

Centro de Estudios de Políticas Públicas y Gobierno

Aula Virtual XVII. La era de las Terapias Avanzadas: una mirada hacia el futuro.

Con la colaboración de Gilead Sciences

Álvaro Hidalgo. Presidente de la Fundación Weber y director del Grupo de Investigación en Economía de la Salud y Gestión Sanitaria (GIES) de la Universidad de Castilla-La Mancha.

Ramón García Sanz. Presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y jefe de la Unidad de Histocompatibilidad y Biología Molecular del laboratorio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca (HCUS).

19 de abril 2021

PRINCIPALES CONCLUSIONES

- Las Terapias Avanzadas CAR-T suponen un cambio de paradigma a la hora de abordar patologías para las que antes no había alternativas.
- El Proyecto RET-A es el primer *think tank* español multidisciplinar y especializado en terapias avanzadas.
- Es necesario incrementar el número de centros CAR-T para tener una mayor equidad geográfica y de acceso para los pacientes.
- Cuando administramos el tratamiento CAR-T, el 10% de pacientes que sobrevivían con el tratamiento convencional disponible, se transforma en más de un 40% de supervivencia.
- Hasta mayo del 2020, sólo se habían administrado 78 tratamientos de CAR-T, a pesar de haber recibido 214 solicitudes.
- Las cuestiones administrativas, en ocasiones, tardan en tramitarse hasta el punto de que el paciente fallece antes de que le sea administrado el medicamento CAR-T.
- Es fundamental agilizar los trámites administrativos para lograr llegar a tratar a los pacientes a tiempo.
- Necesitamos que el Ministerio de Sanidad y las Consejerías traten de facilitar el apartado de evaluación, lograr que sea lo más sencillo posible para saber en qué estado está el paciente durante todo el proceso de tratamiento.

1. EL PROYECTO RET-A Y SU CONTRIBUCIÓN AL PLAN NACIONAL DE ABORDAJE DE LAS TERAPIAS AVANZADAS EN EL SNS

Álvaro Hidalgo: es necesario incrementar el número de centros CAR-T para lograr una mayor equidad geográfica y de acceso para los pacientes

El Proyecto RET-A siempre ha pretendido complementar y trabajar para ayudar a la implantación del Plan Nacional de Terapias Avanzadas, que fue un verdadero hito en el abordaje de este tipo de terapias y pionero en toda Europa.

Las terapias avanzadas son una de las **mayores innovaciones recientes**, hay tres tipos: tisular, génica y celular. Suponen un **cambio de paradigma** a la hora de abordar patologías para las que **antes no había alternativas**. Concretamente, la terapia génica está introduciendo abordajes absolutamente novedosos e

impensables hace apenas cinco años y, por lo tanto, es un **reto** para todos los sistemas nacionales de salud.

La terapia de células CAR-T es una terapia celular que usa la ingeniería genética para alterar las propias células T del paciente con el fin de producir fragmentos de anticuerpo que reconozcan específicamente una proteína de células cancerosas. Se trata de un proceso, desde el punto de vista **clínico, logístico, y de acceso al paciente, muy complejo.**

Actualmente, hay una inmensa investigación en CAR-T. Más de **535 ensayos clínicos**, no sólo para **tumores hematológicos**, sino también para **tumores sólidos**. Es en Asia donde se está llevando a cabo más de la mitad de estos ensayos. El 11% de los ensayos CAR-T están en las fases II y IV, el 53% de ellos se centran en tumores oncohematológicos y el 30% en tumores sólidos.

Echando la vista atrás, en el año 2018 nace el **Plan Nacional de Abordaje para las Terapias Avanzadas en el SNS: medicamentos CAR**, los principios rectores del plan eran la **equidad, eficiencia y seguridad**. Se designaron **15 centros** para la administración de los medicamentos CAR-T en toda España (concretamente en la Comunidad de Madrid, Cataluña, Castilla y León, Andalucía, Comunidad Valenciana y Canarias con carácter excepcional).

Respecto a la financiación de estos medicamentos CAR-T, se estableció un **sistema de pago por resultados**, compartiendo el riesgo en función de si la terapia era **efectiva** o no. Se realiza un pago inicial cuando se infunde el CAR al paciente y el resto del pago se realiza si el paciente sobrevive a partir de determinado tiempo desde que se infundió el CAR.

En este contexto, nace el **Proyecto RET-A** que es el **primer think tank español multidisciplinar y especializado en terapias avanzadas**, fue concebido e impulsado por la Fundación Weber en colaboración con Kite y Gilead Sciences.

Los objetivos de este Proyecto RET-A fueron:

- Generar debate y reflexiones sobre los **retos en el manejo e implementación de las nuevas terapias avanzadas**, y en concreto de las CAR-T, en el SNS.
- Proponer **recomendaciones de acción** sobre el manejo óptimo de las terapias CAR-T.
- Consensuar un documento de **reflexión estratégica a corto, medio y largo plazo** por parte de agentes clave y líderes de opinión.

Para llevarlo a cabo, se contó con la **participación de más de 40 expertos** que abordaron todas las cuestiones relativas a estas terapias, haciendo una mirada hacia el futuro sobre cómo mejorar el acceso a las mismas.

El resultado del Proyecto fue el Informe RET-A que recogió un decálogo de recomendaciones, entre las que destacan:

- Reconocer la **multidisciplinariedad** en el manejo de los CAR-T.
- **Agilizar los procesos burocráticos** para garantizar un acceso oportuno.
- **Aumentar el número de centros cualificados** para el manejo de CAR-T.
- **Individualización terapéutica del paciente**, diferenciando cada CAR-T.
- **Adecuados sistemas de información** para el seguimiento de los resultados.

Una de las recomendaciones más importantes que defiende el Proyecto RET-A es la **necesidad de más centros CAR-T para tener una mayor equidad geográfica para los pacientes**. Los expertos partían de una situación de 10 centros actuales y defendían que, a corto plazo, debería haber 17 centros y, a medio plazo, alcanzar la cifra de 24 centros.

2. "MIRADA HACIA EL FUTURO: RETOS Y PRÓXIMOS PASOS DE LOS MEDICAMENTOS CAR-T EN ESPAÑA"

Ramón García Sanz: se han generado una serie de prioridades, respecto a las Terapias Avanzadas CAR-T, que es necesario cumplir cuanto antes, como, por ejemplo, la agilización de los trámites burocráticos

Las Terapias Avanzadas CAR-T han tenido una **repercusión trascendental**, a nivel mundial, por su eficaz funcionamiento.

La **supervivencia de los pacientes** que tienen un linfoma resistente y refractario al tratamiento previo **es mínima** -al cabo de 3 o 4 años, apenas un **10% de los pacientes han sobrevivido**-. Esto quiere decir que los pacientes que recaen, después de un trasplante autólogo, fallecen -prácticamente todos- en cuestión de un par de años. El **20% de los pacientes fallecen** antes de los 12 meses.

Cuando administramos el tratamiento CAR-T, ese 10% de pacientes que sobrevivían con el tratamiento convencional disponible, **se transforma en más de un 40% de supervivencia**. Estos índices de supervivencia podrían mejorarse, incluso, si el tratamiento se administrase antes.

El caso de **Emily Whitehead** es mundialmente conocido porque, con una leucemia aguda linfoblástica y después de recaer de un trasplante alogénico de médula ósea en segunda línea -es decir, ya no tenía ninguna oportunidad- fue tratada con medicamento CAR-T y hoy, **8 años después de haber recibido el tratamiento**, tiene todo el futuro por delante. Como ella, actualmente, son muchos los pacientes en esta situación que han recuperado su esperanza de vida gracias a la administración del tratamiento CAR-T.

Son **terapias revolucionarias** porque aplican todos los conceptos de la **medicina moderna**, dando como resultado tratamientos tremendamente eficaces para unos pacientes en situaciones terribles.

La administración de estas terapias CAR-T implica un complejo proceso que en **Estados Unidos** tarda, alrededor de **17 días** y, en **España** conlleva 28 días. Cada vez se están acortando más los tiempos, sobre todo desde que tenemos algunos **centros de producción en Europa**, concretamente en Holanda y Alemania.

Existen varios tipos de CAR-T, los **industriales** (desarrollados por las compañías farmacéuticas) los **"in house" o académicos** (llevados a cabo por los hospitales) y los de **ensayos clínicos**.

Hoy por hoy, existen medicamentos CAR-T disponibles en España, **Kymriah** de Novartis y **Yescarta** de Gilead, indicados sólo para:

- *Leucemia linfoblástica aguda B*, tras rechazo de trasplante, para niños y adultos hasta 25 años: se calculan alrededor de **68 pacientes anuales** en España.
- *Linfoma B difuso de células grandes* en adultos, en recaída o refractario después de dos líneas o más de tratamiento sistémico: aproximadamente, **490 pacientes, al año**, en España.

Respecto al número de centros autorizados para administrar CAR-T, se presentaron solicitudes por parte de 21 centros, pero sólo 10-12 fueron acreditados para ello.

En España se preveía administrar unos 400-500 CAR anuales, pero, finalmente, no ha sido así. Según los datos disponibles del Ministerio de Sanidad, hasta mayo del 2020, **sólo se habían administrado 78 tratamientos de CAR-T, a pesar de haber recibido 214 solicitudes**. La pandemia afectó muchísimo a los tratamientos CAR-T, ya que en mayo cayeron en picado las solicitudes de pacientes.

A las dificultades ocasionadas por la pandemia, se suman las complicaciones ocasionadas por las cuestiones administrativas que, en ocasiones, tardan en

tramitarse hasta el punto de que el **paciente fallece antes de que le sea administrado el medicamento CAR-T.**

Por último, los retos que enfrentan las Terapias Avanzadas CAR-T, actualmente, son fundamentalmente:

- Acreditación de centros y dotación.
- Selección y derivación de pacientes.
- Optimizar los circuitos de aprobación del tratamiento para que llegue a tiempo.
- Coordinación entre los diferentes servicios hospitalarios implicados.

3. DEBATE

¿Los candidatos a ser tratados con CAR-T son pacientes en tercera línea de tratamiento?

Son pacientes que han recibido primera línea, si fracasan van a segunda línea y trasplante (allogénico o autólogo) y si vuelven a recaer, cuando sus oportunidades son mínimas, pueden ser tratados con CAR-T. Las Terapias Avanzadas CAR-T son la única esperanza de estos pacientes que ya no tienen ninguna opción.

➤ ¿Están los CAR-T académicos sujetos a los mismos estándares de seguridad que los CAR-T industriales?

Los CAR-T académicos están regulados, a través del Ministerio de Sanidad y la AEMPS, por unas condiciones de excepcionalidad, pero estas condiciones requieren los mismos controles de seguridad que los ensayos clínicos. Hay excepciones en las que el fármaco se ha aprobado en fase II, antes de llegar a la tercera fase, porque estamos ante una enfermedad muy grave en la que no hay otra alternativa. Si la hubiese, si debería haber un ensayo clínico en fase III que comparase las dos alternativas. Las garantías de calidad deben ser exactamente las mismas en los CAR-T industriales y académicos. La seguridad debe ser garantizada en ambos casos.

➤ ¿Cuál consideran que es la razón por la que en España se lleva a cabo un número de ensayos clínicos inferior a la Unión Europea?

La legislación española es más compleja que la europea y esto retrasa muchos los ensayos clínicos. Hay más dificultades administrativas en España que en otros países, entre ellos, por ejemplo, las aprobaciones de los ensayos clínicos.

- ***Tras el esfuerzo realizado, por tantos expertos, con el Proyecto RET-A ¿cree que van a implementar las recomendaciones de este decálogo? ¿Va a producirse una mejora en la agilidad burocrática? ¿Se espera un centro en España en el que llevar a cabo la producción de este tratamiento?***

El Proyecto RET-A nació con el objetivo de contribuir al Plan Nacional de Abordaje para las Terapias Avanzadas. Los expertos fueron quienes manifestaron cuáles eran las principales vías de mejora, una de ellas es, sin duda, la mejora de la accesibilidad al tratamiento, a través del incremento del número de centros autorizados para CAR-T. El aprendizaje que hemos obtenido ha permitido ver que este tratamiento puede administrarse en más centros que los actuales.

Por otro lado, se está llegando tarde a algunos pacientes, por lo que deberíamos adelantar la administración del medicamento CAR-T para salvar a un mayor número de pacientes. Hemos mejorado y tenemos una gestión más ágil pero todavía debemos mejorar aún más los tiempos.

- ***¿Es posible acortar los tiempos de producción del medicamento CAR-T?***

Desde Gilead se ha tratado de mejorar los tiempos de producción para los pacientes en España y Europa al implantar un centro de producción en Holanda, lo que permite acortar los tiempos.

- ***¿Supone un retraso, en la administración del tratamiento, que el paciente deba trasladarse a otra comunidad autónoma para ser tratado porque no hay un centro autorizado en su región?***

Los expertos coinciden en que es necesario aumentar el número de centros acreditados y, sobre todo, hacer una distribución geográfica uniforme. Una vez obtenida la curva de aprendizaje, es necesario ir ampliando el tratamiento a otros centros, lo que mejoraría sustancialmente la equidad y el acceso.

- ***¿Va a seguir vivo el Proyecto RET-A? ¿Cuáles son los planes de futuro?***

El objetivo es que sea un proyecto dinámico que vaya incorporando todo lo que se va haciendo respecto a Terapias Avanzadas y que continúe identificando aquellas áreas en las que la reflexión estratégica permita contribuir a la implantación y evolución del Plan Nacional de Abordaje de las Terapias Avanzadas.