población pediátrica.

**Palabras clave:** terapias avanzadas, CAR-T, cáncer pediátrico, niños.

---

## Introducción

En este capítulo se describen las particularidades y los desafíos de las terapias avanzadas en la edad pediátrica, en particular en el cáncer pediátrico. Tras una breve descripción sobre el cáncer en la edad pediátrica y la situación especial de los ensayos clínicos en pediatría, abordaremos las particularidades y los retos de las terapias avanzadas en niños y las posibles estrategias para hacer frente a las dificultades y permitir su desarrollo en estos pacientes.

## Cáncer pediátrico

El cáncer en la edad pediátrica es una enfermedad que difiere de los cánceres que se presentan en los adultos, no solo en el tipo de cáncer, sino también en sus características biológicas. Además, el impacto en las familias y en los pacientes, tanto en calidad de vida como en años de vida potencialmente perdidos, y como secuelas y consecuencias a largo plazo, es en especial importante cuando se trata de niños<sup>1</sup>.

A diferencia de la edad adulta, el cáncer en la edad pediátrica es una

enfermedad infrecuente, que representa el 2% de todos los cánceres. Aun así, constituye una de las principales causas de mortalidad infantil no accidental en los países de renta alta. El tipo de cáncer difiere, tratándose en la mayoría de los casos de tumores del desarrollo, con un número menor de mutaciones que los cánceres del adulto. En niños y adolescentes, los cánceres más frecuentes son la leucemia y el linfoma, los tumores del sistema nervioso central, los sarcomas y el neuroblastoma. En los adultos, en cambio, predominan los tumores epiteliales y los carcinomas.

Algunos tipos de tumores ocurren tanto en adultos como en niños, aunque pueden diferir en algunas características biológicas y en su pronóstico, como las leucemias y los linfomas, y otros son prácticamente exclusivos de la edad pediátrica o del adulto joven, como el tumor de Wilms, el sarcoma de Ewing y el neuroblastoma<sup>1</sup>.

Al tratarse de enfermedades minoritarias, y algunas de ellas presentes solo en esta edad, la inversión y el interés de la industria

farmacéutica en su investigación es menor que en los cánceres mucho más prevalentes de la edad adulta. El acceso a tratamientos nuevos en esta edad y a ensayos clínicos ha ido generalmente por detrás de los pacientes en edad adulta.

#### Ensayos clínicos en pediatría

Los ensayos clínicos pediátricos son esenciales para desarrollar tratamientos seguros y efectivos para niños, pero requieren una atención especial a cuestiones éticas, regulatorias y prácticas. A continuación, describimos algunas de las dificultades y particularidades de llevar a cabo ensayos clínicos en la edad pediátrica.

Con el fin de proteger a los menores, se debe garantizar que no estén expuestos a riesgos excesivos y que los posibles beneficios superen los riesgos. El dilema ético radica en la realización de ensayos clínicos mientras se protege el bienestar y los derechos de los menores. Así, durante muchos años se consideró que los niños no debían participar en tratamientos experimentales. Debido a ello, en Europa, más de la mitad de los

fármacos utilizados en niños nunca han sido estudiados en esta población, llegando al 90% en neonatología.

Los niños presentan un organismo en desarrollo con cambios en su metabolismo. Falta información respecto a la farmacocinética y la dosificación específica para la edad, lo que puede exponerlos a efectos adversos indeseados o a una ineficacia de tratamientos por dosificación subterapéutica. También es necesario evaluar el posible impacto en el crecimiento y el desarrollo puberal, así como los efectos a largo plazo. Además, requieren formulaciones adaptadas a su edad y peso<sup>2</sup>.

Otra dificultad que presenta la investigación pediátrica es que en ocasiones se trata de enfermedades muy infrecuentes, por lo que son necesarios diseños específicos para poblaciones con un número de pacientes muy pequeño<sup>3</sup>.

Por otro lado, en la mayoría de los estudios en los que se prueba por primera vez un medicamento en humanos (*first in human*), como dogma general se considera que el hallazgo de

dosis debe hacerse primero en adultos para «proteger» a los niños. Esto retrasa la llegada de nuevos tratamientos para esta población, o incluso puede impedir que lleguen fármacos que por haber mostrado un perfil tóxico en adultos no alcancen a ser probados en niños, cuando, a menudo, los niños toleran mejor los tratamientos. Un ejemplo que pone de manifiesto que un tratamiento puede ser mejor tolerado en niños que en adultos es la terapia con células CAR-T en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Es el caso de CTL019, tisagenlecleucel, que fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para niños y adultos hasta 25 años<sup>4,5</sup>. Sin embargo, la toxicidad de esta terapia en adultos fue mayor y no se ha aprobado para adultos mayores de 25 años. Si no se hubiera probado en niños de forma independiente, tal vez este tratamiento no habría llegado nunca a los niños con LLA.

Afortunadamente, el paradigma de la investigación pediátrica ha cambiado y en vez de proteger a los niños impidiendo su participación en ensayos

clínicos se les protege promoviendo que participen en ellos y que lo hagan desde el principio del desarrollo del fármaco, acelerando así su acceso a nuevas terapias. Las agencias reguladoras, como la FDA y la EMA, han desarrollado regulaciones específicas que obligan a las empresas farmacéuticas a realizar ensayos pediátricos para todos los medicamentos, salvo aquellos en los que no se dé la enfermedad en la edad infantil. La EMA obliga a desarrollar un plan de investigación pediátrica (PIP), que es un plan de desarrollo destinado a garantizar que se obtienen los datos necesarios mediante estudios en población pediátrica para apoyar la autorización de un medicamento para niños<sup>6,7</sup>. Sin embargo, esta regulación tiene limitaciones importantes. En oncología, la regulación viene dirigida por las indicaciones de las enfermedades en adultos e ignora que el mecanismo de acción de un tratamiento que puede beneficiar a un cáncer de la edad adulta, como por ejemplo el cáncer de mama, también podría beneficiar a otros cánceres en edad pediátrica, como el neuroblastoma. Debería ir dirigido por el mecanismo de acción del fármaco, en

lugar de por la indicación de los adultos. Además, muchas enfermedades raras, exclusivas de la edad pediátrica, carecen de PIP.

### Terapias avanzadas en pediatría

Hemos expuesto el problema de los ensayos clínicos en niños porque el desarrollo de las terapias avanzadas en pediatría comparte, en gran medida, muchas de estas dificultades. Además, la elevada inversión que requiere su desarrollo incrementa el desafío que supone su inicio en enfermedades minoritarias, como son los cánceres pediátricos y otras enfermedades genéticas como las inmunodeficiencias, las hemoglobinopatías y las metabolopatías.

A pesar de ello, precisamente la terapia CAR-T consiguió su primera aprobación en la LLA en edad pediátrica con el tisagenlecleucel<sup>4</sup>. En España, el primer ensayo clínico con terapia CAR-T se llevó a cabo en un hospital pediátrico, en 2016, con el inicio del ensayo ELIANA que posteriormente llevó a su aprobación por la FDA en 2017 y por la EMA en 2018<sup>4,5,8</sup>. También el primer CAR-T alogénico de donante sano

*off the shelf* se probó en un lactante<sup>9</sup>. En el caso del ensayo de fase I *first in human* con el CAR-T académico ARI-0001, se hizo un ensayo clínico en el que se incluyeron simultáneamente niños y adultos con neoplasias linfoides CD19 positivas<sup>10</sup>.

También se han publicado resultados prometedores con un CAR-T GD2A en niños con neuroblastoma<sup>11</sup> y se están realizando ensayos clínicos en otros cánceres pediátricos, como gliomas y sarcomas<sup>12</sup>.

Pese a este desarrollo inicial de la terapia CAR-T en niños, dicho tratamiento presenta unas dificultades importantes.

La terapia CAR-T ha demostrado eficacia en la LLA de células B (LLA-B) en recaída o refractaria sin otras alternativas y con un perfil de menor toxicidad que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Además, el potencial de este tratamiento puede extenderse más allá de la LLA-B, por ejemplo a la LLA de células T e incluso a los tumores sólidos. Para ello se requiere investigar porque son muchas las barreras, tanto en cuanto a la diana como a la penetración de las células en el tumor

y el microambiente inmunitario hostil. Será necesario investigar en plataformas internacionales, en el contexto de instituciones o grupos académicos. El desarrollo de CAR-T para cánceres pediátricos se halla en un momento muy complejo, con dificultades de financiación y regulatorias que desafían la investigación académica en general y en la población pediátrica muy especialmente<sup>3</sup>.

