

LA NUEVA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS



Universidad
de Alcalá



FUNDACIÓN
GENERAL
UNIVERSIDAD
DE ALCALÁ

Impulsado por:
Centro de Estudios de Políticas Públicas y Gobierno.

HACIA UNA ESTRATEGIA
COLABORATIVA PARA
LOS PACIENTES

Abril 2022

LA NUEVA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

HACIA UNA ESTRATEGIA
COLABORATIVA PARA
LOS PACIENTES

AUTORES

COORDINADOR:

- **Julio Sánchez Fierro.** Abogado y Doctor en Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá.
- **Begoña Barragán.** Presidenta del Grupo Español de Pacientes con Cáncer.
- **Natacha Bolaños.** Global Manager de la Asociación de Linfoma.
- **David Cantarero.** Doctor en economía. Catedrático de la Universidad de Cantabria.
- **Pedro Gómez Pajuelo.** Secretario General de la Organización Nacional de Trasplantes. Ex subdirector General de Farmacia.
- **Álvaro Hidalgo.** Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales. Profesor Titular y Director del Seminario de Investigación en Economía y Salud en la Universidad de Castilla-La Mancha. Fundador y director general de Weber Economía y Salud.
- **Antonio Pérez Martínez.** Jefe de Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz.
- **María Sanjurjo Sáez.** Jefa de Servicio de Farmacia Hospitalaria en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- **Emilio Vargas Castrillón.** Jefe de Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico San Carlos y Catedrático en Universidad Complutense de Madrid.
- **Lucinda Villaescusa Castillo.** Profesora Titular de Farmacología. Universidad de Alcalá.
- **Francisco Zaragoza García.** Catedrático de Farmacología. Universidad de Alcalá.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	5
2	PANORAMA INTERNACIONAL Y COMUNITARIO	12
3	INICIATIVAS Y EXPERIENCIAS EN DETERMINADAS PATOLOGÍAS	14
4	LAS TERAPIAS AVANZADAS Y LAS POLÍTICAS SANITARIAS EN ESPAÑA	20
	1. CONSIDERACIONES GENERALES	20
	2. PERSPECTIVA AUTONÓMICA	22
	3. OTROS ASPECTOS ESTRATÉGICOS	26
	4. PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES	27
5	MARCO REGULATORIO	28
6	COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA: EXPERIENCIAS Y VENTAJAS	32
7	ASPECTOS ECONÓMICOS DE LAS TERAPIAS AVANZADAS	35
	1. ACUERDOS DE PAGO POR RESULTADOS	40
	2. ACUERDOS DE REEMBOLSO CONDICIONAL	40
	3. ACUERDOS DE PAGO APLAZADO O FRACCIONADO	41
8	CONCLUSIONES	45
9	PROPUESTAS	48
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

1 INTRODUCCIÓN

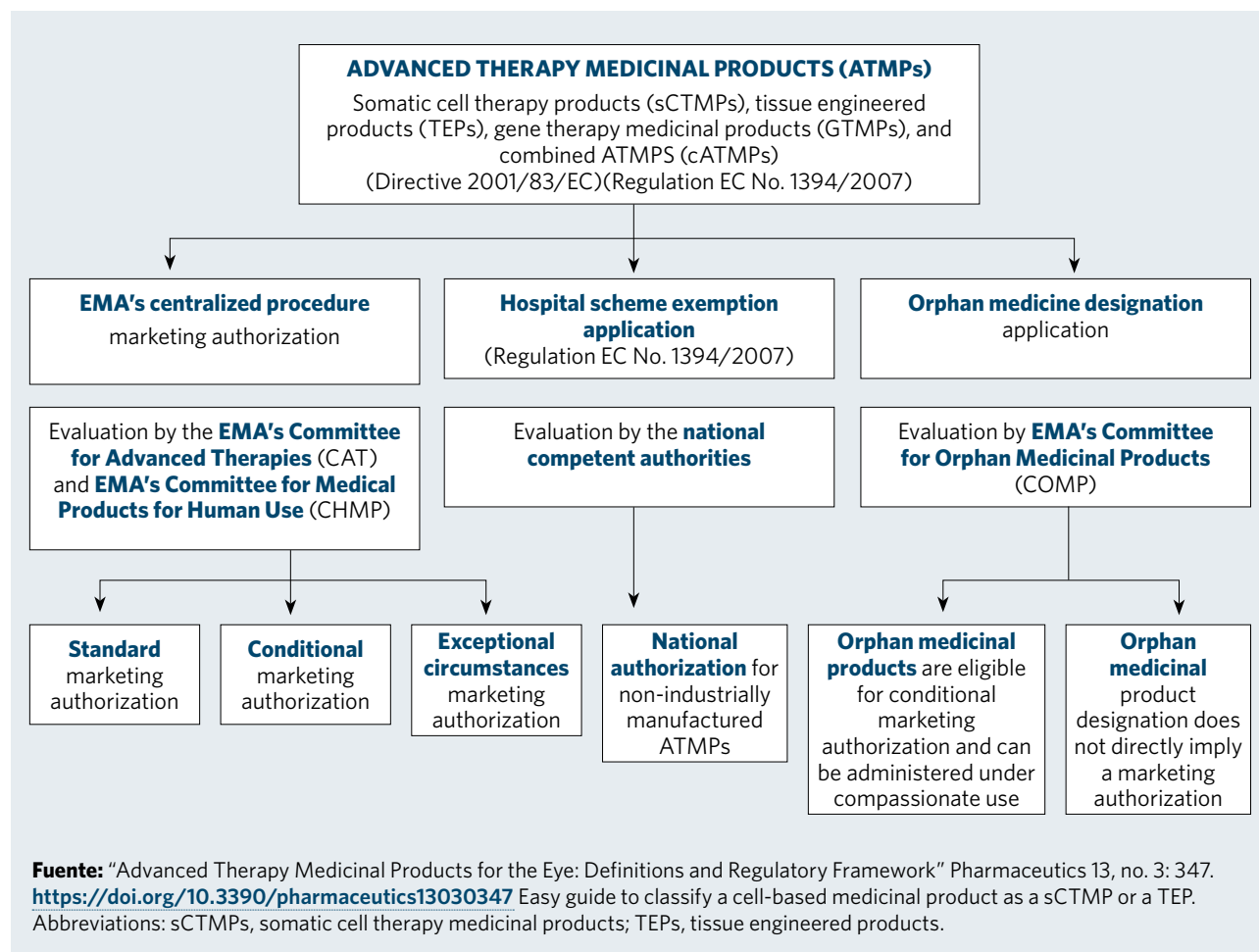
El Consejo Europeo, en sus últimas “Conclusiones sobre el acceso a los medicamentos y a los productos sanitarios para una UE más fuerte y resiliente” (2021/C 269 1/2021) –julio 2021– definió como objetivos primordiales de la Unión, la adopción de medidas para “garantizar el acceso a los medicamentos y productos sanitarios, su disponibilidad y su asequibilidad”, invitando a los Estados Miembros a reforzar sus regímenes regulatorios en la materia, a intercambiar ideas sobre mecanismos de pago nuevos y transparentes para los productos innovadores y a ajustarse a las prioridades de los pacientes en lo relativo a la investigación (Programa UEproSalud), preconizando para ello soluciones flexibles.

En relación con los medicamentos innovadores, el Parlamento Europeo ha querido poner de relieve que los de terapia avanzada constituyen “uno de los principales hitos alcanzados en los últimos veinte años”.

Según la “Ficha Temática sobre la Unión Europea-2021”, del Parlamento UE, relativa a los medicamentos y a los productos sanitarios, los medicamentos de terapia avanzada están basados en los progresos logrados en la biotecnología celular y molecular y en tratamientos nuevos, como la terapia génica, la terapia celular o la ingeniería tisular, añadiendo que son “complejos productos” que no pueden tratarse de la misma forma que los medi-

LA NUEVA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

HACIA UNA ESTRATEGIA COLABORATIVA PARA LOS PACIENTES



camentos convencionales y que, por ello, requieren una legislación específica y someterse a estrictos requisitos.

Las definiciones desde un punto de vista regulatorio de estos medicamentos se encuentran en el Reglamento (CE) N° 1394/2007, del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada (capítulo 1, artículo 2) 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 (anexo I, parte IV, según su última modificación).

A tal efecto, la EMA cuenta con un Comité especializado en terapias avanzadas al que responsabiliza de evaluar su calidad, seguridad y eficacia y de realizar un exhaustivo seguimiento de la evolución científica en este nuevo ámbito de la biomedicina, al que le

reconoce "un amplio potencial para los pacientes y para el sector".

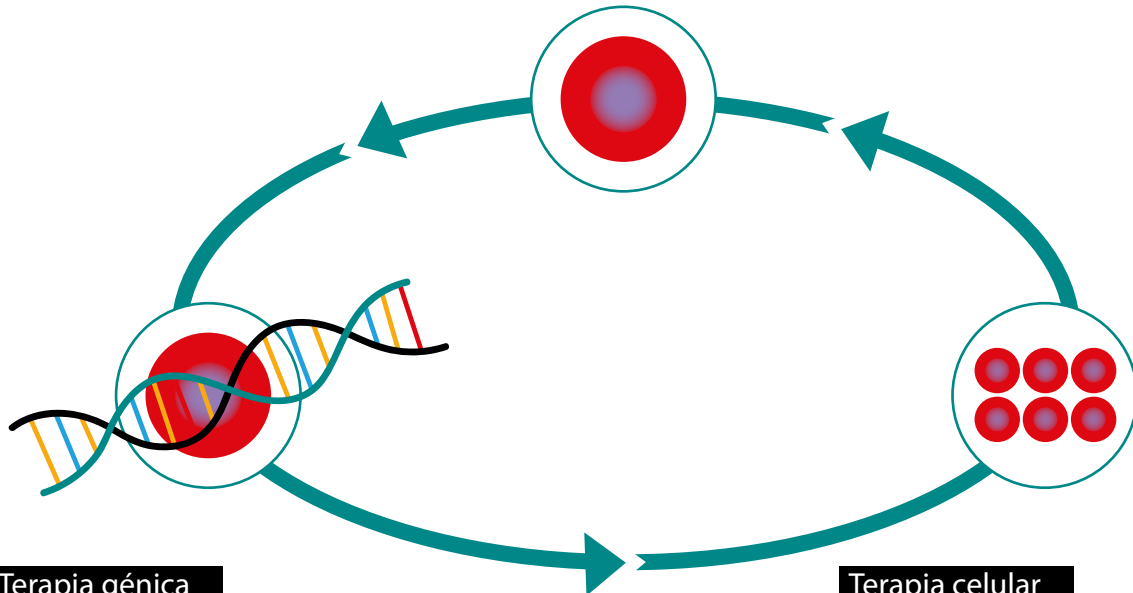
En España, los medicamentos de terapia avanzada, que han de cumplir con lo establecido con carácter general por el Real Decreto Legislativo 1/2015, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Garantías y Uso racional de los Medicamentos y Productos sanitarios, y por el Real Decreto 1345/2007, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, son definidos por el art. 47 de la citada Ley.

A tenor de este precepto,

1. Se considera **medicamento de terapia génica**, el producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir,

Medicina regenerativa

Es un área multidisciplinar que busca la mejora, la restauración o el mantenimiento de la función de las células en tejidos y órganos, mediante procedimientos y estrategias terapéuticas íntimamente relacionadas, ligadas a la terapia génica, la terapia celular y la ingeniería tisular.



Terapia génica

Se define como la transferencia de material genético con el fin de modificar la expresión de genes de un individuo o corregir la expresión de genes alterados.

Terapia celular

Es la sustitución de células enfermas o disfuncionales por células sanas en un paciente para el tratamiento de una enfermedad.

Fuente: *El libro blanco de la terapia celular en España*. Informe TerCel 15102018_VF.pdf Disponible en: https://drive.google.com/file/d/18GY4_fpAd53XVwVtu6H87sf1pAvS9dmn/view?usp=sharing

in vivo o ex vivo, un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico, tal como un fragmento de ácido nucleico, a células humanas/animales y su posterior expresión in vivo. La transferencia genética supone un sistema de expresión contenido en un sistema de distribución conocido como vector, que puede ser de origen viral o no viral. El vector puede incluirse asimismo en una célula humana o animal.

licos, farmacológicos e inmunológicos. Esta manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas ex vivo, tal como la inmunoterapia adoptiva, y la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados ex vivo o in vivo, tales como microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables”.

2. Se considera **medicamento de terapia celular somática**, la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas, procedentes del propio paciente, como alogénicas, procedentes de otro ser humano, o xenogénicas, procedentes de animales, cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, diagnóstico o preventivo por medios metabó-

Las células utilizadas en este tipo de terapias se cultivan o modifican sustancialmente fuera del cuerpo antes de administrarse en el paciente, donde constituyen un fármaco vivo que actúa de forma dinámica.

A diferencia de otro tipo de terapias convencionales, cuya administración es continua a medio o largo plazo (incluso de por vida), a menudo las terapias avanzadas cuentan con un sistema de administración de dosis única.

LA NUEVA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

HACIA UNA ESTRATEGIA COLABORATIVA PARA LOS PACIENTES

En todo caso, el campo de investigación y desarrollo de esta clase de medicamentos es ciertamente heterogéneo y, sin lugar a dudas, ofrece nuevas e importantes oportunidades para el tratamiento de muy diversas enfermedades (sobre todo hereditarias).

La expansión de estas terapias en el abordaje de un cada vez mayor número de patologías sitúa a nuestro Sistema Sanitario ante la necesidad de ordenar el acceso a las mismas, asumiendo lo que es una notoria transformación disruptiva e integral. Dicha transformación, para ser operativa, requiere bases normativas claras, a aplicar a partir de principios de equidad, seguridad, sostenibilidad y eficacia.

En este orden de cosas, hay ejemplos regulatorios de evidente interés. Así, los primeros pasos se dieron a principios de los años noventa en Estados Unidos, donde se procedió a la aplicación de la Ley federal¹ de productos biológicos a los productos de terapias génica y celular (a través de la Sección 351 de la Ley Reglamentaria 21 CFR 600/610).

Brasil fue el segundo, al aprobarse en 2004 la Ley 11.105 para la autorización del uso de células madre embrionarias en proyecto, la investigación clínica y terapia. Les han sucedido Colombia, Argentina o México.

También hay que destacar China, por ser el primer país en el que se aprobaron terapias génicas, y posteriormente Japón, que apostó por fomentar fuertes inversiones en su investigación.

Respecto de la UE, hay que mencionar la aprobación, en octubre de 2019 de una valiosa *Guía de Buenas Prácticas Clínicas*, específica para terapias avanzadas, que ha permitido dar un notable impulso a estos nuevos tratamientos. Dicha Guía ha sido refrendada por 23 de los 27 Estados Miembros².

Al mismo tiempo, se ha habilitado un repositorio europeo de carácter público que ofrece las regulaciones propias de dichos Estados en relación a los medi-

camentos que contienen organismos genéticamente modificados.

Actualmente se han autorizado en la UE terapias avanzadas con medicamentos CAR-T para el tratamiento de algunas neoplasias hematológicas y terapias génicas para talasemia dependiente de transfusiones.

De otro lado, y según apuntan el “Plan Europeo de Lucha contra el cáncer”, la nueva “Estrategia Farmacéutica para Europa” -presentada por la Comisión el 25 de noviembre de 2020- y la anunciada reforma de la legislación farmacéutica básica³, pronto se propondrán maneras de mejorar el acceso a los medicamentos personalizados e innovadores y se impulsarán, en particular, la aplicación de las llamadas “terapias avanzadas”, en gran medida a partir del uso de la informática de alto rendimiento y de las plataformas digitales.

La referida *Estrategia Farmacéutica Europea*, al tiempo que pretende “promover, mediante una serie de acciones legislativas y no legislativas, el acceso de los pacientes a medicamentos innovadores y asequibles en la UE”, califica como “hito” a los medicamentos de terapia avanzada, reconociendo el gran papel y la inestimable labor que para ello ha desarrollado la industria farmacéutica, que solo en 2019 invirtió en investigación más de 37.000 millones de euros⁴.

Como más adelante se detallará, las terapias avanzadas han supuesto un camino de éxito, aunque su coste/efectividad y su modelo de financiación siguen siendo objeto de debate.

Por lo que se refiere a les autorizaciones de medicamentos de terapias avanzadas, cabe resaltar el

1. Disponible en: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I>

2. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>

3. Unión Europea de la Salud: hacia una reforma de la legislación farmacéutica de la UE https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_21_4882. Comunicado de prensa 28 de septiembre de 2021 Bruselas

4. **El impacto de la industria farmacéutica en Europa: 37.500 millones de euros en I+D, 800.000 empleos directos y más de 275.000 millones de euros en producción - FarmalIndustria**

Bruselas señala las carencias farmacéuticas durante la pandemia y apuesta por producir más medicamentos en Europa (eldiario.es)

RÁNKING DE PAÍSES POR NÚMERO DE PUBLICACIONES EN TERAPIA CELULAR (2014-2018)

Arabia Saudí	211
Irlanda	218
Portugal	232
Dinamarca	246
Austria	251
Israel	328
Egipto	348
Rusia	370
Suecia	400
Polonia	409
Bélgica	422
Turquía	430
Singapur	434
Suiza	503
Países Bajos	673
Brasil	692
Taiwan	710
India	761
Australia	891
Canadá	954
España	1.039
Francia	1.107
Irán	1.110
Italia	1.739
Alemania	2.057
Corea del Sur	2.171
Japón	2.506
Reino Unido	3.140
China	9.003
Estados Unidos	10.726

Fuente: El Libro Blanco de la terapia celular en España. Informe TerCel 15102018_VF.pdf Disponible en: https://drive.google.com/file/d/18GY4_fpAd53XVwVtu-6H87sf1pAvS9dmn/view?usp=sharing

trabajo que tienen ante sí las agencias reguladoras, dado el incremento de ensayos en los últimos años⁵.

En esta imparable carrera figuran por delante China y Estados Unidos⁶.

Dado este esfuerzo, el número de ensayos debería verse acompañado de un proceso más activo en el régimen de concesión de autorizaciones⁷. En todo caso, el ritmo está mejorando, sobre todo si lo comparamos con el que se registró durante los primeros ocho años de vigencia del Reglamento (CE) 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007 (solo 5 autorizados).

Corresponde a la EMA la autorización centralizada de la fabricación en serie de estos medicamentos y solo por excepción ("cláusula de exención hospitalaria") se permite a las Agencias Nacionales -y, entre ellas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)-, autorizar puntualmente y para pacientes determinados una terapia de este tipo. Dicha "cláusula de exención hospitalaria" no faculta a ningún hospital para la fabricación en serie o industrial.

En nuestro país el liderazgo en este proceso de implantación de las terapias avanzadas lo ostentan las Comunidades de Cataluña, Andalucía, Madrid, Galicia o Navarra. También son notables las iniciativas a cargo de Valencia y Castilla y León.

5. España lidera la investigación en terapias avanzadas con casi 120 ensayos clínicos (pmfarma.es)

640 ensayos clínicos de terapias avanzadas en enfermedades raras (elglobal.es)

6. En una reciente búsqueda en la US National Library of Medicine (ClinicalTrials.gov, accessed on 30 December 2021) para los términos "cell therapy", "gene therapy" o "tissue engineering", nos daba como resultado para "cell therapy" 11.857 estudios registrados y 4340 de ellos completados, para "gene therapy" 944 estudios y 327 de ellos completados y para "tissue engineering" 61 estudios, de los que 22 estaban completados.

7. Hoy por hoy se reducen a 15 las terapias avanzadas autorizadas por la EMA, sobre todo medicamentos de terapia génica, aunque esta situación podría cambiar a partir de la aplicación del Programa europeo PRIME (Priority Medicines) puesto en marcha en 2016; no en vano, ya son 30 los medicamentos de este tipo (terapia avanzada) calificados como "prime" (de los cerca de 40 registrados desde su lanzamiento).

LA NUEVA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS HACIA UNA ESTRATEGIA COLABORATIVA PARA LOS PACIENTES



“Los avances en el campo de la investigación permiten augurar una expansión de las terapias avanzadas celulares para el abordaje de un mayor número de patologías, entre las cuales cabe mencionar los tumores sólidos, la diabetes, ciertas enfermedades neurológicas, cardiovasculares, oftalmológicas junto con algunas enfermedades raras”.

La esperanza de un desarrollo más potente de los Medicamentos CAR-T se depositó en su día en el “Plan de Abordaje de Terapias Avanzadas en el SNS: Medicamentos CAR”⁸, que fue aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en noviembre de 2018, como parte de la “Estrategia Española de Medicina Personalizada de Precisión”⁹,

8. Plan de Abordaje Terapias Avanzadas en el SNS: Medicamentos CAR https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf

9. El Gobierno pone la primera piedra de la Estrategia Española de Medicina Personalizada, 9 setiembre 2020. <https://elglobal.es/politica/el-gobierno-pone-la-primer-piedra-de-la-estrategia-espanola-de-medicina-personalizada/>

que, a su vez, fue impulsada desde la Ponencia aprobada por el Senado sobre Medicina Genómica.

Uno de sus efectos preliminares fue la autorización, en enero de 2019, del primer medicamento CAR-T en España en régimen de pago por resultados (para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y del linfoma B difuso de célula grande) y el segundo en el mes de julio (para el tratamiento del linfoma B difuso de célula grande y del linfoma primario mediatístico).

En la actualidad se han abierto nuevos proyectos -varios de ellos en régimen de partenariado- al albur de la habilitación de los fondos europeos NextGenEU, para la recuperación post-pandemia.

En todo caso, y como ya se ha apuntado, los avances en el campo de la investigación permiten augurar una expansión de las terapias avanzadas celulares para el abordaje de un mayor número de patologías, distintas del cáncer hematológico, entre las cuales cabe mencionar los tumores sólidos, la diabetes, ciertas enfermedades neurológicas, cardiovasculares, oftalmológicas junto con algunas enfermedades raras.

Esos logros serán posibles gracias a los ensayos y a la colaboración público-privada transparente, que permite unir esfuerzos y recursos, lo que es esencial para conseguir los mejores resultados en salud. Este tipo de alianzas aparece recomendado en el marco de la Agenda 2030¹⁰ y los Objetivos de Desarrollo Sostenible, en particular, a través del ODS 3 -Salud y Bienestar- y el ODS 17 -alianzas para lograr los objetivos-.

La colaboración y los ensayos vienen facilitados por el propio Reglamento (CE) N° 1394/2007, que propicia su homogeneización y el intercambio de información entre centros investigadores, algo que se ha visto reforzado a partir del fenómeno de la digitalización, aunque sería preciso reforzarlo.

En esta misma línea, también hay que señalar que los pacientes no deberían ser meros destinatarios de contenidos y datos, sino auténticos colaboradores y “proveedores activos” de los mismos. En ello incide de modo inequívoco la *Estrategia Europea de Datos* (2020) e insiste el propio Parlamento Europeo, al abogar por la necesidad de consolidar un *mercado único de datos* (“data lake”), en el que participen al mismo nivel los sectores público y privado.

Y apoyando esta perspectiva, de igual modo se ha pronunciado el Comité Económico y Social Europeo, en su dictamen sobre la mejora del “nivel de inclusividad, seguridad y fiabilidad de la digitalización” (DOUE de 16/9/2021) así como la Comisión Europea, a través de su “Informe de Prospectiva Estratégica 2021: mejorar la capacidad y la libertad de acción de la UE a largo plazo”, hecho público en los primeros días del mes de septiembre 2021.

También dentro de estos planteamientos colaborativos, convendría tener presentes, de una parte, las nuevas herramientas de financiación puestas en marcha desde las instituciones europeas, como Horizonte Europa, el *Fondo Europeo de Defensa* o la *Iniciativa europea de atención sanitaria innovadora*, esta última ya basada en la asociación de inversión público-privada; y, de otra, el previsible papel protagonista y reforzado de la EMA, en el marco del paquete “Unión Europea por la Salud” (EU4Health).

En este contexto habría que situar, además, el ya anunciado *PERTE para la Salud de Vanguardia*, orientado en gran medida a posicionar a España como país líder en terapias avanzadas y fármacos innovadores, previendo para ello una inversión pública de 13,4 millones de euros y más de 70 de carácter privado¹¹.

Dentro de este sugestivo panorama en pro de la colaboración, la Unión Europea ha aprobado un acto legislativo (en materia de evaluación de tecnologías sanitarias) dirigido a definir un marco de apoyo y un procedimiento claros para formalizar la cooperación en los procesos de evaluación clínica y de este modo acelerar tanto el acceso de los pacientes a la innovación sanitaria (nuevos medicamentos) como la fijación de los mecanismos de valoración que sobre ella han de ofrecer los sistemas sanitarios.

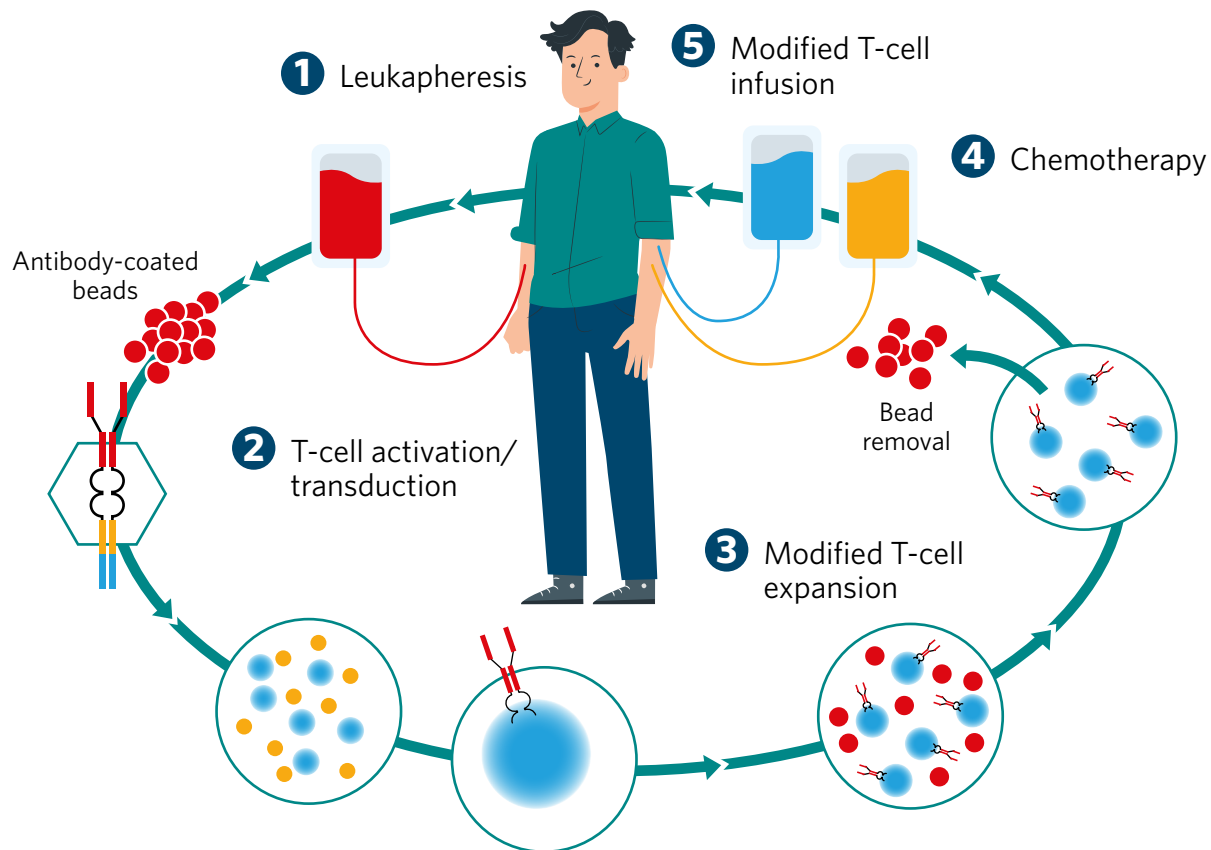
Estamos, pues, ante un escenario internacional, comunitario y nacional muy dinámico, en el que confluye una multiplicidad de factores, que es preciso analizar y valorar.

A partir de ahí, se puede concluir que es indispensable mejorar y promover nuevas líneas de acción que permitan potenciar la investigación y el desarrollo colaborativo, así como el acceso equitativo de los pacientes a estos tratamientos innovadores en condiciones de seguridad y de sostenibilidad.

A ello se encaminan las propuestas de este Informe.

10. Estrategia de Desarrollo Sostenible 2030 [Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030 - Agenda 2030 \(mdsocialesa2030.gob.es\)](https://www.mdsocialesa2030.gob.es)

11. PERTE para la salud de vanguardia. https://www.lamondcloa.gob.es/presidente/actividades/Documents/2021/151121-resumen_ejecutivo_perte_para-la-salud-de-vanguardia.pdf



Fuente: CRR Focus

2 PANORAMA INTERNACIONAL Y COMUNITARIO

La situación de estas terapias en el mundo es muy desigual y la normativa aplicable diversa y en gran medida incipiente.

A pesar de ello, la expansión de las terapias avanzadas va a dar lugar a cambios profundos en el abordaje de una gama creciente de patologías.

Esto llevará consigo una transformación también profunda en la estructura, organización, gestión y financiación de los sistemas sanitarios. De seguro la misma registrará diferentes ritmos en función de las posibilidades económicas.

Pero a menos que se refuercen los mecanismos de colaboración entre países y entre el sector público y privado, todos estos significativos cambios podrían provocar graves desigualdades.

Sea como fuere, es un hecho incontestable que los más de 1.100 ensayos (fase I y II) ¹² ya en marcha en 2019 en el mundo -informe publicado por la *Alliance for Regenerative Medicines* (ARM) [Alliance for Regenerative Medicine \(alliancerm.org\)](http://Alliance for Regenerative Medicine (alliancerm.org))-, apuntan a que esta-

12. **Más de la mitad de los ensayos en terapias avanzadas son oncológicos** - El Global

“Algunos países latinoamericanos también han dado significativos pasos a partir, una vez más, de regulaciones claras e intercambio de información. Es el caso, por ejemplo, de Argentina, Brasil o Colombia”.

mos encaminados hacia un nuevo paradigma sanitario, aunque la transición hacia el mismo sea desigual.

En efecto, en este momento más de 500 ensayos corresponden a China, en tanto que Europa solo aporta el 23,6% del total.

Por su parte, la Agencia norteamericana FDA, la canadiense Health Canadá y la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Médicos (PMDA) están esforzándose en impulsar las terapias avanzadas para lo que, desde hace años, cuentan con un foro estable de diálogo, que les permite intercambiar entre ellas, de modo permanente y actualizado, los avances en la materia.

Algunos países latinoamericanos también han dado significativos pasos a partir, una vez más, de regulaciones claras e intercambio de información. Es el caso, por ejemplo, de Argentina, Brasil o Colombia, país en el que se dan los primeros pasos regulatorios en 1988.

Para tratar de dar mejores respuestas a los tratamientos con terapias avanzadas, la EMA ha activado algunas herramientas y directrices científicas y recuerda la importancia de que los desarrolladores de medicamentos de terapia avanzada conozcan la legislación y las directrices sobre farmacovigilancia y que apliquen con rigor las buenas prácticas de fabricación (GMP), las buenas prácticas clínicas (GCP) y las buenas prácticas de laboratorio (BPL). Entre esas herramientas se encuentran algunos incentivos y sus servicios de asesoramiento.

Toda esta información se encuentra públicamente disponible en su sitio web, de manera que dichos desarrolladores pueden consultar con facilidad a la

Agencia (EMA) a la hora de determinar si el medicamento sobre el que están trabajando es o no un medicamento de terapia avanzada; algo que es especialmente importante porque el uso de estas terapias conlleva riesgos clínicos para quienes las reciben, problemas éticos para los donantes, pacientes y autoridades sanitarias, además, riesgo reputacional para los gobiernos que otorgan licencia a productos o terapias que no demuestran suficientes beneficios, eficacia y seguridad, y a los centros que las aplican.

También la Comisión Europea cuenta con sus propios programas de investigación. Algunas iniciativas se desarrollan en las oficinas de innovación de las autoridades nacionales de los distintos Estados miembros, así como en el contexto del Programa PRIME de la propia Agencia, anteriormente mencionado.

Uno de sus efectos preliminares ha sido la autorización, en enero de 2019, del primer medicamento CAR-T en España en régimen de pago por resultados y el segundo en el mes de julio (tisagenlecleucel, Kymriah® de Novartis Europharm Limited y axicabtagene ciloleucel, Yescarta® de Kite Pharma EU B.V. -grupo Gilead- para el tratamiento de la Leucemia linfoblástica aguda -LLA- de células B refractaria, Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en el caso de Kymriah® y linfoma B difuso de célula grande y el linfoma primario mediastínico en el caso de Yescarta®).

En el caso de las CAR-T, es notable la acción de algunos institutos universitarios, en particular el University College of London, que fue el primero en Europa en ensayar productos de este tipo, seguido del Bambino Gesù, de Roma y los institutos Heidelberg, en Alemania, y Karolinska, de Suecia. Al otro lado del Atlántico es realmente notable el papel del norteamericano Baylor College de Houston.

3 INICIATIVAS Y EXPERIENCIAS EN DETERMINADAS PATOLOGÍAS



Como ya señalara el Centro de Estudios de Políticas Públicas y Gobierno de la Universidad de Alcalá en su Informe (2020) “La era de las terapias avanzadas. Medicamentos CAR-T: un cambio profundo para los sistemas sanitarios”, la terapéutica de las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés, Chimeric Antigen Receptor) es “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”.

El mismo Informe anticipa que los positivos resultados de las terapias avanzadas frente a la leucemia y linfomas son solo el principio de un nuevo paradigma sanitario, ya que hay abiertos y en marcha nuevos objetivos en lo concerniente a tumores sólidos y a una amplia gama de patologías no oncológicas (cardiopatías, neurodegenerativas, VIH, diabetes, DMAE, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, ictus...).

El tratamiento con terapias avanzadas de nuevas patologías constituye todo un reto para investigadores y pacientes, habiéndose alcanzado ya no pocos casos de éxito.

Sirvan a modo de ejemplo los que a continuación se relacionan:

- Regeneración de las células sanguíneas mediante el trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia celular de la isquemia de miembros inferiores.
- Terapia regeneradora de la córnea, para casos de quemaduras en los ojos.
- Terapia celular de fístulas perianales y recto-vaginales¹³.
- Terapia celular para regeneración ósea y cartílago.
- Terapia celular para la regeneración de la piel y la cicatrización de heridas y úlceras crónicas etc.

Junto a tales ejemplos, es especialmente importante, por estar detrás de 18 millones de muertes al año a nivel mundial, el tratamiento con terapias avanzadas de las enfermedades cardiovasculares, que están dando muestras de una alta eficacia. La medicina regenerativa (biogénesis de nuevas partes de tejido para el restablecimiento tisular) es así una estrategia terapéutica confiable para la reparación de insuficiencias cardíacas. Su objetivo va más allá de reducir los síntomas, al perseguir restablecer plenamente la función de los tejidos dañados.

Los ensayos clínicos realizados han permitido testar la viabilidad y la seguridad de la terapia con células provenientes de la médula en la recuperación de parámetros funcionales en pacientes con infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica crónica o trasplante, lo que es un claro y gran avance científico-médico, habida cuenta la escasez

habitual de donantes y las dificultades de todo tipo que entrañan los procesos administrativos dirigidos a la donación.

También ha sido comprobada la eficacia de estas terapias en el tratamiento de la degeneración macular aguda (DMAE), destacando, por todos, el trasplante de células madre para la restauración de la vista. Esta patología afecta en la actualidad a más de 10 millones de pacientes (sobre todo la DMAE relacionada con la edad), 2 millones de ellos con pérdida severa de visión.

La terapia génica en el tratamiento de la DMAE (y de la retinosis pigmentaria) está alcanzando importantes resultados después de ensayar con las terapias de sustitución de células dañadas con células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea y del epitelio pigmentario del iris y de la retina. Estas células son previamente modificadas genéticamente fuera del organismo.

Ya existe un alto grado de confianza, seguridad y consenso en el tratamiento de estas patologías con terapia génica ex vivo basada en transposones. En esta línea están trabajando con intensidad algunos laboratorios y se han practicado diversos ensayos en los que también ha participado nuestro país, ensayos que no cesan, como demuestra la labor realizada por los investigadores y clínicos de instituciones como el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa o el Hospital Virgen Macarena de Sevilla. De hecho, los estudios de la inyección de células madre embrionarias en el ojo se remontan al año 2012, cuando *The Lancet* publicó los primeros resultados de 18 pacientes con la enfermedad de Stargardt¹⁴ y con la DMAE seca.

