



Avances de la fabricación de células CAR-T en America Latina: Panorama actual,
perspectivas futuras y desafíos

Miguel Cardona Sepúlveda

Trabajo de grado presentado para optar al título de Médico

Asesora

María del Pilar Marín Giraldo, Magíster (MSc) en Salud Pública

Universidad de Manizales
Facultad de Ciencias de la Salud

Medicina

Manizales, Caldas, Colombia

2027

Cita	Miguel Cardona (1)
Referencia	(1) Miguel Cardona. Avances de la fabricación de células CAR-T en America Latina: Panorama actual, perspectivas futuras y desafíos [Trabajo de grado profesional]. Manizales, Colombia. Universidad de Manizales; 2027.
Estilo	
Vancouver/ICMJE	
(2018)	



Declaración de inteligencia artificial: el o los autores de este trabajo de grado declaran que han utilizado herramientas de inteligencia artificial (IA), tales como [mencionar herramientas utilizadas, por ejemplo, ChatGPT, Grammarly, Turnitin, Copilot, Gemini, entre otras], de manera ética y responsable, tal como se establece en el Acuerdo UManizales 002 (julio 26 de 2023) sobre propiedad intelectual e IA. Estas herramientas son empleadas como apoyo en la redacción, revisión gramatical y generación de ideas, pero en ningún caso sustituyen el análisis crítico, la argumentación académica ni la originalidad del trabajo. Asimismo, cualquier contenido generado con asistencia de IA está citado y referenciado adecuadamente, garantizando la integridad académica y el cumplimiento de los principios éticos de la investigación.

Biblioteca y Centro de Recursos: <https://biblioteca.umanizales.edu.co/>

Repositorio Institucional: <http://ridum.umanizales.edu.co/>

Universidad de Manizales: www.umanizales.edu.co

Revistas: <http://revistasum.umanizales.edu.co/>

Editorial: <https://editorialum.umanizales.edu.co/>

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Manizales ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

A los pacientes de América Latina y el Caribe que enfrentan neoplasias hematológicas, cuya valentía es la fuerza impulsora detrás de la búsqueda de terapias más equitativas, asequibles y transformadoras en nuestra región.

Agradecimientos

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que hicieron posible este trabajo sobre el panorama de la terapia CAR-T en la región: A los autores principales: Alejandro Toro-Pedroza, Juan Sebastián Victoria, Miguel Cardona, Juan Esteban García-Robledo, Lady J. Rios-Serna, Alexandre Loukanov, Joshua Ortiz-Guzman, Jackelin E. Mainguez-Rodriguez, Valentina Hoyos, Carlos Alberto Cañas, Francisco J. Jaramillo, William Franco, Beatriz Wills, Juan Guillermo Restrepo y Juan C. Baena, por su rigurosa investigación y visión estratégica. A las instituciones académicas y de salud: Especialmente a la Fundación Valle del Lili y la Universidad ICESI en Cali, Colombia, por liderar el grupo LiliCAR-T y proporcionar el soporte necesario para el desarrollo de este estudio. A los colaboradores internacionales: Agradecemos los aportes de expertos de la Universidad de Manizales (Colombia), National Institute of Technology (Japón), University of Mining and Geology "St. Ivan Rilski" (Bulgaria), Rio Grande Urology, Prodigy Cells Labs y el Baylor College of Medicine (EE. UU.).

Tabla de contenido

Universidad de Manizales.....	1
Resumen	9
Abstract	10
Introducción	12
1 Planteamiento del problema	14
1.1 Antecedentes	16
2 Justificación	18
3 Objetivos.....	20
3.1 Objetivo general	20
3.2 Objetivos específicos	20
4 Hipótesis.....	21
5 Marco teórico.....	22
5.1 Fundamentos de la terapia CAR-T	22
5.2 El proceso de manufactura CAR-T.....	22
5.3 Barreras para el acceso en países de ingresos medios y bajos.....	23
5.4 Modelos de referencia internacional.....	24
5.5 Estrategias emergentes para la implementación regional	25
6 Metodología.....	27
6.1 Tipo de estudio.....	27
6.2 Fuentes de información.....	27
6.3 Criterios de selección de la literatura	27
6.4 Proceso de análisis y síntesis	28
7 Resultados.....	29
7.1 Proceso de manufactura CAR-T y productos comerciales aprobados (Figura 1).	29
7.2 Características estructurales y de manufactura de los constructos CAR-T representativos (Figura 3)	29
7.3 Estado regional de los habilitadores CAR-T en América Latina (Figura 5)	30
7.4 Estrategias para la implementación de CAR-T en América Latina (Figura 6)	32
8 Discusión	38
8.1 La brecha entre costo y capacidad de pago.....	38
8.2 La fragmentación regulatoria como barrera crítica	39

8.3 La dependencia de insumos externos y el camino hacia la soberanía tecnológica	40
8.4 El rol de las redes de atención y la formación del recurso humano	41
9 Conclusiones	43
10 Recomendaciones	45
Referencias	48

Lista de figuras

Figura 1. 1A. 1B. CAR-T cell therapy manufacturing process and approved products.....	33
Figura 3. Structural manufacturing and vector design characteristics of three representative CD-19-directed CAR T-cell constructs	34
Figura 5A. Readiness criteria definitions.....	35
Figura 5B. Country status matrix.....	35
Figura 6. 8 Strategies for CAR T-cell implementation in Latin America.....	36

Siglas, acrónimos y abreviaturas

4-1BB: Receptor coestimulador CD137.

AEIH: Hospital Israelita Albert Einstein (Albert Einstein Israeli Hospital).

AI: Inteligencia Artificial (Artificial Intelligence).

ALL: Leucemia Linfoblástica Aguda (Acute Lymphoblastic Leukemia).

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina).

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Brasil).

ASCO: Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology).

ASTCT: Sociedad Estadounidense de Trasplantes y Terapia Celular (American Society for Transplantation and Cellular Therapy).

ATMP: Productos Medicinales de Terapia Avanzada (Advanced Therapy Medicinal Products).

B-ALL: Leucemia Linfoblástica Aguda de células B.

BCMA: Antígeno de maduración de células B (B-cell Maturation Antigen).

CAR: Receptor de antígeno quimérico (Chimeric Antigen Receptor).

CAR-T: Célula T con receptor de antígeno quimérico.

CD19: Grupo de diferenciación 19 (Cluster of Differentiation 19).

CD28: Receptor coestimulador de células T CD28.

CD3ζ: Cadena de señalización CD3 zeta.

CD8α: Región de bisagra y transmembrana CD8 alfa.

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (México).

CPC: Centro de Procesamiento Celular (Cell Processing Center).

CRS: Síndrome de liberación de citocinas (Cytokine Release Syndrome).

DLBCL: Linfoma difuso de células B grandes (Diffuse Large B-cell Lymphoma).

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency).

EMBRAPII: Empresa Brasileña de Investigación e Innovación Industrial.

FACT: Fundación para la Acreditación de Terapia Celular (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy).

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (Food and Drug Administration) .

GMP: Buenas Prácticas de Manufactura (Good Manufacturing Practice).

HSCTP: Programas de trasplante de células madre hematopoyéticas (Hematopoietic Stem Cell Transplant Programs).

ICANS: Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome).

INCA: Instituto Nacional del Cáncer (Brasil).

INCUCAI: Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (Argentina).

JACIE: Comité de Acreditación Conjunta ISCT EBMT.

LATAM: Latinoamérica.

LMICs: Países de ingresos bajos y medios (Low- and Middle-Income Countries).

NMPA: Administración Nacional de Productos Médicos (China).

ORR: Tasa de respuesta objetiva (Overall Response Rate).

PAHO: Organización Panamericana de la Salud (Pan American Health Organization).

PBMCs: Células mononucleares de sangre periférica (Peripheral Blood Mononuclear Cells).

scFv: Fragmento variable de cadena sencilla (Single-chain Variable Fragment).

SIN: Autoinactivante (Self-Inactivating).

SOP: Procedimiento Operativo Estándar (Standard Operating Procedure).

USP: Universidad de São Paulo.

WHO / OMS: Organización Mundial de la Salud (World Health Organization).

Resumen

Este estudio analiza el panorama de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) en América Latina, subrayando su potencial transformador para tratar neoplasias hematológicas frente a las profundas barreras de acceso derivadas de los altos costos y la dependencia tecnológica externa. A través de un análisis detallado de la infraestructura regional, los marcos regulatorios de agencias como ANVISA e INVIMA y las experiencias de países pioneros como Brasil y Argentina, el trabajo propone que la implementación de modelos de manufactura local y descentralizada, específicamente bajo el enfoque de "Point-of-Care"; podría reducir significativamente los costos de producción y los tiempos de espera. Se concluye que, para lograr una verdadera democratización de estas terapias avanzadas en la región, es imperativo fomentar asociaciones público-privadas, armonizar las normativas internacionales y fortalecer la soberanía tecnológica, permitiendo así que estos tratamientos de vanguardia se integren de manera equitativa y sostenible en los sistemas de salud latinoamericanos.

Palabras clave: Terapia de Receptor Antígeno Quimérico, America Latina. Inmunoterapia, Adoptiva, Industria manufacturera.

Abstract

Chimeric antigen receptor T cell therapy has transformed outcomes in hematologic malignancies, yet access in Latin America remains limited by high costs, fragmented regulation, constrained manufacturing capacity, and uneven clinical readiness. This review synthesizes the regional landscape and distills practical strategies to advance sustainable manufacturing and delivery. We map the full value chain from discovery to routine care, highlighting instructive examples. India's talicabtagene autoleucel program built domestic vector and cell production to lower cost and shorten timelines, Brazil coupled a mature regulatory pathway with accredited centers and an emerging national platform for vectors and plasmids, Mexico demonstrated feasibility of hospital based closed system production under national oversight; Colombia and Chile are developing academic pipelines and locally relevant targets. From these experiences we propose a staged roadmap for Latin America that prioritizes domestic capability in vectors and cell processing, regulatory alignment to trusted standards, and workforce development anchored in manufacturing standards and consensus. Network models that combine reference centers with point of care manufacture can reduce logistics burden. Enabling systems are essential, reliable cold chain, precleared customs lanes for critical inputs, pharmacovigilance, and shared minimum datasets for outcomes and safety. Emerging technologies, including no viral nanoparticle transfection and artificial intelligence for construct selection and process control, can reduce costs and improve consistency if advanced through careful, stepwise evaluation. Finally, coordinated alliances among hospitals, professional societies, patient groups, academia, and industry are needed to secure policy support and public investment. Together, these measures provide a realistic path to safe, equitable, and affordable access to CAR T therapy in Latin America.

La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) ha transformado los resultados en las neoplasias hematológicas; sin embargo, el acceso en América Latina sigue siendo limitado debido a los altos costos, la regulación fragmentada, la capacidad restringida de manufactura y la preparación clínica desigual. Esta revisión

sintetiza el panorama regional y resume estrategias prácticas para avanzar hacia una manufactura y provisión sostenibles. Se analiza toda la cadena de valor, desde el descubrimiento hasta la atención rutinaria, destacando ejemplos ilustrativos. El programa de talicabtagene autoleucel de India desarrolló producción nacional de vectores y células para reducir costos y acortar tiempos; Brasil combinó una vía regulatoria madura con centros acreditados y una plataforma nacional emergente para vectores y plásmidos; México demostró la viabilidad de una producción hospitalaria basada en sistemas cerrados bajo supervisión nacional; Colombia y Chile están desarrollando plataformas académicas y dianas terapéuticas localmente relevantes.