A diferencia de lo que ocurre con otros productos individualizados, como los usados en el trasplante hematopoyético, en el que se ha venido investigando en centros académicos bajo los estándares de las GMP (*Good Manufacturing Practice*), la legislación actual considera que las células CAR-T son fármacos y requieren su aprobación como tales. Esto dificulta en gran medida la posibilidad del desarrollo completamente académico de estas terapias. Por otro lado, el interés de las compañías farmacéuticas por el desarrollo de productos de alta complejidad para enfermedades muy raras, como son los cánceres pediátricos, es muy limitado. A diferencia de la LLA-B, que comparte

antígenos tumorales (como CD19) con la LLA del adulto y otras neoplasias linfoides B (linfomas, leucemia linfática crónica), muchos de los tumores pediátricos no los comparten.

En este sentido, tanto grupos europeos como norteamericanos han mostrado su interés en promover una investigación pediátrica con modelos puramente académicos y también con modelos híbridos. Así se han establecido foros de discusión pediátricos, como ACCELERATE<sup>3</sup>, en el que grupos multidisciplinares que incluyen investigadores y clínicos, del mundo académico y de compañías farmacéuticas, representantes de asociaciones de pacientes y familias, y reguladores de la EMA y de la FDA, discuten e identifican los desafíos y las posibles formas de solventarlos<sup>3</sup>. En una reunión de este foro en 2022 se concluyó la necesidad de:

- Apoyar de forma precoz a la academia en oncología pediátrica.
- Contar con el asesoramiento y la ayuda de las agencias reguladoras en el diseño de los ensayos clínicos buscando su posible aprobación.

- Fomentar una alineación estratégica, científica y reguladora de las tecnologías de salud y de su financiación.
- Establecer posibles modelos híbridos, con vistas a transferir de forma rápida el conocimiento a la industria para su desarrollo.
- Asegurar el acceso de los niños a estos tratamientos.

Una iniciativa de la EMA que va en el sentido de fomentar el desarrollo académico de las terapias avanzadas es la designación PRIME (*PRiority MEDicines*)<sup>13</sup>. Así, como ejemplo, las células ARI-0001, el primer CAR-T CD19 académico aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, consiguió en 2022 la

designación PRIME. Además, para la aprobación de este producto por la EMA se ha requerido un PIP con el fin de que pueda conseguirse su aprobación también para población pediátrica.

### Conclusiones

En resumen, debido a la rareza de las enfermedades oncológicas y de otras enfermedades monogénicas en pediatría, la terapia celular y la terapia génica se encuentran con grandes dificultades para su desarrollo y carecen de interés para la industria farmacéutica. Se requiere una colaboración entre las instituciones académicas y las agencias reguladoras para que ayuden y fomenten su llegada a la población pediátrica.

### Bibliografía

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:83-103.
2. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349:1157-67.

3. Pearson AD, Rossig C, Mackall C, Shah NN, Baruchel A, Reaman G, et al. Paediatric Strategy Forum for medicinal product development of chimeric antigen receptor T-cells in children and adolescents with cancer: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration. *Eur J Cancer.* 2022;160:112-33.
4. O’Leary MC, Lu X, Huang Y, Lin X, Mahmood I, Przepiora D, et al. FDA Approval Summary: Tisagenlecleucel for treatment of patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2019;25:1142-6.
5. European Medicines Agency. Kymriah. (Consultado el 6-11-2023.) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>.
6. Food and Drug Administration. Pediatric Drug Development Under the Pediatric Research Equity Act and the Best Pharmaceuticals for Children Act: Scientific Considerations. May 2023. (Consultado el 6-11-2023.) Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-drug-development-under-pediatric-research-equity-act-and-best-pharmaceuticals-children-act>.
7. European Medicines Agency. Human regulatory. Paediatric investigation plans. (Consultado el 6-11-2023.) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>.
8. 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;378:439-48.
9. Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, Adams S, Amrolia P, Stafford S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med.* 2017; 9:eaaj2013. [Published correction appears in *Sci Transl Med.* 2017;9:aam9292.]
10. Ortiz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, Alonso-Saladrigues A, Benítez-Ribas D, Caballero-Baños M, et al. CART19-BE-01: a multicenter trial of ARI-0001 cell therapy in patients with CD19+ relapsed/refractory malignancies. *Mol Ther.* 2021;29:636-44.
11. Del Bufalo F, De Angelis B, Caruana I, Del Baldo G, De Ioris MA, Serra A, et al. GD2-CART01 for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2023;388:1284-95.
12. Majzner RG, Ramakrishna S, Yeom KW, Patel S, Chinnasamy H, Schultz LM, et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature.* 2022;603:934-41.
13. European Medicines Agency. Human regulatory. PRIME: priority medicines. (Consultado el 6-11-2023.) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>.