Lo mismo sucede en el caso de la diabetes, enfermedad sobre la que España ha puesto singular interés por afectar a más de 5 millones de personas. En concreto, la investigación en su tratamiento (sobre todo de la diabetes mellitus tipo 1 que afecta a 90.000 personas) ha sido el objetivo del acuerdo de colaboración

13. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Darvadstrocel (Alofisel®) en el tratamiento de fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn IPT, 50/2019. V1 Fecha de publicación: 25 de octubre de 2019. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-darvadstrocel-Alofisel.pdf?x23109>

14. Schwartz S, Regillo C, Lam B, Elliott D, Rosenfeld P, Gregori N, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *The Lancet*. 2014 Oct 15

suscrito entre el Centro de Biología Animal y Terapia Génica (CBATEG) de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)¹⁵ – en febrero de 2020- y la compañía tecnológica Kriya Therapeutics¹⁶, que ha permitido desarrollar ya ensayos sobre dos terapias basadas en vectores virales que introducen en el cuerpo genes relacionados con el control de la glucemia. Sus tasas de éxito se han mostrado elevadas. A este prometedor avance se une la prevención de potenciales isquemias de miembros inferiores, que en no pocas ocasiones, conducen a la amputación y a las que ya se venía tratando con el uso de diferentes tipos de células madre.

Ese tipo de terapias también se está estudiando en fibrosis quística y deficiencia de la proteína B-tensioactiva.¹⁷

Y no cabe dejar de mencionar al virus de la Covid-19, que se ha asociado en un buen número de pacientes con procesos inflamatorios de los pulmones (distrés respiratorio de alta gravedad). En tales procesos se ha observado una “desregulación de la respuesta inmune” por lo que los riesgos de fallo multiorgánico han movido a los investigadores a plantear la posibilidad de analizar la aplicación de este tipo de terapias a dichos pacientes.

Para consolidar los resultados en un cada vez más amplio abanico de patologías es esencial el apoyo e impulso ofrecidos a esta actividad por Redes Institucionales, como la Red Ter-Cel (Red de Terapia Celular) -proyecto colaborativo creado en 2003 y en el que participan 32 grupos de toda España con 382 investigadores, con el fin de promover la investigación en terapia celular y trasladar los avances científicos en este campo a los pacientes del Sistema Nacional de Salud-, o más recientemente Advance.cat, iniciativa a la que más adelante nos referiremos.

De hecho, hasta la crisis económica de 2008, España lideraba la investigación europea en el campo de

las terapias avanzadas, y de manera particular, en terapia celular. Pese a la caída experimentada desde entonces, los ensayos clínicos y preclínicos siguen siendo numerosos.

Constituyen buena muestra del liderazgo investigador y clínico de nuestro país, los proyectos e iniciativas que, a modo de ejemplo, a continuación, se mencionan:

- **RET-A:** Proyecto puesto en marcha en septiembre de 2019 con el fin último de contribuir y aportar ideas y pautas para el desarrollo de los nuevos procedimientos de autorización de medicamentos CAR-T. Fue impulsado por la Fundación Weber, con el apoyo del laboratorio farmacéutico Gilead. El proyecto, de carácter generalista, contó con la participación de 5 grupos multidisciplinares de expertos en la materia (gestores sanitarios, clínicos, sociedades científicas, asociaciones de pacientes, expertos en evaluación económica de tecnologías sanitarias, etc.). Entre las cuestiones abordadas se encontraba el proceso asistencial, los modelos de evaluación, el futuro de estas terapias, la investigación, la formación de los profesionales o la monitorización de los resultados clínicos.
- **SC4HD:** Uno de los más recientes. Los primeros anuncios en torno a este proyecto han sido el realizado a finales del mes de abril (2021). Se trata de la creación de un nuevo Consorcio internacional denominado “Stem Cells for Huntington’s Disease” (SC4HD, por sus siglas en inglés), pilotado desde Cataluña y dirigido a impulsar medicamentos de terapia avanzada mediante el trasplante de células madre, para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Este consorcio trabajará para desarrollar criterios y guías estandarizadas que engloben todo el abanico de consideraciones terapéuticas y permitan implementar de forma rápida y segura estas terapias a los pacientes con este tipo de trastorno neurodegenerativo. El consorcio SC4HD reúne a expertos en biología de células madre, trasplante de células, producción de células de grado clínico, neurocirugía, y evaluación clínica para una aplicación clínica segura de las terapias con células madre.

15. <http://biotech-spain.com/es/directory/universita-t+aut%C3%B2noma+d+barcelona+%28uab%29/>

16. <https://kriyatherapeutics.com/> <https://kriyatherapeutics.com/kriya-therapeutics-announces-80-million-series-a-financing/>

17. <https://cordis.europa.eu/article/id/422488-modified-mrna-and-gene-editing-show-promise-to-treat-lung-diseases/es>

ADVANCE(CAT) gathers the efforts and expertise of 18 catalan institutions, both public and private, to speed up the conversion of advanced therapies from the idea to the product.

MISSION & VISION

Our mission: to consolidate and coordinate the scientific and technological resources to support all projects of cell therapy, gene therapy and tissue engineering and to accelerate the translation to the clinic and/or industrial exploitation.

Our vision: to become a well-known accelerator for research centers, hospitals and biotech companies for advanced therapies.

2016	18	63	6	5	2.8M€
Year Established	Number of Partners	Number of Scientists Involved	Ongoing R&D Projects	Ongoing Clinical Trials	Total Budget of the Project

MEMBERS

The consortium brings together the principal actors of Catalonia in the field of advanced therapies. ADVANCE(CAT) is not exclusive to its members but is open to collaborations with other entities of Catalonia and abroad, if you would like to know to benefit the potential of ADVANCE(CAT) please don't hesitate to contact us.

PROJECTS

Clinical and industrial applications of cell therapy

ADVANCE(CAT) intends to promote the use of somatic stem cells towards clinical application and industrial exploitation. Further, ADVANCE(CAT) works on the potential of pluripotent stem cells, both iPSCs and ESCs, for specific diseases.

Clinical applications of tissue engineering

ADVANCE(CAT) intends to develop new artificial tissue production systems by combining both natural and artificial scaffolds with cells. ADVANCE(CAT) will develop 3D printing techniques of scaffolds in GMP environments.

Industrial Production

Learn about our latest achievements and our latest achievements in the field of advanced therapies. We are currently working on the development of new products and services that will revolutionize the way we produce and deliver advanced therapies.

NEWS & EVENTS

Fuente: <https://barcelonamaculafound.org/es/proyecto-de-investigacion/advancecat/>

“Hasta la crisis económica de 2008, España lideraba la investigación europea en el campo de las terapias avanzadas, y de manera particular, en terapia celular. Pese a la caída experimentada desde entonces, los ensayos clínicos y preclínicos siguen siendo numerosos”.

- GANTT:** Este proyecto se inscribe en el marco del *Programa Euskadi Next*, programa de inversiones del Gobierno Vasco, coordinado con las tres diputaciones forales y los ayuntamientos de las tres capitales vascas. También enmarca las iniciativas públicas y público-privadas diseñadas “para afrontar los retos de la transición energético-ecológica, la transición digital y la cohesión social”. Todas ellas son susceptibles de financiación con cargo a los fondos NextGenEU. El proyecto Gipuzkoa Advanced New Therapies Territory (GANTT) “busca posicionar a Gipuzkoa como referente en terapias avanzadas con orientación industrial, partiendo de empresas tractoras, como Viralgen y VIVEbiotech”. GANTT está liderado por la Diputación Foral de Gipuzkoa y la empresa Viralgen y su fin es “generar un ecosistema competitivo en el ámbito europeo de la terapia génica”.
- ARDAT:** En septiembre de 2021 ha sido puesto en marcha el proyecto *Accelerating Research and Innovation for Advanced Therapies* (ARDAT), a través de la constitución de un nuevo consorcio europeo de cinco años apoyado por la *Iniciativa de Medicamentos Innovadores* (IMI). Reúne a 34 organizaciones -académicas, sin ánimo de lucro y privadas- lideradas por el laboratorio Pfizer y la Universidad de Sheffield. En dicho Consorcio participan expertos de Europa y Estados Unidos y su objetivo es “ayudar a estandarizar y acelerar el desarrollo de Medicamentos de Terapia Avanzada (ATMP) y contribuir a que estos tratamientos transformadores lleguen antes a los pacientes”, así como a “llenar las lagunas de conocimiento sobre cómo estas terapias

podrían funcionar”. Junto a ello procurará estándares apropiados para los investigadores, desarrolladores y reguladores. Contempla de manera específica el tratamiento de enfermedades raras. ARDAT es Coordinado por el director de Investigación e Innovación del Instituto de Neurociencia Traslacional de la Universidad de Sheffield (SITraN). La compañía española Viscofan (Bayer), participante en este reto aportará “su conocimiento y capacidad en terapias celulares en el ámbito de la ingeniería de tejidos”.

- **ADVANCE.CAT:** Cataluña lidera con este gran proyecto una de las experiencias paneuropeas más completas en este ámbito. Se trata de un proyecto imbricado en su Programa de Comunidades RIS3CAT¹⁸, de la que forma parte la Comunidad Nexthealth, creada en 2016 para “aportar óptimas soluciones y respuestas multidisciplinares a los próximos retos de salud”. Se trata de un proyecto de transformación empresarial y crecimiento económico, elaborado al albur de la Estrategia catalana para la especialización inteligente de 2014. La comunidad NEXTHEALTH es coordinada por Biocat (entidad que promueve el sector de las ciencias de la vida y de la salud en Cataluña), cuenta con cofinanciación europea a través de los fondos FEDER y está formada por 22 empresas de diversos sectores y 35 agentes de los campos de la investigación, el desarrollo y la innovación. Incluye 4 proyectos, al frente de los cuales se sitúa la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), el Hospital Sant Joan de Déu, Eurecat (Centro Tecnológico de Cataluña), el Instituto Guttmann y el Instituto Universitario de Ciencia y Tecnología. Entre tales proyectos se incluye ADVANCE.CAT. Ha nacido con la voluntad de “crear una aceleradora para el desarrollo de terapias avanzadas en Cataluña a partir de la organización de una red catalana de centros involucrados en este tipo de terapias”.

Este proyecto plantea como objetivo principal desarrollar medicamentos de uso humano, desde fases preclínicas hasta su aplicación

clínica, basados en genes, (terapia génica), células (terapia celular) y tejidos (ingeniería tisular), es decir, desarrollo de terapias avanzadas.

El proyecto se presentó en el marco de la BIO-Europe Spring 2017, tras la publicación de un estudio internacional en torno al tratamiento de la enfermedad de Huntington. Este estudio fue apoyado por el laboratorio español Ferrer.

- **RESTORE:** Proyecto europeo sobre el que, junto al ISCIII, han mostrado su interés numerosas instituciones españolas, entre las que se encuentran el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), los hospitales La Paz, en Madrid y Valle de Hebrón, en Barcelona, algunos centros de investigación como el GENYO de Granada o el CIMA de Navarra. Esta iniciativa “busca diseñar el marco próximo de la investigación y desarrollo de terapias avanzadas, generando un ambicioso marco de actuación para que las terapias celulares y génicas dispongan de una ruta clínica para enfermedades crónicas que sea realidad en el año 2030”. El núcleo del proyecto está formado por 10 entidades de Alemania, Reino Unido, Italia, Israel, Portugal, Francia y Suiza. Se prevé una inversión global de la UE de en torno a 1.000 millones. Entre las áreas clave del proyecto figuran la edición genética, la ingeniería de tejidos, la investigación con células madre, las herramientas de inteligencia artificial y el desarrollo de biomarcadores. RESTORE se traducirá en proyectos específicos de investigación financiados a partir del inicio del Programa Marco “Horizonte Europa” en 2021, lo que sin duda vendrá a solventar algunos de los hándicaps hasta ahora encontrados en lo que se refiere a financiación de la innovación, cual es la falta de carácter finalista de estos programas europeos de ayudas.
- **RICORS-TERAV:** Se trata de una red de investigación cooperativa orientada a resultados en salud, en la que participan 49 grupos de investigación, 32 grupos básicos divididos en terapia Génica, inmunoterapia celular adoptiva y terapia CAR-T, terapia celular

18. **RIS3CAT. Cataluña 2020** (gencat.cat)

somática y regenerativa, tecnología y desarrollos terapéuticos, así como 17 grupos de investigación clínica. El objetivo es desarrollar en los próximos años medicamentos de terapia avanzadas y tecnológica dentro de la red, y protegerlos mediante patentes; también llevar a cabo algunos ensayos clínicos.

Desde una óptica diferente, pero no por ello menos relevante, debe destacarse la aparición en este escenario investigador del llamado sector académico, que ha querido dar en nuestro país un paso al frente otorgando un protagonismo singular a las Facultades de Medicina de algunas Universidades.

Y es que la necesidad de fomentar el aprendizaje de las terapias avanzadas entre los alumnos de estas Facultades es ya palmaria, como también lo es la de proveer de capacitación específica a los profesionales sanitarios con el fin de facilitar la traslación de los resultados de los ensayos hacia la práctica clínica y de este modo poder y saber atender a los pacientes sujetos a tratamientos innovadores.

En efecto, se conocen ya importantes iniciativas tendientes a impulsar el interés en la investigación sobre la materia a la par que la colaboración de los clínicos y la industria farmacéutica con el entorno universitario.

Entre ellas se sitúa la creación de algunas cátedras universitarias, apoyadas por el sector empresarial, como es, por ejemplo, la Cátedra Extraordinaria de Terapias Avanzadas Novartis-USAL de la Universidad de Salamanca, la más reciente, presentada en marzo de 2021; y de sendas Cátedras de la Universidad de Málaga, la de Terapia Biológica y Terapéutica Avanzada en Dermatología, de una parte, que cuenta con el mecenazgo de media docena de laboratorios, y la de Terapias Avanzadas en Patología Cardiovascular, de otra, en esta ocasión patrocinada por nueve compañías farmacéuticas.

Estas Cátedras tienen por objeto avanzar en la investigación de este tipo de novedosos medicamentos, formar (formación continua o de posgrado) en la excelencia, celebrar reuniones y seminarios sobre temas específicos que requieran un abordaje multidisciplinar e informar en torno a resultados sobre las terapias biológicas y terapias avanzadas en diversos

campos de la Medicina, contribuyendo así a que la sociedad sea cada vez más consciente de los avances habidos en esta área de conocimiento.

Estas interesantes iniciativas resultan del todo pertinentes a la luz de lo establecido en la *Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación 2012-2027*¹⁹, cuyo primer desarrollo -el Plan de Choque para la Ciencia y la Innovación²⁰, aprobado en julio 2020- contempla 1.000 millones de inversión directa en sus dos primeros años de aplicación.

La Estrategia sitúa en el centro de su primera fase la inversión y apoyo a la "I+D+i en el ámbito sanitario... mediante programas específicos acciones estratégicas.....y grandes proyectos tractores" así como la "potenciación de la colaboración público-privada que permita favorecer la transferencia de conocimiento y desarrollar vínculos bidireccionales entre ciencia y empresas". Define como "primer sector estratégico" el de la Salud, apostando de manera expresa por las "nuevas terapias".

Realizado el presente recorrido, el reto está "sobre la mesa". Corresponde ahora aprovechar todo el potencial que están aportando los centros de investigación, institutos y universidades para que sus avances lleguen con celeridad a la sociedad en forma de tratamientos accesibles y seguros.

Para ello, un mayor desarrollo industrial de las terapias, mejores canales de distribución y mayor colaboración interinstitucional en términos de investigación biomédica traslacional, resultarán imprescindibles. Solo así será posible asegurar la disponibilidad de estos valiosos tratamientos en el entorno del Sistema Nacional de Salud (SNS).

19. [Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación 2021-2027](#)

20. [09072020_PChoqueCiencia.pdf \(lamoncloa.gob.es\)](#)

4 LAS TERAPIAS AVANZADAS Y LAS POLÍTICAS SANITARIAS EN ESPAÑA



1. CONSIDERACIONES GENERALES

Conocido el escenario global en el que se sitúan hoy por hoy las terapias avanzadas, es preciso efectuar una nueva parada para analizar la situación de las mismas a nivel nacional y en su dimensión autonómica.

En cuanto al primero de estos aspectos, es fundamental partir del llamado “Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR₂₁”, que fue aprobado el 14 de noviembre de 2018 en el pleno del Consejo Interterritorial del SNS

21. [Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf \(sanidad.gob.es\)](#)

(CINSNS) sobre la base del respeto a 3 principios básicos: la equidad, la seguridad y la eficiencia.

Centrado en leucemia/linfoma, su objetivo fue desde un inicio “organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de los medicamentos CAR, y en la actualidad de los CAR-T en el SNS, así como impulsar la investigación pública y la fabricación propia y pública de estos medicamentos en el ámbito académico del SNS, en unas condiciones que garanticen los estándares de calidad, seguridad y eficacia”.

Este Plan tiene como soporte un Acuerdo del Consejo Interterritorial del SNS, pero carece de una cobertura normativa específica. Tampoco sus desarrollos

se han producido por disposiciones reglamentarias, sino mediante protocolos y guías.

Tales protocolos versan sobre aspectos puntuales, tales como:

- el abordaje de los efectos adversos,
- las derivaciones,
- la selección de pacientes candidatos,
- el entramado de Comités y grupos de expertos...

Esto significa que, en nuestro país se echa en falta aún un marco regulatorio completo y específico, a diferencia de lo que sucede, por ejemplo, en Francia (Orden Gubernativa, de marzo de 2019).

Para la aplicación del Plan es fundamental el empuje del *Comité Español de Terapias Avanzadas*, un equipo multidisciplinar, formado por expertos de diferentes especialidades cuyo objetivo es debatir e informar acerca de estos medicamentos y contribuir con ello a facilitar la tramitación de los procedimientos que les afectan.

Uno de tales procedimientos, quizás el más esperado en su momento, vio la luz, por Acuerdo del pleno del Consejo Interterritorial de 14 de octubre de 2019, esto es, un año después de la aprobación del Plan. Se refiere al establecimiento de las condiciones de planificación, coordinación, contratación, adquisición y suministro de medicamentos CAR-T por parte de estructuras y servicios públicos, integrados en el Sistema Nacional de Salud.

El Acuerdo se limita a reproducir la normativa general contenida en los Reales Decretos reguladores de los distintos aspectos del medicamento y la específica sobre la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial contenida en el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio.

Es el órgano competente en materia de prestación farmacéutica de la Comunidad Autónoma de origen de la solicitud (cumplimentada por el titular de la autorización de uso) el que ha de presentar la propuesta de precio en la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS.

Para ello se ha diseñado una ficha, cuya cumplimentación es preceptiva y que contiene todos los aspectos que deben ser valorados como costes directos “tipo” en la producción del medicamento (fabricación no industrial), pero que pueden ser o no todos los aspectos aplicables (en cuyo caso deberá indicarse la no aplicabilidad), o bien requerir que se añadan otros no considerados por razón de las particularidades del propio medicamento.

