MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO Y
BIENESTAR SOCIAL

PLAN DE ABORDAJE DE LAS TERAPIAS AVANZADAS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD: MEDICAMENTOS CAR

Aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de Noviembre de 2018

ÍNDICE

		Página
1.	INTRODUCCIÓN	3
2.	MARCO NORMATIVO	6
3.	ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN INICIAL	7
4.	ANÁLISIS DEL ENTORNO	11
5.	OBJETIVO PRINCIPAL	13
6.	PRINCIPIOS GENERALES	13
7.	MODELOS ORGANIZATIVO Y ASISTENCIAL	14
8.	APROBACIÓN Y EVALUACIÓN	21
9.	PARTICIPACIÓN EN EL DISEÑO Y MEJORA DEL PLAN	24

1. INTRODUCCIÓN

El *Plan de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS): medicamentos CAR* se enmarcará en el Plan Estratégico de Medicina Precisión del SNS, actualmente en fase de definición.
Se ha priorizado la realización este Plan, por la reciente aprobación por la Comisión Europea de las primeras terapias celulares industriales.

Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular somática) y tejidos (ingeniería tisular).

El medicamento de terapia celular somática se define[1] como "*medicamento biológico con las características siguientes:*

> *a) contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante;*
>
> *b) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos*."

Puede realizarse con células de origen autólogo (procedentes del propio paciente), alogénico (procedentes de otro ser humano) o xenogénico (procedentes de animales).

Entre los medicamentos de terapia celular existe una familia de medicamentos denominados de forma genérica medicamentos CAR (Chimeric Antigen Receptor). Cuando se emplean linfocitos T modificados de los pacientes, se conocen como medicamentos CAR-T (siglas en inglés de "chimeric antigen receptor T-cell").

[1] anexo I, parte IV, de 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. Disponible en: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/2012-11-16. Acceso: Noviembre 2018.

Esta terapia se inició hace ya algunos años en varios centros con éxito, especialmente en Filadelfia, empleando para ello linfocitos T modificados con un receptor quimérico, así llamado por contener parte de un anticuerpo anti-CD19, junto a otros elementos necesarios para la activación eficaz de los linfocitos T.

Hoy en día se están desarrollando otros receptores quiméricos dirigidos frente a otras moléculas, lo que abre las posibilidades terapéuticas a otros tipos de tumores, como tumores sólidos. También se plantea el uso de medicamentos CAR para otras patologías tales como enfermedades infecciosas, autoinmunes y alo-trasplantes[1].

La estrategia terapéutica se basa en la utilización clínica de los linfocitos propios del paciente, que una vez modificados genéticamente *ex vivo*, se administran como medicamentos para que destruyan las células tumorales, células infectadas, clones autorreactivos, etc.

La utilización de los medicamentos CAR-T constituye un proceso asistencial complejo, siendo el proceso asistencial más parecido el representado por los trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH), particularmente aquellos Alo-TPH complejos: trasplantes de donantes no emparentados (DNE), de sangre de cordón umbilical (SCU) y haploidénticos (HAPLO).

Los medicamentos CAR-T anti CD19 (con un receptor antígénico específico para CD19) pueden producir toxicidades graves (síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad, hipogammaglobulinemia mantenida) que requieren un manejo inmunológico protocolizado con medicamentos biológicos e infusión de inmunoglobulinas e incluso ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con frecuencia[2] (en torno al 30% de los casos). La aparición de efectos adversos graves puede ocurrir desde su administración, típicamente en las primeras 48 horas o hasta 1-2 semanas después. Los efectos adversos probablemente serán diferentes en otros tipos de CAR dirigidos a moléculas distintas al CD19.

Recientemente, han recibido la autorización de comercialización por la Comisión Europea, 2 medicamentos CAR-T anti CD19. La autorización de comercialización de

[1] Maldini CR et al. Nature Reviews Immunology 18:605, 2018
[2] Chimeric Antigen Receptor Therapy. June CH et al. N Engl J Med 2018;379:64-73.

estos medicamentos de fabricación industrial, se realiza mediante el procedimiento centralizado solicitado a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En 2009 se creó un comité especializado, el Comité de Terapias Avanzadas (CAT), según se establece en el *Reglamento (CE) Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada*.

El CAT es responsable de la preparación de un proyecto de dictamen sobre la calidad, seguridad y eficacia de estos medicamentos, para su aprobación final por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Adicionalmente, el *Reglamento (CE) Nº 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada*, modifica 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* y contempla la exclusión de algunos medicamentos de ese procedimiento centralizado cuando se preparan ocasionalmente, de acuerdo con las normas de calidad específicas y se utilizan en un Estado Miembro, en un hospital concreto y van destinados a un único paciente. Es lo que se conoce como cláusula de exención hospitalaria.

La autorización de medicamentos de acuerdo a esta cláusula de exención hospitalaria corresponde a las autoridades nacionales competentes que, en el caso de España, es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Esto se establece en el *Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial* que tiene por objeto la regulación de los requisitos y garantías que deben cumplir los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial para obtener la correspondiente autorización de uso por la AEMPS, y que establece los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia de estos medicamentos una vez autorizados.

Previamente a su transformación en medicamentos, las células humanas de las que derivan están sujetas a la normativa aplicable a las células y tejidos humanos para utilización clínica, en particular el *Real Decreto Ley 9/2014, de 4 de julio, 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, que resulta parcialmente de la transposición de las *Directivas 2004/23/CE, 2006/17/CE, 2006/86/CE y (UE) 2015/565*.

2. MARCO NORMATIVO

Su marco legal más representativo es:

- Reglamento (CE) Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada.

- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (artículo 47), que traspone 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

- 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.

- Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo, por la que se modifica el anexo I del 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, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada

- Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

- Real Decreto Ley 9/2014, de 4 de julio, 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.

3. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL

3.1. MEDICAMENTOS CAR-T DE FABRICACIÓN INDUSTRIAL AUTORIZADOS

En julio del 2018 obtuvieron una opinión positiva del CHMP dos medicamentos CAR-T anti-CD19, y ambos han sido autorizados por la Comisión Europea en agosto de 2018. Estos son:

Nombre del medicamento	**Kymriah®**
Principio activo	tisagenlecleucel
Titular de la autorización	Novartis Europharm Limited
Indicación terapéutica	Kymriah® está indicado en el tratamiento de: • Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída post trasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad. • Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.

Nombre del medicamento	**Yescarta®**
Principio activo	axicabtagene ciloleucel
Titular de la autorización	Kite Pharma EU B.V. (grupo Gilead)
Indicación terapéutica	Yescarta® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM), después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

3.2. USO Y FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS CAR-T

La aféresis de células y su biovigilancia, el procesamiento, el acondicionamiento, la administración así como su manejo y el seguimiento clínico de los pacientes y los aspectos de trazabilidad y la farmacovigilancia, es decir, el uso de los medicamentos CAR-T, conforman un proceso asistencial complejo, siendo similar a los trasplantes Alo-TPH complejos.

Cabe destacar que en la actualidad existen 78 centros autorizados para la realización de TPH en España. De estos, 43 centros realizan Alo-TPH y 38 centros/unidades realizan Alo-TPH complejos.
Según se recoge en la memoria anual de TPH de la Organización Nacional de Trasplantes[1](ONT), en el año 2017 se realizaron en España 1.231 Alo-TPH, siendo 417 TPH de donante familiar idéntico, 421 TPH de DNE, 42 trasplantes de SCU y 350 de HAPLO.

Tanto si la fabricación es “in house” como si es industrial, se debe administrar quimioterapia de linfodeplección para inmunosupresión previa a la administración del medicamento CAR-T, en las 2 semanas previas.

Los medicamentos CAR-T de fabricación industrial actualmente autorizados por la Comisión Europea son tisagenlecleucel (Novartis) cuyos centros de manipulación genética se encuentran en New Jersey y Leipzig y axicabtagene ciloleucel (Kite) cuyo centro de manipulación genética se encuentra en California.
En ambos casos la congelación de las muestras, previa al envío a Estados Unidos, se hace en países europeos, en concreto Yescarta® en los Países Bajos y Kymriah® en Alemania.

[1] Memoria anual de Trasplante Hematopoyético 2017. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx. Acceso: Noviembre 2018.