A partir de estas experiencias, proponemos una hoja de ruta escalonada para América Latina que priorice el desarrollo de capacidades nacionales en vectores y procesamiento celular, la armonización regulatoria con estándares confiables y la formación de talento humano basada en estándares de manufactura y consensos técnicos. Los modelos en red que combinan centros de referencia con manufactura en el punto de atención pueden reducir la carga logística. Son esenciales sistemas habilitadores como una cadena de frío confiable, canales aduaneros previamente autorizados para insumos críticos, farmacovigilancia y conjuntos mínimos de datos compartidos para resultados y seguridad. Las tecnologías emergentes, incluida la transfección no viral mediante nanopartículas y la inteligencia artificial para la selección de constructos y el control de procesos, pueden reducir costos y mejorar la consistencia si se implementan mediante evaluaciones cuidadosas y progresivas. Finalmente, se requieren alianzas coordinadas entre hospitales, sociedades profesionales, grupos de pacientes, academia e industria para asegurar apoyo político e inversión pública. En conjunto, estas medidas ofrecen una vía realista hacia un acceso seguro, equitativo y asequible a la terapia CAR-T en América Latina.

Keywords: Chimeric Antigen Receptor Therapy, Latin America, Immunotherapy, Adoptive, Manufacturing Industry.

Introducción

La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) introdujo un cambio de paradigma en la inmunooncología, representando una modalidad avanzada para aprovechar el sistema inmunitario en el combate contra las neoplasias hematológicas. Este enfoque consiste en modificar genéticamente células T autólogas para expresar receptores de antígeno quiméricos (CAR) que permiten el reconocimiento y la erradicación precisa de las células tumorales (véase Figura 1A) (1). Desde su aparición, la terapia CAR-T ha demostrado una eficacia notable en el tratamiento de neoplasias hematológicas, incluyendo linfomas de células B en recaída o refractarios, leucemia linfoblástica aguda (LLA) y mieloma múltiple, con siete productos comerciales actualmente aprobados (véase Figura 1B) (2). Más allá del ámbito oncológico, investigaciones en curso sugieren la aplicabilidad de la terapia CAR-T en el abordaje de patologías autoinmunes, enfermedades infecciosas y trastornos fibróticos, lo que subraya aún más su potencial transformador en distintos campos biomédicos (3).

A pesar de los importantes avances globales, la adopción e integración de las terapias CAR-T continúan siendo desiguales, y América Latina se encuentra particularmente rezagada debido a limitaciones sistémicas que abarcan dimensiones económicas, infraestructurales y regulatorias (4,5). Esta inequidad pone de manifiesto la necesidad urgente de priorizar esfuerzos orientados a mitigar estas barreras y fomentar una capacidad sostenible de manufactura de CAR-T dentro de la región, garantizando un acceso más amplio.

Esta revisión tiene como objetivo delinear el panorama actual y las perspectivas futuras de la manufactura de terapias celulares CAR-T en América Latina, incluyendo una síntesis integral de los datos existentes sobre las capacidades de manufactura e infraestructura de la región. Asimismo, busca proponer estrategias pragmáticas para mejorar la producción y accesibilidad de CAR-T, fomentando alianzas sinérgicas entre los sectores público y privado, optimizando la logística de la cadena de suministro e invirtiendo en iniciativas nacionales de investigación y desarrollo. También se pretende

discutir desafíos específicos de la región, identificando y contextualizando barreras propias de América Latina, tales como la fragmentación regulatoria, la insuficiente experiencia técnica y las limitaciones financieras que, en conjunto, dificultan la implementación generalizada de las terapias CAR-T.

1 Planteamiento del problema

La terapia CAR-T constituye uno de los avances más significativos en inmuno-oncología de las últimas décadas. No obstante, su implementación en Latinoamérica enfrenta una convergencia de barreras sistémicas que perpetúan una inequidad sanitaria crítica.

Magnitud del problema: Según datos de GLOBOCAN, el número de nuevos casos de cáncer en América Latina y el Caribe se incrementará un 76,8% hacia el año 2045 (6). Las malignidades hematológicas como linfoma, leucemia y mieloma múltiple representan una proporción creciente de este diagnóstico. Las mayores alzas en tasas de incidencia estandarizadas de mieloma múltiple se registran en Latinoamérica tropical y central, mientras que los linfomas presentan tendencias ascendentes en el Caribe. En 2019, las regiones con mayor proporción de muertes por leucemia atribuibles a carcinógenos ocupacionales fueron Latinoamérica andina y central (7).

A esto se suma que los retrasos sistemáticos en diagnóstico y tratamiento llevan a que los cánceres se presenten en estadios avanzados, donde las terapias convencionales frecuentemente fallan (8,9). Reportes de México y Brasil documentan demoras de hasta siete meses o más desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento (10,11).

Trascendencia: El costo de los productos CAR-T comerciales en Estados Unidos oscila entre USD 375.000 y USD 475.000 por infusión, con algunos superando los USD 540.000 (69,70). Para contextualizarlo, el gasto corriente en salud per cápita en Latinoamérica y el Caribe en 2022 promedió USD 721, lo que equivale a decir que una infusión de CAR-T cuesta el equivalente a entre 520 y 659 años del gasto anual promedio en salud de un habitante de la región (71). Esta

brecha hace que la adopción masiva sea fiscalmente insostenible para la gran mayoría de los sistemas de salud latinoamericanos.

Vulnerabilidad: La ausencia de infraestructura de manufactura regional obliga a depender de importaciones costosas y de cadenas logísticas complejas (4,5). Solo Brasil cuenta con aprobación de productos CAR-T comerciales y un marco regulatorio completo para terapias avanzadas (22,80,81). Países como Colombia carecen de una categoría regulatoria específica para productos de terapia génica y celular, lo que genera ambigüedad jurídica y operativa (4).

Consecuencias negativas: Las brechas en acceso no solo afectan a pacientes con neoplasias hematológicas refractarias que podrían beneficiarse de estas terapias, sino que reflejan una inequidad estructural más amplia del sistema de salud. La concentración de personal oncológico especializado en centros urbanos y la escasa oferta de ensayos clínicos agravan esta problemática (8,41).

Lo que se sabe del problema: El programa indio de talicabtagene autoleucel (NexCAR19) demostró que mediante manufactura doméstica de vectores virales y procesamiento celular simplificado es posible reducir costos en un 90%, pasando de aproximadamente USD 400.000 a USD 50.000 por infusión (15,16,21). Brasil ha avanzado con la creación del Centro Nuttera en São Paulo, la aprobación de cuatro productos CAR-T por ANVISA y múltiples ensayos clínicos académicos (22,32). México logró por primera vez en 2023 importar un vector lentiviral de grado clínico y opera un ensayo clínico en fase I bajo supervisión de COFEPRIS (46,47,48). Colombia desarrolla plataformas no virales basadas en nanopartículas y prepara infraestructura GMP en el consorcio LiliCAR-T (53). Chile, a través del CIBEM de la Pontificia Universidad Católica, ha iniciado transferencia tecnológica con inversión superior a USD 600.000 (54).

Brechas del conocimiento: A pesar del creciente interés regional, existe escasa evidencia sistematizada sobre la situación comparativa de capacidades de

manufactura, marcos regulatorios y resultados clínicos de programas CAR-T en Latinoamérica. No se dispone de datos homogéneos que permitan benchmarking regional, ni de análisis de costo-efectividad adaptados al contexto económico latinoamericano, ni de evaluaciones sobre la aplicabilidad de modelos descentralizados de manufactura en sistemas de salud de bajos recursos (4,5,41).

1.1 Antecedentes

La terapia CAR-T surgió como una modalidad revolucionaria en inmunoncología. Siete productos comerciales han recibido aprobación regulatoria, principalmente en Estados Unidos y Europa, para el tratamiento de linfomas B, leucemia linfoblástica aguda y mieloma múltiple (2). Sin embargo, el acceso a estos tratamientos en países de ingresos medios y bajos sigue siendo extremadamente limitado (4,5,12,13).

Contexto global en países de bajos y medianos ingresos (LMIC): India representa el caso de referencia más relevante para Latinoamérica. Iniciando en 2015 bajo el liderazgo de la Dra. Alka Dwivedi en el Instituto Indio de Tecnología de Bombay (IIT-B) (14), el programa culminó con la aprobación de talicabtagene autoleucel (NexCAR19™) por parte de ImmunoACT, un spin-off del IIT-B fundado en 2018 (15). La clave del éxito fue la producción doméstica del vector lentiviral y el uso de métodos de manufactura celular escalables y de bajo costo, lo que permitió ofrecer el producto a una décima parte del precio de los comparadores comerciales globales, reduciendo el costo proyectado de USD 400.000 a aproximadamente USD 50.000 por infusión (15,16,21). El ensayo pivotal fase I/II en 60 pacientes demostró una tasa de respuesta global (ORR) de aproximadamente 70%, con un perfil de seguridad favorable y ausencia de neurotoxicidad significativa (19).

Brasil: Es el país más avanzado de la región. El Hospital Israelita Albert Einstein (AEIH) cuenta con más de 36 años de experiencia en terapias celulares y fue la primera organización en Latinoamérica en recibir acreditación FACT para

terapias avanzadas en 2023 (23). ANVISA aprobó entre 2022 y 2024 cuatro productos CAR-T comerciales: tisagenlecleucel, ciltacabtagene autoleucel, axicabtagene ciloleucel y brexucabtagene autoleucel (22). El centro Nutera Ribeirão Preto, coadministrado por el Instituto Butantan y el Hemocentro de Ribeirão Preto, es la primera unidad dedicada de producción CAR-T en Latinoamérica, con plataforma verticalizada que incluye producción doméstica de plásmidos y vectores lentivirales (32,33). Datos preliminares en una cohorte de 20 pacientes muestran señales favorables de seguridad y eficacia (34).

México: La Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), acreditada por FACT-JACIE, conduce el único ensayo clínico CAR-T aprobado en el país, evaluando células anti-CD19 en pacientes con leucemia o linfoma refractarios, utilizando el sistema automatizado CliniMACS Prodigy en un cuarto limpio GMP nivel 7 (46,47). En 2023, el grupo logró por primera vez importar un vector lentiviral de grado clínico (47,48). Un análisis de costo-efectividad del mismo grupo estimó el costo de manufactura local en aproximadamente USD 30.000, con un retorno de inversión social (SROI) de USD 5,43 por dólar invertido (47). Adicionalmente, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán firmó en 2022 un acuerdo de transferencia tecnológica con ImmunoACT de India para llevar la manufactura CAR-T a México (15,49).

Colombia: El Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud (IDCBIS) en Bogotá, en colaboración con instituciones españolas, ha desarrollado constructos CAR-T académicos en uno de los pocos ambientes GMP certificados del país (50,51,52). En Cali, el Consorcio LiliCAR-T (Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi, Universidad de Kyoto y Baylor College of Medicine) trabaja en plataformas no virales de nanopartículas para la entrega de genes CAR, demostrando eficiencias de transfección prometedoras con policomplejos polímero-lípido (53). El marco regulatorio colombiano carece de una categoría específica para terapias génicas y celulares, lo que genera ambigüedad para la implementación clínica (4).

Argentina: Participa en ensayos clínicos multinacionales como QUINTESSENTIAL-2 (NCT06615479) y CARTITUDE-5 (NCT04923893) (43,44), pero sin capacidad de manufactura doméstica ni aprobación de productos locales (42).

Chile: El CIBEM de la Pontificia Universidad Católica ha iniciado un proyecto de implementación CAR-T con financiamiento CORFO por más de 582 millones de pesos chilenos (~USD 600.000), orientado a transferencia tecnológica internacional y certificación GLP/GMP (54). Investigadores chilenos han reportado actividad preclínica de células CAR-T anti-CEA contra cáncer de vesícula biliar (55).

Brechas identificadas en la literatura: La revisión de la literatura muestra que no existe un análisis comparativo sistemático y actualizado de las capacidades regionales de manufactura CAR-T. Tampoco hay datos suficientes sobre la aplicabilidad de modelos descentralizados o de manufactura en el punto de atención en el contexto latinoamericano, ni sobre los determinantes de éxito o fracaso de los programas piloto ya en marcha (4,5,41).

2 Justificación

La terapia CAR-T representa una oportunidad terapéutica sin precedentes para pacientes latinoamericanos con neoplasias hematológicas refractarias, quienes actualmente no tienen acceso a esta modalidad por razones económicas, regulatorias e infraestructurales (4,5,12,13). La ausencia de producción local obliga a depender de costosas importaciones y elongadas cadenas logísticas, haciendo prácticamente inviable la integración de estas terapias en los sistemas públicos de salud (41).

Esta investigación se justifica por las siguientes razones:

Científica: Existe una brecha de conocimiento sobre el estado comparativo de los programas de manufactura CAR-T en Latinoamérica. Una síntesis sistemática y actualizada permite identificar qué estrategias han resultado más efectivas en términos de reducción de costos, viabilidad regulatoria y resultados clínicos tempranos (4,5).

Social: Con proyecciones de un aumento superior al 76% en la incidencia de cáncer en la región para 2045 (6), el acceso equitativo a terapias innovadoras como CAR-T es un imperativo de justicia sanitaria. Documentar las barreras existentes y las estrategias exitosas puede orientar políticas públicas y prioridades de inversión (8,41).

Económica: Modelos como el indio y el brasileño sugieren que la manufactura doméstica puede reducir costos hasta en un 90% (15,16,21). Sistematizar estas experiencias permite proyectar escenarios de costo-efectividad aplicables al contexto colombiano y latinoamericano más amplio (47).

Práctica: Los resultados pueden servir de insumo para que instituciones como la Universidad de Manizales, la Fundación Valle del Lili y otras entidades académicas y clínicas de la región diseñen hojas de ruta para el desarrollo de programas propios de terapia celular adoptiva (53,62).

Los resultados de esta investigación se traducirán en recomendaciones concretas para la armonización regulatoria regional, el fortalecimiento de capacidades de manufactura y la estructuración de redes de atención que permitan una implementación equitativa y sostenible de la terapia CAR-T en Latinoamérica (4,5,41).

3 Objetivos

3.1 Objetivo general

Analizar el estado actual, los desafíos estructurales y las oportunidades estratégicas para el desarrollo y la implementación de terapias con células CAR-T en América Latina, con el fin de identificar rutas viables para su integración equitativa, sostenible y eficaz en los sistemas de salud de la región.

3.2 Objetivos específicos

Caracterizar el panorama actual de producción, acceso y regulación de la terapia CAR-T en América Latina, identificando los principales actores, capacidades tecnológicas y barreras existentes.

Evaluar las experiencias nacionales e internacionales exitosas en la implementación de terapias CAR-T de bajo costo, con énfasis en los modelos de India y Brasil, para proponer su adaptación en contextos latinoamericanos.

Proponer estrategias colaborativas y de política pública para el fortalecimiento de capacidades locales, incluyendo manufactura descentralizada, formación del talento humano y armonización regulatoria.

4 Hipótesis

La implementación de la terapia CAR-T en América Latina es viable desde una perspectiva técnica, regulatoria y económica, siempre que los países de la región adopten estrategias de manufactura doméstica, armonización regulatoria progresiva y modelos de atención descentralizados, los cuales han demostrado reducir los costos de producción hasta en un 90% en contextos de recursos similares, como el caso indio de talicabtagene autoleucel.

5 Marco teórico

5.1 Fundamentos de la terapia CAR-T

La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) representa una modalidad de inmunoterapia adoptiva en la que los linfocitos T del propio paciente son modificados genéticamente para expresar en su superficie un receptor artificial el CAR es capaz de reconocer y destruir células tumorales con alta especificidad (1). Este receptor está compuesto típicamente por un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) derivado de un anticuerpo monoclonal, fusionado a dominios transmembrana e intracelulares de señalización como CD3 ζ y coestimuladores como 4-1BB o CD28, que determinan la activación, proliferación y persistencia de la célula T modificada (2,36,37).

Desde su desarrollo inicial, la terapia CAR-T ha demostrado eficacia notable en el tratamiento de neoplasias hematológicas como linfoma B difuso de células grandes, leucemia linfoblástica aguda y mieloma múltiple, con siete productos comerciales aprobados a la fecha principalmente en Estados Unidos y Europa (2). Su potencial se extiende también hacia enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas y trastornos fibróticos, lo que amplía su horizonte terapéutico más allá de la oncología (3).

5.2 El proceso de manufactura CAR-T

El proceso de fabricación de células CAR-T autólogas sigue una cadena de valor que inicia con la leucoféresis del paciente para la obtención de células mononucleares de sangre periférica, seguida de la selección y activación de linfocitos T. La modificación genética se logra predominantemente mediante vectores virales : lentivirales o retrovirales que introducen el transgén CAR en el genoma celular (1,37). Posteriormente, las células son expandidas, sometidas a

control de calidad y criopreservadas para su transporte al sitio clínico de administración (1,2).

El vector viral es el componente de mayor costo y complejidad técnica en este proceso. Su producción en condiciones de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) exige infraestructura especializada, personal altamente calificado y sistemas de control de calidad rigurosos (32,33). Alternativas no virales, como el sistema de transposón Sleeping Beauty y plataformas de transfección basadas en nanopartículas de polímero-lípido, emergen como opciones de menor costo y menor complejidad regulatoria, aunque con eficiencias de transfección aún inferiores a los sistemas virales (53,62).

5.3 Barreras para el acceso en países de ingresos medios y bajos

El acceso a la terapia CAR-T en países de bajos y medianos ingresos (LMIC, por sus siglas en inglés) está condicionado por una confluencia de barreras estructurales. En primer lugar, los costos de los productos comerciales en países de altos ingresos oscilan entre USD 375.000 y USD 475.000 por infusión, cifras que resultan incompatibles con los presupuestos sanitarios de la región (69,70). El gasto corriente en salud per cápita en América Latina y el Caribe promedió USD 721 en 2022 (71), lo que hace que una sola infusión equivalga a entre 520 y 659 años del gasto sanitario anual promedio por habitante. A esta barrera económica se suman los costos de manejo de toxicidades, como el síndrome de liberación de citocinas (SRC) y la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS), cuyo manejo puede añadir entre USD 1.930 y USD 177.343 por episodio, dependiendo de la gravedad (63).

En segundo lugar, la fragmentación regulatoria regional dificulta la implementación clínica. La mayoría de los países latinoamericanos carecen de marcos específicos para clasificar, aprobar y supervisar terapias avanzadas de tipo génico y celular (4,75). La ausencia de rutas regulatorias claras genera ambigüedad

en la preparación de dossiers, en los tiempos de revisión y en los requisitos de farmacovigilancia a largo plazo (47,74). Brasil constituye la excepción regional al contar con un marco completo a través de ANVISA, que incluye la RDC 505 y RDC 506 de 2021 para registro y ensayos clínicos, y la normativa GMP complementaria mediante la IN 270 de 2023 (80,81,82).

En tercer lugar, la escasez de infraestructura de manufactura local obliga a depender de importaciones de vectores virales y de otros insumos críticos, encareciendo los procesos y alargando los tiempos de producción (32,41). A esto se añaden las deficiencias en cadena de frío, la demora en trámites aduaneros para insumos biológicos y la inestabilidad macroeconómica propia de varios países de la región, factores que elevan el riesgo operativo de los programas (93,94,95).

Finalmente, la concentración de servicios oncológicos especializados en grandes ciudades genera importantes desigualdades en el acceso geográfico. En Brasil, más de la mitad de los pacientes oncológicos deben desplazarse fuera de su municipio para recibir tratamiento, con distancias ponderadas de hasta 870 kilómetros en las regiones norte y centro-oeste (90). En Colombia, solo 25 proveedores ofrecen quimioterapia, radioterapia y cirugía de forma integrada, con casi la mitad de la capacidad concentrada en los principales departamentos del país (91).

5.4 Modelos de referencia internacional

El programa indio de talicabtagene autoleucel (NexCAR19™) constituye el referente más relevante para América Latina en materia de manufactura doméstica de bajo costo. Iniciado en 2015 en el Instituto Indio de Tecnología de Bombay, el programa fue liderado por la Dra. Alka Dwivedi y el equipo de ImmunoACT, quienes lograron producir el vector lentiviral de forma completamente interna bajo estándares GMP y OMS, en una instalación verticalmente integrada (14,15). Esta estrategia permitió reducir el costo proyectado por infusión de aproximadamente

USD 400.000 a USD 50.000, es decir, una reducción del 90% (15,16,21). El ensayo pivotal fase I/II en 60 pacientes con linfoma B y leucemia refractarios reportó una tasa de respuesta global del 70%, con un perfil de seguridad favorable caracterizado por SRC de bajo grado y ausencia de neurotoxicidad significativa (19). En población pediátrica y adultos jóvenes, un estudio fase I/Ib posterior reportó una tasa de respuesta global del 91,7% al día 30, con toxicidad igualmente manejable (20).

Brasil, por su parte, ha consolidado su liderazgo regional a través de múltiples iniciativas complementarias. El Hospital Israelita Albert Einstein fue la primera institución latinoamericana en obtener acreditación FACT para terapias avanzadas (23), e inició el primer ensayo clínico CAR-T aprobado por ANVISA para pacientes del sistema público de salud (CARTHIAE 1, NCT05705570) (25,26). El Centro Nutera, coadministrado por el Instituto Butantan y el Hemocentro de Ribeirão Preto, representa la primera unidad dedicada de producción CAR-T en la región, con capacidad para producir plásmidos y vectores lentivirales de forma doméstica (32,33). Datos preliminares en 20 pacientes muestran señales favorables de seguridad y eficacia con el producto académico anti-CD19 desarrollado en Ribeirão Preto (34).

5.5 Estrategias emergentes para la implementación regional

La literatura identifica un conjunto de estrategias complementarias para avanzar hacia una implementación equitativa y sostenible de la terapia CAR-T en América Latina. Entre ellas destacan: el desarrollo de capacidad doméstica en producción vectorial y procesamiento celular, comenzando por plataformas automatizadas cerradas como el CliniMACS Prodigy que reducen la carga de infraestructura (46,47,48); el diseño de constructos CAR adaptados al contexto local, con dominios coestimuladores que minimicen toxicidades en entornos con acceso limitado a cuidados intensivos (15,19); la armonización regulatoria regional tomando como referencia el marco de ANVISA, la FDA y la EMA, así como las guías de la OMS (74,79,80,84,85); el fortalecimiento de redes de atención en esquema

hub-and-spoke que permitan descentralizar la infusión y el seguimiento sin comprometer la calidad (76,77); la estructuración de modelos de financiamiento basados en producción doméstica, compra conjunta y acuerdos de riesgo compartido (73,100,101); y el uso de inteligencia artificial para la optimización de constructos y parámetros de manufactura, así como de plataformas de nanotransfección no viral para reducir dependencia de vectores importados (53,62).

Estas estrategias configuran una hoja de ruta progresiva que parte del reconocimiento de las capacidades actuales de cada país y avanza hacia un ecosistema regional integrado, donde la colaboración entre hospitales, universidades, sociedades científicas, grupos de pacientes e industria resulta indispensable para asegurar inversión pública sostenida y voluntad política (4,5,41,100,101,102).

6 Metodología

6.1 Tipo de estudio

El presente trabajo corresponde a una revisión narrativa de literatura, de carácter descriptivo y analítico. Este enfoque permite sintetizar, interpretar y contextualizar la evidencia disponible sobre el estado actual de la terapia CAR-T en América Latina, sin la restricción de un protocolo de búsqueda sistematizado. La revisión narrativa es especialmente apropiada cuando el objetivo es integrar conocimiento de múltiples disciplinas como la inmunología, manufactura biofarmacéutica, regulación sanitaria y economía de la salud, cuando la heterogeneidad de las fuentes disponibles dificulta la aplicación de un metaanálisis o una revisión sistemática formal (4,5).

6.2 Fuentes de información

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, LILACS y Google Scholar, complementada con fuentes institucionales como registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov y el Registro Brasileño de Ensayos Clínicos, REBEC), documentos regulatorios de ANVISA, COFEPRIS e INVIMA, y publicaciones de organismos internacionales como la OMS, la OPS y el Foro Económico Mundial. Se incluyeron además reportes técnicos, comunicados de prensa institucionales y patentes relevantes para la comprensión del panorama de manufactura regional (15,17,18,29,49,54,74,84,85,101).

6.3 Criterios de selección de la literatura

Se incluyeron artículos originales, revisiones, reportes de ensayos clínicos, análisis regulatorios y documentos de política publicados preferentemente entre 2015 y 2025, en idioma español, inglés o portugués. Se priorizaron fuentes que

abordaran: (a) manufactura de células CAR-T en países de ingresos medios y bajos; (b) marcos regulatorios para terapias avanzadas en América Latina; (c) resultados clínicos de programas académicos regionales; (d) modelos de financiamiento y costo-efectividad; y (e) barreras logísticas, sociales y culturales para el acceso. Se excluyeron publicaciones que no aportaran datos específicos sobre el contexto latinoamericano o de países comparables en recursos (4,5,41).

6.4 Proceso de análisis y síntesis

La información recopilada fue organizada en categorías temáticas: panorama epidemiológico regional, capacidades de manufactura por país, marcos regulatorios, barreras de implementación y estrategias propuestas. Para cada país analizado: Brasil, México, Colombia, Argentina y Chile donde se evaluó el grado de avance según los criterios de regulación específica, aprobación de productos comerciales, primer paciente tratado, plataforma vectorial doméstica y capacidad GMP certificada (4,22,32,46,54). Este análisis comparativo se apoyó en la síntesis de experiencias internacionales de referencia, especialmente el modelo indio de talicabtagene autoleucel, como caso demostrativo de viabilidad para entornos de recursos limitados (14,15,16,21).

7 Resultados

7.1 Proceso de manufactura CAR-T y productos comerciales aprobados (Figura 1)

La Figura 1A del artículo ilustra el proceso estándar de manufactura comercial de células CAR-T en cinco pasos secuenciales. En primer lugar, tras la leucoféresis del paciente, se obtienen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de las cuales se seleccionan y enriquecen poblaciones específicas de linfocitos T. En segundo lugar, un vector viral introduce el gen codificante del CAR en dichas células. En tercer lugar, los linfocitos T modificados expresan el receptor CAR en su superficie. En cuarto lugar, las células son expandidas, criopreservadas, sometidas a pruebas de liberación de lote y enviadas de vuelta al sitio clínico. Finalmente, tras la infusión, las células CAR-T identifican y eliminan las células que expresan el antígeno diana, ya sean tumorales o normales (1).

La Figura 1B presenta la línea de tiempo de las primeras aprobaciones de los siete productos CAR-T comerciales vigentes, destacando sus atributos principales en términos de antígeno diana CD19 o BCMA, dominio coestimulador 4-1BB o CD28 y agencia regulatoria que otorgó la aprobación FDA o NMPA (2). Este panorama evidencia que la totalidad de los productos aprobados proviene de entornos de altos ingresos, sin que ningún país latinoamericano haya desarrollado aún un producto propio con aprobación regulatoria formal.

7.2 Características estructurales y de manufactura de los constructos CAR-T representativos (Figura 3)

La Figura 3 ofrece una comparación esquemática y tabular de tres constructos CAR-T dirigidos contra CD19: axicabtagene ciloleucel (producto comercial, Estados Unidos), talicabtagene autoleucel / NexCAR19 (producto doméstico, India) y la plataforma anti-CD19 de Ribeirão Preto (producto académico, Brasil). Esta figura permite identificar diferencias clave en diseño molecular,

plataforma vectorial y estrategia de manufactura entre un producto de alto ingreso y dos modelos desarrollados en países de recursos limitados (15,33).

El constructo indio NexCAR19 se basa en un CAR humanizado de segunda generación con un scFv derivado del clon murino FMC63, injertado en armazones de línea germinal humana (VH4-34 y VK1-018) para reducir inmunogenicidad. Incorpora un dominio bisagra y transmembrana de CD8 α , y un módulo de señalización 4-1BB/CD3 ζ . Su vector lentiviral de tercera generación con esqueleto autoinactivante fue producido íntegramente en India bajo proceso GMP, desde la expansión en fábricas celulares hasta la purificación y llenado aséptico, en una sola instalación verticalmente integrada (15,17,18). Esta estrategia permitió eliminar la dependencia de vectores importados, tarifas de licencia y contratistas externos, que son los principales impulsores de costos en las terapias CAR-T comerciales, logrando reducir el costo proyectado por infusión de USD 400.000 a aproximadamente USD 50.000 (15,16,21).

El constructo brasileño de Ribeirão Preto comparte características estructurales similares: scFv derivado de FMC63, bisagra y región transmembrana de CD8 α , y dominios intracelulares 4-1BB y CD3 ζ . La transferencia génica se realizó mediante un sistema lentiviral propietario de tercera generación con cuatro plásmidos producidos en células HEK293T. El producto final demostró citotoxicidad de alta especificidad contra células CD19⁺ in vitro, ausencia de actividad contra células CD19⁻, y control completo de la progresión tumoral en un modelo murino xenogénico de linfoma B de células Raji (33). Los datos clínicos preliminares reportados por Donadel et al. en una cohorte inicial de 20 pacientes mostraron señales favorables de seguridad y eficacia temprana, representando una transición traslacional clave desde el establecimiento de infraestructura hacia el beneficio demostrable a nivel del paciente (34).

7.3 Estado regional de los habilitadores CAR-T en América Latina (Figura 5)

La Figura 5 sintetiza gráficamente el grado de preparación de cinco países latinoamericanos como Brasil, Argentina, México, Colombia y Chile frente a cinco criterios de habilitación para la implementación de terapia CAR-T: (a) regulación dedicada para terapias avanzadas, (b) aprobación de producto CAR-T comercial, (c) primer paciente tratado en el país, (d) plataforma vectorial doméstica propia, y (e) capacidad GMP certificada de procesamiento celular (4,22,32,46,54).

Los resultados del análisis comparativo muestran lo siguiente:

Brasil cumple la totalidad de los cinco criterios y es clasificado en etapa avanzada. Cuenta con un marco regulatorio completo a través de ANVISA, cuatro productos CAR-T aprobados, pacientes tratados en ensayos académicos, producción doméstica de vectores a través del Centro Nutera y capacidad GMP certificada en múltiples instituciones (22,23,32,33,34).

Argentina alcanza los criterios de regulación, primer paciente tratado y capacidad GMP, pero carece de aprobación de producto local y de plataforma vectorial doméstica, ubicándose en etapa intermedia. Su participación en estudios multinacionales como QUINTESSENTIAL-2 (NCT06615479) y CARTITUDE-5 (NCT04923893) refleja acceso a ensayos de vanguardia, aunque sin soberanía tecnológica (42,43,44).

México cumple únicamente el criterio de capacidad GMP certificada, situándose también en etapa intermedia. Sin embargo, la importación del primer vector lentiviral de grado clínico en 2023 y el ensayo clínico fase I de la Universidad Autónoma de Nuevo León representan avances concretos hacia la consolidación de un programa nacional (46,47,48).

Colombia registra primer paciente tratado y capacidad GMP incipiente, sin regulación específica, sin aprobación de productos ni plataforma vectorial doméstica, clasificándose igualmente en etapa intermedia. Las iniciativas del

IDCBIS en Bogotá y del Consorcio LiliCAR-T en Cali constituyen los esfuerzos más avanzados del país (50,51,52,53).

Chile no cumple ninguno de los cinco criterios evaluados y es clasificado en etapa temprana. No obstante, el proyecto CIBEM de la Pontificia Universidad Católica, financiado por CORFO con una inversión superior a USD 600.000, orienta al país hacia la transferencia tecnológica y la certificación GMP como primeros pasos concretos (54,55,56,57).

La Figura 5C presenta un mapa de América Latina con sombreado proporcional al grado de preparación relativa de cada país, con marcadores de categoría: A (avanzado) para Brasil, I (intermedio) para Argentina, México y Colombia, y E(temprano) para Chile. Este mapa evidencia la heterogeneidad estructural de la región y la concentración del desarrollo en el cono sur y en Brasil como epicentro regional.

7.4 Estrategias para la implementación de CAR-T en América Latina (Figura 6)

La Figura 6 articula ocho estrategias complementarias identificadas en la literatura para avanzar hacia una implementación equitativa y sostenible de la terapia CAR-T en la región, abarcando toda la cadena de valor desde el desarrollo hasta la atención clínica de largo plazo (4,5,41).

Las ocho estrategias identificadas son:

1. Alianzas coordinadas: conformación de coaliciones multisectoriales entre hospitales, universidades, sociedades científicas, grupos de pacientes e industria, orientadas a generar posicionamientos conjuntos e influir en política pública y presupuesto nacional (100,101).

2. Capacidad doméstica: desarrollo de producción local de vectores virales y procesamiento celular descentralizado, comenzando por plataformas automatizadas cerradas que reducen la carga de infraestructura, como el modelo ClineMACS Prodigy empleado en México y Brasil (46,47,48).

3. Diseño de producto adaptado al contexto: selección de constructos con menor toxicidad, incorporación de plataformas no virales y uso de inteligencia artificial para la optimización de parámetros de manufactura y predicción de perfiles de seguridad-eficacia (53,62).

4. Marco regulatorio: armonización progresiva con los estándares de ANVISA, FDA, EMA y OMS, con establecimiento temprano de sistemas de farmacovigilancia y rutas claras para la autorización de centros especializados (74,79,80,84,85).

5. Formación del recurso humano: adopción de los estándares FACT-JACIE para células efectoras inmunes, capacitación en gradación consensuada de SRC e ICANS según criterios ASTCT, y entrenamiento multidisciplinario desde la aféresis hasta los cuidados intensivos (76,77,86,87,88,89).

6. Redes organizadas y modelos de punto de atención: implementación de esquemas hub-and-spoke que permitan a centros de referencia realizar las tareas más complejas Liberación de producto, manejo de toxicidad severa— mientras hospitales regionales administran la infusión y el seguimiento bajo protocolos estandarizados y guía por telemedicina (38,39,90,91).

7. Financiamiento sostenible: articulación de mecanismos de pago que combinen manufactura doméstica, adquisición conjunta, asociaciones público-privadas y acuerdos de riesgo compartido basados en resultados clínicos, como los modelos explorados por Fiocruz y Caring Cross en Brasil (73,100,101,102).

8. Logística e información: fortalecimiento de la cadena de frío, habilitación de corredores aduaneros preclasificados para insumos biológicos críticos, y construcción de registros nacionales con conjuntos de datos mínimos armonizados a métricas ASTCT y FACT-JACIE para benchmarking regional y negociación con pagadores (93,94,95).

En conjunto, estas ocho estrategias configuran una hoja de ruta progresiva y realista que reconoce la heterogeneidad de capacidades entre países, parte de las fortalezas existentes en cada contexto y avanza hacia un ecosistema regional integrado donde la colaboración sostenida entre múltiples actores es condición indispensable para garantizar el acceso equitativo a la terapia CAR-T en América Latina (4,5,41,100,101,102).

Figure 1. CAR T-cell therapy manufacturing process and approved products

Figure 1A: Standard commercial CAR T-cell manufacture

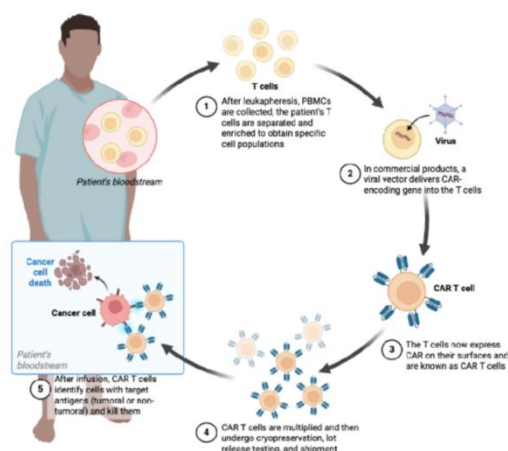


Figure 1B: Approved commercial CAR T-cell products

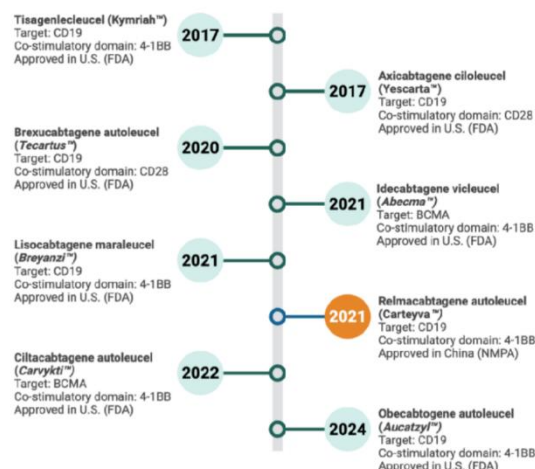


Figura 1. 1A. 1B.

CAR-T cell therapy manufacturing process and approved products

Figure 3. Structural, manufacturing, and vector design characteristics of three representative CD19-directed CAR T-cell constructs

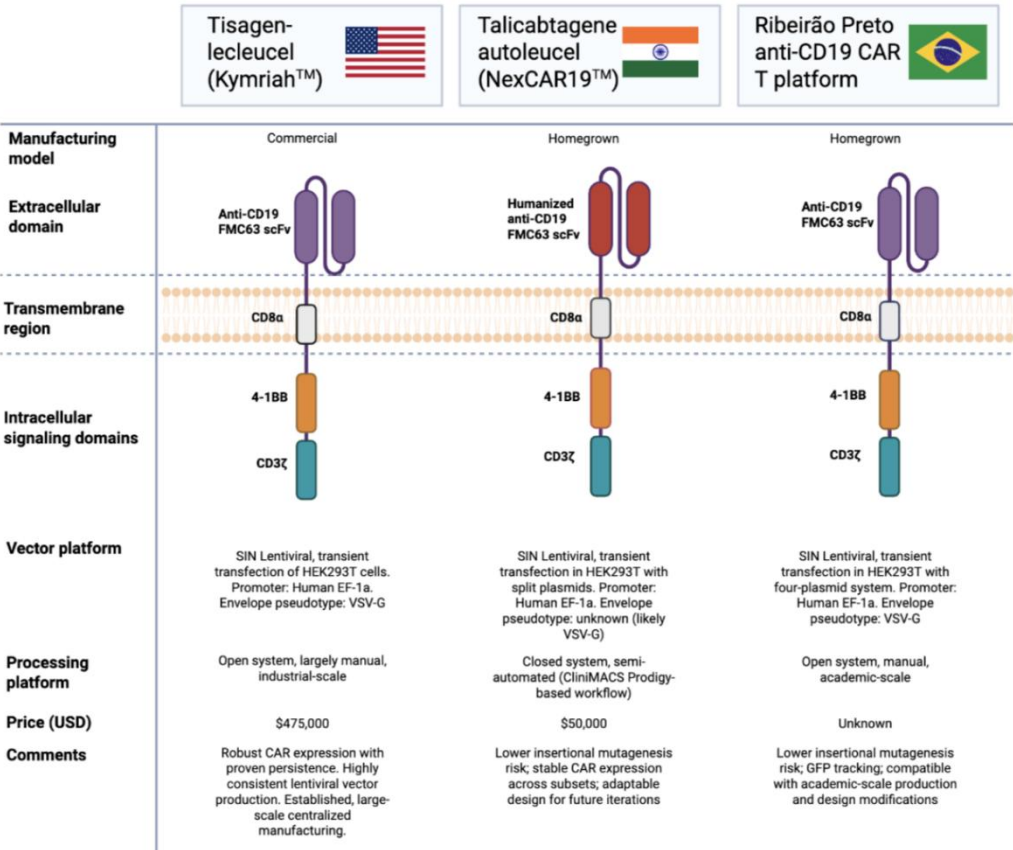


Figura 3
Structural manufacturing and vector design characteristics of three representative CD19-directed CAR T-cell constructs

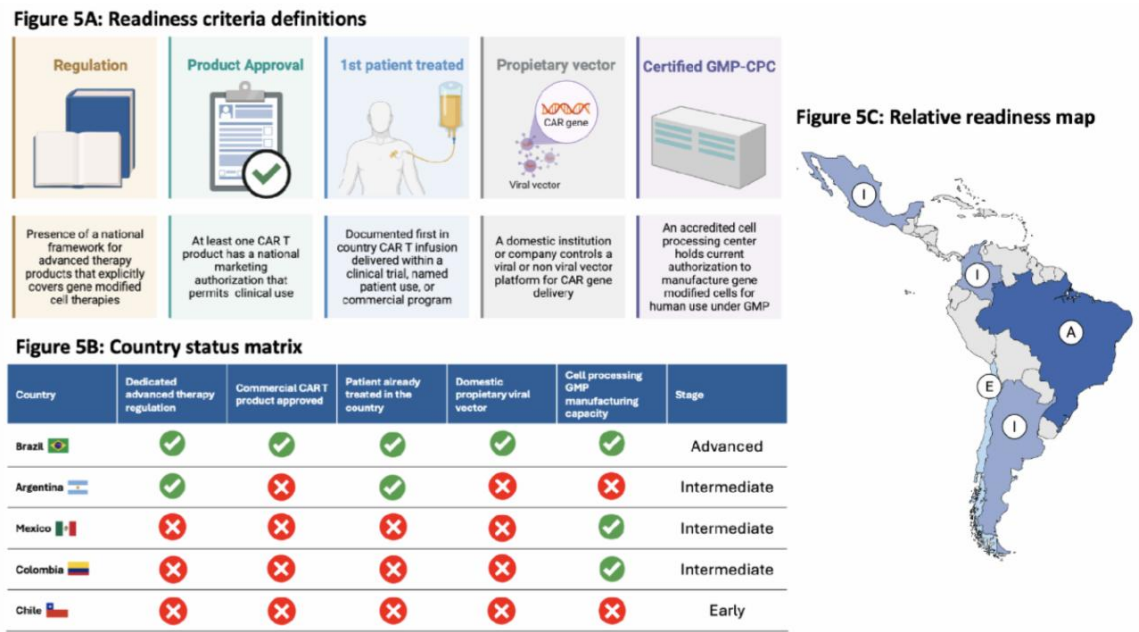


Figura 5. 5A. 5B. 5C.

Readiness criterio definitions

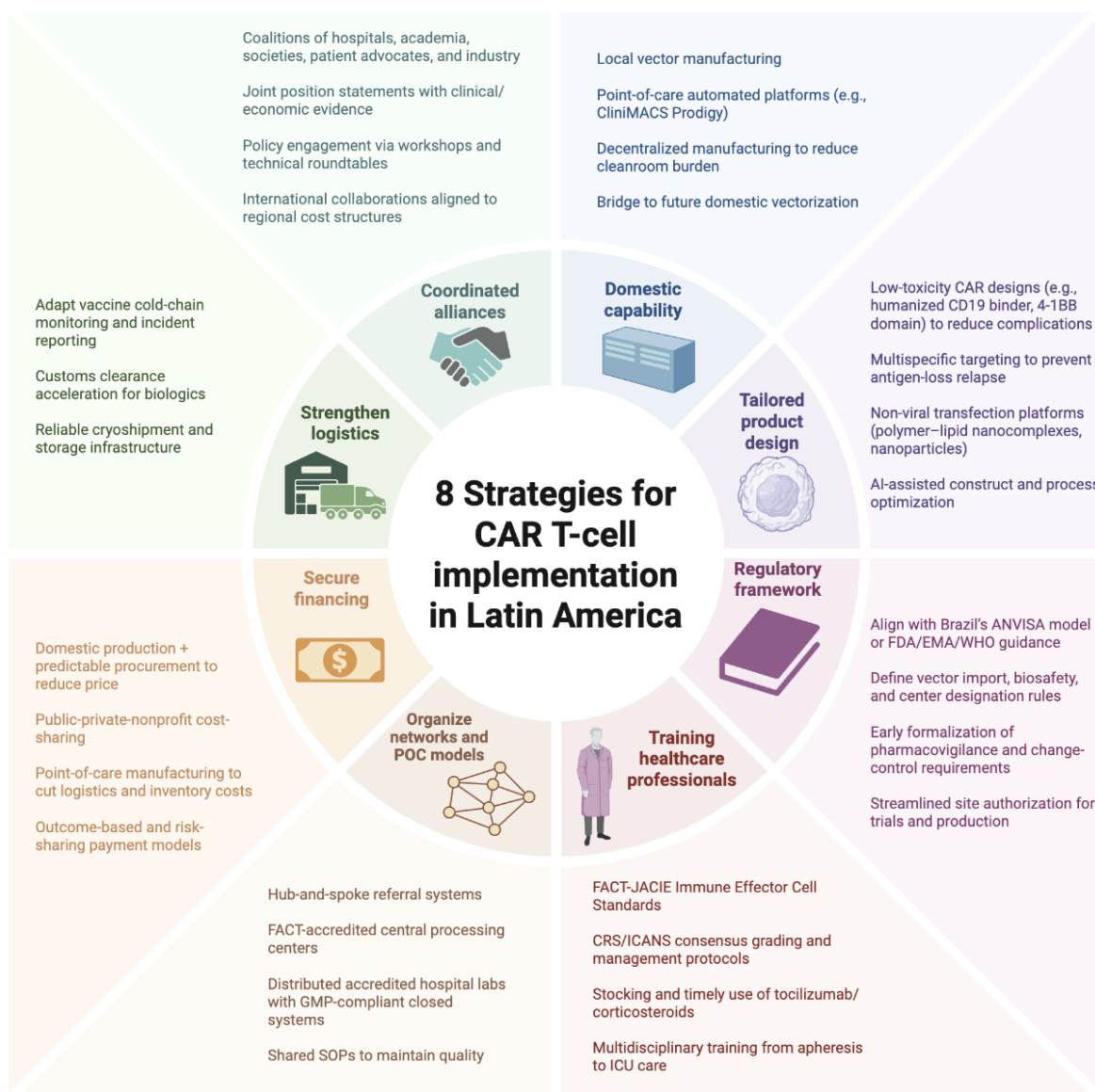


Figura 6.

Strategies for CAR T-cell implementation in Latin America

8 Discusión

Los hallazgos de esta revisión narrativa confirman que la terapia CAR-T representa una oportunidad terapéutica real para América Latina, pero que su implementación equitativa y sostenible enfrenta barreras estructurales que ningún país de la región ha resuelto de forma completa. La evidencia analizada permite identificar tres tensiones centrales que articulan el debate actual: la brecha entre costo y capacidad de pago, la fragmentación regulatoria y la dependencia de insumos externos.

8.1 La brecha entre costo y capacidad de pago

El contraste entre el precio de los productos CAR-T comerciales entre USD 375.000 y USD 475.000 por infusión en Estados Unidos (69,70). El gasto corriente en salud per cápita de la región USD 721 en 2022 (71) ilustra con precisión la magnitud del problema de acceso. Esta brecha no es meramente económica: refleja una inequidad estructural del sistema global de innovación biomédica, en el que los precios se fijan asumiendo contextos de producción y de pago propios de países de altos ingresos, subestimando sistemáticamente la demanda y la capacidad técnica de los entornos de recursos medios (100,101).

El caso indio de talicabtagene autoleucel demuestra que esta brecha es superable. La producción doméstica verticalmente integrada del vector lentiviral y del producto celular permitió reducir el costo por infusión en aproximadamente un 90%, de USD 400.000 a USD 50.000 (15,16,21), manteniendo al mismo tiempo estándares de calidad GMP compatibles con la aprobación regulatoria nacional y con resultados clínicos comparables a los productos comerciales de referencia (19,20). Brasil avanza en una dirección similar: la alianza entre Fiocruz y Caring Cross proyecta llevar el costo público a aproximadamente USD 35.000 por dosis

mediante manufactura doméstica (73), aunque incluso esta cifra continúa siendo un desafío significativo para los presupuestos de oncología en los hospitales públicos terciarios de la región.

A los costos del producto deben sumarse los gastos asociados al manejo de toxicidades. El síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad pueden generar costos adicionales de entre USD 1.930 y USD 177.343 por episodio (63), con estancias hospitalarias medianas de 15 días y necesidad de cuidados intensivos en el 17% de los pacientes en series de Estados Unidos (64). En hospitales públicos brasileños, el costo diario de hospitalización oscila entre USD 443 y USD 532 (66), cifra que, aunque muy inferior al referente norteamericano, sigue siendo significativa en el contexto presupuestal latinoamericano. Estos datos subrayan que el precio del producto celular es solo una parte del costo total del tratamiento, y que la preparación institucional para el manejo de complicaciones es tan determinante para la viabilidad financiera como la manufactura en sí misma.

8.2 La fragmentación regulatoria como barrera crítica

La revisión evidencia que la regulación es la barrera más determinante para la traducción clínica de los programas CAR-T en la región. La mayoría de los países latinoamericanos carece de marcos normativos específicos para clasificar, aprobar y supervisar terapias génicas y celulares (4,75). Esta ausencia genera ambigüedad en la preparación de dossiers, incertidumbre en los tiempos de revisión y vacíos en los requisitos de farmacovigilancia a largo plazo (47,74). En Colombia, por ejemplo, la Resolución 8430 de 1993 y el Decreto 1782 de 2014 no contemplan las particularidades técnicas de los productos CAR-T, dejando estos productos fuera de cualquier categoría regulatoria establecida, lo que encarece y dilata la implementación clínica (4).

Brasil constituye la excepción regional al haber construido un marco regulatorio completo a través de ANVISA, que incluye rutas específicas para

ensayos clínicos (RDC 506 de 2021), registro de productos (RDC 505 de 2021) y requisitos complementarios de BPM (IN 270 de 2023) (80,81,82). Este modelo ha sido reconocido por la OPS como referente para la región, en tanto la confianza en reguladores maduros puede acelerar el acceso mientras se construye capacidad nacional en otros países (84,85). Sin embargo, incluso en Brasil, un análisis reciente estimó que la incorporación de 15 terapias avanzadas ya aprobadas consumiría entre el 3,7% y el 7,3% del presupuesto del Ministerio de Salud de 2024 (83), lo que ilustra la tensión fiscal inherente a la integración de estas terapias en sistemas de cobertura universal.

Para los países en etapas intermedias y tempranas, la experiencia mexicana aporta lecciones concretas. La obtención del primer permiso de importación de un vector lentiviral de grado clínico en 2023 (47,48), aunque representa un avance significativo, evidencia que incluso el acceso a materiales de partida puede depender de aprobaciones ad hoc, lo que subraya la urgencia de formalizar cuatro elementos regulatorios esenciales: normas generales para células y tejidos modificados genéticamente, reglas claras para importación y uso de vectores virales y no virales, normativa de autorización de manufactura, y criterios para la designación y supervisión de centros especializados (47).

8.3 La dependencia de insumos externos y el camino hacia la soberanía tecnológica

La dependencia de vectores virales importados representa el cuello de botella más costoso y logísticamente vulnerable de los programas CAR-T en la región. Los programas académicos en América Latina deben importar vectores de grado clínico desde fabricantes por contrato en el exterior, lo que eleva costos, alarga tiempos de producción y expone los programas a interrupciones de suministro (32,41). Las alternativas no virales, como el sistema de transposón Sleeping Beauty y las plataformas de nanotransfección basadas en policomplejos polímero-lípido desarrolladas por el Consorcio LiliCAR-T en Colombia (53), ofrecen

una ruta de menor costo y menor complejidad regulatoria, aunque con eficiencias de transfección aún inferiores a los sistemas virales. La integración de inteligencia artificial para la optimización de parámetros de manufactura y la selección de constructos con perfiles favorables de seguridad-eficacia abre además una vía para reducir tiempos y costos de desarrollo sin necesidad de costosas plataformas experimentales (62).

La experiencia acumulada en la región permite identificar que los programas más avanzados India, Brasil, Méxicocomparten tres características comunes: un núcleo institucional académico con liderazgo científico claro, una estrategia deliberada de internalización de al menos un componente crítico de la cadena de manufactura, y un esquema de colaboración internacional que facilita transferencia de conocimiento sin generar dependencia permanente (14,15,32,46,47). Estos elementos deberían orientar el diseño de nuevos programas en países como Colombia, Argentina y Chile, donde las capacidades existen, pero aún no se han articulado en una estrategia institucional cohesionada.

8.4 El rol de las redes de atención y la formación del recurso humano

La concentración geográfica de los servicios oncológicos especializados en grandes ciudades representa una barrera adicional que los modelos tecnológicos por sí solos no pueden resolver. En Brasil, más de la mitad de los pacientes oncológicos deben desplazarse fuera de su municipio para recibir tratamiento, con distancias de hasta 870 kilómetros en regiones periféricas (90). En Colombia, solo 25 proveedores ofrecen oncología integrada en todo el territorio nacional (91). Ante esta realidad, los modelos hub-and-spoke y de manufactura en el punto de atención emergen como estrategias complementarias indispensables: permiten descentralizar la infusión y el seguimiento sin sacrificar la calidad, reducen la carga logística sobre los pacientes y distribuyen la capacidad instalada de forma más equitativa (38,39).

La formación del recurso humano es igualmente crítica y frecuentemente subestimada en los análisis de implementación. La entrega segura de terapia CAR-T requiere equipos multidisciplinarios competentes desde la aféresis hasta los cuidados intensivos, entrenados bajo estándares FACT-JACIE (76,77), con manejo protocolizado del síndrome de liberación de citocinas e ICANS según los criterios consensuados de la ASTCT (86,87), y con capacidad de gestión de riesgos infecciosos y citopenias persistentes (88,89). Los centros que incorporan estos estándares desde el inicio muestran resultados más consistentes y menor incidencia de eventos de alto grado, lo que impacta directamente en la viabilidad económica de los programas.

9 Conclusiones

La presente revisión narrativa permite formular las siguientes conclusiones:

Primera. La terapia CAR-T es técnica y económicamente viable en América Latina, siempre que los países adopten estrategias de manufactura doméstica, armonización regulatoria y modelos de atención descentralizados. La hipótesis planteada encuentra respaldo en la evidencia disponible: el caso indio de talicabtagene autoleucel y los avances brasileños demuestran que la producción local puede reducir costos hasta en un 90% sin comprometer la calidad ni la eficacia clínica (15,16,19,21,33,34).

Segunda. Brasil es el único país latinoamericano en etapa avanzada de implementación, al cumplir los cinco criterios de habilitación evaluados: regulación específica, aprobación de productos comerciales, pacientes tratados, plataforma vectorial doméstica y capacidad GMP certificada (22,23,32,33,34). Su experiencia constituye el referente regional más completo y replicable para los demás países.

Tercera. Argentina, México y Colombia se encuentran en etapa intermedia, con avances parciales en uno o varios criterios, pero sin haber alcanzado aún soberanía tecnológica en manufactura vectorial ni marcos regulatorios completos para terapias avanzadas (42,43,44,46,47,48,50,51,52,53). Chile se ubica en etapa temprana, con iniciativas prometedoras pero sin ningún criterio de habilitación consolidado a la fecha (54,55,56,57).

Cuarta. Las barreras más críticas para la implementación regional son la fragmentación regulatoria, el costo de los productos importados y la dependencia de insumos externos, seguidas por la concentración geográfica de los servicios oncológicos especializados y la escasez de recurso humano entrenado en estándares internacionales (4,5,41,69,70,71,75,90,91).

Quinta. Las tecnologías emergentes plataformas no virales de nanotransfección, constructos CAR multiespecíficos e inteligencia artificial aplicada al diseño y control de procesos Representan oportunidades concretas para reducir costos, simplificar la manufactura y mejorar la consistencia del producto en entornos de recursos limitados, pero deben avanzar a través de evaluaciones escalonadas con criterios predefinidos y datos compartidos de forma transparente (53,62,100,101,102).

Sexta. La construcción de alianzas coordinadas entre hospitales, universidades, sociedades científicas, grupos de pacientes e industria no es un complemento opcional, sino la condición habilitante para garantizar voluntad política, inversión pública sostenida y armonización regulatoria en la región (4,5,41,100,101).

10 Recomendaciones

Con base en los hallazgos de esta revisión y en las experiencias de los programas más avanzados de la región, se formulan las siguientes recomendaciones dirigidas a distintos actores del ecosistema CAR-T latinoamericano:

Para los gobiernos y organismos regulatorios nacionales

Formalizar marcos regulatorios específicos para terapias génicas y celulares, tomando como referencia el modelo de ANVISA en Brasil y las guías de la FDA, EMA y OMS, e incorporando rutas explícitas para autorización de ensayos clínicos, registro de productos, importación de vectores y designación de centros especializados (74,79,80,84,85). Esta acción es la de mayor impacto potencial en el corto plazo, dado que su ausencia bloquea todas las demás iniciativas.

Establecer sistemas de farmacovigilancia activa y registros nacionales de pacientes tratados con terapias avanzadas desde el inicio de los primeros programas piloto, con conjuntos de datos mínimos armonizados a métricas internacionales que permitan benchmarking regional y sustenten negociaciones de cobertura con pagadores (76,77,86,87).

Para las instituciones académicas y hospitalarias

Priorizar el desarrollo de al menos un componente crítico de la cadena de manufactura de forma doméstica —preferentemente el vector viral o una plataforma no viral alternativa, siguiendo el modelo de integración vertical demostrado en India y Brasil (15,32,33,53). Esto reduce la vulnerabilidad logística, disminuye costos y genera capacidad técnica transferible a otros centros de la región.

Adoptar los estándares FACT-JACIE para células efectoras inmunes como marco organizador de los programas institucionales, estructurando competencias, documentación y sistemas de calidad desde la fase de planificación, no como requisito posterior (76,77). Incorporar desde el inicio protocolos de manejo de toxicidades basados en los criterios ASTCT y las guías ASCO, e invertir en simulación y entrenamiento supervisado de los equipos clínicos (86,87,88,89).

Establecer acuerdos de colaboración con centros internacionales de referencia para facilitar transferencia de conocimiento en manufactura, diseño de constructos y gestión de ensayos clínicos, replicando el esquema adoptado por México con ImmunoACT de India y por Colombia con Baylor College of Medicine y la Universidad de Kyoto (15,49,53).

Para las sociedades científicas y grupos de pacientes

Construir coaliciones multisectoriales que generen posicionamientos conjuntos basados en evidencia clínica y económica, y que interactúen directamente con legisladores y ministerios de salud para avanzar en el reconocimiento legal, la asignación presupuestal y la modernización regulatoria de las terapias avanzadas en cada país (100,101).

Promover la participación activa de pacientes latinoamericanos en ensayos clínicos académicos de CAR-T, reduciendo la subrepresentación histórica de poblaciones hispanas en investigación oncológica (97), y desarrollar materiales de educación en salud culturalmente adaptados que distingan con claridad entre terapias reguladas y clínicas no probadas (98,99).

Para los organismos de cooperación internacional y la academia global

Apoyar el desarrollo de modelos de manufactura descentralizada en América Latina, reconociendo que la producción en entornos de recursos medios no solo es

técnicamente factible sino estructuralmente más económica, dado que los costos de mano de obra e insumos son inferiores a los de países de altos ingresos (100,101,102). Promover marcos de propiedad intelectual que faciliten la transferencia de tecnología sin generar dependencia permanente, y respaldar la creación de plataformas de datos compartidos que permitan a los programas regionales aprender colectivamente de sus resultados y errores.

Finalmente, orientar la cooperación técnica hacia el fortalecimiento simultáneo de tres pilares interdependientes que esta revisión identifica como condiciones necesarias y suficientes para una implementación exitosa: capacidad de manufactura doméstica, marcos regulatorios específicos y redes de atención descentralizadas. Ninguno de estos pilares es suficiente por sí solo; su desarrollo coordinado es la única ruta hacia una terapia CAR-T equitativa, segura y sostenible en América Latina (4,5,41,100,101,102).

Referencias

1. Benmeharek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 14;20(6):1283.
2. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 9];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1188049>
3. Baker DJ, Arany Z, Baur JA, Epstein JA, June CH. CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug. *Nature*. 2023 Jul;619(7971):707–15.
4. Gautam S, Gautam B, Shilpakar R, C SK, Kurmi OP. CAR-T cell therapy in developing countries: how long should we wait? *J Immunother Cancer*. 2024 Dec 1;12(12):e009611.
5. Cornetta K, Bonamino M, Mahlangu J, Mingozi F, Rangarajan S, Rao J. Gene therapy access: Global challenges, opportunities, and views from Brazil, South Africa, and India. *Mol Ther*. 2022 Jun 1;30(6):2122–9.
6. International Agency for Research on Cancer (IARC) [Internet]. [cited 2024 Dec 28]. Cancer Tomorrow. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/>
7. Zhang N, Wu J, Wang Q, Liang Y, Li X, Chen G, et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. *Blood Cancer J*. 2023 May 17;13(1):1–13.
8. Barrios CH, Werutsky G, Mohar A, Ferrigno AS, Müller BG, Bychkovsky BL, et al. Cancer control in Latin America and the Caribbean: recent advances and opportunities to move forward. *Lancet Oncol*. 2021 Nov 1;22(11):e474–87.
9. Vázquez ML, Vargas I, Rubio-Valera M, Aznar-Lou I, Eguiguren P, Mogollón-Pérez AS, et al. Improving equity in access to early diagnosis of cancer in different healthcare systems of Latin America: protocol for the EquityCancer-LA implementation-effectiveness hybrid study. *BMJ Open*. 2022 Dec 13;12(12):e067439.

10. Guerron-Gomez G, Rojas-Fierro M, Parra-Medina R, Mosquera A, Suarez MG. A reflective analysis on the inequities in cancer diagnosis and treatment in Latin America: a call to action for public health. *Int J Equity Health*. 2025 Apr 28;24:113.
11. Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky BL, Debiase M, Liedke PER, et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(14):1405–38.
12. Hwang WY, Takahashi S, Choi B, Huang H, Kawamata S, Ng SC, et al. Challenges in Global Access to CAR-T cells: an Asian Perspective. *Blood Cell Ther*. 2024 Feb 25;7(1):10–3.
13. Gagelmann N, Sureda A, Montoto S, Murray J, Bolaños N, Kenyon M, et al. Access to and affordability of CAR T-cell therapy in multiple myeloma: an EBMT position paper. *Lancet Haematol*. 2022 Oct;9(10):e786–95.
14. Dwivedi A, Humphreys G. Alka Dwivedi: developing a cancer therapy for all. *Bull World Health Organ*. 2024 Sep 1;102(9):628–9.
15. Nie T. Talicabtagene Autoleucel: First Approval. *Mol Diagn Ther*. 2024 Jul;28(4):495–9.
16. Mallapaty S. *Nature*. 2024 [cited 2025 Jul 19]. Cutting-edge CAR-T cancer therapy is now made in India — at one-tenth the cost. Available from: <https://nebulosa.icesi.edu.co:2217/articles/d41586-024-00809-y>
17. Purwar R, Dwivedi A, Karulkar A, Srinivasan S. Novel Humanized Anti-Cd19 Chimeric Antigen Receptor, Its Nucelic Acid Sequence and Its Preparation [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 20]. Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/WO2019159193>
18. PURWAR R, Dwivedi A, Karulkar A, Srinivasan S. Novel humanized anti-cd19 chimeric antigen receptor, its nucelic acid sequence and its preparation [Internet]. WO2019159193A1, 2019 [cited 2025 Jul 20]. Available from: <https://patents.google.com/patent/WO2019159193A1/en>
19. Jain H, Karulkar A, Kalra D, Ravikumar S, Ghandade N, Patil R, et al. High Efficacy and Excellent Safety Profile of Actalycabtagene Autoleucel, a Humanized CD19 CAR-T Product in r/r B-Cell Malignancies: A Phase II Pivotal Trial. *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):4838.

-
20. Narula G, Keerthivasagam S, Jain H, Punatar S, Chichra A, Dhamne C, et al. Novel humanized CD19-CAR-T (Now talicabtagene autoleucel, Tali-cel™) cells in relapsed/ refractory pediatric B-acute lymphoblastic leukemia- an open-label single-arm phase-I/Ib study. *Blood Cancer J.* 2025 Apr 24;15(1):75.
 21. Johnson B. Vol. 42, *Nature Biotechnology*. Nature Publishing Group; 2024 [cited 2025 Jul 16]. p. 8–12 Reducing the costs of blockbuster gene and cell therapies in the Global South. Available from: <https://nebulosa.icesi.edu.co:2217/articles/s41587-023-02049-3>
 22. Silva CC da, Simione AJ, Sabaini PM da S, Macedo AV, Neves HRA das, Ammi M, et al. EMERGING ACTIVITY OF CELLULAR IMMUNOTHERAPY FOR TREATMENT OF CANCER IN BRAZIL: REPORT FROM THE BRAZILIAN REGISTRY. *J BONE MARROW Transplant Cell Ther.* 2024 Jul 24;5(2):235–235.
 23. Hospital Israelita | FACT [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.factglobal.org/accreditation-success-story/hospital-israelita>
 24. City of Hope and Hospital Israelita Albert Einstein sign agreement to advance cancer care in Latin America [Internet]. [cited 2025 Jan 24]. Available from: https://www.cityofhope.org/news/hospital-israelita-albert-einstein?utm_source=chatgpt.com
 25. Kerbauy L, Coa LL, Sielski MS, Godoy JAP, Kondo AT, Azevedo JTC, et al. Clinical Validation of Automated Manufacture of Autologous CD19 CAR-T Cells for Treatment of B Neoplasia. *Blood.* 2022 Nov 15;140(Supplement 1):4930.
 26. Hospital Israelita Albert Einstein. A Phase I Clinical Trial Using Genetically Engineered Autologous T Cells to Express Chimeric Antigen Receptor (CAR) for Treatment of Patients With Refractory or Relapsed CD19-positive B Lymphoid Malignancies [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Jan [cited 2025 Jul 19]. Report No.: NCT05705570. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05705570>
 27. Clé DV. CD19-directed CAR-T Cell Therapy for Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma: a Multicenter Phase I/II Trial. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 Dec [cited 2025 Jul 19]. Report No.: NCT06101381. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06101381>

28. REBEC [Internet]. [cited 2025 Jul 19]. RBR-7cr9yvf Development of CAR-T cells to treat malignant B neoplasms. Available from: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-7cr9yvf>
29. Caring Cross Launches Initiative to Enhance Access to CAR-T Cell Therapy [Internet]. Caring Cross. [cited 2025 Jul 19]. Available from: <https://caringcross.org/press/car-t-cell-therapy/>
30. Schneider D, Xiong Y, Wu D, Hu P, Alabanza L, Steimle B, et al. Trispecific CD19-CD20-CD22–targeting duoCAR-T cells eliminate antigen-heterogeneous B cell tumors in preclinical models. *Sci Transl Med*. 2021 Mar 24;13(586):eabc6401.
31. Anthony-Gonda K, Bardhi A, Ray A, Flerin N, Li M, Chen W, et al. Multispecific anti-HIV duoCAR-T cells display broad in vitro antiviral activity and potent in vivo elimination of HIV-infected cells in a humanized mouse model. *Sci Transl Med*. 2019 Aug 7;11(504):eaav5685.
32. Saute JAM, Picanço-Castro V, Lopes AC de F, Júnior JB da S, Nehm JH, Maciel F dos S, et al. Clinical trials to gene therapy development and production in Brazil: a review. *Lancet Reg Health – Am* [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Jul 17];43. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(25\)00005-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(25)00005-5/fulltext)
33. Picanço-Castro V, Moço PD, Mizukami A, Vaz LD, de Souza Fernandes Pereira M, Silvestre RN, et al. Establishment of a simple and efficient platform for car-t cell generation and expansion: from lentiviral production to in vivo studies. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(2):150–8.
34. Donadel CD, De Santis GC, Gonçalves TE, Pires BG, Palma LC, Gava F, et al. Safety and efficacy of a new academic CD19-directed CAR-T cell for refractory/relapsed non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia in Brazil. *Bone Marrow Transplant*. 2024 Jul;59(7):1040–2.
35. Jain H. High Efficacy and Excellent Safety Profile of Actalycabtagene Autoleucel, a Humanized CD19 CAR-T Product in r/r B-Cell Malignancies: A Phase II Pivotal Trial. In ASH; 2023 [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper185507.html>

36. Mazinani M, Rahbarizadeh F. CAR-T cell potency: from structural elements to vector backbone components. *Biomark Res.* 2022 Dec;10(1):1–24.
37. Yin H, Wei X. The design of retroviral vectors used in the CAR-T products, risk management, and future perspective. *MedComm.* 2025 Jan 24;6(2):e70067.
38. Correa C, Gonzalez-Ramella O, Baldomero H, Basquiera AL, Baena R, Arcuri L, et al. Increasing access to hematopoietic cell transplantation in Latin America: results of the 2018 LABMT activity survey and trends since 2012. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Jun;57(6):881–8.
39. Sackstein R, Duarte PJ. Latin America and evolving oncotherapeutics using CAR T cells, conjugated antibodies, and bispecific antibodies. *Blood Glob Hematol.* 2025 Sep 10;1(2):100007.
40. Jaimovich G, Gale RP, Hanesman I, Vazquez A, Hammerschlag N, Simoes BP, et al. The paradox of haematopoietic cell transplant in Latin America. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Oct;56(10):2382–8.
41. Doxzen KW, Adair JE, Bazzo YMF, Bukini D, Cornetta K, Dalal V, et al. The translational gap for gene therapies in low- and middle-income countries. *Sci Transl Med [Internet].* 2024 May 8 [cited 2025 Jan 24]; Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adn1902>
42. Argentina.gob.ar [Internet]. [cited 2025 Aug 4]. Argentina.gob.ar. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/>
43. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Arlocabtagene Autoleucel (BMS-986393), a GPRC5D-directed CAR-T Cell Therapy, Versus Standard Regimens in Adult Participants With Relapsed or Refractory and Lenalidomide-exposed Multiple Myeloma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2025 Jul [cited 2025 Aug 4]. Report No.: NCT06615479. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06615479>
44. Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Randomized Study Comparing Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleucel, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA Versus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone

(VRd) Followed by Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04923893); 2025 Jul [cited 2025 Aug 4]. Report No.: NCT04923893. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04923893>

45. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of CC-97540 (BMS-986353), CD19-Targeted NEX-T Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, in Participants With Active SLE (Including Lupus Nephritis) With Inadequate Response to Glucocorticoids and at Least 2 Immunosuppressants [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT07015983); 2025 Jul [cited 2025 Aug 4]. Report No.: NCT07015983. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07015983>

46. León AGD, Alvarado-Navarro DM, Rodríguez-Zúñiga AC, Coronado-Alejandro EU. Perspectivas sobre la terapia CAR-T en México. *Rev Mex Med Transfusional*. 2022;14(S1):s107-110.

47. Bustamante-Ogando JC, Hernández-López A, Galván-Díaz C, Rivera-Luna R, Fuentes-Bustos HE, Meneses-Acosta A, et al. Childhood leukemias in Mexico: towards implementing CAR-T cell therapy programs. *Front Oncol*. 2024 Jan 18;13:1304805.

48. Salazar-Riojas R, Alvarado-Navarro DM, Chávez-Estrada YO, Hernández-Navarro AK, Ake-Uc MB, Moncada-Saucedo NK, et al. Decentralized Point-of-Care Manufacturing of CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Mexico. *JCO Glob Oncol*. 2025 Apr;(11):e2400581.

49. Exteriores S de R. [gob.mx](http://www.gob.mx/sre/fr/articulos/foreign-secretary-ebrard-announces-the-arrival-in-mexico-of-a-new-cancer-treatment-328317). [cited 2025 Aug 4]. Foreign Secretary Ebrard announces the arrival in Mexico of a new cancer treatment. Available from: <http://www.gob.mx/sre/fr/articulos/foreign-secretary-ebrard-announces-the-arrival-in-mexico-of-a-new-cancer-treatment-328317>

50. IDCbis prepara los primeros ensayos clínicos con CAR-T: Dr. Bernardo Camacho [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 6]. Available from: <https://consultorsalud.com/idcbis-ensayos-car-t-entrevista-bernardo-camacho/>

51. López-Cantillo G, Urueña C, Camacho BA, Ramírez-Segura C. CAR-T Cell Performance: How to Improve Their Persistence? *Front Immunol.* 2022;13:878209.
52. Da OR, Ba C, C RS. Anti-ROR1 CAR-T cells: Architecture and performance. *Front Med [Internet].* 2023 Feb 17 [cited 2025 Aug 6];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873868/>
53. Baena JC, Pérez LM, Toro-Pedroza A, Kitawaki T, Loukanov A. CAR T Cell Nanosymbionts: Revealing the Boundless Potential of a New Dyad. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan;25(23):13157.
54. CIBEM UC Lidera Innovador Proyecto de Terapia CAR T Cells para Enfrentar el Cáncer en Chile – CIBEM [Internet]. [cited 2025 Aug 6]. Available from: <https://cibem.cl/cibem-uc-lidera-innovador-proyecto-de-terapia-car-t-cells-para-enfrentar-el-cancer-en-chile/>
55. Lopez E, Hidalgo S, Roa E, Gómez J, Hermansen Truan C, Sanders E, et al. Preclinical evaluation of chimeric antigen receptor T cells targeting the carcinoembryonic antigen as a potential immunotherapy for gallbladder cancer. *Oncoimmunology.* 2023;12(1):2225291.
56. Terapias basadas en células modificadas genéticamente: la revolución de la medicina que no está disponible en Chile – Centro Impact [Internet]. [cited 2025 Aug 6]. Available from: <https://centroimpact.cl/impact-cgt-chile-2024/#>
57. Chilean Research Improves Cell Response Against Cancer – Center Impact [Internet]. [cited 2025 Aug 6]. Available from: <https://centerimpact.cl/chilean-research-improves-cell-response-against-cancer/>
58. Spink K, Steinsapir A. The long road to affordability: a cost of goods analysis for an autologous CAR-T process. *Cell Gene Ther Insights.* 2018 Dec 14;4:1105–16.
59. highprofile. The Costs of Building a Clean Room [Internet]. High-Profile Monthly. 2018 [cited 2025 Aug 8]. Available from: <https://www.high-profile.com/the-costs-of-building-a-clean-room/>
60. 2019 Facility Cost Data Benchmarks | Compass International [Internet]. Compass International Inc. [cited 2025 Aug 8]. Available from:

https://compassinternational.net/tools_resources/2019-pharmaceutical-biological-facility-cleanroom-cost-data-benchmarks/

61. Ollendorf D. Pricing Models & Strategies to Make CAR-T Therapy Affordable. 2018 May 14 [cited 2025 Aug 11]; Available from: https://www.insights.bio/cell-and-gene-therapy-insights/journal/article/329/pricing-models-strategies-to-make-cart-therapy-affordable?utm_source=chatgpt.com
62. Baena J camilo, Victoria JS, Toro-Pedroza A, Aragón CC, Ortiz-Guzman J, Garcia-Robledo JE, et al. Smart CAR-T Nanosymbionts: Archetypes and Proto-models. *Front Immunol* [Internet]. 2025 Jul 1 [cited 2025 Aug 11];16. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1635159/full>
63. Abramson JS, Siddiqi T, Garcia J, Dehner C, Kim Y, Nguyen A, et al. Cytokine release syndrome and neurological event costs in lisocabtagene maraleucel–treated patients in the TRANSCEND NHL 001 trial. *Blood Adv*. 2021 Mar 15;5(6):1695–705.
64. Di M, Potnis KC, Long JB, Isufi I, Foss F, Seropian S, et al. Costs of care during chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory B-cell lymphomas. *JNCI Cancer Spectr*. 2024 Aug 1;8(4):pkae059.
65. Cummings Joyner AK, Snider JT, Wade SW, Wang ST, Buessing MG, Johnson S, et al. Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: No Impact of Site of Care. *Adv Ther*. 2022;39(8):3560–77.
66. Sousa FF de, Vieira BB, Reis A da C. Cost Analysis of Hospitalization for COVID-19 in a Brazilian Public Teaching Hospital. *Value Health Reg Issues*. 2023 Mar;34:48–54.
67. ElSeirafi MM, Hasan HM, Sridharan K, Zamoori A, Alkhawaja S, Pasha SAA. Efficacy and safety of tocilizumab in critically ill adults with COVID-19 infection in Bahrain: A report of 5 cases. *Respir Med Case Rep*. 2020 Jun 23;30:101139.
68. Keating SJ, Gu T, Jun MP, McBride A. Health Care Resource Utilization and Total Costs of Care Among Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma Treated with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in the United States. *Transplant Cell Ther*. 2022 Jul 1;28(7):404.e1-404.e6.

69. Gajra A, Zalenski A, Sannareddy A, Jeune-Smith Y, Kapinos K, Kansagra A. Barriers to Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies in Clinical Practice. *Pharm Med*. 2022;36(3):163–71.
70. Cliff ERS, Kelkar AH, Russler-Germain DA, Tessema FA, Raymakers AJN, Feldman WB, et al. High Cost of Chimeric Antigen Receptor T-Cells: Challenges and Solutions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023 Jul;(43):e397912.
71. World Development Indicators | DataBank [Internet]. [cited 2025 Aug 12]. Available from: https://databank.worldbank.org/reports.aspx?Id=682b3a7f&utm_source=chatgpt.com
72. Skalt D, Moertl B, von Bergwelt-Baildon M, Schmidt C, Schoel W, Bücklein V, et al. Budget Impact Analysis of CAR T-cell Therapy for Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma in Germany. *HemaSphere*. 2022 Jul;6(7):e736.
73. Fiocruz [Internet]. [cited 2025 Jan 24]. Fiocruz and Caring Cross announce agreement to CAR-T therapy in Brazil and Latin America. Available from: <https://portal.fiocruz.br/en/news/2024/03/fiocruz-and-caring-cross-announce-agreement-car-t-therapy-brazil-and-latin-america>
74. Considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products [Internet]. [cited 2025 Aug 11]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/considerations-in-developing-a-regulatory-framework-for-human-cells-and-tissues-and-for-advanced-therapy-medicinal-products>
75. Medina-Olivares FJ, Gómez-De León A, Ghosh N. Obstacles to global implementation of CAR T cell therapy in myeloma and lymphoma. *Front Oncol*. 2024 Jul 19;14:1397613.
76. Immune Effector Standards | FACT [Internet]. [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.factglobal.org/standards/immune-effector-standards?utm_source=chatgpt.com
77. JACIE Standards | EBMT [Internet]. [cited 2025 Aug 11]. Available from: <https://www.ebmt.org/jacie/jacie-standards>

-
78. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells [Internet]. [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf?utm_source=chatgpt.com
79. FDA. Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products [Internet]. FDA; 2024 [cited 2025 Aug 11]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products>
80. Resolution of the Collegiate Board - RDC No. 506, of May 27, 2021 [Internet]. [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000506&seqAto=000&valorAno=2021&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true
81. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no 505, de 27/05/2021 [Internet]. [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&codTipo=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&desItem=&desItemFim=&numeroAto=00000505&orgao=RDC%2FDC%2FANVISA%2FMS&pesquisa=true&seqAto=000&tipo=RDC&valorAno=2021&utm_source=chatgpt.com
82. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no 508, de 27/05/2021 [Internet]. [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000508&seqAto=000&valorAno=2021&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true
83. Vianna D, Sachetti CG, Carvalho ACC de, Oliveira G, Saqueto L, Pellizzaro A, et al. Impacto Orçamentário dos Produtos de Terapias Avançadas no Sistema

- Único de Saúde. J Assist Farm E Farm [Internet]. 2024 Jul 10 [cited 2025 Aug 11];9(3). Available from: <https://ojs.jaff.org.br/ojs/index.php/jaff/article/view/831>
84. Campos de Carvalho AC, Carvalho AB. Advances and challenges for gene therapies in Brazil. *Lancet Reg Health - Am*. 2025 Feb 26;43:101035.
85. OPS. Regulatory System Strengthening in the Americas. Lessons Learned from the National Regulatory Authorities of Regional Reference.
86. Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, Lacchetti C, Schneider BJ, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Dec 10;39(35):3978–92.
87. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr;25(4):625–38.
88. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H, editors. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2025 Aug 12]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-94353-0>
89. Shahid Z, Jain T, Dioverti V, Pennisi M, Mikkilineni L, Thiruvengadam SK, et al. Best Practice Considerations by The American Society of Transplant and Cellular Therapy: Infection Prevention and Management After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematological Malignancies. *Transplant Cell Ther Off Publ Am Soc Transplant Cell Ther*. 2024 Oct 1;30(10):955–69.
90. Fonseca B de P, Albuquerque PC, Saldanha R de F, Zicker F. Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: A network analysis. *Lancet Reg Health – Am* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Aug 12];7. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X%2821%2900149-6/fulltext?utm_source=chatgpt.com
91. Bravo LE, Muñoz N. Epidemiology of cancer in Colombia. *Colomb Medica*. 2018 Mar 25;49(1):9–12.

-
92. Brazil - Import Tariffs [Internet]. [cited 2025 Aug 12]. Available from: https://www.trade.gov/country-commercial-guides/brazil-import-tariffs?utm_source=chatgpt.com
93. Amaral GG, Sousa LG de, Silva SP da, Karter AL, Silva BS, Zacharias FCM, et al. [Analysis of the operational conditions to preserve immunobiological products in vaccination rooms in Brazil: a mixed study]. *Cad Saude Publica*. 2024;40(7):e00014924.
94. Taylor L. Covid-19: Lagging vaccination leaves the Caribbean vulnerable, says PAHO. *BMJ*. 2022 Feb 28;376:o519.
95. Movsisyan A, Wendel F, Bethel A, Coenen M, Krajewska J, Littlecott H, et al. Inflation and health: a global scoping review. *Lancet Glob Health*. 2024 Jun 1;12(6):e1038–48.
96. de Jesus PR, Bianchini BV, Ziegelmann PK, Dal Pizzol T da S. The low health literacy in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024 Jun 1;24(1):1478.
97. Espinoza-Gutarra MR, Duma N, Aristizabal P, Segarra-Vazquez B, Borno H, Halbert CH, et al. The Problem of Hispanic/Latinx Under-Representation in Cancer Clinical Trials. *JCO Oncol Pract*. 2022 May;18(5):380–4.
98. Brinsfield TN, Pinson NR, Levine AD. The evolution and ongoing challenge of unproven cell-based interventions. *Stem Cells Transl Med*. 2024 Jul 23;13(9):851–8.
99. Gonçalves BA, Matos CC de SA, Ferreira JV dos S, Itagyba RF, Moço VR, Couto MT. COVID-19 vaccine hesitancy in Latin America and Africa: a scoping review. *Cad Saúde Pública*. 39(8):e00041423.
100. Harlow EM, Adair JE. Make gene therapies more available by manufacturing them in lower-income nations. *Nature*. 2024 Jul;631(8021):502–4.
101. World Economic Forum [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 16]. Why we need to accelerate global access to gene therapy. Available from: <https://www.weforum.org/stories/2022/10/gene-therapy-why-we-need-to-accelerate-global-access/>

102. Dutt D, Mazzucato M, Torreele E. An mRNA technology transfer programme and economic sustainability in health care. *Bull World Health Organ.* 2024 May 1;102(5):344–51.