De otra parte, el citado Acuerdo articula el procedimiento de derivaciones de pacientes entre centros y Comunidades Autónomas, imputando al Fondo de Cohesión los costes de compensación entre las mismas (art. 2 del RD 1207/2006) al tiempo que asignando la responsabilidad del pago de las terapias a la entidad fabricante, a la institución hospitalaria origen del paciente o, en su caso, a la que cuente con la autorización de uso donde el mismo haya sido tratado; en el bien entendido que, si la administración del medicamento se produce de forma previa a la fijación del precio, el pago habrá que realizarse “con carácter retroactivo”.

Es precisamente la responsabilidad de este pago lo que pone sistemáticamente en jaque al procedimiento, reavivando el debate de la sostenibilidad del Sistema, debate que no debería estar alejado de las necesidades clínicas de los pacientes.

El último Informe de Seguimiento del Plan ha sido publicado por la DG de Cartera Común de Servicios del Sistema de Salud y Farmacia con fecha 1 de junio de 2021²². Este Informe recoge datos muy similares a los del anterior, de 1 de diciembre de 2020.

Sendos Informes, elaborados a partir de datos aportados por las Comunidades Autónomas, evalúan los resultados hasta ahora alcanzados en función del referido Plan de abordaje.

Son 15 los centros autorizados para la aplicación de estas terapias en 6 Comunidades Autónomas*, el último de los cuales en las Islas Canarias (que ya contaba con autorización excepcional como CSUR), aunque, en realidad, técnicamente hablando, son Centros CAR.

22. [20210718_Infor_MS_Seg_Plan_Terapias_Avanzadas_SNS.pdf \(sanidad.gob.es\)](#)

* El Ministerio de Sanidad, con posterioridad a la redacción de este informe a actualizado el listado de centros designados para la aplicación de este tipo de terapias. Véase anexo I.

En el primer año de vigencia del Plan fueron tramitadas solicitudes desde las 17 Comunidades Autónomas (en especial, Cataluña, Andalucía y Madrid, seguidas de Valencia y las dos Castillas).

Según los últimos datos del Informe de seguimiento, el Ministerio de Sanidad ha confirmado la tramitación de 497 solicitudes desde la puesta en marcha del Plan y hasta finales de marzo de 2021, de las que 106 respondieron a una urgencia vital. Concretamente hubo 104 linfomas y 42 leucemias tramitadas como urgencia vital.

Según los mencionados Informes, la aceptación de las solicitudes viene siendo la regla general. Las reclamaciones de revisión o re-evaluación de los casos por parte del Comité de expertos fueron un 12% del total.

En cuanto a tiempos de respuesta, los datos sólo son conocidos desde el momento de la entrada de la solicitud de tratamiento en el Ministerio, sin que obre información sobre los que de hecho median entre su salida del hospital (cumplimentación por el facultativo) y dicho momento. En los casos de urgencia vital, y en concreto, para supuestos de linfoma, el 68% de las solicitudes fueron atendidas en menos de 24 horas, y en el 80% de los casos no considerados de tal urgencia vital, en menos de 72 horas.

Pero el impacto de la pandemia también se ha dejado notar en la aplicación de estas terapias, de manera que las previsiones de atender durante el año 2020 a una media de 45 solicitudes de pacientes al mes, se vieron “truncadas” hasta situar dicha media tan solo en tan solo 19. Entre las causas que han podido influir en ello se sitúan la masiva ocupación de las Unidades de Cuidados Intensivos, la parálisis administrativa y las restricciones a la movilidad, situaciones que, aunque han incidido muy negativamente, no lo han hecho sobre los casos atendidos con éxito, especialmente en términos de eficacia y seguridad.

Desde la perspectiva autonómica, citaremos algunos datos reveladores de su actividad en este ámbito.

2. PERSPECTIVA AUTONÓMICA

ANDALUCÍA

Andalucía es quizá una de las regiones europeas más activas en investigación clínica en terapias avanzadas, liderada por un sistema sanitario público. Cuenta con un centro incorporado a la “Red de centros designados para el uso de medicamentos CAR-T en el SNS”: el Hospital Virgen del Rocío en Sevilla*.

La Junta de Andalucía ha desarrollado la *Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas*, liderada por la Consejería de Salud, con la colaboración de las Consejerías de Economía y Conocimiento y de Empleo, Empresa y Comercio, a la que actualmente se denomina “Red Andaluza de diseño y traslación de Terapias Avanzadas”.

La Iniciativa (IATA), como verdadera estrategia de Gobierno, fue puesta en marcha en 2008 y presentada en sesión plenaria del Parlamento de Andalucía el 11/03/2009. Se vio acompañada por la activación en 2010 de la Estrategia y el primer Plan de acción en Terapias Avanzadas de la región, cuya aplicación se extendería hasta 2015.

Iniciativa y Estrategia fueron posteriormente refrendadas por Acuerdo del Consejo de Gobierno de la Junta de 12 de julio de 2016, que instó a la preparación de un nuevo Plan (el segundo) para trasladar a la práctica clínica los logros de la investigación, aplicándolos como tratamientos para un número creciente de patologías, y para desarrollar nuevos ensayos clínicos atendiendo a las terapias génicas e inmunoterapias celulares vinculadas a enfermedades oncológicas, pero con la vista puesta de manera especial en el tratamiento de enfermedades raras.

La Red Cuenta con una Unidad de Coordinación (UC-IATA), como agente del Sistema Andaluz del Conocimiento, sin personalidad jurídica, gestionada a través de la *Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud (FPS)*. A esta Unidad se la responsabiliza de la búsqueda de alianzas entre el mundo académico, las instituciones investigadoras, los centros sanitarios, las asociaciones de pacientes, las pequeñas y medianas empresas biotecnológicas y la industria farmacéutica.

De este modo se ha podido construir una verdadera plataforma de maduración de productos de terapia avanzada, integrada por un sistema asistencial, un

conjunto de laboratorios GMP, centros formativos e investigadores de referencia junto con la ya citada Unidad de coordinación.

El global de infraestructuras implicadas en la implementación de las medidas del Plan andaluz es ciertamente amplio, con centros temáticos de investigación (CABIMER²³, GENyO y BIONAND), un banco de células madre o una plataforma de bioinformática y secuenciación genómica (GBPA), entre otras tantas.

La plataforma suele considerarse como principal signo distintivo o ventaja competitiva en la materia respecto de otras iniciativas del resto de Comunidades.

El vigente II Plan está dotado con más de 29 millones de euros (de los que 16.7 millones son directamente imputables al presupuesto del SAS) y se ha previsto que a través de él puedan generarse ahorros al Sistema de cerca de 93 millones.

Tal y como la Estrategia expone, en Andalucía se han establecido “los mecanismos necesarios para impulsar el desarrollo y aplicación de las terapias avanzadas para que, de forma coordinada y con el apoyo tanto de universidades, del sector farmacéutico, empresas privadas, como investigadores y asociaciones de pacientes” pueda darse un salto cualitativo e implantar la investigación en Salud como un elemento competitivo de la comunidad así como “acelerar la incorporación al Sistema Sanitario Público de Andalucía de aquellas terapias avanzadas que se demuestren seguras y eficaces”.

La decidida apuesta de la Junta por este tipo de terapias ha permitido que, hasta el momento, se hayan promovido una treintena de ensayos clínicos en terapia celular e ingeniería de tejidos en el seno del Sistema Andaluz de Salud (SAS), en áreas como inmunología, cardiología, neurología, aparato digestivo, oftalmología, hematología, vascular periférico, dermatología y gastroenterología.

Para el desarrollo de estos ensayos la Consejería Salud ha desplegado una red de infraestructuras específicas en varias de sus provincias. En esta red se sitúan los 10 laboratorios GMP de Córdoba, Granada, Málaga y Sevilla, que son gestionados por la Unidad

de Coordinación de la propia Iniciativa Andaluza, a la que anteriormente se ha aludido.

El balance es que cerca de 1.000 pacientes, tanto de Andalucía como de otras Comunidades, han participado en alguno de los mencionados ensayos clínicos o han recibido alguna terapia avanzada bajo la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

La Red Andaluza de diseño y traslación de Terapias Avanzadas cuenta con un marco de trabajo con las asociaciones de pacientes, ya que, como la misma indica, “la mayoría de las investigaciones que promueve se desarrollan en patologías poco frecuentes, graves o con pocas opciones terapéuticas, en las que las asociaciones de pacientes suelen desarrollar unas tareas de difusión, demanda y apoyo decisivas”.

La cartera de servicios de la Red es, pues, muy amplia en contenidos y en potenciales beneficiarios (pacientes, asociaciones, empresas, sociedades científicas, investigadores, etc.). Con sus servicios ofrece un soporte global a los interesados, desde formación especializada a apoyo integral en el desarrollo de los ensayos. Entre sus actividades se sitúan:

- **Desarrollo Básico y Preclínico:** Análisis de líneas de investigación; Soporte en el diseño de la experimentación; Consultas de asesoramiento científico ante las Agencias Reguladoras; Preparación y actualización de documentación.
- **Ensayos Clínicos:** Diseño, planificación y puesta en marcha de ensayos clínicos; Soporte en la ejecución de los mismos; Vigilancia de la seguridad del medicamento; Procesamiento de datos de ensayos clínicos.
- **Producción y Desarrollo Clínico a Escala:** Centralización de servicios de control de calidad; Producción y desarrollo del producto.
- **Asesoría y Formación:** Asesoría estratégica y cumplimiento regulatorio; Colaboraciones y desarrollo del producto; Actividades de formación especializadas en Terapias Avanzadas.

23. <https://www.cabimer.es/en/home/>



“Su actividad en el campo de la investigación de la medicina innovadora y, en particular, de la Medicina Personalizada de Precisión, es ya tradicional. Ello ha permitido que la mitad de los Centros autorizados para el uso de medicamentos de terapia avanzada e incorporados a la Red estatal, se sitúen en Cataluña”

Esta Iniciativa también se imbrica en la Estrategia andaluza de economía sostenible, ya que la inversión en investigación ha sido entendida en dicha región como verdadero motor de desarrollo económico y social.

CATALUÑA

Cataluña integra en su red sanitaria a 71 hospitales de titularidad pública, 12 de los cuales son universitarios. Su actividad en el campo de la investigación de la medicina innovadora y, en particular, de la Medicina Personalizada de Precisión, es ya tradicional. Ello ha permitido que la mitad de los Centros autorizados para el uso de medicamentos de terapia avanzada e incorporados a la Red estatal, se sitúen en esta Comunidad*.

El pilotaje de esta intensa actividad investigadora se lleva a cabo desde la Dirección General de Investigación e Innovación en Salud (Direcció General de Recerca i Innovació en Salut) del Departamento de Salud de la Generalidad.

Esta Unidad Administrativa fue creada en 2016 (Decreto 66/2016, de 19 de enero) con los objetivos de diseñar y efectuar el seguimiento y evaluación del Plan Estratégico de Investigación e Innovación en Salud de Cataluña, a través del cual “se pretende promover la planificación y promoción de la política de investigación y la generación de innovación y evaluar su impacto social”.

La coordinación y promoción del sector de las ciencias de la vida y la salud en esta Comunidad corresponde a BioRegió de Catalunya (Biocat), que integra empresas, entidades y grupos de investigación, hospitales, universidades y administraciones.

El Departamento de Salud ha impulsado además una plataforma de ensayos clínicos, la Barcelona Clinical Trials Platform (BCTP), que ofrece herramientas y estrategias para mejorar el conocimiento de la investigación clínica en Cataluña y su proyección interna y externa.

Tal y como se ha indicado, actúa como palanca de la investigación sanitaria su Plan estratégico de investigación e innovación en salud (PERIS), que desarrolla en colaboración con el Departamento de Empresa y Conocimiento. Este Plan está llamado a “optimizar las estructuras de investigación y a favorecer un mejor retorno de la inversión en investigación”. Asimismo, trata de acortar el período que media entre la obtención de resultados de la investigación y su aplicación “a la práctica clínica y de salud pública”.

El PERIS incluye ayudas públicas para impulsar las actividades de investigación (42 millones de euros anuales durante 4 años), financiando también a los centros e institutos investigadores.

Entre sus prioridades figuran: el estudio de las tecnologías “ómicas” como base para promover la medicina personalizada; el desarrollo de la investigación clínica y traslacional para incrementar el conocimiento científico y tecnológico; el estudio del coste-efectividad de los tratamientos; el desarrollo de nuevas moléculas y nuevas terapias como armas terapéuticas en patologías de alta prevalencia epidemiológica, especialmente en el campo de la oncología; las nuevas terapias; las enfermedades regenerativas y las poco frecuentes o raras.

Para garantizar la idoneidad de las medidas adoptadas, el Plan cuenta con un *Consejo Asesor de Política de Investigación e Innovación en Salud* (CAPRIS), formado por científicos de reconocido prestigio internacional en ciencias de la salud y otros agentes del sector, incluyendo a los pacientes a través de su Consejo Consultivo.

Completa esta amplia red investigadora el *Sistema de Evaluación de la Investigación e Innovación en Salud* (SARIS), cuyo objetivo es “recoger y analizar los resultados, impactos y disfunciones de las diferentes acciones incluidas en el marco del PERIS”.

El impulso dado a la investigación en el área de terapias avanzadas, especialmente en los Servicios de Hematología de los hospitales públicos y privados catalanes, ha facilitado la puesta en marcha de nuevas *Unidades* sanitarias dedicadas a esta actividad.

Sirva como ejemplo, el caso del Hospital Universitario Vall d’Hebron, cuya Unidad de Terapias Avanzadas inició sus pasos en junio de 2019, siendo en

su momento pionera (la única dedicada en España exclusivamente a las nuevas terapias celulares contra el cáncer, sobre todo hematológicos. En la Unidad trabaja un equipo amplio y multidisciplinar de profesionales (hematólogos, intensivistas e inmunólogos).

COMUNIDAD DE MADRID

La Comunidad de Madrid comenzó los trabajos de puesta en marcha de su Estrategia Regional de Terapias Avanzadas a finales de 2018, con el objetivo de “optimizar la utilización de este tipo de medicamentos a partir de la coordinación y apoyo de los ámbitos de investigación, formación, asistencia sanitaria y gestión”.

Estos trabajos preliminares tenían como fin el definir un mapa de situación de ensayos en desarrollo en terapias avanzadas, así como el número y ubicación de salas blancas y laboratorios de terapia celular disponibles y en funcionamiento en la Comunidad.

El Gobierno regional ha reestructurado recientemente la Consejería de Sanidad, dando mayor visibilidad y peso a esta parte de su actividad. Para ello ha integrado una Unidad de Terapias Avanzadas, dentro de la DG de Investigación, Docencia y Documentación de la Viceconsejería de Humanización Sanitaria a la que ha asignado las siguientes competencias en materia de terapias avanzadas mediante el Decreto: elaborar, implementar y hacer seguimiento de los Planes de Gestión de la asistencia sanitaria con medicamentos de terapia avanzada, la monitorización y seguimiento de los datos relativos a resultados clínicos para determinar su valor terapéutico en la práctica clínica real, así como el impulso de la Red de Terapias Avanzadas de la Comunidad de Madrid, que cuenta con 7.000 profesionales.

Los primeros pasos se dieron hacia la terapia celular, logrando que el Hospital Puerta de Hierro se convirtiera en el primer centro autorizado por la AEMPS para el uso de un medicamento de terapia avanzada (NC1).

Los avances experimentados en los últimos años han permitido a los madrileños disponer ya de siete unidades de producción de medicamentos de terapia avanzada en las instalaciones hospitalarias del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), en concreto los Hospitales del Niño Jesús, Gregorio Marañón, La

Paz, Doce de Octubre, Clínico San Carlos y Puerta de Hierro - Majadahonda (este último cuenta con dos unidades de producción: hematología y neurología). A fecha de hoy, a través de estas unidades de producción, la Comunidad de Madrid dispone de los medios necesarios para fabricar cualquier tipo de medicamento de terapia avanzada.

Ha de destacarse la labor de los Hospitales La Paz y 12 de Octubre en la realización de ensayos de Medicamentos CAR-T en fase preclínica. En tales centros, los profesionales del SERMAS y la industria farmacéutica aúnan esfuerzos para potenciar este tipo de ensayos clínicos²⁴.

Fue en enero de 2020 cuando se anunció la puesta en marcha en la sanidad pública madrileña de la Red de Terapias Avanzadas en Hematología, “donde profesionales del SERMAS y la industria farmacéutica aúnan esfuerzos para potenciar este tipo de ensayos clínicos.

En dicha Red quedó formalmente integrada la *Unidad Cris de Investigación Traslacional y Terapias Avanzadas*, adscrita al Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz. Fue creada a partir del convenio suscrito en julio de 2016 entre el Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz y la Fundación Cris contra el Cáncer. Esta Unidad plenamente operativa desde 2018, es multidisciplinar y forma parte del conjunto de cuatro unidades especializadas en oncología de adolescentes de los hospitales de la red pública de la Comunidad de Madrid. Su labor ya ha merecido numerosos premios y acreditaciones, como el Premio BiC a la mejor Unidad de Referencia en Terapias CAR-T o el Best in Class de excelencia hospitalaria.

A pesar del criterio restrictivo que se aplica para la selección de centros aptos para la aplicación de terapias concretas, 3 de los Hospitales actualmente integrados en la Red de centros para el uso de medicamentos CAR designados se encuentran en Madrid (Gregorio Marañón, Niño Jesús y La Paz)*.

Por su parte, el Hospital Niño Jesús lleva más de una década investigando en terapias avanzadas para enfermedades infantiles.

24. https://www.consalud.es/autonomias/c-madrid/diaz-ayuso-anuncia-puesta-marcha-red-terapias-avanzadas-hematologia_73454_102.html

GALICIA

La Xunta de Galicia también se ha sumado con vigor y compromiso a la carrera de las terapias avanzadas. En febrero pasado anunció la puesta en marcha de un centro de producción de medicamentos Car-T en el contexto de su *Estrategia de Medicina Personalizada*.

Se trata de un centro “de referencia” que desarrollará líneas de investigación procedentes de otros centros nacionales y que además podrá crear sus propios fármacos. La Xunta ha dedicado a ello un presupuesto inicial de 3 millones de euros.

Para llevar a cabo este gran proyecto se han adoptado diversas alianzas: con el Hospital Clínic de Barcelona, con el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) y con la Universidad de Santiago de Compostela, que aloja al Centro en sus instalaciones.

El Centro CAR-T dispondrá de laboratorios de control de calidad y salas de crio-preservación y reunirá a investigadores tanto del propio Centro como procedentes del sistema universitario de Galicia y de otros institutos y organismos de investigación sanitaria distribuidos por todo el territorio del Estado.

3. OTROS ASPECTOS ESTRATÉGICOS

A la vista de lo expuesto, cabe afirmar que España no se detiene en el camino emprendido hacia las terapias avanzadas, contando para ello con la colaboración público-privada y extendiendo en el futuro su utilización a una cada vez más amplia variedad de enfermedades.

En cualquier caso, habrá que evaluar los resultados del *Plan de Abordaje de Terapias Avanzadas*, un Plan que ha de verse enriquecido con los logros y avances que progresivamente se vayan alcanzando, venciendo las inequidades que ya ha generado su aplicación (su principal debilidad) y convenciendo de su gran potencial (mayor número de autorizaciones a centros, de patologías a tratar, de fórmulas colaborativas).

Además, será estratégico fomentar la investigación, haciendo uso de los fondos europeos, y en particular, los habilitados para la ejecución del *PERTE Salud de Vanguardia* (entre 2021 y 2023, un total de 1.469

millones de euros), con el que se efectúa una apuesta decidida por la ciencia y por el Sistema Nacional de Salud, mediante la colaboración público-privada.

Este PERTE -presentado por el Gobierno en noviembre de 2021- abre la puerta a la incorporación de avances innovadores en biotecnología, prevención, diagnóstico, tratamiento y manejo clínico de los pacientes. Entre sus objetivos específicos se sitúan el lograr posicionar a España como país líder en la innovación, a partir del desarrollo de terapias avanzadas y del impulso de la medicina personalizada de precisión.

También incluye la creación de un “centro estatal” (con mayoría de capital público/estatal), que “potencialmente” estaría facultado para la “fabricación” de medicamentos de terapias avanzadas.

Cabe afirmar que semejante iniciativa tiene muy difícil encaje en la normativa comunitaria y, por tanto, en los proyectos financiables con fondos europeos. Y es que la fabricación estatal en serie no sintoniza con el principio UE de libre competencia, razón, por la que no podría implementarse intentando eludir los requisitos de autorización dispuestos por la EMA para la fabricación industrial o en serie y consiguiente suministro a hospitales.

La AEMPS tampoco podría salvar estos requisitos, ya que solo puede autorizar la fabricación *in house* caso a caso y en atención a circunstancias específicas.

Sin duda el seguimiento de los proyectos que se aborden en el marco de este PERTE será decisivo.

4. PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES

Ante los resultados en salud que se están obteniendo con las terapias avanzadas los pacientes insisten en que se garantice la equidad en el acceso a las mismas, lo que implica eliminar desigualdades.

A día de hoy se están produciendo inequidades. Así, en la Cumbre contra el Cáncer (2022), convocada por GPAC, se puso de relieve un repertorio de inequidades, algunas si comparamos nuestro sistema sanitario con los de otros países europeos, otras entre Comunidades Autónomas e incluso entre hospitales de la misma Comunidad.

“Conviene hacer frente a las inequidades, introduciendo mayor transparencia en el funcionamiento de los sistemas sanitarios. Por eso, se considera un acierto la iniciativa europea de crear un registro de inequidades entre países y entre regiones”.

Con respecto a Europa, porque el 50% de los medicamentos de terapia avanzada autorizados por la EMA no se incorporan a nuestra cartera de servicios y porque los que, cuando se incorporan, tardan en hacerlo más de 400 días.

Luego están las inequidades internas. Las hay en acceso a ensayos, a pruebas diagnósticas y a tratamiento. La pandemia ha empeorado la situación.

Conviene hacer frente a las inequidades, introduciendo mayor transparencia en el funcionamiento de los sistemas sanitarios. Por eso, se considera un acierto la iniciativa europea de crear un registro de inequidades entre países y entre regiones.

De otra parte, el argumento de la sostenibilidad del sistema sanitario no debería utilizarse como justificación general para poner barreras a la incorporación de las terapias innovadoras a la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud.

Sería, por tanto, necesario agilizar los trámites en la Comisión Interministerial de Precios y situarnos cuanto antes en la media europea.

También habría que eliminar trabas burocráticas, unificando protocolos autonómicos y hospitalarios y cumpliendo con lo establecido en los mandatos legales sobre igualdad efectiva en el acceso a las prestaciones en todas las CCAA (art 3.2 de la Ley General de Sanidad, art 23 de la Ley de Cohesión y Calidad del SNS y 91.5 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios).

También sería preciso introducir medidas de refuerzo en el acceso a la innovación en la futura Ley de Equidad, Universalidad y Cohesión, en especial una mayor participación de los Pacientes.

5 MARCO REGULATORIO



Las terapias avanzadas fueron reguladas en la Unión Europea en 2007 a través de la publicación del Reglamento (CE) Núm. 1394/2007, del Parlamento Europeo y del Consejo sobre Medicamentos de Terapia Avanzada.²⁵

Esta normativa trata a las terapias avanzadas como al resto de los medicamentos en lo que se refiere a requisitos de autorización previa, calidad, seguridad, eficacia y vigilancia post-autorización (comercialización).

25. **Reglamento (CE) Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada.** (capítulo 1, artículo 2). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2007-82262>

Entre los beneficios que se derivan de dicha consideración (como “medicamentos”) deben destacarse los siguientes:

- Acceso directo y armonizado al mercado, mediante autorización de comercialización.
- Período armonizado de protección de datos.
- Posibilidad de aplicación del calificativo de “huérfanos”.
- Posibilidad de acogerse a procedimientos acelerados de evaluación.
- Posibilidad de obtener autorización de comercialización en circunstancias excepcionales.

El Reglamento entró en vigor en el año 2009 y ese mismo año se emitió la primera autorización de comercialización de medicamentos de este tipo en Europa, basado en condrocitos humanos expandidos²⁶, aunque los mismos ya venían siendo aplicados a determinados pacientes al amparo de la normativa de trasplantes.

Al mismo tiempo, y tal y como la Dirección General de Sanidad y Seguridad de los Alimentos (DGSAN-TE) de la Comisión ha venido señalando, el Reglamento de la UE se diseñó “para garantizar la libre circulación de productos de terapia avanzada dentro de Europa, para facilitar el acceso al mercado de la UE y fomentar la competitividad de las empresas europeas en este campo”.

Sus principales objetivos fueron:

- establecer un procedimiento de autorización de comercialización centralizado,
- constituir un Comité de Expertos multidisciplinario (Comité de Terapias Avanzadas) en el seno de la EMA,
- definir los requisitos técnicos de estas terapias, adaptándolos a sus características particulares, y
- fomentar la investigación a partir de ayudas e incentivos, en especial a las pequeñas y medianas empresas.

Como novedad, la normativa comunitaria introdujo la llamada cláusula de “exención hospitalaria” mediante la cual, aquellos medicamentos preparados ocasionalmente para una prescripción facultativa individual destinada a un solo paciente y empleados en un mismo hospital, quedarían excluidos de su ámbito de aplicación y serían las autoridades sanitarias de los Estados miembros las responsables de canalizar su autorización y definir las pautas para garantizar su trazabilidad, seguridad, calidad y farmacovigilancia. En ningún caso esta fórmula puede sustituir o utilizarse como alternativa del ensayo clínico.

26. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/chondroelect-epar-product-information_es.pdf

Este Reglamento vino acompañado de la publicación por parte de la Comisión, en noviembre de 2017, de valiosas directrices sobre fabricación de este tipo de medicamentos (GMP)²⁷, y de buenas prácticas clínicas (GCP), en octubre de 2019, específicas para la realización de ensayos clínicos, siempre de alta complejidad.

Estas Guías tienen en cuenta, entre otros aspectos, las limitaciones de fabricación, la corta vida útil del producto, la alta capacitación requerida, el seguimiento a largo plazo, el protocolo y el folleto del investigador, la calidad, los procedimientos de administración, la trazabilidad, la participación de los pacientes o los informes de seguridad y seguimiento.

En cualquier caso, la EMA prevé publicar progresivamente nuevas guías sobre terapias avanzadas, “para clarificar las expectativas regulatorias” y celebrar sesiones formativas para la red europea.

Completa la triada regulatoria el *Plan de Terapias Avanzadas* diseñado por la EMA y la Dirección General de Sanidad y Seguridad de los Alimentos (DGSAN-TE) de la Comisión Europea²⁸ “para fomentar el desarrollo de medicamentos de terapia avanzada, con el objetivo de simplificar los procedimientos, abordar mejor los requisitos específicos de los desarrolladores de este tipo de fármacos y garantizar que los mismos respondan a altos estándares de calidad, seguridad y eficacia”.

El Plan contiene 19 medidas que engloban todas las áreas que respecto de estos medicamentos se entiende que son “claves”.

Este apoyo sin fisuras a las terapias avanzadas por parte de la UE se ha visto refrendado con la puesta en marcha de algunas plataformas en red, como es el caso de la ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network), Iniciativa europea para la realización de ensayos clínicos académicos en cualquier ámbito²⁹.

27. <https://www.boe.es/doue/2017/238/L00044-00050.pdf>

28. [Final EC-EMA joint action plan on ATMPs \(actas-santaria.com\)](https://actas-santaria.com/)

29. <https://ecrin.org/>

“El panorama regulatorio europeo ofrece un conjunto de normas hardlaw y soft law, que vienen rigiendo las actividades de los Estados miembros en este importante campo; también las de España, donde se contempla un escenario normativo disperso, complejo y fragmentado”.

Esta Red fue puesta en marcha en 2004 y desde entonces presta soporte a investigadores independientes en la realización de ensayos clínicos multinacionales en Europa. Su sede se encuentra en París y en ella se integra nuestro país a través del ISCIII, que ejerce las funciones de corresponsalía. Actualmente se encuentran activos 4 proyectos coordinados por ECRIN España.

Junto a esta plataforma, se ha de destacar el importante apoyo que ofrece EATRIS (European Infrastructure for Translational Medicine)³⁰, consorcio sin ánimo de lucro dirigido a facilitar el establecimiento y funcionamiento de infraestructuras de investigación a nivel europeo, en el que se integran determinadas instituciones previamente seleccionadas en función de su trayectoria de colaboración público-privada, sus equipos de trabajo, el nivel académico de sus expertos, sus recursos materiales y licencias, entre otros factores. España forma parte de este consorcio, también a través del ISCIII.

30. <https://eatris.eu/>

El panorama regulatorio europeo ofrece un conjunto de normas hardlaw y soft law, que vienen rigiendo las actividades de los Estados miembros en este importante campo; también las de España, donde se contempla un escenario normativo disperso, complejo y fragmentado.

Básicamente son de aplicación directa 4 Leyes, 7 Reglamentos y 2 Órdenes Ministeriales.

Así pues, las principales disposiciones que deben tenerse presentes son:

- Ley 41/2002, de autonomía del paciente.
- Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos sanitarios (RDLeg 1/2015, por el que se aprueba su texto Refundido).
- Ley 14/2007, de investigación biomédica.
- Ley 10/2013, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directi-

vas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

- RD Ley 9/2014, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.
- RD 294/1995, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el formulario nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo en esta materia.
- RD 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- Real Decreto 1030/2006, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, Registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- RD 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
- RD 624/2010, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
- RD 577/2013, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

- RD 782/2013, sobre distribución de medicamentos de uso humano.
- RD 477/2014, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.
- Orden SCO 362/2008, por la que se modifica la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.
- Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo, por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1345/2007.
- Orden SSI/23/2015, de 15 de enero, por la que se aprueba la quinta edición de la Real Farmacopea Española y la segunda edición del Formulario Nacional.

A estas disposiciones habría que sumar la normativa específica en materia de ensayos clínicos, así como la relativa a trasplantes y donación de órganos, en particular la Ley 30/1979.

Es evidente que este no es un escenario deseable, si tenemos en cuenta las intenciones armonizadoras de la Comisión Europea, expresamente indicadas en el Reglamento de 2007 (con el que se pretendió poner fin a enfoques divergentes en cuanto a la clasificación jurídica y la autorización de este tipo de medicamentos, a la par que colmar la brecha existente en materia de reglamentación).

Si a la fragmentación y dispersión del marco regulatorio, añadimos el elenco de Guías, Notas Informativas, Protocolos o Declaraciones -nacionales, comunitarias e incluso internacionales-, a considerar para su elaboración y posterior administración, la complejidad aumenta de manera exponencial.

Este hecho es una importante barrera para que nuestro país pueda avanzar con la velocidad que sería deseable en este ámbito, pensando no solo en el plano interno, sino también en la posible proyección a nivel internacional y su repercusión económica.

6 COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA: EXPERIENCIAS Y VENTAJAS



Tal y como ASEBIO (Asociación Española de Bioempresas) apunta en su documento “La colaboración público-privada en las terapias avanzadas: Una oportunidad para España”³¹, nuestro país “se enfrenta al reto de transformar sus avances científicos en soluciones innovadoras en forma de tratamientos para pacientes”. De este modo podrá aprovechar el liderazgo que hasta pocos años ha mantenido en Europa en el terreno de las terapias avanzadas.

31. https://asebio.com/sites/default/files/2020-12/DOSSIER_TERAPIA_VF_4.pdf

Este reto se enmarca en un contexto de crisis internacional en el que se abren importantes espacios para la colaboración público-privada, espacios cuya cobertura se impulsa con especial interés desde las instituciones de la UE, que abogan por la reunión de los agentes protagonistas del desarrollo científico en torno a prometedores proyectos interinstitucionales de alto potencial.

Este tipo de fórmulas colaborativas impactarán en el medio plazo de manera directa en el crecimiento económico, en la generación de talento y en la reparación de los daños sanitarios derivados de la pan-

“El Ministerio de Ciencia e Innovación destinará más de 480 millones de euros del «Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia» a incrementar las capacidades de investigación del Sistema Nacional de Salud, a desarrollar la Estrategia de Medicina Personalizada y a estimular iniciativas público-privadas para el abordaje de terapias avanzadas”.

demia. Pero lo harán con especial vigor en la puesta en marcha de medidas orientadas a facilitar que la investigación se traduzca en tratamientos accesibles en tiempo razonable para un creciente número de pacientes, medidas que permitan hacer frente a una variedad de enfermedades.

Para el desarrollo de las terapias avanzadas el escenario parece propicio, sobre todo, si tenemos en cuenta, de una parte, el incremento de los ensayos clínicos (en tan solo 5 años han aumentado en más del 60%), y de otra, el impulso, incluso político, con que estas terapias cuentan a corto y medio plazo.

No en vano, se han convertido en una prioridad para la Comisión de Reconstrucción del Congreso³². También para el *Plan de Choque para la Ciencia y la Innovación*, que ha calificado a los avances en el campo de la salud como “primer eje” (Eje 1) y ha dado paso a nuevas herramientas que “fortalecerán el sistema de investigación biosanitaria y de salud pública”, movilizándolo para ello los correspondientes recursos. En esta línea, el *Pacto por la Ciencia del Gobierno de España* ya prevé inversiones en I+D del 2% del PIB en 2024 y del 3% en 2030.

Unido a lo anterior, el Ministerio de Ciencia e Innovación ha manifestado que se destinarán más de 480 millones de euros del “Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia” a incrementar las capacidades de investigación del Sistema Nacional de Salud, a desarrollar la Estrategia de Medicina Personalizada y a estimular iniciativas público-privadas para el abordaje de terapias avanzadas y ha puesto en marcha el llamado “sexenio de transferencia”, cuyo fin es mi-

nimizar los tiempos que habitualmente se registran para trasladar los resultados de los hallazgos de los organismos públicos de investigación y las universidades a los ciudadanos.

Sea como fuere, se ha de reconocer que hasta ahora pocos sectores como el farmacéutico y el biotecnológico conocen más y mejor el valor y la incidencia de la colaboración entre el sector público y el privado para alcanzar resultados de éxito. De hecho, el 44% de la inversión en I+D de las compañías farmacéuticas se destina a proyectos de investigación con hospitales, universidades y centros de investigación.

Sucede lo mismo en el campo de la biotecnología, en el que un buen número de sus empresas son el resultado de la apertura de líneas de investigación en tales centros e instituciones.

En este sentido, y según indica la última *Encuesta sobre Actividades de I+D de Farmaindustria*³³, la inversión en investigación y desarrollo de medicamentos de las compañías farmacéuticas en España superó en 2019 los 1.200 millones de euros, de los que más de 700 se destinaron a la investigación clínica, sin duda la que abre las mejores vías a los profesionales sanitarios, para sumar experiencia y conocimiento a su actividad asistencial, y a los pacientes, para poder contar con un acceso temprano a los nuevos tratamientos.

Muchas de las valiosas aportaciones de este sector al terreno de las terapias avanzadas han quedado reflejadas en este Informe, así como algunas muestras

32. https://www.congreso.es/docu/comisiones/reconstruccion/153_1_Dictamen.pdf

33. <https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2021/12/NdP-Encuesta-anual-de-ID-diciembre-2021.pdf>

“La colaboración público-privada se entiende como las diferentes formas de cooperación entre las autoridades públicas y el mundo empresarial, cuyo objetivo es garantizar la financiación, construcción, renovación, gestión o el mantenimiento de una infraestructura o la prestación de un servicio”.

de interés en torno a la colaboración privada con la Administración y con los centros sanitarios y de investigación. Gracias a ellas España es ya “uno de los países con mejores condiciones para albergar ensayos clínicos”, participante activo en un tercio de los llevados a cabo en Europa.

También ha quedado patente la implicación de los profesionales sanitarios y la creciente presencia e interés de los pacientes.

Pero al reto de ampliar la cooperación, se unen las grandes expectativas generadas en torno a los fondos europeos (NextGenEU). Porque para garantizar su continuidad y su flujo de liquidez, al tiempo que, para consolidar sus resultados, se requiere de la colaboración público-privada.

Bien es verdad que el auge de este tipo de colaboración es reciente, ya que no se hizo patente en la UE hasta finales de los noventa. Se dirigió a paliar los efectos y limitaciones de los Pactos de Estabilidad sobre los presupuestos públicos.

Sobre este sector la Comisión sentó, también de manera pionera, las bases de dicha colaboración, dotándola de un marco jurídico primigenio y elaborando al efecto un Libro Verde de alto contenido regulador (“Libro Verde sobre la colaboración público-privada y el Derecho Comunitario en materia de contratación pública y concesiones”. 2004).

Este Libro aportó la primera definición “oficial” para dicha fórmula de co-gestión, a saber: se entiende por colaboración público-privada (PPP) “las diferentes formas de cooperación entre las autoridades públicas y el mundo empresarial, cuyo objetivo es garanti-

zar la financiación, construcción, renovación, gestión o el mantenimiento de una infraestructura o la prestación de un servicio”.

Con su entendimiento y cooperación se crea, además de valor y riqueza, crecimiento económico, se acelera la recuperación de nuestro Sistema de Salud con importantes ahorros y se avanza hacia el reposicionamiento de España como nación puntera en investigación científico-sanitaria.

Como ya se ha mencionado, el reciente *PERTE para la Salud de Vanguardia*, en línea con el Componente 18 del “Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia”, reúne todo un paquete muy positivo de medidas de estímulo y apoyo en favor de las terapias avanzadas, a través de una potente estrategia construida en base a la colaboración del sector público y la industria. A partir de este modelo y del mutuo respeto al rol que a cada uno de ellos corresponde se obtendrán nuevos y esperanzadores avances de los que se derivarán mejores resultados en salud. Esto ya está sucediendo con las CAR-T. Sería importante fortalecer esta línea de trabajo.

7 ASPECTOS ECONÓMICOS DE LAS TERAPIAS AVANZADAS



Como se ha venido señalando, los medicamentos de terapias avanzadas (*Advanced therapy medicinal products* ATMPs, en sus siglas en inglés) son medicamentos con un importante impacto social, al ser prometedores candidatos para aportar una solución terapéutica a enfermedades raras o hasta ahora incurables.

Algunas de las características propias que definen a los medicamentos de terapia avanzada son su preparación ocasional, el seguimiento en su elaboración de normas de calidad específicas y la limitación de

su uso, siempre bajo la supervisión de un médico colegiado, a instituciones hospitalarias dentro de España. Ejemplos de este tipo de productos son algunos como el trasplante autólogo de condrocitos, el implante de queratinocitos para tratamiento de quemados o el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limbocorneales (Pamo, J. M., 2014).

Más allá de la posibilidad de cura de los pacientes, los beneficios asociados a estos medicamentos también se trasladan a sus cuidadores, familias y la sociedad en general.

Gran parte de su valor puede provenir en términos de ahorros por tratamientos y procedimientos evitados, así como en una mejora de la calidad de vida y productividad laboral a lo largo de la vida del paciente (Zozaya et.al., 2020).

Estos medicamentos presentan un elevado coste que dificulta que los pacientes accedan a los mismos una vez que se autoriza su comercialización.

Se trata de medicamentos que conllevan importantes cambios en los servicios médicos en términos de logística, producción, entrega, complicaciones asociadas, ratios de éxito, sustitución de tratamientos pasados o incluso en los de la propia capacidad del centro hospitalario.

De otra parte, como ya se dijo antes, los medicamentos de terapias avanzadas comportan costes relevantes, cuya determinación, necesaria a efectos de justificar su financiación pública, no es tarea fácil.

Con los actuales marcos de evaluación, se dificulta la posibilidad de capturar el valor global asociado a la mayoría de las tecnologías sanitarias, incluyendo las terapias avanzadas, principalmente debido a la brecha entre la generación de evidencia factible en el momento del lanzamiento y los estándares requeridos para financiarlos.

En efecto, son complejos el análisis coste-efectividad y la determinación del coste-utilidad basados, por ejemplo, en ganancias de AVACs (Años de Vida Ajustados por Calidad).

También lo es justificar cuáles son las ganancias inter-temporales en salud.

“Con los actuales marcos de evaluación, se dificulta la posibilidad de capturar el valor global asociado a la mayoría de las tecnologías sanitarias, incluyendo las terapias avanzadas, principalmente debido a la brecha entre la generación de evidencia factible en el momento del lanzamiento y los estándares requeridos para financiarlos”.

Pero estamos ante aspectos relevantes dado que el número de estos medicamentos va creciendo. De ahí que sea necesario disponer de metodologías robustas para evaluar estas terapias.

En este sentido, se ha afirmado (*“The methodological challenge in the economic evaluations of advanced therapy medicinal products: a systematic review with recommendations”*) que se hace preciso recopilar aspectos metodológicos para la realización de estas evaluaciones económicas. Así, cabe destacar tres áreas: (1) incertidumbre, (2) descuento de los costes, (3) resultados en salud y su valoración.

Muy relevante es la referencia a los resultados en salud y su valoración (3). El uso del AVAC o QALY (*Quality-adjusted life year or Quality-adjusted life-year*) como medidor de resultados en salud está muy extendido por su gran validez al incluir aspectos como el impacto en supervivencia, calidad de vida o los potenciales ahorros de costes.

No obstante, se ha puesto de relieve que el QALY no captura otros efectos para los pacientes, el financiador o la sociedad tales como: mejoras en la calidad del tratamiento, gravedad de la enfermedad, edad de inicio de esta, su carga a lo largo de la vida, el impacto socioeconómico, otros posibles *spill-overs* de la innovación inicial y otros impactos intangibles sobre el paciente (felicidad, bienestar, esperanza, etc.).

Lo cierto es que uno de los grandes inconvenientes a la hora de evaluar estos medicamentos es su precio y muchas veces la imposibilidad de realizar RCTs (*Randomised Controlled Trials*-RCTs) para poder tener resultados comparativos en relación con su uso o no uso.

Ahora bien, el no uso de RCTs u otros métodos que ofrezcan comparadores puede ser resuelto con otro tipo de propuestas. En este sentido, el método más usado es el de comparar los resultados de la terapia novedosa con estudios o datos pasados y los de las implicaciones y el gran sesgo que puede encontrarse.

Por consiguiente, cabe llevar a cabo evaluaciones económicas de estos medicamentos de terapias avanzadas que pueden consistir en estudios de coste-utilidad, coste-efectividad y coste-beneficio.

“Para afrontar el problema de los precios sería importante que las Compañías hiciesen lo posible para minimizar los costes de producción y optimizar el rendimiento de las plantas de fabricación, y que se tuviera presente su esfuerzo inversor, investigador y tecnológico durante un amplio periodo de tiempo”.

Dicha evaluación económica supone un elemento importante para la aprobación de estos medicamentos, pues se compara la capacidad terapéutica de generar lo indicado y el beneficio esperado de ese nuevo medicamento frente a su precio. Incluso se va más lejos estudiando si aporta algo nuevo y mejor que lo ya existente.

Sin embargo, una revisión de la evidencia empírica en relación con la evaluación económica de las terapias avanzadas indica que existen todavía pocos estudios que se centren en esta cuestión.

Son notorias las dificultades a la hora de realizar evaluaciones económicas de medicamentos de terapias avanzadas mediante análisis coste-utilidad y coste-efectividad.

Dichas dificultades se relacionan con el diseño y tamaño de los ensayos clínicos ya que el grupo poblacional suele ser reducido. La falta de datos de progresión de la enfermedad a largo plazo también supone un problema, ya que el periodo de seguimiento de los ensayos clínicos donde se evalúa la eficacia y seguridad de estos medicamentos suelen ser cortos.

Las asunciones de eficacia y efectividad comparada implican otro obstáculo a la hora de realizar las evaluaciones económicas ya que se suelen incluir asunciones optimistas de los medicamentos a evaluar.

Del mismo modo, hay poca robustez en los datos sobre calidad de vida pues se utilizan datos de costes con independencia del país y hospital, lo que conlleva una extrapolación en términos de coste.

Otro inconveniente que se encuentra es la falta de datos clínicos adecuados para construir los modelos de evaluación económica.

Existe, por tanto, una gran escasez de datos clínicos a largo plazo para incluir en los análisis económicos de coste-efectividad y coste-utilidad.

Para tratar de solventar estas dificultades algunos autores (Olry et. al. 2021) han propuesto una serie de recomendaciones que consisten en lo siguiente:

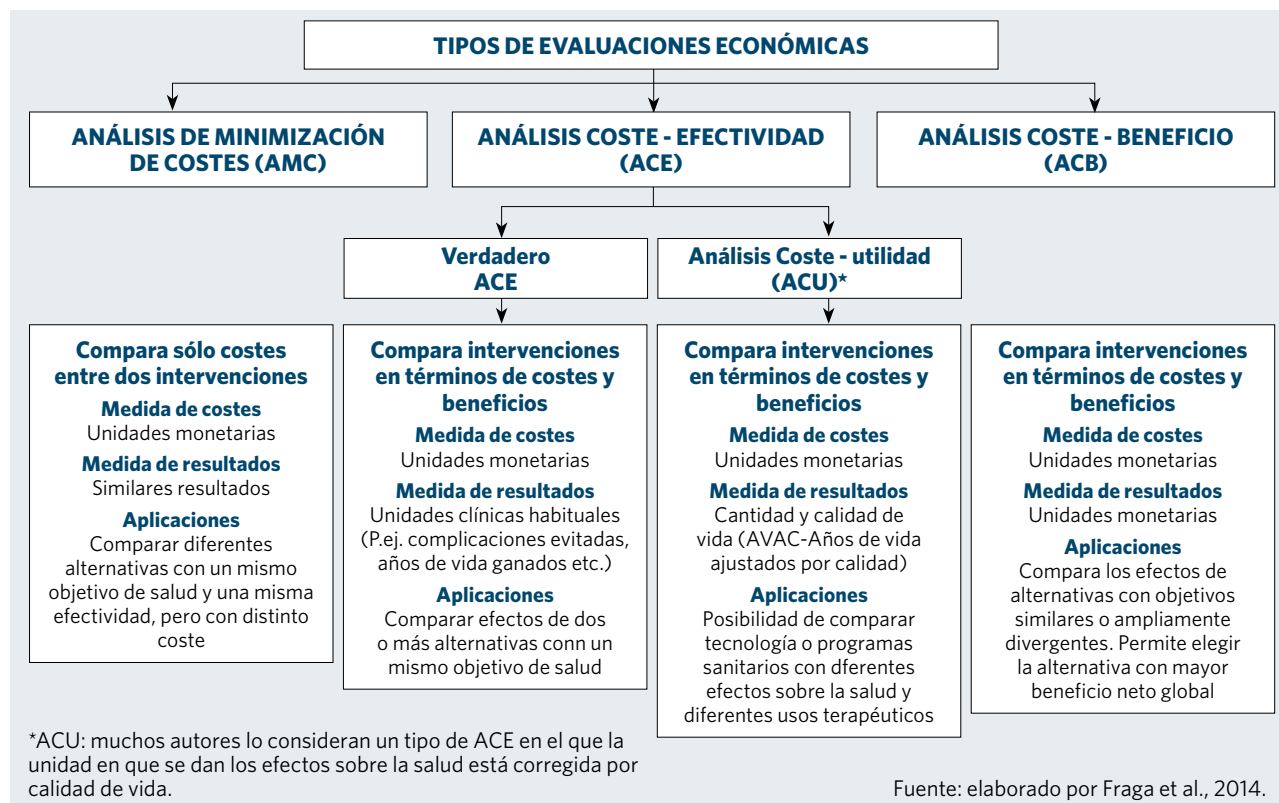
- Primero, se requiere más consistencia sobre los criterios de precios y rentabilidad para ayudar a las partes interesadas a orientar el capital de inversión.
- Segundo, se deben usar métodos apropiados cuando se realizan ensayos clínicos aleatorizados, especialmente asegurando que el control y tratamiento de los grupos son comparables.
- En tercer lugar, es importante que los países cooperen creando un registro internacional de protocolos de recopilación de datos, incluidos los datos de calidad de vida.
- Y cuarto, existe riesgo de conflicto de intereses.

Es importante también tener en cuenta que existe el peligro de una toma de decisiones exclusivamente basada en la eficiencia y la sostenibilidad del sistema sanitario público. Ello implicaría que el precio de estos medicamentos se convirtiese en un obstáculo directo de acceso para los pacientes y un serio condicionante para la prescripción médica.

Para afrontar de modo razonable el problema de los precios sería importante, de una parte, que las Compañías hiciesen lo posible para minimizar los costes de producción y optimizar el rendimiento de las plantas de fabricación, y, de otra, que se tuviera presente su esfuerzo inversor, investigador y tecnológico durante un amplio periodo de tiempo, además de valorar lo que el medicamento de terapia avanzada aporta como *valor añadido* a la salud y al bienestar de la sociedad.

Hay quienes distinguen cinco tipos de evaluación: Costo - Eficacia; Costo - Efectividad; Costo - Utilidad; Costo - Beneficio y Minimización de costes.

En la siguiente figura se detallan los tipos de evaluaciones económicas.



En el marco de la aplicación práctica y el análisis coste-utilidad de este tipo de técnicas se encuentra la evaluación económica de terapias CAR T-celulares desarrolladas, que estudios como el de Hettle et al. (2017) cuantifican en ganancias de 49.995 £ por año de vida ajustado por calidad.

Precisamente, dicha cuantía implica que este tipo de terapias son eficientes desde la perspectiva de la evaluación económica, y su desarrollo lleva intrínseco la cada vez menor necesidad de personal cualificado para desempeñar una tarea, con la reducción en costes que ello implica.

En estas circunstancias destaca, además, la implicación de las terapias avanzadas en la cuantificación del impacto económico-social de enfermedades como el Parkinson.

Algunos ejemplos de estas técnicas (García-Ramos, R. et Al. ,2016) son la cirugía con estimulación cerebral profunda (ECP), la infusión continua de levodopa intraduodenal (ICLI) o la infusión continua de apomorfina subcutánea (ICAS), cuyos costes fueron situados por un estudio español (Valdeoriola,

F. et Al. , 2012) en 88.104€, 141.393€, y 233.986€, respectivamente ,para los 5 años posteriores a su implementación. En términos anuales, estas cifras, a su vez, serían de 17.603€, 28.279€ y 46.796€.

Al mismo tiempo, en el artículo citado anteriormente (García-Ramos et Al. 2016) se aclara que la tendencia creciente de la esperanza de vida es uno de los factores que propician el aumento de la demanda de mejoras en los recursos sanitarios disponibles en relación a las enfermedades del Parkinson, y acentúan la incipiente necesidad de desarrollar nuevas técnicas y terapias avanzadas así como la evaluación económica.

Adicionalmente concretan que, en cuanto al paradigma actual de este tipo de terapias en España, estas no suponen una gran preocupación desde el punto de vista económico ya que se encuentran cubiertas en la mayor parte de los casos por los hospitales. Para el caso particular de las enfermedades de Parkinson, se presenta un horizonte esperanzador para las familias de pacientes que sufren esta contingencia, que afrontan gastos estimados de 17.000€ anuales.

“No existen muchos estudios de coste efectividad de terapias avanzadas y los que existen están mayoritariamente centrados en USA o el Reino Unido”.

Conforme antes se dijo, es evidente que las terapias avanzadas suponen un mayor coste que los tratamientos tradicionales (costes de investigación, de los complejos procesos de fabricación y administración, etc.) y que ese mayor coste se traslada a un mayor precio. Pero, también lo es, que estamos ante terapias que han demostrado su eficacia en situaciones en las que no cabe otra alternativa terapéutica y que sus beneficios pueden durar muchos años, incluso potencialmente toda la vida, evitando así un tratamiento crónico alargado en el tiempo.

Asimismo, es cierto que las estrategias de fijación de precio se caracterizan a día de hoy por una alta heterogeneidad en las evaluaciones económicas, pero también es un hecho que se están produciendo avances en orden a establecer mecanismos de evaluación y esquemas de pago específicos.

Ello es muy importante, porque con los actuales marcos de evaluación, es difícil capturar el valor global asociado a la mayoría de tecnologías sanitarias, incluyendo estas terapias, principalmente debido a la brecha entre la generación de evidencia factible en el momento del lanzamiento y los estándares requeridos para financiarlos.

Más allá de la posibilidad de cura de los pacientes, los beneficios asociados a las terapias avanzadas también se trasladan a sus cuidadores, familias y la sociedad en general. Gran parte de su valor puede provenir en términos de ahorros por tratamientos y procedimientos evitados, así como en una mejora de la calidad de vida y productividad laboral a lo largo de la vida del paciente.

No existen muchos estudios de coste efectividad de terapias avanzadas y los que existen están mayoritariamente centrados en USA o el Reino Unido. Los estudios de coste-efectividad encontrados para USA

revelan una elevada heterogeneidad en los resultados obtenidos, por lo que, para entender mejor a qué se deben las discrepancias, puede ser interesante indagar en el detalle metodológico de los trabajos.

Cabe señalar que, en general, las evaluaciones económicas de las terapias avanzadas se han realizado desde la perspectiva del pagador, es decir, considerando solo los costes directos sanitarios para el sistema, si bien existen diferencias en el tipo de costes incluidos y en sus fuentes de datos.

Un elemento común es la incertidumbre asociada a las variables de eficacia, por lo que muchos autores realizan distintas modelizaciones y escenarios alternativos, indicando que en todo caso se requiere un mayor seguimiento para dar validez a los datos a largo plazo.

Las evaluaciones coinciden en aplicar un horizonte temporal de la vida del paciente.

La dificultad de equilibrar la financiación de la innovación con el impacto presupuestario que ella conlleva es un punto crítico.

Con la aprobación de tratamientos potencialmente curativos, se incrementan los desafíos para los sistemas sanitarios, dado que los costes asociados se adelantan al inicio de tratamiento (una sola administración), mientras que los mayores beneficios se logran a largo plazo. Se trata por tanto de una situación muy distinta a otras terapias administradas durante un período prolongado de tiempo.

En este sentido, se hace patente la necesidad de implementar nuevos enfoques que ofrezcan a los pagadores un esquema que mitigue las complicaciones asociadas a la financiación de estas terapias, a la vez que facilite el rápido acceso a los pacientes que la necesiten, garantizando además la sostenibilidad del sistema.

Entre las recomendaciones en materia de financiación esbozadas por agrupaciones, como la *Alianza para la Medicina Regenerativa*, para abordar los desafíos relacionados con el acceso del paciente a las terapias génicas, destacan el pago por resultados, el reembolso condicional y los pagos aplazados o fraccionados.

1. ACUERDOS DE PAGO POR RESULTADOS:

Aunque existen distintas acepciones para definir los “acuerdos de pago por resultados”, en general consisten en vincular los pagos del fármaco a los resultados clínicos logrados en la práctica clínica real, en una población objetivo predefinida(1). Su principal ventaja es que permite compartir riesgos entre ambas partes del acuerdo, y reducir por tanto la incertidumbre asociada a su efectividad y seguridad.

Por contra, entre los obstáculos identificados en la adopción de este tipo de modelos, destaca su implementación práctica (carga burocrática-administrativa, necesidad de registro de datos, coste de puesta en marcha, falta de voluntad, etc.) (Tabla 1).

Cabe señalar que Italia y España han implementado este tipo de acuerdos de pago por resultados para el reembolso de algunas terapias avanzadas como los dos CAR-T industriales aprobados hasta la fecha o sujetos a los resultados individuales obtenidos por los pacientes.

Tabla 1. Limitaciones y soluciones del modelo de pago por resultados

LIMITACIONES	SOLUCIONES
Se debe establecer una infraestructura de datos para medir los resultados en salud y es probable que esto requiera una inversión inicial significativa.	Debe aliviarse la carga administrativa de la recopilación de datos y la presentación de informes por parte de profesionales de la salud (posible solución para el Reino Unido y España, pero también para otros países). Acuerdo público/privado para invertir en infraestructura tecnológica.
En ausencia de una infraestructura de tecnologías de la información, se requieren recursos humanos considerables para recopilar y administrar datos de resultados en comparación con los esquemas más tradicionales de descuento por volumen-	Acuerdo público/privado para invertir en infraestructura tecnológica
Las regulaciones específicas de cada país o la forma en que se organiza el sistema de salud pueden hacer que la introducción de estos esquemas sea un desafío.	Medidas y métodos de resultados estandarizados y validados ayudarían a reducir la carga de trabajo a nivel local

Fuente: Alliance for Regenerative Medicine (2019)

2. ACUERDOS DE REEMBOLSO CONDICIONAL:

Se refieren a un tipo de modelo de pago por resultados que consiste en el reembolso vinculado a la recopilación de evidencia posterior a la aprobación de comercialización, que permite reevaluar el reembolso y ampliar o retirar la cobertura. Este tipo de acuerdos ayudan a abordar la incertidumbre existente en el momento de la aprobación regulatoria y pueden generar una renegociación de precios si el producto no cumple con las expectativas en la práctica clínica real. Asimismo, ayudan a facilitar el consenso entre el acceso temprano a fármacos innovadores, particularmente terapias con un gran potencial para abordar necesidades importantes no satisfechas, e incertidumbres sobre la eficacia, la seguridad y/o los costes para los pagadores.

Son aplicables a innovaciones farmacéuticas prometedoras, pero que requieren de evidencia adicional para la toma de una decisión informada. Un acuerdo de reembolso condicional es aplicable a:

- Medicamentos de alto coste cuya evidencia ha sido evaluada con variables clínicas subrogadas o intermedias.
- Medicamentos con potencial de uso generalizado, cuya eficacia y/o seguridad se cuestiona.
- Medicamentos que han sido evaluados en ensayos clínicos de poblaciones pequeñas y que no son representativos de la población objetivo.

La implementación de este tipo de acuerdos presenta ventajas y limitaciones, que se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Potenciales ventajas y limitaciones en el uso de acuerdos de reembolso condicional

AGENTE	VENTAJAS POTENCIALES	DESVANTAJAS POTENCIALES
Tomadores de decisiones	Satisfacer la demanda del paciente a través de la entrada gestionada de tecnologías prometedoras con incertidumbres significativas. Influencia sobre la generación de evidencia	Potencial para invertir en tecnologías que demuestren no ser rentables. Carga adicional de monitoreo y revisión a la luz de evidencia adicional (y posibles costes de recopilación de datos). Dificultad para retirar tecnologías que demuestran no ser rentables
Proveedores sanitarios	Acceso a tecnologías prometedoras más temprano en su ciclo de vida. Aumenta las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes	Riesgos en el uso de tecnologías que no están completamente evaluadas o recomendadas por orientación. Puede aumentar la exposición a litigios
Fabricantes	Adopción (inicialmente limitada, pero con potencial de expansión) de tecnologías con evidencia equívoca que de otra manera podría ser rechazada	Retrasos en el acceso al mercado para tecnologías efectivas, carga adicional de recopilación / análisis de datos. Restricciones en las decisiones de fijación de precios.
Pacientes	Acceso a tecnologías prometedoras que de otra manera no estarían disponibles	Acceso a tecnologías que pueden resultar ineficaces o para las cuales las desventajas pueden ser mayores que los beneficios

Fuente: Hutton et al. (2007)

Para las terapias avanzadas, este tipo de acuerdos de reembolso condicional ayudarán a recopilar evidencia de los resultados a largo plazo que, por definición, es poco probable que estén disponibles en el momento del lanzamiento.

El reembolso condicional de terapias génicas ya está en uso en algunos países, como es el caso de Inglaterra a través del *Cancer Drugs Fund* y en Escocia a través de los procedimientos de medicamentos ultra huérfanos(8). En España, estos modelos de pago condicionado no pueden ser implementados con la actual legislación.

3. ACUERDOS DE PAGO APLAZADO O FRACCIONADO:

Este modelo consiste en pagos a plazos o repartidos en un período de tiempo predeterminado (por ejemplo, pago mensual, pago anual).

Este esquema facilita a los pagadores distribuir los altos costes iniciales de una terapia innovadora y disruptiva en un período prolongado de tiempo, durante el cual los beneficios (y ahorros de costes) podrán ser constatados tanto por los pacientes como por los pagadores).

Para la implementación de los acuerdos de pago por resultados y la modalidad de pagos fraccionados son necesarios múltiples esfuerzos, entre los que destacan(1):

- Comités especiales tanto a nivel europeo como nacional, que puedan establecer y supervisar la ejecución de estos acuerdos. Las definiciones de los resultados clínicos deben considerarse como hitos para el pago, incluidos los umbrales de resultados, la frecuencia de la recopilación de datos y la cuantía del pago.
- Infraestructura que facilite la recopilación de datos en la práctica clínica real.
- Pautas claras para la implementación de los acuerdos.
- Cambios legislativos y reglamentarios que permitan la implementación de estos esquemas, que dependerán de cada país.

La siguiente tabla recoge algunas de las posibles barreras para su implementación.

Tabla 3 Barreras para la implementación de los acuerdos de pagos aplazados

PAÍS	OBSTÁCULO
Alemania	Puede ser complicado lidiar con los pagos de anualidades si los pacientes cambian a otro fondo para enfermos, incluso si esto no es un evento frecuente.
Francia	El servicio o la terapia pueden necesitar un presupuesto en el año de tratamiento, incluso si el pago se extiende a lo largo de los años. Por lo tanto, las ventajas financieras del pago de la anualidad pueden no traducirse inmediatamente en los presupuestos de salud.
Reino Unido	Hay algunas preocupaciones sobre la aplicabilidad en el Reino Unido debido a la legislación contable de la UE, que podrían ser menos relevantes después del Brexit.
Italia	Se espera que las restricciones administrativas y la carga burocrática a nivel regional y hospitalario limiten las oportunidades para ejecutar esquemas de pago de anualidades. Teóricamente, la aplicación anual es factible, pero el problema está en su implementación. La colaboración y la discusión con los pagadores regionales y los representantes del hospital pueden mejorar el pago administrativo.
España	La regulación actual no permite comprometerse con un gasto a largo plazo en medicamentos, solo se usa para otros tipos de inversiones (como equipos). Se debe introducir una nueva legislación para enmarcar nuevos instrumentos para el pago de la anualidad.
Suecia	El sistema nacional de salud no está acostumbrado al pago de la anualidad y existen restricciones legales para el pago de consumibles por más de tres años. Los productos farmacéuticos no están clasificados como productos de inversión.

Fuente: Alliance for Regenerative Medicine (2019)

Más allá de los esquemas innovadores de financiación de las terapias génicas, algunos países han dotado fondos específicos para estas u otras terapias innovadoras. Algunos ejemplos los encontramos en el *Cancer Drugs Fund* del Reino Unido(10) o en el fondo especial para medicamentos oncológicos innovadores de Italia(11). Algunos organismos abogan por establecer un Fondo de Terapias Avanzadas a nivel europeo o en cada país miembro para apoyar el acceso a terapias innovadoras y la equidad entre regiones.

Esta solución puede ser relativamente fácil de implementar y administrar, si bien la dificultad radicará en consensuar la cantidad dotada, el origen de los fondos y los criterios de elegibilidad.

El manejo de las terapias avanzadas requiere un seguimiento a largo plazo de los resultados en efectividad y efectos adversos, lo que exige la recopilación de datos de la práctica real (*Real World Evidence*).

El RWE también permite recabar información sobre la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes tratados y el uso de los recursos sanitarios relacionados con la implementación de la terapia.

En el contexto español, el Ministerio de Sanidad ha estado trabajando desde 2018 en un plan de abordaje de la terapia celular que se enmarca en el *Plan Estratégico de Medicina de precisión*, con el fin de definir e impulsar la implantación de estos medicamentos dentro del Sistema Nacional de Salud.

En dicho Plan se contempla el uso del nuevo Sistema de Información VALTERMED para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de algunos medicamentos de alto impacto sanitario y económico en el SNS, entre ellos algunas terapias génicas aprobadas en España, con el objetivo de instrumentar esquemas de precios innovadores basados en resultados. En este sistema, gestionado por la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia (DGCYF), se incorpora el registro de datos de carácter administrativo, clínico y terapéutico que permite conocer el estado inicial y la evolución de los pacientes tras iniciar un tratamiento. VALTERMED tiene 4 roles asociados (Tabla 4): el facultativo, el farmacéutico hospitalario, la CCAA y el Ministerio. Además, se está evaluando que el paciente pueda introducir en una segunda fase información sobre su calidad de vida.

LA NUEVA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS HACIA UNA ESTRATEGIA COLABORATIVA PARA LOS PACIENTES



Tabla 4. Roles fijados por VALTERMED

FACULTATIVO/A	HOSPITALARIO/A	COMUNIDAD AUTÓNOMA	MINISTERIO
Dar de alta a los pacientes, registrar las variables y consultar y explotar los registros de los pacientes pertenecientes a su hospital en los protocolos asignados	Lo mismo que el facultativo/a, pero además podrá consultar y explotar todos los registros de los pacientes pertenecientes a su hospital de todos los protocolos que estén dados de alta en el centro.	Podrán consultar y explotar los registros, siempre anonimizados, de los pacientes pertenecientes a los hospitales de su CCAA y a aquellos que pertenezcan a estos centros y hayan sido derivados a otra CCAA diferente.	Además de poder consultar y explotar los registros de los centros del SNS, podrán gestionar los usuarios y parametrizar el módulo de medicamentos y de protocolos.

Fuente: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2019).

Las variables a registrar serán las establecidas en los protocolos fármaco-clínicos), de manera colaborativa y multidisciplinar, por los grupos de expertos que se configuren y aprueben en el seno de las comisiones institucionales del SNS.

La información será registrada por médicos o farmacéuticos del hospital, con los problemas que ello supone en tiempos, adecuación y estandarización.

LA NUEVA ERA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

HACIA UNA ESTRATEGIA COLABORATIVA PARA LOS PACIENTES

Una aproximación realista y concreta a la evaluación económica de la aplicación de este tipo de terapias, puede efectuarse a partir de las principales recomendaciones y propuestas que incluye el “Informe de Resultados” del ya mencionado proyecto RET-A, a saber:

- Exigir la evaluación económica de las terapias CAR-T, partiendo de una metodología clara, para informar las decisiones de financiación y fijación de precio del medicamento.
- Segmentar los medicamentos en una clasificación en tres niveles (A, B y C) en función de la razón coste-efectividad incremental alcanzado, para poder aplicar posteriormente diferentes métodos de financiación a cada tipo.
- Usar la perspectiva del pagador público y, en segunda instancia, la perspectiva social en las evaluaciones económicas. Se deben tener en cuenta los costes sanitarios y no sanitarios, pero también los costes sociales asociados a la enfermedad (pérdidas laborales, costes de cuidados de larga duración, etc.). Esta información debe presentarse por separado en las evaluaciones económicas.
- Proceder a la desfinanciación continua de los medicamentos menos coste-efectivos en la misma indicación. Para el conjunto de medicamentos, dentro del arsenal terapéutico disponible para cada indicación, se deberían seleccionar los medicamentos a financiar, de modo que la entrada de un nuevo medicamento más coste-efectivo provocaría automáticamente la retirada de la financiación del que lo es menos, en base al umbral fijado, considerando no solo la eficiencia, sino también los resultados en salud logrados frente al comparador. En la práctica, esto implicaría que el medicamento menos coste-efectivo ajustara su precio para poder seguir siendo financiado públicamente.
- Reevaluar sistemática el impacto presupuestario, como un elemento más para un posible reajuste de precios a lo largo del tiempo, para incorporar así las novedades disponibles.

- Establecer un *techo de gasto explícito* de impacto presupuestario de la terapia (anual o en el periodo plurianual que se acuerde), como una limitación del impacto que tendrá en el sistema en el periodo de tiempo acordado.

En definitiva, la adecuada evaluación económica de los medicamentos de terapia avanzada puede contribuir a un cambio disruptivo en el abordaje terapéutico y, en consecuencia, hacer posibles mejores resultados en salud. Son una terapia innovadora que da esperanza a un grupo de pacientes sin alternativas terapéuticas, y por tanto con una importante afectación emocional. Por ello, desde la visión del paciente, serán relevantes, entre otros, los siguientes elementos:

- Acceso equitativo y oportuno.
- Efectividad real. Incertidumbre sobre el mantenimiento del efecto a largo plazo
- Toxicidad. Miedo a los efectos secundarios y a generar una carga a sus seres queridos. Incertidumbre sobre el mantenimiento de los efectos secundarios a largo plazo.
- Eficiencia. Lograr la mayor eficacia con la menor toxicidad posible. Ello implica que se realice un proceso determinado de selección de centros y pacientes.
- Información (para el paciente y sus familiares). Necesidad de hablar con otros pacientes tratados con terapias génicas.
- Carga financiera. Los traslados geográficos para ser tratados en una provincia distinta del lugar de residencia del paciente pueden generar costes y ausencias laborales al paciente y su entorno familiar.
- Participación en los ensayos clínicos y en el seguimiento de las terapias avanzadas.

8 CONCLUSIONES



1. La utilización de los genes, las células y los tejidos como nuevo recurso terapéutico ha dado lugar al nacimiento de las terapias avanzadas, medicamentos de uso humano no convencionales, necesitados de un marco regulatorio menos complejo y fraccionado.
2. El uso de estas terapias debe responder a los principios de seguridad, calidad, equidad y eficacia dentro de un sistema sanitario sostenible.
3. Las terapias avanzadas tienen un alto potencial terapéutico, no solo en el caso del cáncer sino en el de un elenco cada vez más amplio de enfermedades, como la diabetes, las enfermedades raras o poco frecuentes, o las patologías de tipo neurológico, cardiovascular, oftalmológico, etc.
4. Dentro del escenario de las terapias avanzadas destacan las CAR-T, sobre las que se basan los dos primeros tratamientos financiados en España.

5. Se encuentran en marcha en el mundo más de 1.100 ensayos clínicos sobre estas terapias, siendo notoria la reducida participación europea (23,6%).

6. Estados Unidos y China lideran este campo, tanto en lo que a investigación se refiere como a autorizaciones de producto, abriendo una importante brecha con el mercado europeo.

7. En los últimos años se han definido nuevos y ambiciosos compromisos y nuevas políticas públicas basadas en distintas Estrategias y Planes, a la luz de las directrices de la UE y que abocan hacia la implantación de una Medicina innovadora, cada vez más precisa y personalizada, apoyada en gran medida en el desarrollo de terapias avanzadas.

8. Para el acceso equitativo de los pacientes y para una financiación sostenible de las terapias avanzadas a cargo de los sistemas sanitarios es fundamental la evaluación económica de sus costes, pero, a día de hoy, se constata escasez de estudios y alta heterogeneidad en cuanto a metodología y a esquemas de pago.

9. Es notoria la insuficiencia de datos sobre los efectos de los medicamentos de terapias avanzadas, que se extienden durante un largo plazo con los consiguientes ahorros para el Sistema Nacional de Salud. Otro tanto cabe decir sobre la cuantificación de los beneficios que aportan en calidad de vida para los pacientes y para sus familias, así como su impacto en términos de productividad y laborales.

10. A la hora de fijar un precio justo también será necesario valorar el esfuerzo inversor e innovador de las Compañías y la asunción de riesgos.

11. Debe velarse por el perfil y la formación de quienes participen en las distintas actuaciones de evaluación de los medicamentos de terapias avanzadas.

12. El “Plan para el abordaje de terapias avanzadas en el SNS: Medicamentos CAR-T” marca un hito importante, pero requiere una evaluación de sus fortalezas y debilidades y, sobre todo, contemplar nuevas patologías a las que extender aquellas, revisar el modelo de financiación, impulsar el desarrollo efectivo de la colaboración público/privada y la posible utilización de los fondos europeos.

13. Este Plan debería tener una cobertura normativa específica, dada la singularidad de estos medicamentos, siguiendo así el ejemplo de otros países de nuestro entorno.

14. Existen importantes diferencias entre Comunidades Autónomas en el campo de las terapias avanzadas, aunque hay algunas iniciativas con resultados positivos.

15. En lo que se refiere a la implantación de las terapias en todas las regiones, en la actualidad todos los ciudadanos pueden tener, en principio, acceso a través de los conciertos y los centros de referencia.

16. A la luz de la experiencia, resultaría conveniente revisar los criterios para la selección de centros autorizados, su distribución territorial, así como su organización, gestión y financiación.

17. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud habría de velar por que la implantación de estas terapias en todas las Comunidades Autónomas sea equitativa y real y escuchar las voces de pacientes, profesionales sanitarios e investigadores.

18. Aún se han de mejorar tanto la coordinación multidisciplinar entre los profesionales como la formación específica, por lo que son muy valiosas las iniciativas que surgen de las Sociedades Científicas y de algunas Universidades para cubrir estas carencias con los médicos residentes y los alumnos de las Facultades de Medicina.

19. Se debe impulsar la colaboración público-privada en las políticas e instrumentos que intentan impulsar las terapias avanzadas en España, aprovechando para ello los fondos europeos dispuestos para la recuperación post-Covid, en línea con la Estrategia Farmacéutica Europea, los acuerdos de la Comisión de Reconstrucción Social y Económica del Congreso de los Diputados y el Pacto por la Ciencia. Otro tanto habría que decir del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia y del PERTE para la Salud de Vanguardia.

20. No debería entorpecerse la inclusión de las terapias avanzadas autorizadas por la EMA en la prestación farmacéutica. Para garantizar el acceso a las mismas en condiciones de igualdad es preciso incorporarlas a la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud.

21. La participación de España en las distintas iniciativas, redes, consorcios o plataformas transnacionales debe valorarse de modo positivo e impulsarse con vigor, ya que en ellas se genera información, se facilita el intercambio de datos y se acelera la transferencia de conocimiento desde el ámbito investigador al clínico, llegando sus resultados con mayor celeridad a los pacientes y reduciendo sus costes.

22. El actual marco regulatorio español de las terapias avanzadas, un tanto complejo y fragmentado, ralentiza la traslación de las mismas desde la fase investigadora a la del tratamiento clínico. Al mismo tiempo separa a España de los avances que en este contexto se vienen confirmando en el entorno internacional.

23. En todo caso, a efectos regulatorios y colaborativos entre sector público y privado, es necesario mostrar una opinión favorable en la medida en la que la colaboración favorezca el acceso equitativo a estas terapias, pero siempre distinguiendo dos planos: el de la investigación, que tiene un valor estratégico de primer orden, y el clínico en el que, de conformidad con el Reglamento europeo (CE)1394/2007, se ha de diferenciar el espacio propio de la producción industrial (reservado a las empresas y siempre con la autorización centralizada de la EMA) y el de la fabricación *in house*, cuya autorización corresponde a la AEMPS.

24. Para la fabricación "in house" de medicamentos de terapia avanzada, conforme a la normativa comunitaria, se requiere la autorización de la AEMPS, que se producirá caso a caso y atendiendo a circunstancias específicas (cláusula de "exención hospitalaria").

9 PROPUESTAS



1. Impulsar el desarrollo integral de la “Estrategia de Medicina Personalizada de Precisión”, en la que se inscribe el “Plan de Abordaje de Terapias Avanzadas”, en el marco del Pacto por la Ciencia y de la Innovación, con un plan de inversiones a medio plazo.
2. Evaluar y revisar y reforzar el “Plan de Abordaje de Terapias Avanzadas” en función de la experiencia acumulada durante los tres años de aplicación, desde las perspectivas de la investigación, la gestión del circuito asistencial, la digitalización, el acceso equitativo, la humanización y apoyo sociosanitario a los pacientes, la evaluación integral de los costes, la financiación y el reembolso, así como la formación y la información de los profesionales sanitarios y los pacientes.

3. Incluir en el Plan, entre otras medidas específicas, (i) la disponibilidad de biomarcadores; (ii) el establecimiento de mecanismos y procedimientos ágiles para la incorporación de las terapias avanzadas en la cartera de servicios, en particular las terapias dirigidas, las técnicas de ARN mensajero y otras similares; (iii) el impulso, la simplificación y una métrica segura en la tramitación para la selección de pacientes, para la aféresis y la infusión de células y para la designación de centros autorizados; (iv) la mejora de la gestión y explotación de los datos; (v) la habilitación de autorizaciones y financiaciones condicionadas “express” para nuevas indicaciones en situaciones de urgencia vital; además de otras medidas sobre trabajo en equipo, disponibilidad y formación de recursos humanos y de apoyo a los pacientes y a sus familias y Asociaciones; VI) evaluación económica de las medidas que se establezcan, valorando su coste - utilidad y coste - beneficio. Estudios del SROI (Social Return of Investment) y de tipo MCDA (Multicriteria Decision Analysis).
4. Actualizar el “Plan de Abordaje de Terapias Avanzadas” con transparencia y con la participación de todas las partes interesadas, en base a criterios y objetivos consensuados.
5. Fomentar el mayor consenso institucional y político para el desarrollo de las terapias avanzadas, contando con la participación y aportaciones de Sociedades Científicas y Asociaciones de Pacientes. Para ello sería necesario revitalizar el Comité Institucional del Plan de Abordaje y hacer realidad la incorporación de ambas al Comité Consultivo del Consejo Interterritorial del SNS, en línea con lo previsto en la futura Ley de Equidad, Universalidad y Cohesión.
6. Analizar la actual distribución territorial de los centros designados, de modo que se favorezca la equidad en el acceso a estos tratamientos, pero sin que ello suponga una dispersión de dichos centros; de otro modo se podría perjudicar la necesaria acumulación de experiencia o generar pérdidas de especialización. Desde esta perspectiva es importante tener en cuenta la incorporación de nuevas terapias avanzadas a la Cartera de Servicios según se vayan produciendo.
7. Fortalecer con fondos europeos NextGenerationUE y con incentivos económicos y fiscales la posición de España a la hora de dar acogida a los ensayos en terapias avanzadas, mejorando la actual situación laboral y expectativas profesionales de los investigadores siendo el establecimiento de estas partidas finalistas.
8. Estimular los acuerdos de investigación en terapias avanzadas que faciliten la colaboración de centros e Instituciones universitarias, así como la colaboración público-privada, clave en el desarrollo de estas terapias y con ventajas acreditadas para ambos sectores, en línea con los acuerdos de la Comisión de Reconstrucción Social y Económica del Congreso de los Diputados y de lo previsto en el PERTE para la Salud de Vanguardia.
9. Orientar y priorizar la investigación y los ensayos hacia nuevas patologías, nuevos medicamentos, nuevas indicaciones y para testar los resultados obtenidos.
10. Completar los resultados de los ensayos con los datos de la práctica clínica, dado el limitado volumen poblacional de aquellos.

11. Realizar ensayos en fases más avanzadas, ya que ello encierra ventajas para la posterior toma de decisiones.
12. Agilizar el vigente sistema de registro de datos en el ámbito de los ensayos, mejorando su conexión con bancos de datos y redes europeas e internacionales.
13. Coordinar los planes de investigación de las Comunidades Autónomas en terapias avanzadas dentro de un marco estratégico plurianual, aprobado por el Consejo Interterritorial y dotado de un programa económico-presupuestario plurianual.
14. Garantizar un especial cuidado hacia lo publicado en revistas de alta difusión sobre los resultados reales de los ensayos, porque no hacerlo podría conllevar informaciones generadoras de confusión entre profesionales y pacientes.
15. Facilitar la traslación de la fase investigadora básica y preclínica a la del tratamiento clínico mediante la incorporación de estas terapias innovadoras de fabricación industrial a la Cartera Común de Servicios del SNS.
16. Revisar protocolos y guías terapéuticas, poniendo el foco en los agentes a participar en los mismo, la selección de candidatos, el procedimiento de derivaciones, los informes a cumplimentar, la reducción de trámites y de plazos e indicadores para el seguimiento, los resultados de los tratamientos y los efectos adversos, acordando en el Consejo Interterritorial del SNS criterios comunes básicos sobre dichos protocolos y guías. Esto debería estar unificado para todo el SNS.
17. Promover acuerdos en el Consejo Interterritorial del SNS sobre criterios y pautas comunes para evaluar costes y sobre esquemas de reembolso, de modo que se facilite el equilibrio entre un acceso abierto a la innovación y la necesaria sostenibilidad económico-presupuestaria del sistema sanitario.
18. Mejorar la evaluación de los ensayos mediante la potenciación de la simensión económica.
19. Mitigar el impacto económico y familiar en caso de derivación de pacientes a centros designados de otras Comunidades Autónomas, mediante ayudas públicas sociosanitarias (alojamiento, entre otras), ofreciendo información sobre ello a los interesados.

20. Impulsar la realización de estudios sobre metodologías para la evaluación económica de los tratamientos con medicamentos de terapia avanzada (coste-efectividad, coste-eficacia, coste-utilidad, coste-beneficio), sobre fijación de precios (por ejemplo, ventajas de modelos tipo alemán de financiación cuasi automática y precio ajustable periódicamente en función de reevaluaciones) y sobre esquemas flexibles de reembolso (pago por resultados, reembolso condicionado, pago aplazado, pago fraccionado, etc.).
21. Incluir en la evaluación económica no sólo los costes directos (lo que a veces no será fácil por la limitación de datos disponibles), sino también otros costes y factores, tales como el esfuerzo inversor en investigación de las empresas, la utilización de recursos y estructuras hospitalarias públicos, la disminución de los procesos y la mejora de los resultados, el valor de la innovación, la edad del paciente, la esperanza de vida, la calidad de vida, las ganancias intertemporales de salud, las posibilidades de reincorporación a la vida activa, el pago a cuidadores y otras variables de carácter sociosanitario.
22. Tener presente que el objetivo de recortar plazos es estratégico, porque las demoras tienen negativas consecuencias en términos de listas de espera y en resultados en salud.
23. Fortalecer la formación de los clínicos en terapias avanzadas en los estudios de grado (en especial, en las Facultades de Medicina), así como en formación especializada y continuada.
24. Impulsar la formación en humanización de los cuidados y en gestión e inteligencia emocional. Realizar campañas de concienciación de estas patologías a tratar a nivel profesional y social.
25. Mejorar los sistemas de información y formación para los pacientes y sus familias, apoyando las actividades de sus Asociaciones y de las Escuelas de Salud de las Comunidades Autónomas.
26. Velar por el perfil profesional y la cualificación de los profesionales que participen en órganos y procesos de evaluación.
27. Reducir el decalaje en la información para evitar que se produzcan retrasos en las evaluaciones y en el acceso a estas terapias.
28. Mejorar el actual modelo de financiación, en particular la transparencia, la gestión administrativa y la dotación del Fondo de Cohesión.
29. Garantizar que se aplican de modo estricto y transparente los requisitos establecidos por el Reglamento (CE) 1394/2007, de 13 de noviembre, sobre fabricación industrial y fabricación in house (o académica) de medicamentos de terapia avanzada.
30. Introducir cambios en la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, dentro de las modificaciones legislativas previstas en el componente 18 del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR), para clarificar el régimen jurídico de financiación, precios y reembolso en su aplicación a los medicamentos de terapia avanzada y para garantizar mayor agilidad administrativa, calidad, equidad, certidumbre y seguridad en la prescripción, el acceso y la gestión en las distintas fases del circuito asistencial de las terapias avanzadas.

10

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Angelis, A., Lange, A., & Kanavos, P. (2018). Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care, 19(1), 123-152. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>
- Champion, A. R., Lewis, S., Davies, S., & Hughes, D. A. (2021). Managing access to advanced therapy medicinal products: Challenges for NHS Wales. British journal of clinical pharmacology, 87(6), 2444-2449. <https://doi.org/10.1111/bcp.14286>
- Barja de Soroa, P. (2013). Acceso al mercado en la industria farmacéutica: nuevas actitudes para un entorno diferente. PMFARMA. [acceso 23 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.pmfarma.es/articulos/1333-acceso-al-mercado-en-la-industria-farmaceutica-nuevas-actitudes-para-un-entorno-diferente.html>
- Drummond M. (1992) Cost-effectiveness guidelines for reimbursement of pharmaceuticals: is economic evaluation ready for its enhanced status? Health Econ.
- Fraga Fuentes M.D, López Sánchez P, Andrés Navarro N, et al. (2014). Evaluación económica de medicamentos: puntos a considerar para no perderse. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha.
- García-Ramos, R., López Valdés, E., Ballesteros, L., Jesús, S., Mir, P. (2016). Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España, Neurología, Volume 31, Issue 6, Pages 401-413, ISSN 0213-4853, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.04.008>.
- Garrison, L., Mestre-Ferrandiz, J., Zamora, B. (2016). The Value of Knowing and Knowing the Value: Improving the Health Technology Assessment of Complementary Diagnostics. Office of Health Economics and European Personalised Medicine Association (EPE-MED), Luxembourg (2016)
- Hatzwell, A. J., Freemantle, N., & Baio, G. (2017). Economic Evaluations of Pharmaceuticals Granted a Marketing Authorisation Without the Results of Randomised Trials: A Systematic Review and Taxonomy. Pharmacoeconomics, 35(2), 163-176. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0460-6>
- Hettle R, Corbett M, Hinde S, et al. (2017) The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. Health Technol Assess; 21(7): 1- 204.
- Jönsson, B., Hampson, G., Michaels, J., Towse, A., von der Schulenburg, J. G., & Wong, O. (2019). Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care, 20(3), 427-438. <https://doi.org/10.1007/s10198-018-1007-x>
- Lakdawalla, D. N., Romley, J. A., Sanchez, Y., Maclean, J. R., Penrod, J. R., & Philipson, T. (2012). How cancer patients value hope and the implications for cost-effectiveness assessments of high-cost cancer therapies. Health affairs (Project Hope), 31(4), 676-682. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.1300>

- Lloyd-Williams, H., & Hughes, D. A. (2020). A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 99, 7503323. doi: 10.1111/bcp.14275
- Martín-Conde, J.A., Tévar, E. y García, F.J. ¿Valen los medicamentos lo que cuestan? *Farm Hosp.* 2011;35(Supl 2):32-39.
- Mukherjee S., Thrasher A.J. Gene therapy for PIDs: progress, pitfalls and prospects. *Gene*. 2013 Aug 10;525(2):174-81. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.098. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23566838; PMCID: PMC3725417.
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence (2017) Interim process and methods of the highly specialized technologies programmed. Available at: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf>
- Olry de Labry-Lima, A., Ponce-Polo, A., García-Mochón, L., Ortega, M., Pérez, D. y Epstein, D. (2021). The methodological challenge in the economic evaluations of advanced therapy medicinal products: a systematic review with recommendations.
- Pamo, J.M. (2014). **Perspectivas económicas de la investigación en terapia avanzada. *Farmacia Hospitalaria*, 38(6), 481-485.** DOI: 10.7399/FH.2014.38.6.7453
- Ponce Polo A y Ortega Ortega M. (2021). Reseña: una revisión sistemática de evaluaciones económicas de los medicamentos de terapias avanzadas. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products (Lloyd-Williams & Hughes, 2020). Proyecto CEAT.
- Sacritán J.A. (2001). **Farmaeconomía y desarrollo de medicamentos.** García AG. El ensayo clínico en **España. Madrid: Farmaindustria; p. 217-226.**
- Satava, R.M. & Gaspari, Achille & Lorenzo, Nicola. (2007). Emerging Technologies in Surgery. 10.1007/978-3-540-39600-0.
- Valldeoriola F, Puig-Junoy J, Puig-Peiró R; Workgroup of the SCOPE study (2013). Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *J Med Econ.*;16(2):191-201. doi: 10.3111/13696998.2012.737392. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23035627.
- Zozaya, N., Villaseca, J., Hidalgo-Vega, A. (2020). *Proyecto RET-A: Think-Tank sobre Terapias Avanzadas. Reflexión estratégica para el manejo e implementación de las nuevas Terapias Avanzadas en España.* Madrid, España: Fundación Weber.
- Alliance for Regenerative Medicine. Getting ready: Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe. 2019.
- Thornton Snider J, Brauer M, Kee R, Batt K, Karaca-Mandic P, Zhang J, et al. The potential impact of CAR T-cell treatment delays on society. *Am J Manag Care*. 2019 Aug;25(8):379-86.
- WHO. Paying for Performance in Health Care. Implications for health system performance and accountability. 2014.
- Jorgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *Journal of Market Access & Health Policy*. 8.

- Hutton J, Trueman P, Henshall C. Coverage with Evidence Development: An examination of conceptual and policy issues. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007 Oct;23(4):425-32.
- Hanna E, Toumi M, Dussart C, Borissov B, Dabbous O, Badora K, et al. Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation. *Health Policy Amst Neth*. 2018;122(3):217-29.
- Lexchin J. Coverage with evidence development for pharmaceuticals: a policy in evolution? *Int J Health Serv Plan Adm Eval*. 2011;41(2):337-54.
- NHS England. NHS England » National Cancer Drugs Fund list [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 28]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/national-cancer-drugs-fund-list/>
- Jørgensen J, Kefalas P. Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test. *J Mark Access Health Policy*. 2017 Jan 1;5(1):1355203.
- NICE. NICE recommends another revolutionary CAR T-cell therapy for adults with lymphoma [Internet]. NICE. 2019 [cited 2020 Jan 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-another-revolutionary-car-t-cell-therapy-for-adults-with-lymphoma>
- AIFA. AIFA approva la rimborsabilità della prima terapia CAR-T [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 23]. Available from: <https://aifa.gov.it/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-della-prima-terapia-car-t>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de Abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: Medicamentos CAR. Aprobado en el Consejo Interterritorial del SNS del 15 de noviembre de 2018. 2018.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Preguntas y respuestas frecuentes sobre el sistema de información para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de los medicamentos de alto impacto sanitario y económico en el sistema nacional de salud (VALTERMED). 2019.

ANEXO I. CENTROS DESIGNADOS PARA EL USO DE TERAPIAS CAR-T

■ Linfoma B de células grandes
 ■ Leucemia linfoblástica aguda
 ■ Mieloma múltiple
 ■ Linfoma de células de manto

CENTROS DESIGNADOS INICIALMENTE

Comunidad	Centro hospitalario	PACIENTES ADULTOS				PACIENTES PEDIÁTRICOS			
Castilla y León	Complejo Asistencial de Salamanca	■	■	■	■	□	□	□	□
Comunitat Valenciana	Hospital Clínico Universitario de Valencia	■	■	■	■	□	□	□	□
	Hospital Universitario i Politècnic La Fe	■	■	■	■	□	□	□	□
Cataluña	Hospital Clinic de Barcelona	■	■	■	■	□	□	□	□
	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Cataluña	■	■	■	■	□	□	□	□
	Hospital Vall d'Hebrón	■	■	■	■	□	■	□	□
	ICO Hospital Duran i Reynals	■	■	■	■	□	□	□	□
	ICO Hospital Germans Trias i Pujol	■	■	■	■	□	□	□	□
	Hospital Sant Joan de Deu	□	□	□	□	□	■	□	□
Comunidad de Madrid	Hospital Universitario Gregorio Marañón	■	■	■	■	□	□	□	□
	Hospital del Niño Jesús	□	□	□	□	□	■	□	□
	Hospital Universitario La Paz	■	■	■	■	□	■	□	□
Andalucía	Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla	■	■	■	■	□	■	□	□
Canarias	Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín**	■	■	■	■	□	□	□	□

CENTROS DESIGNADOS EN 2022

Comunidad	Centro hospitalario	PACIENTES ADULTOS				PACIENTES PEDIÁTRICOS			
País Vasco	Hospital Universitario Donostia*	■	■	■	■	□	□	□	□
Galicia	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña*	■	■	■	■	□	□	□	□
	Complejo Hospitalario Univ. de Santiago de Compostela	□	□	□	□	□	■	□	□
Andalucía	Hospital Universitario Reina Sofía	■	■	■	■	□	■	□	□
	Hospital Regional Universitario de Málaga	■	■	■	■	□	■	□	□
Asturias	Complejo Hospitalario Universitario Central de Asturias**	■	■	■	■	□	□	□	□
Cantabria	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	■	■	■	■				
Región de Murcia	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	■	■	■	■	□	■	□	□
	Hospital Clínico Universitario Morales Meseguer	■	■	■	■	□	□	□	□
Illes Balears	Hospital Universitari Son Espases	■	■	■	■*	□	■	□	□
Comunidad de Madrid	Hospital Puerta del Hierro de Majadahonda	■	■	■	■	□	□	□	□
	Hospital Universitario Ramón y Cajal	■	■	■	■	□	□	□	□
	Hospital 12 de Octubre	■	■	■	■	□	□	□	□
	Hospital Universitario La Princesa	■	■	■	■	□	□	□	□

* Centros adicionales

** Centro con carácter excepcional

Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas_2.htm



Número de aprobación:
ES2206286640