3.3. ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA

3.3.1. Ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica

Actualmente, los ensayos clínicos (EC) que se están realizando o se han presentado para autorización promovidos por la industria farmacéutica son:

PROMOTOR	Nº EudraCT	Indicación	Centros	Estado
NOVARTIS	2013-003205-25	leucemia aguda linfoblástica en recaída/refractaria	Sant Joan de Deu (BCN)	Autorizado
NOVARTIS	2014-001673-14	leucemia aguda linfoblástica en recaída/refractaria	Sant Joan de Deu (BCN)	Autorizado
NOVARTIS	2016-001991-31	leucemia aguda linfoblástica en recaída/refractaria	Sant Joan de Deu (BCN)	Autorizado
NOVARTIS	2017-004385-94	linfoma folicular en recaída/refractario	Virgen del Rocio (SEV)	En Evaluación
KITE PHARMA	2017-002261-22	linfoma difuso de linfocitos B grandes, recidivante o refractario	ICO Duran i Reynals (BCN) Hospital Clinic (BCN) Complejo Hospìtalario Salamanca	Autorizado
CELGENE	2016-001706-42	leucemia linfoblástica aguda de células B	ICO Germans Trias i Pujol Hospital Clinic (BCN) Complejo Hospìtalario Salamanca Hospital La Fe (VAL) Fundacion Jimenez Díaz (MAD) Hospital 12 Octubre (MAD)	Autorizado
CELGENE	2016-003400-31	leucemia linfoblástica aguda de células B	-	Desistido
CELGENE	2017-000106-38	linfoma no Hodgkin de células B agresivo	Hospital Vall D'Hebron (BCN)	Autorizado
CELGENE	2017-	mieloma múltiple en recaída	ICO Germans Trias i	Autorizado

PROMOTOR	Nº EudraCT	Indicación	Centros	Estado
	002245-29	y refractario	Pujol Clínica de Navarra	
CELGENE	2017-001465-24	linfoma no Hodgkin de células B agresivo y mieloma múltiple en recaída y refractario	Hospital Vall D'Hebron (BCN) ICO Germans Trias i Pujol Clínica de Navarra	Autorizado
CELGENE	2018-001246-34	leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) y linfoma no hodgkin de células B (LNH-B), recidivante/resistente (r/r)	Sant Joan de Deu (BCN) Hospìtal Niño Jesús (MAD)	En Evaluación
CELGENE	2018-000929-32	linfoma no Hodgkin de células B agresivo en recaída o refractario y elegibles a trasplante	Hospital Clinic (BCN) Hospital 12 Octubre (MAD)	En Evaluación

3.3.2. Ensayos clínicos promovidos por centros públicos

Actualmente existe sólo un EC autorizado por la AEMPS de promotor no comercial que se detalla a continuación:

PROMOTOR	Nº EudraCT	Indicación	Centros	Estado
IDIBAPS	2016-002972-29	leucemia o linfoma CD19+ resistente o refractaria a tratamiento	Hospital Clinic (BCN) Hospital San Joan de Deu (BCN)	Autorizado

Hay que añadir que se ha publicado la Resolución de la Directora del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) por la que se conceden subvenciones para Proyectos de Investigación Clínica Independiente en Terapias Avanzadas de la Acción Estratégica en Salud. Son subvenciones destinadas a proyectos de investigación clínica independiente.

4. ANÁLISIS DEL ENTORNO

La situación en Europa de los medicamentos CAR-T de fabricación industrial se presenta a continuación.

Tanto Yescarta® (Axicabtagén ciloleucel) como Kymriah® (tisagenlecleucel) han sido informados negativamente por el NICE para la indicación en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario los días 28 de agosto y 20 de septiembre de 2018, respectivamente. El precio solicitado en el Reino Unido es confidencial. La prensa ha informado que la razón para este informe negativo ha sido el precio.

Kymriah® (tisagenlecleucel) fue informado favorablemente por el NICE el pasado 5 de septiembre para la indicación de leucemia linfoblástica aguda pediátrica y en jóvenes adultos.

Los laboratorios comercializadores de CAR-T industriales han comenzado a solicitar precio y financiación en otros países de la UE.

A fecha 21/09/2018 la situación de precio y reembolso en la Unión Europea comunicada por los mismos es la siguiente:

Kymriah® (tisagenlecleucel) comunicado por el laboratorio a fecha 05/09/2018

País	PVL
Alemania	Ya está disponible a precio libre y el reembolso se espera al cabo de un año
Austria	Se espera el acceso vía precio libre en los próximos días
Francia	Se llegó a un acuerdo con “bioproduction laboratories” para la producción comercial de Kymriah® – pendiente de una trasferencia de tecnología esperada para 2019 Hay un Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) abierta en Francia ya y han acordado con el gobierno que estará disponible hasta diciembre de 2019 y a partir de entonces será cuando se espera el reembolso

	El precio del ATU es 320.000 € Los laboratorios de bioproducción del fabricante francés cell for cure[1] pronto podrían diseñar las terapias de células cancerosas de Novartis para uso clínico y comercial potencial, a la espera de una transferencia de tecnología que está planificada para 2019.
Reino Unido	Se ha aprobado Kymriah® para la indicación pediátrica y jóvenes adultos. Los tres primeros Hospitales del NHS acreditados para la provisión del CAR-T están en Londres, Manchester y Newcastle. El coste es de £282,000 por paciente a precio de lista, está indicado para el tratamiento de Pacientes hasta 25 años.

Yescarta® (Axicabtagén ciloleucel) comunicado por laboratorio 19/09/2018

País	PVL
Alemania	Ya está disponible a precio libre y el reembolso se espera al cabo de un año
Francia	Hay un acuerdo ATU abierto en Francia. Se desconoce el precio al que se está suministrando el medicamento en el marco de este acuerdo.
Italia	Se han iniciado negociaciones con vistas a obtener precio y reembolso.
Portugal	Se han iniciado negociaciones con vistas a obtener precio y reembolso
Reino Unido	Se ha informado negativamente en una primera aproximación. Se sigue negociando.

[1] https://www.biopharmadive.com/news/novartis-partners-cell-for-cure-car-t-manufacturing-france/527663/.

5. OBJETIVO PRINCIPAL

Los medicamentos CAR son terapias innovadoras de alto impacto económico y sanitario, no exentas de elevado riesgo para el paciente.

El presente Plan tiene como objetivo 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.

6. PRINCIPIOS GENERALES

Los **principios** en los que se basa el presente Plan son la equidad, la seguridad y la eficiencia.

El SNS debe disponer de un modelo organizativo y de un modelo asistencial para la utilización óptima de estos medicamentos que garantice el acceso equitativo, seguro y eficiente a todas las personas en las que está indicado.

Los principales **aspectos** que se han considerado para la definición del modelo organizativo y asistencial en el SNS para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS, garantizando los principios anteriormente definidos son:

A. Los medicamentos CAR son medicamentos innovadores de alto impacto sanitario y económico.
B. La aféresis de células y su biovigilancia, el procesamiento, el acondicionamiento, la administración así como su manejo y el seguimiento clínico de los pacientes y los aspectos de trazabilidad y la farmacovigilancia, es

decir, el uso de los medicamentos CAR-T, conforman un proceso asistencial complejo.

C. Para garantizar la seguridad en el proceso asistencial se requiere experiencia, conocimiento específico y coordinación entre los distintos Unidades/Servicios que participan en el proceso para su utilización. Cuando el medicamento CAR es industrial adicionalmente se requiere la coordinación con la industria farmacéutica.

D. Se incorpora la visión estratégica de impulsar la investigación pública en la materia así como la traslación de la investigación pública a la práctica clínica y la fabricación de medicamentos CAR académicos así como la creación de nodos de fabricación en el SNS bajo la exención hospitalaria.

7. MODELO ORGANIZATIVO Y ASISTENCIAL

7.1. MODELO ORGANIZATIVO

El modelo organizativo que se propone se basa en dos estructuras: la red de centros para el uso de medicamentos CAR (académicos e industriales) y los centros de fabricación propia.

7.1.1. RED DE CENTROS DE REFERENCIA PARA EL USO Y ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS CAR

El modelo organizativo que se propone es la designación de centros de referencia (CSUR) para la utilización de los medicamentos CAR en el SNS, en la actualidad para la utilización de los CAR-T. Todo ello según lo establecido en el Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud.

El objetivo es disponer de centros seleccionados que cumplan los mejores estándares de calidad y seguridad asistencial siendo su selección realizada en base a criterios objetivos y transparentes.

Los CSUR del SNS deben:

- Dar cobertura a todo el territorio nacional y atender a todos los pacientes en igualdad de condiciones independientemente de su lugar de residencia.
- Proporcionar atención en equipo multidisciplinar: asistencia sanitaria, apoyo para confirmación diagnóstica, definir estrategias terapéuticas y de seguimiento y actuar de consultor para las unidades clínicas que atienden habitualmente a estos pacientes.
- Garantizar la continuidad en la atención entre etapas de la vida del paciente (niño-adulto) y entre niveles asistenciales.
- Evaluar los resultados.
- Dar formación a otros profesionales.

Cualquier Servicio o Unidad que se proponga para ser CSUR debe contar con la autorización sanitaria de funcionamiento y el informe favorable de la Comunidad Autónoma donde está ubicado.

Para la designación de CSUR para el uso y administración de medicamentos CAR-T se definirán una serie de criterios. A continuación se especifican aquellos propuestos por el equipo de TPH de la ONT, para su posterior debate y consenso por el grupo de trabajo específico (ver apartado 8.1.2.A):

- Actividad total de trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH en los años previos (últimos 3 años)
- Actividad total de Alo-TPH complejos: trasplantes de donantes no emparentados (DNE), sangre de cordón umbilical (SCU) y haploidénticos (HAPLO) en los años previos (últimos 3 años)
- Disponer de la acreditación JACIE-CAT-ONT
- Acreditación como CSUR para unidades pediátricas
- Actividad conocida / demostrable de procesamiento celular complejo (SCU, selección CD34+) (del centro o del banco de progenitores de referencia)
- Disponer de Unidad/Área de Terapia Celular o de unidades multidisciplinares creadas a tal efecto.
- Experiencia clínica o preclínica previa con medicamentos CAR-T
- Capacidad de fabricación propia de medicamentos CAR-T: autorización de la AEMPS para la fabricación “in house”.

En las aportaciones recibidas por los distintos grupos de interés, se ha propuesto la inclusión de:

- Actividad total de aféresis de progenitores hematopoyéticos
- Disposición de comité clínico-patológico y multidisciplinar para la revisión de los casos candidatos a terapias CAR, así como expertos en las patologías para las que se indica.

Cada CCAA solicitará la designación de los centros hospitalarios que considere y se procederá a la valoración del cumplimiento de los criterios anteriormente expuestos, estableciéndose un ranking en su cumplimiento. Con objeto que la planificación obedezca a las necesidades asistenciales, el número de centros necesarios se establecerá en función de éstas, redimensionándose conforme la demanda asistencial lo requiera.

La financiación se realizará atendiendo a lo establecido en el artículo 9 del Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre.

7.1.2. CENTROS DE FABRICACIÓN PROPIA DE MEDICAMENTOS CAR

Para la fabricación de medicamentos CAR se requiere el cumplimiento de lo establecido en el *Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial* que tiene por objeto la regulación de los requisitos y garantías que deben cumplir los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial para obtener la correspondiente autorización de uso por la AEMPS.

Un centro de fabricación propia de medicamentos CAR, autorizado bajo la norma de exención hospitalaria, puede establecer una alianza formal con un centro de referencia de la Red mediante un convenio de colaboración autorizado por la autoridad competente de la correspondiente comunidad autónoma.

Estos centros deberán ser identificados y propuestos por cada CCAA en el seno de la Comisión Permanente de Farmacia.

Se impulsará la traslación de la investigación en la materia a la práctica clínica, fomentando la realización de nuevos ensayos clínicos y potenciando los ya existentes.

7.2. MODELO ASISTENCIAL

El modelo asistencial que se propone persigue garantizar la equidad en el acceso a los medicamentos CAR.

Para ello, el proceso asistencial parte de la necesidad de garantizar la cohesión en la toma de decisiones relevantes del proceso, siendo éstas la indicación, la administración y el manejo y seguimiento clínico del paciente.

Los grupos que a continuación se exponen se redefinirán en el momento que se considere necesario para la incorporación de expertos en cada patología específica.

7.2.1. GRUPO DE EXPERTOS EN LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS CAR A NIVEL SNS

Se formará un grupo de expertos en la utilización de los medicamentos CAR a nivel del SNS (ver apartado 8.1.2.B). Actualmente se desarrollarán para los medicamentos CAR-T y se constituirán los grupos de expertos necesarios conforme se dispongan de medicamentos CAR para otras indicaciones.

Sus funciones serán:

1. Definir las recomendaciones para armonizar el proceso asistencial. En concreto:
    - Protocolo farmacoclínico que incluya los criterios de utilización de los medicamentos CAR en el SNS.
    - