



LA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

Medicamentos CAR-T: un cambio
profundo para los sistemas sanitarios

Informe | Marzo 2020



Universidad
de Alcalá



FUNDACIÓN
GENERAL
UNIVERSIDAD
DE ALCALÁ

Centro de Estudios de Políticas Públicas y Gobierno.

Autores

- **Francisco Zaragoza García.** Catedrático de Farmacología. Universidad de Alcalá
- **Melchor Álvarez de Mon Soto.** Catedrático de Medicina. Universidad de Alcalá
- **Lucinda Villaescusa Castillo.** Profesora Titular de Farmacología. Universidad de Alcalá
- **Julio Sánchez Fierro.** Abogado y Doctor en Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá

ÍNDICE

Introducción. La era de las terapias avanzadas: un cambio para los sistemas sanitarios	5
Terapias Avanzadas	8
2.1. Tipos: terapia celular, terapia génica e ingeniería tisular	8
2.2. Terapias avanzadas para el abordaje de patologías graves	9
Las células CAR-T: en la vanguardia de las terapias avanzadas	11
3.1. Características	11
3.2. Obtención	13
3.3. Indicaciones	13
3.4. Comportamiento	14
3.5. Resultados clínicos	14
3.6. Efectos adversos	14
3.7. Investigación en terapia CAR-T	15
Organización del SNS, financiación y accesibilidad	16
4.1. El modelo hospitalario: organización, equipamiento, recursos humanos, flujo de pacientes, financiación, equidad, cohesión del sistema sanitario. El modelo CSUR	16
4.2. Los pacientes y sus derechos. Derechos colectivos	19
4.3. Autorización y manejo de las células CAR-T: un debate nada académico	20
4.4. Valoración sobre la suficiencia o no del marco regulatorio	22
4.5. Plan para el Abordaje de Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: puntos críticos	23
Conclusiones	24
Propuestas	25
Referencias bibliográficas	26

1

INTRODUCCIÓN. LA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS: UN CAMBIO PARA LOS SISTEMAS SANITARIOS



En los últimos años estamos asistiendo a grandes avances en el desarrollo de fármacos, consecuencia de los avances en el conocimiento científico y con especial énfasis de la biología celular y molecular, así como de la inmunología. El progreso y aplicación de la biotecnología al desarrollo de agentes terapéuticos ha contribuido a la expansión de las posibilidades de control y curación de enfermedades con elevada morbilidad, coste sociosanitario y mortalidad. La innovación farmacéutica ha sido clave en la mejora de la calidad y de la esperanza de vida alcanzada en las últimas décadas.

Dentro de estos avances, destacan las terapias avanzadas, que constituyen un grupo de medicamentos de uso humano basados en la terapia celular, la terapia génica o la ingeniería de tejidos. Estas estrategias terapéuticas están revolucionando el concepto clásico de medicamento y el tratamiento de muchas enfermedades graves y mortales, entre las que se encuentran muchas patologías que actualmente carecen de tratamientos eficaces.

Dichas terapias han abierto el camino a profundos cambios en la Medicina y en los sistemas sanitarios. En este sentido hay que reconocer que la terapia celular supuso el inicio de un nuevo modelo de innovación en medicamentos: llamado de “innovación abierta”, que arrancó a comienzos de la pasada década.

LA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

Medicamentos CAR-T: un cambio profundo para los sistemas sanitarios

Desde aquellos primeros pasos a los nuevos desafíos que presenta la terapia génica se ha ido dibujando un panorama cada vez más ilusionante en el que los progresos científicos y técnicos están marcando hitos históricos en la lucha contra patologías que hasta hace poco eran incurables.

Pero siendo esto importante, lo cierto es que se observan objetivos y desafíos cada vez más ambiciosos. Tras los cánceres hematológicos empiezan a abrirse camino investigaciones para hacer frente con éxito a tumores sólidos, a enfermedades cardíacas, neurológicas y a un sin fin de patologías más, cuyo abordaje actual solo permitía, como mucho, convertirlas en enfermedades crónicas.

Estamos, pues, ante un nuevo paradigma sanitario, que acabará proyectándose sobre el conjunto de la organización, gestión y financiación de los sistemas

EL NUEVO PARADIGMA SANITARIO ACABARÁ PROYECTÁNDOSE SOBRE LOS SISTEMAS DE SALUD Y CONLLEVARÁ TAMBIÉN CAMBIOS EN LAS DISTINTAS PROFESIONES SANITARIAS, ASÍ COMO EN LA POSICIÓN Y DERECHOS DE LOS PACIENTES.

sanitarios y que conllevará también no pocos cambios en el contenido y ejercicio de las distintas profesiones sanitarias, así como en la posición y derechos de los pacientes.

Investigación, formación, colaboración público/privada o reformas organizativas y legales van a constituirse en complejos ítems de una agenda que va a requerir dedicación y esfuerzo continuado, a medio y largo plazo, por parte de todos los agentes implicados, tanto públicos como privados. En todo caso habrá que estar atentos a las experiencias que vayan acumulándose tanto en el plano interno como internacional.

Dentro del escenario de innovación disruptiva, que implican las Terapias Avanzadas, destacan las células CAR-T, en las que medicamento, tecnología y servicios sanitarios han de concebirse como un todo integrado y armónico.

En su utilización habrá que tener muy presente determinados factores:

- Factor humano: profesionales de muy alta cualificación trabajando en equipo y pacientes esperanzados que sufren enfermedades graves.
- Factor económico: elevado coste y alta eficacia de estos tratamientos, nuevos criterios sobre el modo de financiación y valoración de los efectos sobre la sostenibilidad del sistema sanitario.
- Factor temporal o gestión de los tiempos: necesidad de respuesta clínica ágil y urgente, evitando burocracia y garantizando equidad.
- Factor de seguridad: las células CAR-T son medicamentos que, por su propia naturaleza y complejidad, requieren una regulación muy garantista.

Precisamente por ello, la Unión Europea (UE) aprobó el Reglamento (CE) 2007/1394, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de Terapia Avanzada, que implica un detallado marco regulatorio (autorización, fabricación, administración y farmacovigilancia) para las células CAR-T. Esta regulación es de obligado cumplimiento en todos los Estados Miembros, confiándose su aplicación a la Agencia Europea de los Medicamentos (EMA), al Comité de Terapias Avanzadas (CAT) y al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Además, una serie de Directivas, a las que más adelante nos referiremos, complementan y orientan estos mandatos.

Según el citado Reglamento Comunitario, y solo por excepción, las Agencias Nacionales (entre ellas la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) pueden otorgar su autorización, para casos individuales, sin que ello pueda dar base para considerar autorizada la fabricación en serie por hospitales.

Desde la UE se han venido contemplando las experiencias y los avances en los Estados Miembros y, para tenerlos en cuenta, en 2018, se aprobó una “Guía sobre calidad en aspectos clínicos y no clínicos de aquellos medicamentos que contengan células genéticamente modificadas”.

Según estimaciones disponibles, en este momento, habría en el mundo cerca de un millar de ensayos en fase 1 y 2, a veces repetidos y con frecuencia poco

coordinados. Más del 50% de los ensayos en marcha se desarrollan en China. Es previsible que en los años próximos se amplíe la acción investigadora y que se incremente considerablemente el número de ensayos clínicos.

Dado el incremento de ensayos clínicos que estamos observando, se debe gestionar con prudencia la comunicación de sus resultados, para no dar lugar a confusión entre los profesionales sanitarios ni falsas expectativas entre los pacientes. En todo caso, hay que resaltar el hecho de que los ensayos no son medicamentos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

DESTACAN LAS CÉLULAS CAR-T, EN LAS QUE MEDICAMENTO, TECNOLOGÍA Y SERVICIOS SANITARIOS HAN DE CONCEBIRSE COMO UN TODO INTEGRADO Y ARMÓNICO.

Por tanto, la información a la comunidad científica y a la opinión pública en relación con medicamentos CAR-T y con ensayos clínicos debería ser rigurosa y precisa a la hora de presentar y valorar los resultados, positivos o no.

En especial, no sería del todo adecuado ofrecer los ensayos a los responsables políticos y/o a los pacientes como “alternativas baratas” a los tratamientos con medicamentos autorizados por la EMA y, en su caso, por la AEMPS (mediante exención hospitalaria).

Para ganar en certidumbre y seguridad es indispensable contar con una hoja de ruta para los medicamentos CAR-T, a modo de estrategia integral, elaborada y aplicada con el mayor grado de consenso posible y, con la participación de todas las partes implicadas. Sería muy recomendable que dicha estrategia respondiese a ciertos principios básicos, tales como:

- Estar orientada a lograr la equidad en el acceso a estas terapias.
- Ser capaz de evitar discriminaciones y barreras territoriales.
- Promover la investigación colaborativa público/privada.

- Garantizar desde el Ministerio de Sanidad la cooperación y coordinación entre los Servicios Autonómicos de Salud.
- Aportar un modelo de financiación solidario y sostenible, con pago en función de resultados.

Afortunadamente, España cuenta con una estrategia con una orientación similar: el “Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud”, elaborado por el Ministerio de Sanidad y respaldado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en noviembre de 2018.

Hay que reconocer que el Plan es una iniciativa de interés, aunque se elaboró de forma algo precipitada. De hecho, el Plan incurría en determinadas insuficiencias, que han empezado a corregirse en parte a lo largo de 2019, mediante la aprobación de algunos protocolos y procedimientos. Pese a ello, aún distamos de contar con un marco regulatorio suficiente capaz de ofrecer una gestión ágil, homogénea y flexible (descentralizada) de estos tratamientos, así como más transparencia respecto a los ensayos clínicos CARTs.

Otros países de nuestro entorno han avanzado más rápidamente en este terreno. Este es el caso de Francia, que ha aprobado algunas disposiciones muy minuciosas (Arrêté de 28 de marzo de 2019, completada el 8 de agosto).

Se ha iniciado una nueva Legislatura en España y con ella habrá que actualizar el Plan de Abordaje al que se ha hecho referencia, de modo que su contenido pudiera complementarse y desarrollarse para despejar incógnitas y favorecer el progreso de estas nuevas terapias.

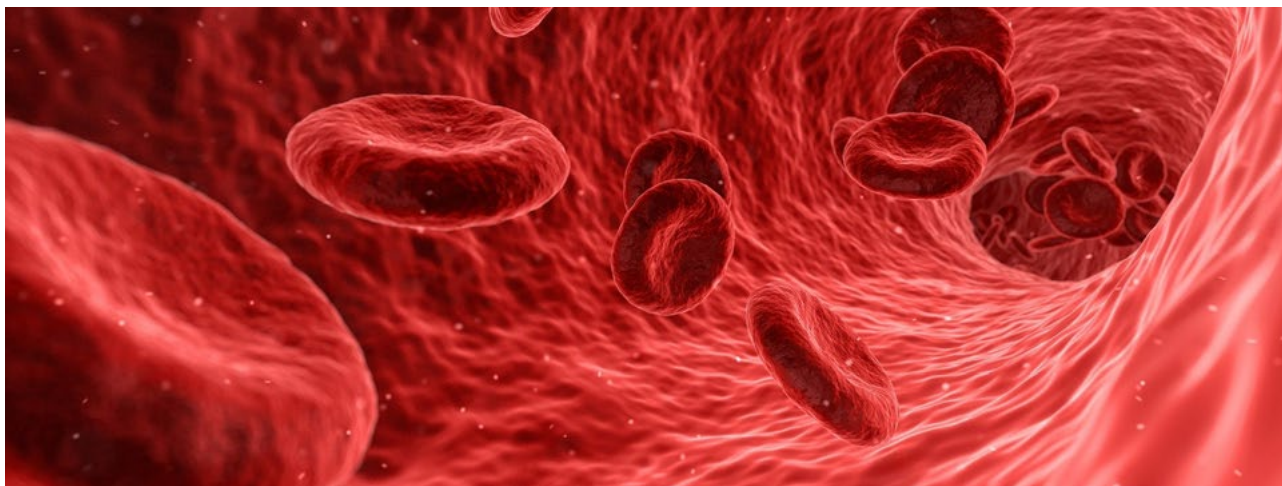
Para contribuir a ello, el presente informe pretende ofrecer una visión científico-jurídica de conjunto en torno a las distintas cuestiones y aspectos que requieren mayor atención y análisis a propósito de los medicamentos CAR-T.

Por esto mismo, el Informe no se circunscribe a valorar el Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas, ni se limita a reflejar una mera reflexión crítica de la situación de las células CAR-T en nuestro país, sino que opta por identificar prioridades a futuro, así como un conjunto de propuestas que favorezcan el uso razonable, sostenible y con garantías de estos nuevos medicamentos.

2

TERAPIAS AVANZADAS

Con el nombre de terapias avanzadas se hace referencia a un grupo de medicamentos de uso humano basados en la terapia celular, la terapia génica o la ingeniería de tejidos. Estas estrategias terapéuticas están revolucionando el concepto clásico de medicamento y el tratamiento de muchas enfermedades graves y mortales, entre las que se encuentran, además del cáncer, otras muchas patologías.



2.1. Tipos: terapia celular, terapia génica e ingeniería tisular

La EMA, a través de su Comité de Terapias Avanzadas (CAT), clasifica los medicamentos de terapia avanzada en cuatro categorías. En España, las definiciones de estos medicamentos desde el punto de vista regulatorio se encuentran en el citado Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Se consideran “**medicamentos de terapia avanzada**” cualquiera de los siguientes medicamentos para uso humano: medicamentos de terapia génica, medicamentos de terapia celular somática, productos de

ingeniería tisular, así como los medicamentos combinados de terapia avanzada.

- Un **medicamento de terapia celular somática** es un medicamento biológico que contiene o está constituido por células o tejidos manipulados con el objetivo de modificar sus características biológicas, sus funciones fisiológicas o sus propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto. También pueden estar constituidos por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante. Además, presenta propiedades para ser usado en seres humanos con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos. Estos medicamentos pueden obtenerse a partir de células de origen autólogo (procedentes del propio paciente),

alogénico (procedentes de otro ser humano) o xenogénico (procedentes de animales).

- Un **medicamento de terapia génica** es un medicamento biológico que contiene o está constituido por un ácido nucleico recombinante, utilizado en seres humanos con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica y, cuyo efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia. Por tanto, mientras que la terapia génica se basa en la transferencia de material genético a un individuo con finalidad terapéutica, la terapia celular busca el mismo fin administrando células.
- Por su parte, un **producto de ingeniería tisular** es aquel que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y que se administra a un paciente para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Las células o tejidos pueden ser de origen humano, animal, o de ambos y pueden ser viables o no. además, estos medicamentos pueden contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

De todas las terapias avanzadas, la terapia celular se perfila como una de las disciplinas más prometedoras en el campo de la investigación biomédica. Las enfermedades a las que puede dirigirse la terapia celular son muy variadas: desde disfunciones hormonales como la diabetes; enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer; lesiones cardiovasculares como el infarto de miocardio; así como lesiones en la córnea, el músculo esquelético, la piel, las articulaciones y los huesos, por citar algunas.

Actualmente, dicho potencial se ha visto incrementado tras la caracterización de células madre en otros tejidos del organismo, lo que permite su utilización en el campo de la medicina reparadora y regenerativa, transfiriendo funciones a células y tejidos con deficiencias funcionales que conducen a patologías concretas.

LOS MEDICAMENTOS CAR-T REQUIEREN UNAS MEDIDAS ESPECÍFICAS PARA GARANTIZAR QUE SU USO ESTÉ ENMARcado EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

Este tipo de terapia es muy versátil, pero también muy compleja, dadas las diferentes fuentes de obtención de las células, la utilización de diferentes soportes o matrices, las modificaciones que pueden realizarse en el laboratorio, las características de almacenamiento y conservación, su administración, así como la patología a tratar, entre otras cuestiones.

La posibilidad de modificar genéticamente estas células (terapia génica) para corregir sus deficiencias justifica la sinergia entre ambos tipos de terapia, génica y celular, así como la difícil separación de ambas estrategias terapéuticas. De hecho, la combinación de la terapia celular y la terapia génica ha mostrado recientemente su potencial al ser utilizada con resultados prometedores en el tratamiento de diversas enfermedades. Éste es el caso del uso terapéutico de células modificadas genéticamente, como las **células CAR-T**, de las que se hablará más adelante.

2.2. Terapias avanzadas para el abordaje de patologías graves

Estos medicamentos, basados en células y genes, ofrecen nuevas oportunidades en el tratamiento de enfermedades y lesiones, y son particularmente importantes en el caso de patologías muy graves para las cuales el tratamiento convencional no resulta efectivo, fundamentalmente en el ámbito de la hematología y la oncología.

El desarrollo de los medicamentos de terapia avanzada destinados al tratamiento de enfermedades poco prevalentes y muy heterogéneas va asociado a los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares y fisiopatológicos de la enfermedad. En el caso de aquellas patologías sobre las cuales se dispone de un amplio conocimiento, existen en curso ensayos clínicos en diferentes fases de desarrollo y han empezado a comercializarse algunos medicamentos de terapias avanzadas.

En 2018, la EMA recomendó la autorización de comercialización de 84 medicamentos. De estos, 42 son nuevos principios activos nunca antes autorizados en la UE y calificados como “esenciales para la salud pública, ya que pueden mejorar el tratamiento de enfermedades”.

Tres de las opiniones positivas correspondieron a medicamentos de terapia avanzada, en concreto las terapias CAR-T en el área de la oncohematología, para el tratamiento de diversas neoplasias hematológicas; y

LA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

Medicamentos CAR-T: un cambio profundo para los sistemas sanitarios

un medicamento de terapia génica, para el tratamiento de adultos y niños con distrofia retiniana hereditaria causada por mutaciones del gen RPE65, un trastorno genético poco frecuente que causa pérdida de la visión y conduce a ceguera.

Las enfermedades raras constituyen un grupo heterogéneo y amplio de enfermedades, de las cuales un 80% tienen base genética y afectan predominantemente, aunque no de forma exclusiva, a la población pediátrica. La mayor parte son graves, crónicas e invalidantes.

Inicialmente, la terapia génica se centró en las enfermedades raras con defectos monogénicos perjudiciales, como las inmunodeficiencias primarias, para las cuales este tratamiento se consideró la única opción terapéutica. Los avances en el tratamiento de estas patologías están relacionados directamente con el conocimiento de las causas y se está progresando en el desarrollo de terapias que incluyen procedimientos de terapia génica, terapia celular y productos de ingeniería tisular.

El creciente número de ensayos clínicos exitosos impulsó el desarrollo de enfoques de terapia génica en otras patologías, por ejemplo, en cáncer y enfermedades crónicas o progresivas como la insuficiencia cardíaca, en trastornos neurodegenerativos o metabólicos, como la diabetes; aunque en la actualidad, la mayor parte de los ensayos clínicos en todo el mundo relacionados con terapia génica se llevan a cabo en enfermedades oncológicas.

En el caso concreto de las enfermedades neurodegenerativas, muchas de ellas, enfermedades raras o poco frecuentes, se está investigando en patologías como la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), la Atrofia Muscular Espinal (AME), la Enfermedad de Parkinson y la Enfermedad de Alzheimer. A través de trasplantes de células madre de médula ósea puede evitarse la destrucción neuronal del paciente, algo que se había intentado con casi un centenar de fármacos sin obtener ningún resultado significativo.

Hasta la fecha, los resultados de los ensayos clínicos son muy esperanzadores y los esfuerzos para mejorarlos se centran en tres áreas principales: el diseño de nuevos vectores, el modo de administración de las terapias génicas y la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

En cuanto al cáncer, durante mucho tiempo se ha utilizado el potencial y las características del sistema

inmune para desarrollar tratamientos inmuno-oncológicos. Por ejemplo, el mayor conocimiento de las características de las células leucémicas ha llevado al desarrollo del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH). Esta terapia demostró claramente el potencial de las células T para eliminar las células leucémicas.

Una estrategia alternativa para dirigir las células T a las células de leucemia o linfoma es la construcción de anticuerpos biespecíficos (BiTE) dirigidos frente células T. Estas construcciones de anticuerpos están constituidas por dos fragmentos variables de cadena sencilla, uno de ellos dirigido a un antígeno asociado al tumor y el otro dirigido a un antígeno asociado a la célula T. Mediante la unión de CD3 del complejo receptor de células T, los BiTE reclutan células T independientemente de su especificidad de antígeno, lo que conduce a la activación de las células T y la lisis de las células tumorales.

Sin embargo, aunque las estrategias de inmunoterapia pueden ser muy efectivas, muchos pacientes con leucemia o linfomas refractarios y/o remitentes no responden a estos tratamientos.

Un avance prometedor para superar algunos de estos problemas lo constituye la introducción en terapéutica de las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor*) utilizadas actualmente en el tratamiento de diferentes tipos de tumores hematológicos.

Se trata de un tipo de inmunoterapia en la que se emplean las células inmunitarias del propio paciente, los linfocitos T, modificados genéticamente, para que expresen un receptor de antígeno quimérico, que sea capaz de identificar y destruir las células cancerosas.

A modo resumen, las patologías que tienen un origen claramente genético son abordables mediante la terapia génica, y el resto, como lo son las neurodegenerativas, son abordables por tanto con la terapia celular. Un ejemplo de ello lo constituye NC1, un medicamento de fabricación no industrial autorizado por la AEMPS en marzo de 2019. Se trata de una suspensión de células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea indicado en pacientes adultos con secuelas de lesión medular traumática crónica, que presenten lesiones medulares incompletas a nivel dorsal o lumbar y cuyo titular de la autorización de uso es el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

LAS CÉLULAS CAR-T: EN LA VANGUARDIA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

3.1. Características

Los medicamentos CAR-T son, por tanto, tratamientos personalizados en los que se asocian tres tipos de terapia: terapia celular, terapia génica e inmunoterapia.

- Se considera una terapia celular porque no se trata de un fármaco convencional, sino de un medicamento “vivo” de linfocitos que se infunde al paciente.
- Se trata de una terapia génica porque se modifican genéticamente los linfocitos T del paciente.
- Es también una inmunoterapia porque las células del sistema inmunitario del paciente son las que median la respuesta efectora frente a las células cancerígenas.

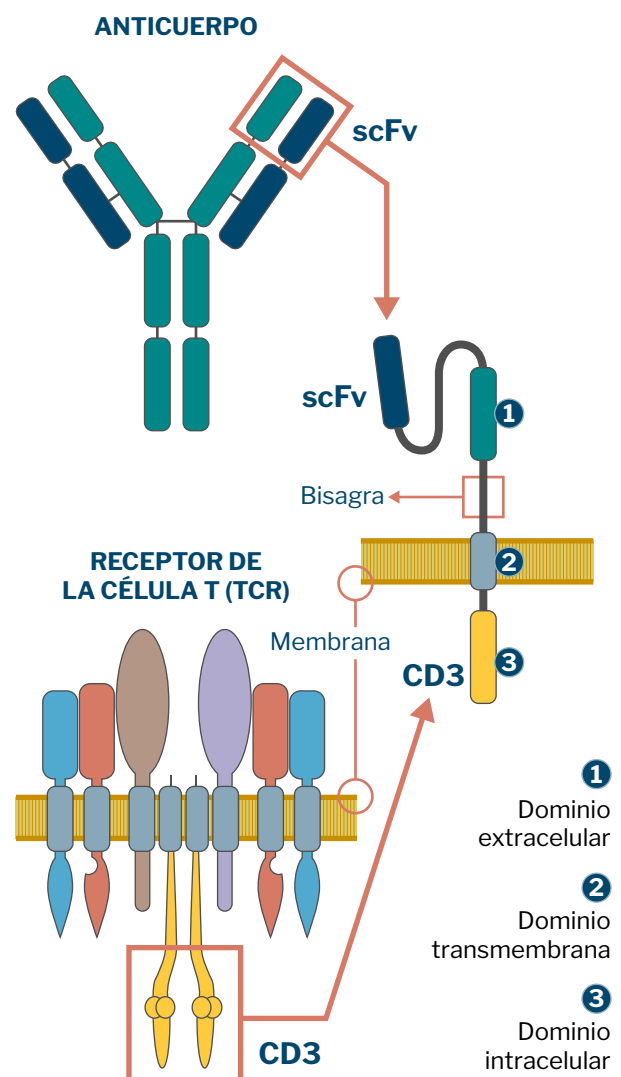
En definitiva, es una combinación de inmunoterapia celular adoptiva con terapia génica, que permite modificar genéticamente los receptores de los linfocitos T (TCR) del propio paciente, transformándolos en receptores de antígenos quiméricos.

El CAR confiere a los linfocitos T la capacidad de reconocimiento específico del antígeno de interés seleccionado, y de además sin la restricción de las moléculas propias del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA).

Por tanto, el objetivo de esta estrategia es dotar al receptor de los linfocitos T de una capacidad de reconocimiento e interacción con el antígeno tipo anticuerpo, obteniéndose los linfocitos CAR-T.

A continuación, se describe la estructura básica del CAR y cómo cada componente puede afectar tanto a la eficacia como a la seguridad de estos tratamientos:

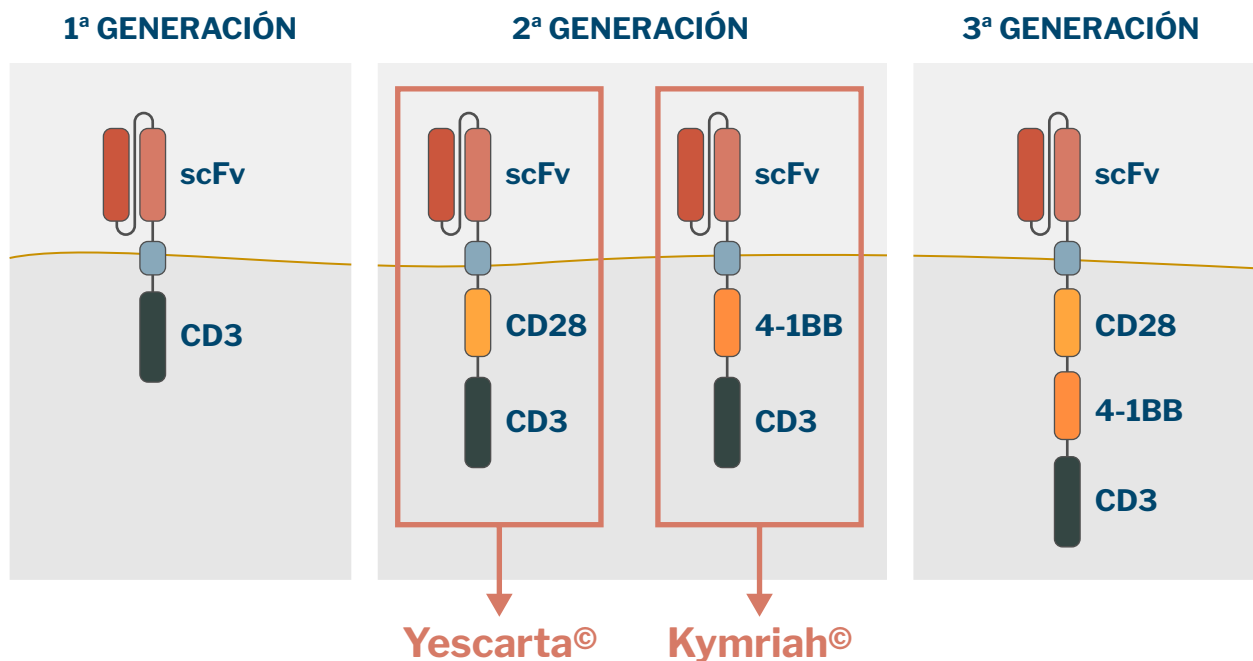
Figura 1. Representación esquemática de la estructura de un CAR



LA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

Medicamentos CAR-T: un cambio profundo para los sistemas sanitarios

Figura 2. Evolución de los CAR en función de la estructura del dominio intracelular



El diseño del CAR se lleva a cabo combinando los componentes de las células T del paciente con otras estructuras, para facilitar la actuación sobre los antígenos tumorales. De manera simplificada, el CAR es una proteína de fusión cuya estructura se compone de un dominio extracelular, una bisagra, un dominio transmembrana y un dominio intracelular (Figura 1).

El **dominio extracelular** es la zona de reconocimiento específico y unión al antígeno. Generalmente, es un fragmento de cadena simple (ScFv) proveniente de la región variable de un anticuerpo monoclonal murino que reconoce de forma específica a un antígeno expresado en la célula tumoral. Esta región molecular de reconocimiento es esencial para que el linfocito T pueda reconocer al antígeno seleccionado correspondiente que expresa la célula neoplásica en su membrana y desencadenar la respuesta citotóxica que induce su muerte. Este dominio (sitio de unión del linfocito CAR-T al antígeno) está compuesto por una cadena simple de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera (que le proporciona la especificidad) y otra de la variable de la cadena pesada del anticuerpo, ambas separadas entre sí por una secuencia estable de más de 12 aminoácidos que simulan la estructura de la región Fab de un anticuerpo.

El **dominio intracelular** proviene de una de las cadenas del complejo CD3 del TCR, que es la molécula responsable de desencadenar las reacciones de señalización intracelular del receptor antigénico de los linfocitos T y que, por tanto, es el dominio que activa la respuesta de la célula T e interviene en las señales de coestimulación del linfocito T. Este dominio es crítico para la actividad de las células T ya que regula la activación, proliferación y citotoxicidad a través de diferentes vías de señalización.

Entre estos componentes se encuentra una región transmembrana y una bisagra que une el CAR a la membrana plasmática de la célula T y que, al parecer, podrían jugar un cierto papel en el reconocimiento de determinados epítomos de antígenos no muy accesibles.

Desde el diseño de los primeros CAR en 1989, su estructura ha ido evolucionando a lo largo de los años, de tal manera que posteriormente se han desarrollado CAR que se diferencian fundamentalmente en la estructura del dominio intracelular con el fin de potenciar su proliferación, citotoxicidad y persistencia *in vivo* y, de esta forma, mejorar la eficacia y la seguridad en los entornos inmunológicos particulares.

Casi una década después, se incorporó al componente intracelular, un dominio coestimulador, obteniéndose las células CAR-T de segunda generación (Figura 2) y, finalmente, en 2003, se desarrolló un producto dirigido al antígeno CD19. En 2011, estas células CAR-T se utilizaron con éxito en un paciente con leucemia linfoblástica aguda (LLA).

También se están llevando a cabo ensayos clínicos con CAR de cuarta generación, los cuales añaden a los de segunda generación genes que, por ejemplo, permiten la expresión citoquinas que potencian el efecto antitumoral de la célula T.

3.2. Obtención

El esquema de obtención de estos fármacos es un proceso complejo en el que se reprograman genéticamente las células del paciente.

En primer lugar, se requiere la extracción de sangre del paciente. A continuación, se lleva a cabo la reprogramación genética *ex vivo* de los linfocitos T. Para ello, se transfiere al genoma del linfocito T la secuencia genética funcional que codifica la construcción del CAR, capaz de identificar células neoplásicas que expresan un antígeno determinado.

Las células T se incuban con el vector viral que codifica el CAR y, después de varios días, el vector se elimina del cultivo. El virus utilizado como vector introduce en las células el material genético en forma de ARN. El ARN se transcribe inversamente en ADN y se integra permanentemente en el genoma de las células del paciente.

El siguiente paso es la expansión *ex vivo*, en cultivo, de las células T modificadas genéticamente, que se lleva a cabo en biorreactores. La expresión del CAR se mantiene a medida que las células se dividen y proliferan en grandes cantidades en el biorreactor. La calidad y la eficiencia de las células CAR-T pueden mejorarse durante la expansión a gran escala *ex vivo* utilizando el biorreactor adecuado y modulando algunas condiciones de cultivo, como por ejemplo adicionando determinadas citoquinas.

Posteriormente, se realiza un lavado del cultivo celular para eliminar el vector no integrado y las partículas residuales del mismo. Las células lavadas se siembran en un recipiente con medio de cultivo. El cultivo continúa durante un período de varios días hasta que el número de células es suficiente para constituir la dosis

terapéutica. Después de un periodo de expansión definido, cuando el recuento alcanza el número mínimo requerido de células viables totales, las células CAR-T resultantes se formulan de acuerdo con el recuento celular de cada paciente y se transfieren a una bolsa de infusión.

Antes de la criopreservación, las células fabricadas se someten a exhaustivos procesos de control de calidad en el medio de infusión. Finalmente, se transportan al centro hospitalario correspondiente para su administración al paciente.

3.3. Indicaciones

Tisagenlecleucel está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos jóvenes hasta 25 años con LLA de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior, así como en pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) refractario o en recaída tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Por su parte, axicabtagén ciloleucel tiene indicación autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con LDCGB y linfoma primario mediastínico de células grandes B (LPMCGB) refractario o en recaída tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Antes de la infusión de las células CAR-T, generalmente es necesario que el paciente reciba quimioterapia linfo-depleitiva y, pasados 2-14 días después de dicha quimioterapia de acondicionamiento, se administra el medicamento CAR-T en la dosis establecida para cada uno de ellos, en una única infusión.

3.4. Comportamiento

Uno de los beneficios de las células CAR-T con respecto a otros tipos de terapia de transferencia adoptiva de linfocitos T es que posee la capacidad de reconocer de manera eficaz a un antígeno expresado en la superficie de la membrana de las células tumorales, sin restricción por las moléculas del sistema HLA.

La especificidad del dominio extracelular del CAR es fundamental, y para ello es muy importante el diseño del anticuerpo monoclonal que se va a utilizar, dependiendo del antígeno al que irá dirigido. El antígeno ideal sería aquel que se exprese selectivamente en las células tumorales, pero no en las células sanas, con el fin de prevenir los efectos fuera del tumor.

LA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

Medicamentos CAR-T: un cambio profundo para los sistemas sanitarios



Los tumores hematológicos, leucemias y linfomas, que afectan a los linfocitos B tienen en común que expresan una proteína o antígeno en su superficie llamada CD19, por lo que el enfoque hacia este antígeno se ha mostrado como el más favorable.

En la actualidad, la investigación sobre medicamentos a base de células CAR-T dirigidas a CD19 es relativamente extensa, y los dos productos aprobados se dirigen a CD19 para el tratamiento de tumores hematológicos, aunque también hay otras dianas interesantes en estudio, como CD20, CD22 y CD123.

El comportamiento clínico de los medicamentos CAR-T depende en gran medida de la estructura del CAR y, fundamentalmente de la composición del dominio intracelular del mismo, ya que de ello dependerá la persistencia *in vivo* (en el paciente) de las células CAR-T.

3.5. Resultados clínicos

Las experiencias iniciales de utilización clínica de CAR-T se efectuaron a principios de la década pasada. Los primeros medicamentos se dirigieron, con éxito, frente al antígeno CD19 en adultos con linfoma folicular y leucemia linfática crónica (LLC).

En 2012, se trató a una niña con LLA con infusión de CAR-T y se consiguió una excelente respuesta mantenida de la enfermedad y superó la toxicidad inducida

por el tratamiento. Estos resultados motivaron la realización de ensayos clínicos con CAR-T dirigidos frente a CD19 en pacientes con recidiva o refractariedad de neoplasias de linfocitos B.

La primera terapia CAR-T aprobada por una agencia reguladora fue tisagenlecleucel-T, por la Food and Drug Administration (FDA) en agosto 2017 con la indicación de pacientes pediátricos y jóvenes de edad igual o inferior a 25 años con LLA de células de estirpe linfocitaria B. Esta decisión se fundamentó en los resultados de un estudio multicéntrico fase II, el ensayo ELIANA. Se incluyeron 75 niños y jóvenes y se obtuvo una tasa de respuesta completa del 60%, una tasa de respuesta completa con recuperación hematológica incompleta del 21% y una tasa de respuesta global 81%. Estos datos impresionantes de respuesta se complementaron por su persistencia en el tiempo con una tasa de supervivencia libre de recidiva del 80% a los 6 meses. En el año 2018 la FDA aprobó la segunda indicación de tisagenlecleucel para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B de células grandes en recaída/refractario a dos líneas de tratamiento sistémico incluyendo LDCGB, linfoma B de alto grado y LDCGB procedente de linfoma folicular transformado.

En octubre de 2017 se aprobó axicabtagén ciloleucel, otro medicamento CAR-T dirigido también frente a CD19, para su empleo en linfomas agresivos y refractarios de estirpe B. Esta decisión se basó en los

resultados de ensayo clínico multicéntrico fase II denominado ZUMA-1. Se incluyeron en este estudio 101 pacientes con linfomas refractarios de células B agresivos y con el tratamiento se obtuvo una tasa de respuesta completa del 58% y de respuesta global del 83% mantenida en un 39% a los 27,1 meses.

El número de ensayos clínicos sobre el empleo de linfocitos CAR-T en leucemias y linfomas de estirpe B está en aumento y los resultados que se están obteniendo confirman la eficacia clínica que se ha descrito previamente.

3.6. Efectos adversos

La naturaleza celular de las células CAR-T, su origen autólogo y la modificación introducida en su genoma les confiere la selectividad de su mecanismo de acción y eficacia clínica y simultáneamente la pérdida parcial de los mecanismos de control de la respuesta inmunitaria conlleva la posibilidad de desarrollar respuestas patológicas inflamatorias.

La gran precisión en el reconocimiento de la célula diana que expresa el antígeno frente al que están dirigidos determina que no provoquen un daño directo en otros tejidos y órganos como ocurre con los agentes quimioterápicos inespecíficos. Sin embargo, sí se producen efectos adversos graves mediados por su función efectora y reguladora de la respuesta inmuno-inflamatoria con repercusión sistémica y en diferentes órganos y sistema con predominio del neurológico.

Además, al tratarse de una terapia celular, la persistencia del medicamento en el organismo es muy larga y forma parte de su acción terapéutica, lo que incrementa la posibilidad de toxicidad potencial durante mucho más tiempo que en el caso de los fármacos convencionales.

Los efectos adversos potenciales más importantes son: síndrome de liberación de citoquinas (SLC), toxicidad neurológica, aplasia de células B e hipogammaglobulinemia y el síndrome de lisis tumoral. La toxicidad es importante en al menos un tercio de los pacientes y en algunos casos, los efectos adversos detectados pueden ser de grado 3 o 4.

El SLC es el efecto adverso más importante y debe tratarse de manera específica. Este síndrome se debe a una activación casi explosiva de las células T, lo que genera un aumento de la producción, sobre todo, de IFN γ , IL-2, IL-6 y IL-10. De ellas, la IL-6 posee unas

propiedades inflamatorias muy potentes. Las consecuencias más aparentes son la aparición de fiebre alta, cefalea, mialgias, malestar general, artralgias y anorexia, todo ello acompañado de taquicardia e hipotensión, así como alteraciones de la función hepática que podrían ocasionar un mal pronóstico. El tratamiento eficaz del SLC se basa en la administración de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de IL-6, en el momento óptimo. Otras opciones terapéuticas incluyen el anticuerpo monoclonal anti-IL-6, siltuximab, si bien, hasta la fecha, hay muy poca experiencia de uso con este fármaco.

A pesar de los aspectos comunes en el perfil de toxicidad, cada medicamento CAR-T puede presentar una mayor propensión a uno u otro tipo de toxicidad, que depende de su diseño, de la calidad de los linfocitos del paciente, de la indicación clínica en la que se utilicen, y de otros factores aún no del todo conocidos. Por tanto, habrá que tener en cuenta estas características particulares.

En general, el perfil de toxicidad de estas terapias está bien caracterizado y, en la mayoría de los casos, puede manejarse favorablemente con la aplicación de las pautas establecidas.

3.7 Investigación en terapia CAR-T

La investigación en la terapia con células CAR-T está siendo explosiva en sus aspectos biotecnológicos, farmacológicos y clínicos. Destaca la realización de nuevas innovaciones en los constructos que expresan favoreciendo su activación, supervivencia y secreción de citoquinas.

También se están investigando nuevas dianas de reconocimiento entre las que se incluyen los antígenos expresados por las células de tumores sólidos.

Otra área de investigación es el estado funcional de los linfocitos T de los pacientes con una neoplasia que pueden presentar una deficiencia secundaria a la interacción con la enfermedad y/o su tratamiento.

Otras áreas en desarrollo son las asociaciones de células CAR-T con otros agentes terapéuticos y la identificación de biomarcadores de la respuesta clínica y de la optimización del empleo de estos fármacos. Asimismo, mejorar la tolerancia de los medicamentos CAR-T y controlar la toxicidad es un aspecto de intensa investigación.

4

ORGANIZACIÓN DEL SNS, FINANCIACIÓN Y ACCESIBILIDAD



4.1. El modelo hospitalario: organización, equipamiento, recursos humanos, flujo de pacientes, financiación, equidad, cohesión del sistema sanitario. El modelo CSUR

Los medicamentos CAR-T, por su propia naturaleza y complejidad requieren unas medidas específicas para garantizar que su utilización esté debidamente enmarcada en la estructura, organización y el funcionamiento del Sistema Nacional de Salud.

Tales respuestas habrían de ser organizativas, económico-financieras y regulatorias. Y ello porque la utilización de estos medicamentos tiene importantes consecuencias en el funcionamiento de diferentes servicios hospitalarios y en el papel que debe corresponder a médicos, farmacéuticos y enfermeros. Estamos ante un supuesto emblemático del trabajo en equipo, tal y como ya propugnó en su día la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (LOPS).

Los numerosos recursos económicos que se necesitan para estos tratamientos, los equipamientos

tecnológicos y los recursos humanos, con un perfil de cualificación muy elevado deberían conducir a una estrecha colaboración y coordinación entre las distintas Administraciones Sanitarias y a aplicar de modo generalizado el modelo CSUR, que son Centros, Servicios y Unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud, regulados por Real Decreto 1302/2006.

En concreto, a tenor de la legislación vigente, los Centros de Referencia se dedican a la atención de determinadas patologías o grupos de patologías con el objetivo de mejorar la equidad en el acceso a servicios de alto nivel de especialización, concentrar experiencia, calidad, seguridad y eficiencia y mejorar la atención de las patologías y procedimientos de baja prevalencia.

Los CSUR han de dar cobertura a todo el territorio nacional en igualdad de condiciones; proporcionar atención multidisciplinar; garantizar la continuidad en las distintas etapas del paciente y entre niveles asistenciales; evaluar resultados; así como dar formación a otros profesionales. Hasta el momento, el Consejo Interterritorial ha asignado CSUR a 71 patologías o procedimientos.

En el caso de las células CAR-T el Ministerio de Sanidad ha establecido 15 criterios para la designación de los Centros de Referencia en medicamentos CAR-T con vistas a garantizar los mejores estándares de calidad y seguridad asistencial.

Entre esos criterios figuran: actividad total de ALO-TPH en los últimos tres años, actividad total de ALO-TPH complejos, acreditación JACIE-CAT-ONT (*Joint Accreditation Committee of European Society*-Comité de Acreditación de Transfusión-Organización Nacional de Trasplantes), acreditación como CSUR para unidades Pediátricas, actividad conocida demostrable en procesamiento celular complejo, disponer de Unidad/Área de Terapia Celular o de unidades multidisciplinarias creadas a tal efecto, experiencia clínica o preclínica previa en medicamentos CAR-T, capacidad de fabricación propia de medicamentos CAR-T con autorización de la AEMPS, actividad total de aféresis de progenitores hematopoyéticos y disponer de comité clínico-patológico y multidisciplinar para revisión de casos candidatos a estas terapias, así como expertos en estas patologías.

A día de hoy existen 14 Centros designados, ubicados en 5 Comunidades Autónomas (Madrid, Castilla y León, Andalucía, Comunidad Valenciana y Cataluña).

Con carácter de Centro excepcional también hay un CSUR en Canarias.

La designación inicial de Centros de Referencia CAR-T resultó muy controvertida. Especialmente Madrid, Andalucía, Galicia y Navarra destacaron por sus discrepancias, dado el desequilibrio respecto de Cataluña y Comunidad Valenciana. Esta reacción previsiblemente llevará a una reconsideración del mapa de Centros de Referencia CAR-T.

De otra parte, el modelo CSUR por el que opta el Plan para el abordaje de terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud ha sido cuestionado, no solo por el número y la ubicación de los Centros, sino también por los criterios de selección empleados, por la necesidad de mantener “en reserva una cama en la UCI” en exclusiva para tratamientos con células CAR-T y, sobre todo, por su configuración y organización ante la previsible multiplicación de patologías (no solo las oncohematológicas), a las que se podrán aplicar estas terapias.

En este sentido, hay que señalar que en diciembre de 2019 se han revisado los criterios de selección, sin haber cumplido un año desde su aprobación.

Existe una cierta controversia económica debido a los defienden la fabricación “*in house*” de los medicamentos CAR-T porque pueda ser menos costosa, a priori, que la industrial.

Los que así opinan, sostienen que ello comportaría un ahorro para el Sistema Nacional de Salud, ya que, según ellos, el coste se situaría en torno a los 60.000 euros (últimamente dicen 100.000 euros) frente a los cerca de 300.000, que costarían los fabricados en serie.

Pero realmente no existe una claridad en la procedencia de los costes de los CART “*in house*”, pero lo que sí se podría afirmar es que no es lo mismo hablar de ensayos clínicos, que podrán llegar o no a ser un día medicamentos autorizados, que de medicamentos autorizados por la EMA o, en su caso, por la AEMPS.

Tampoco sería equitativo que, para el cálculo de los costes de la fabricación “*in house*”, se omitan, sin más, los correspondientes a infraestructuras, equipamientos, recursos humanos y organizativos, que se pretenden trasladar y diluir en el conjunto del gasto sanitario nacional o autonómico.

LA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

Medicamentos CAR-T: un cambio profundo para los sistemas sanitarios

Ahora bien, esto no significa relativizar la importancia y el interés que puedan tener los avances propiciados por la investigación clínica necesaria para obtener una aprobación centralizada por la EMA, pero tampoco cabe ignorar que ordinariamente estos son costosos.

De ahí que parece lógico demandar una mayor racionalización y coordinación en las actividades investigadoras, de modo que no se incurra en indeseables duplicidades, sea dentro del sector público, sea entre el sector público y el privado. La colaboración público-privada podría evitar este tipo de problemas.

Volviendo a la financiación de los medicamentos CAR-T propiamente dichos (los autorizados por la EMA), el modelo de pago por resultados se va abriendo camino en nuestro país, aunque hay que reconocer que para normalizar su utilización concurren algunos problemas:

- Los resultados no siempre son inmediatos;
- Los datos disponibles son pobres y pueden variar a lo largo del tratamiento;
- El tratamiento puede abarcar varios ejercicios presupuestarios;
- La escasa experiencia en la utilización de ciertas herramientas de evaluación (p.ej. Valtermid).
- Sería interesante también medir los resultados en salud y el coste final a pagar por parte del SNS para los CART de ensayo clínico o “in house”.

El llamado “Valtermid”, aprobado por el Ministerio de Sanidad, a juicio de los expertos, necesitaría mejorarse, ya que los datos que pueden introducirse actualmente son muy limitados y de calidad controvertida.

Otra herramienta de evaluación es el “Innovómetro”, que se diseñó en su día en la Universidad de Alcalá, a petición del Ministerio de Sanidad. Se trata de un instrumento más completo, que podría rescatarse y dar respuestas mucho más precisas y que estuvo incluido, por cierto, en alguno de los borradores del “non nato” Real Decreto de Precios y Financiación.

Se trata de un modelo en el que los medicamentos quedan clasificados en dos grupos según hagan una aportación significativa o no en el ámbito de la efi-

cacia y la seguridad, teniendo en cuenta las ventajas incrementales que ofrece el nuevo medicamento-indicación.

Entre los parámetros que se valoran se encuentra la reducción de mortalidad por todas las causas, por encima de la mortalidad por causas específicas; la prolongación de la supervivencia libre de progresión y la ganancia de años de vida ajustados por calidad.

Además, para calcular el valor terapéutico incremental se tienen en cuenta valores como el pronóstico, realizado sobre los datos actualizados de la enfermedad en lo que respecta a riesgo de muerte y/o discapacidad, y se establecerán puntuaciones. Junto al pronóstico, se incluyen otras variables como el efecto producido por el fármaco.

Otros valores son la disponibilidad o no de alternativas terapéuticas, irrumpir en un área/patología sin medicamentos autorizados, nuevo mecanismo de acción sobre una diana farmacológica diferente o para la misma, aunque sirven para tratar a pacientes no respondedores. En lo que respecta al perfil de seguridad, se tendrían en cuenta la mortalidad asociada al tratamiento; la incidencia global de efectos adversos; la incidencia del efecto adverso más común; la incidencia global de eventos adversos de grado igual o mayor a 3; así como la frecuencia de suspensión del tratamiento.

También, desde la perspectiva económica, convendría analizar en qué forma y medida la adquisición de estos complejos medicamentos puede llevarse a cabo en el marco de la vigente Ley de Contratos del Sector Público (Ley 9/2017, de 8 de noviembre).

A modo de reflexión final, cabría decir:

- Que el posicionamiento ante todas estas cuestiones va a depender de la actitud proactiva o restrictiva de las Administraciones Sanitarias (la estatal y las autonómicas) ante las terapias avanzadas y también del grado de coordinación entre ellas,
- Que sería ética y sanitariamente deplorable posponer “sine die” el debate sobre la financiación de los medicamentos CAR-T y atrincherarse a partir de barreras administrativas a modo de “cortafuegos económicos”. Tales barreras son los Comités en cadena, la falta de agilidad en los procedimientos de selección de pacientes candidatos, la imposición de apriorísticos techos de gasto, etc.,

- Que no deberían tomarse decisiones macro solo en base al factor precio, sino que habría que tener siempre presente la obtención de los mejores resultados en salud y la posibilidad de que con estas terapias se pueden reducir o eliminar futuros gastos gracias a la curación de los pacientes.

4.2. Los pacientes y sus derechos. Derechos colectivos

Hay una amplia coincidencia a la hora de afirmar que los medicamentos CAR-T han abierto un horizonte de esperanza para pacientes con patologías graves y muy graves, primero entre quienes padecen cánceres hematológicos y después, aunque sea a medio plazo, entre los que han sido diagnosticados con tumores sólidos y con otro tipo de patologías diferentes.

La esperanza de los pacientes ha pasado a convertirse en realidad, ya que, en España, dos medicamentos CAR-T autorizados por la EMA ya son financiados por el Sistema Nacional de Salud.

El acceso a este tipo de terapias innovadoras es un derecho del paciente cuando su administración le sea prescrita para recuperar su salud. Nadie debería contemplar este acceso como algo “graciable”. Una cosa es ser candidato elegible por razones clínicas y otra condicionar el acceso a razones de conveniencia económica.

El acceso a estas terapias se fundamenta en primer término en derechos constitucionales, en especial en el derecho a que los poderes públicos protejan la salud de los ciudadanos (art. 43) y en el derecho a la vida y a la integridad física (art. 15).

Este derecho está protegido frente a cualquier tipo de discriminaciones, entre ellas las relacionadas con el territorio en el que vivan los pacientes, según resulta del artículo 14 de nuestra Constitución.

Además, en aplicación del Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina (1997), el paciente tiene derecho a ser informado sobre estas terapias (disponibilidad, riesgos, consentimiento).

En desarrollo de estos preceptos, hay que tener en cuenta lo establecido en el Real Decreto 1030/2006, de Cartera de Servicios Comunes del Sistema Nacional de Salud, de 15 de Septiembre de 2006, la Ley 14/1986, General de Sanidad (art. 3 y 12), la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (art. 91, Texto refundido aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de Julio) y la Ley Básica de Autonomía del Paciente (Ley 41/2002, de 14 de noviembre).

De acuerdo con esta última ley, los pacientes tienen derecho a ser informados de la disponibilidad de estos tratamientos CAR-T y si se le está ofreciendo un medicamento CAR-T autorizado por la EMA, un medicamento específico para él (exención hospitalaria autorizada por la AEMPS) o un ensayo clínico.

En este sentido y a tenor del artículo 4 del Código de Deontología Médica (2011), el médico debe ofrecer al paciente los medicamentos CAR-T autorizados por la EMA que cuenten con financiación pública. Por tanto, no se debería ofrecer al paciente participar en un ensayo clínico como alternativa a la terapia autorizada e indicada para su patología.

Además, el paciente habrá de ser informado sobre criterios, procedimiento y trámites para ser seleccionado a efectos de tratamiento.

El procedimiento debería ser muy ágil, teniendo en cuenta que se trata de patologías muy graves. Si el procedimiento fuera complejo y lento (centralización excesiva, multiplicación de Comités para decidir), se estaría propiciando “pérdida de oportunidad” y, en consecuencia, el paciente podría fallecer o ver afectada su salud de modo irreversible, lo que podría dar lugar a que los culpables incurriesen en responsabilidad (Ver, entre otras, Sentencia del Tribunal Supremo 8508/2012¹).

Al consentimiento informado del paciente (para que se le administre una terapia de este tipo) le son de aplicación los artículos 8, 9 y 10 de la Ley de Autonomía del Paciente. Ese consentimiento es reversible y siempre habrá de hacerse por escrito, ya que estas terapias encierran riesgos que no cabe desconocer.

1. STS 8508/2012 - ECLI: ES:TS:2012:8508 Id Cendoj: 28079130042012100816 Órgano: Tribunal Supremo. Sala de lo Contencioso Sede: Madrid Sección: 4 Fecha: 03/12/2012 N° de Recurso: 2892/2011 N° de Resolución: PROCEDIMIENTO: CONTENCIOSO Ponente: RICARDO ENRIQUEZ SANCHO

LA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

Medicamentos CAR-T: un cambio profundo para los sistemas sanitarios

El documento, que a este fin se presente a firma del paciente, debería ser avalado por las Sociedades Científicas y ser homogéneo para todo el sistema sanitario, con transparencia en cuanto a los riesgos (toxicidad, experiencia limitada).

Habrá que respetar garantías especiales para el consentimiento de menores y personas con discapacidad intelectual, conforme a lo dispuesto en el Convenio de Derechos humanos y Biomedicina de 1997 (art. 5, 6 y 7) y la Ley de Autonomía del Paciente (art. 9), además de lo que resulta de la doctrina jurisprudencial.

En tales casos serán los padres, los representantes legales o, en su caso, la autoridad judicial a quienes corresponderá la facultad de otorgar o denegar dicho consentimiento, atendiendo siempre las circunstancias que concurran en cada caso

Con carácter general, habrá que respetar el derecho del paciente a la confidencialidad y privacidad de sus datos a tenor de lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, de Protección de Datos de las Personas Físicas, y de lo regulado en la nueva LOPD 3/2018, de 5 de diciembre.

Es notoria la utilidad/necesidad que tiene disponer de estos datos (para valorar los resultados de la práctica clínica y evaluar la eficacia de los tratamientos), pero ello habrá de producirse dentro de un conjunto de garantías y respetando siempre la intimidad del paciente mediante la oportuna anonimización.

Para la adecuada acumulación, tratamiento y gestión de los datos sería muy importante la regulación y puesta en marcha de registros de pacientes.

De otra parte, cuando la terapia sea utilizada en el ámbito de la investigación como ensayo clínico habrá de estar a lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de investigación biomédica.

Esto implica que, además del respeto a la dignidad y a la libertad, se tendrá que facilitar la información adecuada y será necesario el consentimiento para participar, consentimiento susceptible de revertirse en cualquier momento.

Por último, a propósito de las células CAR-T también hay que hacer referencia a los derechos colectivos de los pacientes: información, consulta y participación. Se trata de derechos, que, al menos en el terreno de

los principios, están reconocidos en la Ley General de Sanidad (art. 5). Su titularidad y su ejercicio corresponden al movimiento asociativo de los pacientes, que inicialmente estuvo diluido dentro de grupos defensores de los derechos humanos.

Posteriormente las Asociaciones de Pacientes cobraron identidad propia, primero en Estados Unidos y luego en Europa. La Declaración de Roma de 2002 fue el punto de partida a nivel comunitario, en tanto que la Declaración de Barcelona (2003) lo fue para España.

El Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) son las tres Organizaciones transversales que, a día de hoy, dan acogida a muy diversas Asociaciones por patologías y territorios.

En el campo de las terapias avanzadas el Ministerio de Sanidad ha hecho posible esa participación a través del Plan para el Abordaje de estas terapias. Para ello, a comienzos de 2019, se constituyó un Comité Institucional, del que forman parte el FEP, la AGP y la POP. Es éste un hecho que hay que considerar muy positivamente, aunque habrá que esperar cierto tiempo para evaluar su efectividad.

Dado que es notoria la complejidad científica, organizativa y técnica de esta materia, será necesario informar y formar a los representantes de los pacientes, sobre todo para hacer llegar a las autoridades sanitarias las experiencias que se vayan acumulando.

4.3. Autorización y manejo de las células CAR-T: un debate nada académico

Es un hecho que el uso impreciso del término “CAR-T académico” ha llevado a generar confusión entre profesionales y pacientes.

Cuando al hablar de CAR-T se utiliza el adjetivo “académico” (para contraponerlo a los CAR-T “industriales”, fabricados en serie) a veces se engloba bajo tal denominación no solo a los CAR-T de fabricación individual (cláusula de exención hospitalaria), sino también a otros tratamientos que están aún en distintas fases de ensayo clínico.

Esta equívoca equiparación no es neutral, porque con ella se podría estar pretendiendo una alternativa más amplia a los medicamentos CAR-T fabricados en serie, bajo el argumento de que sus supuestos menores cos-

tes ayudan a acercar las terapias avanzadas a pacientes que, en otro caso, quedarían excluidos de ellas por razones económicas.

Para despejar toda sombra de duda conviene recordar, en primer término, que, para la autorización y manejo de estas terapias, el Reglamento (UE) 394/2007 establece un modelo muy garantista y centralizado, tomando como referencia general la fabricación industrial de estos productos.

Por razones de seguridad, de calidad y de eficacia, la normativa europea encomienda la autorización, así como los requisitos de fabricación y seguimiento/monitorización de las terapias avanzadas y, por tanto, de los medicamentos CAR-T a la EMA.

Otras normas comunitarias a tener presentes a estos mismos efectos son:

- Anexo I de la Directiva 2001/83/CE (normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos)
- Directiva 2003/63/CE (modifica Anexo I y traduce requisitos para terapias avanzadas)
- Reglamento (CE) 726/2004 (regula procedimiento centralizado a cargo de EMA para autorización y control de Medicamentos)
- Reglamento (CE) 1394/2007 (creación del Comité CAT)
- Directiva 2009/120/CE (modificación de terapias avanzadas)

El Reglamento Comunitario, como se desprende de lo dicho anteriormente, también nos ayuda a identificar las CAR-T no industriales (académicas): las de fabricación ocasional para individuos determinados al amparo de la cláusula de exención hospitalaria. En este sentido son ilustrativas y esclarecedoras algunas manifestaciones de directivos de la Agencia Española (AEMPS), que aparecieron publicadas en la Revista “Farmacia Hospitalaria”.

En ella explicaban que los medicamentos CAR-T académicos son preparados “de forma no rutinaria, de acuerdo con estándares de calidad específicos usados dentro del mismo Estado miembro en un hospital y bajo la exclusiva responsabilidad profesional, de un facultativo

para hacer frente a una prescripción médica individual de un producto a medida para un paciente concreto”.

Señalaban asimismo que esta “cláusula de exención hospitalaria” se ha regulado a nivel nacional a través del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, que establece las directrices para la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

También destacan que “el procedimiento para la solicitud de una autorización requiere la presentación de un dossier que acredite, con las especificidades propias de las terapias avanzadas, los elementos preclínicos, clínicos y de calidad que permitan evaluar que el balance beneficio/riesgo es positivo”.

Aclaraban que “esto supone, por tanto, que el equipo investigador dispone de datos obtenidos de ensayos que avalan un provisional balance beneficio/riesgo positivo”. Concluyen advirtiendo que con la autorización de la AEMPS lo que se permite es el acceso de los pacientes a estos tratamientos “cuando no existe otro modo de que puedan ser tratados”, mientras se amplía el conocimiento sobre el medicamento.

Insistían, además, los directivos de la AEMPS en que las terapias fabricadas y administradas al amparo de la exención hospitalaria deben cumplir las normas de calidad establecidas por la Comisión Europea; esto es, las normas de correcta fabricación para Medicamentos de Terapia Avanzada, aprobadas en 2017.

En los centros autorizados deberán asegurar la trazabilidad nacional y los requerimientos de farmacovigilancia, así como estándares de calidad que serán equivalentes a los que existen a nivel europeo para las terapias avanzadas que siguen el procedimiento centralizado de autorización.

En cualquier caso, el centro de fabricación y el de uso del medicamento pueden ser diferentes. En tales supuestos, el centro autorizado para la fabricación del producto deberá haber cedido previamente al hospital los datos de calidad de dicho producto. En el caso de pretender su comercialización, sería preciso acudir al procedimiento centralizado.

En suma, sin discutir el interés de gran parte de los ensayos que se llevan a cabo en el llamado “ámbito académico”, lo importante es que en la comunidad científica y entre los pacientes se sepa realmente qué se quiere decir cuando se habla de “CAR-T académico”.

4.4. Valoración sobre la suficiencia o no del marco regulatorio

Tal y como se desprende de lo antes señalado, los referentes fundamentales son el Reglamento Europeo y el Real Decreto sobre fabricación no industrial.

El Reglamento (CE) 1394/2007, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada (complementado por la Guía 2018 sobre calidad en aspectos clínicos y no clínicos de medicamentos que contengan células genéticamente modificadas y el Raport de la EMA sobre medicamentos CAR-T relativo a la iniciativa sobre Registros de Pacientes) son las referencias normativas comunitaria principales. En España lo es el Real Decreto 477/2014 de 13 de junio, que regula la autorización de Medicamentos de Terapia Avanzada de fabricación no industrial.

La normativa comunitaria pone el foco en la fabricación industrial, implantando un procedimiento centralizado en la EMA para toda la Unión Europea, revestido de un conjunto de minuciosos requisitos y garantías, en tanto que la regulación española se centra en lo que ha dado en llamarse “cláusula de exención hospitalaria”, que comporta la posibilidad de que la AEMPS autorice la fabricación ocasional y para un individuo determinado, atendidas sus circunstancias especiales, con todos los requisitos y garantías, pero excluyendo la posibilidad de comercialización.

La cuestión es si con una y otra normativa hay o no respuesta suficiente para todos los desafíos que, desde el punto de vista de la práctica clínica, comporta el desarrollo de las terapias avanzadas. Parece que no y de ahí que el Plan de Abordaje para Terapias Avanzadas, aprobado en 2018 por el Ministerio de Sanidad con el respaldo del Consejo Interterritorial, tenga especial importancia, pese a sus lagunas, poco transparente debate y a carecer de suficiente rango normativo.

No es este el caso de otros países, como Francia, donde se han aprobado y publicado normas reglamentarias al efecto. En este sentido, hay que mencionar el Arrêté (orden gubernativa) de 28 de marzo de 2019, modificado el 8 de agosto, limitando la utilización de las células CAR-T para ciertas leucemias a determinados centros hospitalarios.

Esta disposición fija oficialmente las siguientes condiciones:

- a. Contar con autorización de actividades
- b. Disponer de equipo multidisciplinario
- c. Tener farmacia autorizada
- d. Previa capacitación del equipo multidisciplinar
- e. UCI
- f. Neurólogo especializado
- g. Equipos para realizar imágenes de resonancia magnética cerebral
- h. Coordinación inmediata y permanente entre todos los profesionales que intervengan en el proceso de administración de la terapia CAR-T
- i. Evaluación periódica de los pacientes
- j. Solicitud de autorización a la agencia regional

Pues bien, en nuestro país, para completar el Plan de Abordaje y los acuerdos del Consejo Interterritorial sobre Terapias Avanzadas (2018 y 2019), se han ido aprobando, con cierta dosis de provisionalidad, lo siguiente:

- a. Criterios y estándares para la designación de Centros para la administración de terapias CAR-T
- b. Procedimientos para derivación de pacientes a centros autorizados para utilizar estos medicamentos
- c. Protocolos farmacoclínicos
- d. Protocolo para el manejo de efectos adversos graves derivados del uso de CAR-T anti-CD19
- e. Procedimientos técnicos para la obtención de muestras para la fabricación de CAR-T anti-CD19
- f. Procedimiento para la valoración de solicitudes por el grupo de expertos del Sistema Nacional de Salud.

Sin duda, estamos ante un trabajo meritorio, de seguridad jurídica y transparencia, por lo que sería recomendable una adecuada cobertura normativa.

En todo caso, en España, el marco regulatorio incluye disposiciones que, aunque no sean específicas para terapias avanzadas, también les son de aplicación. Este es el caso de:

- Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente.
- Ley 16/2003, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (Texto refundido aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015).
- Real Decreto 1013/2006 de Cartera Común de Servicios y sus actualizaciones.
- Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.
- Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales (resultante de la entrada en vigor del conocido RGPD, o Reglamento General de protección de Datos -Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016).
- Ley 9/2017, de contratos del sector público.

Así pues, más allá de ciertas carencias, a día de hoy contamos con algunas normas básicas del Sistema Sanitario Público que ayudarán a posicionarse ante los problemas y situaciones que puedan ir surgiendo.

4.5. Plan para el Abordaje de Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: puntos críticos

Como se dijo anteriormente, el Plan de Abordaje, más allá de algunas lagunas, que ya se están cubriendo, ha sido una iniciativa acertada, porque pretende orientar el desarrollo de las Terapias Avanzadas en función de criterios de seguridad y de calidad asistencial.

En todo caso, de entrada, hay que señalar que el Plan de Abordaje va a requerir un planteamiento más abierto, de modo que dé cobertura al tratamiento de patologías diferentes de las oncohematológicas (cardiológicas, neurodegenerativas, VIH, diabetes...), y más flexible en cuanto a la organización hospitalaria.

Así mismo, cabría decir que:

- Aunque el Plan de Abordaje se enmarca en la Estrategia de Medicina Personalizada de Precisión, esta última permanece un tanto estancada. Es este un condicionante que no cabe ignorar, porque frena el desarrollo de estas nuevas terapias.
- Dicho Plan debería recoger pautas específicas para las CAR-T fabricadas en serie (autorizadas por la EMA), las resultantes de aplicar la cláusula de exención hospitalaria (fabricación individual autorizada por la AEMPS) y los “ensayos académicos”.
- Sería preciso establecer e implementar un Programa de Formación en colaboración con las Sociedades Científicas.
- Haría falta fomentar más decididamente una cultura de trabajo en equipo y poner fin a estériles disputas competenciales, especialmente entre hematólogos y farmacéuticos hospitalarios.
- También habría que incluir en esta cultura colaborativa a inmunólogos, así como a otras especialidades médicas y farmacéuticas.
- Sería aconsejable simplificar y hacer menos centralizada la organización asistencial, limitando el número de comités y grupos de expertos para la selección de pacientes candidatos a estas terapias.
- Habría que replantear los criterios para la distribución territorial de los CSUR, buscando siempre la eficiencia clínica, la colaboración en red y el acceso equitativo de los pacientes a estas terapias.
- Habría que impulsar medidas de “humanización” pensadas en estos pacientes, que son especialmente frágiles, y en sus familias.
- Habría que adoptar medidas para obtener y gestionar datos (regulación de los registros de pacientes) y hacer más transparentes los resultados (positivos y negativos) de estos tratamientos.

Por último, resulta de interés señalar que, por parte del Ministerio de Sanidad, recientemente, se ha mencionado la posibilidad de creación de un Centro Nacional de Terapias Avanzadas, cuya finalidad, contenido y características funcionales están pendientes de definir.

5

CONCLUSIONES



Las terapias con células CAR-T son esperanzadoras para pacientes y médicos, pero complejas.



Para garantizar su seguridad y eficacia se han aprobado normas por la Unión Europea sobre autorización, fabricación y farmacovigilancia y que los Estados Miembro vienen complementado con disposiciones, Estrategias y Planes.



A partir del cáncer hematológico, **el abanico de patologías susceptibles de estas terapias se está ampliando cada vez más**, de modo que en un futuro más o menos próximo podrán aplicarse a patologías muy diferentes (cánceres sólidos, cardiológicas, neurológicas, diabetes...).



Las terapias CAR-T no solo van a transformar la práctica clínica tal y como hoy conocemos respecto de ciertas enfermedades, sino que **los cambios organizativos, de gestión y financiación que las CAR-T implican van a acabar proyectándose sobre el conjunto del sistema sanitario.**



La investigación que requieren las CAR-T es extraordinariamente compleja y muy costosa. Por ello, se hace muy necesaria la colaboración público/privada.



Los ensayos clínicos son cada vez más numerosos a nivel mundial (más de un millar en la actualidad), pero hay que lamentar que, con cierta frecuencia, se estén desarrollando de modo repetitivo y con poca coordinación.



Se observa que **el concepto CAR-T y el adjetivo “académico” no se usan siempre con rigor**, lo que puede desorientar a los pacientes a la hora de saber qué tratamiento se les ofrece (CAR-T fabricado en serie, CAR-T fabricado ocasionalmente para un individuo determinado o ensayo clínico).



El acceso a estas terapias es un derecho y no una prestación discrecional o graciable.

6

PROPUESTAS



El modelo de gestión de estas terapias innovadoras, planteado en el Plan de Abordaje aprobado por el Ministerio de Sanidad, debería revisarse para que no sea tan centralizado y burocratizado (múltiples comités).



La **apuesta por la formación, la alta cualificación y el trabajo en equipo multidisciplinar** es irrenunciable. Así pues, habría que superar los conflictos competenciales entre profesionales.



Los criterios de selección de pacientes han de ser esencialmente clínicos.



La valoración de resultados tiene una importancia estratégica a efectos de financiar o no terapias autorizadas, de fijar prioridades y de establecer nuevos modelos de pago.



Han de garantizarse los **derechos de información y de consentimiento informado** en estas terapias.



El pago por resultados, los acuerdos de riesgo compartido² y, en su caso, la reevaluación (cuando los tratamientos se prolongan en el tiempo) deberían ser objeto de una **regulación que dé seguridad jurídica a las partes interesadas**.



Habría que **repensar el modelo CSUR que recoge el Plan de Abordaje**, promoviendo su funcionamiento en red, valorando una mejor distribución territorial, de modo que se tenga más en cuenta la accesibilidad equitativa, el volumen y el flujo de pacientes.



La **forma de adquisición de estos medicamentos** ha de ser compatible con la legislación sobre contratos en el sector público y coherente con la deseable actuación en red de los CSUR.



Es urgente definir el **sistema de financiación de las CAR-T** (centralizado a través del Fondo de Cohesión.)

² Contratos, prácticas, o acuerdos entre la Administración sanitaria y la Industria Farmacéutica donde el precio de un medicamento no solo está vinculado al número de unidades dispensadas sino a criterios tales como su eficacia, su seguridad, su impacto presupuestario, los ahorros para el SNS, la relación coste-efectividad, etc.

7

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Europea de Medicamentos, 2018. Human medicines highlights 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2018_en.pdf
- Avyakta Kallam, Julie M. Vose. Recent Advances in CAR-T Cell Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.598>
- Dan Li1, Xue Li, Wei-Lin Zhou, Yong Huang, Xiao Liang, Lin Jiang, Xiao Yang, Jie Sun, Zonghai Li, Wei-Dong Han and Wei Wang. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2019) 4:35
- Marion Subklewe, Michael von Bergwelt-Baildon, Andreas Humpe. A Race to Revolutionize Cancer Therapy. *Transfus Med Hemother* 2019;46:15–24
- Xiuyan Wang and Isabelle Rivière. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Molecular Therapy — Oncolytics* (2016) 3, 16015; doi:10.1038/mto.2016.15
- Young-Ho Lee and Chan Hyuk Kim. Evolution of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: current status and future perspectives. *Arch. Pharm. Res.* (2019) 42:607–616
- Paving New Roads for CARs. Axel Hyrenius-Wittsten and Kole T. Roybal *Trends in Cancer*, October 2019, Vol. 5, No. 10
- Challice L Bonifant, Hollie J Jackson, Renier J Brentjens and Kevin J Curran. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Oncolytics* (2016) 3, 16011; doi:10.1038/mto.2016.11
- Mohamed-Reda Benmehbarek, Clara Helke Karches, Bruno Loureiro Cadilha, Stefanie Lesch, Stefan Endres and Sebastian Kobold. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1283; doi:10.3390/ijms20061283
- Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Oncolytics* 2016:3
- Santomaso B., Bachier C., Westin J., et al. The Other Side of CAR T-Cell Therapy: Cytokine Release Syndrome, Neurologic Toxicity, and Financial Burden. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 :39, 433-444

CON LA COLABORACIÓN DE:

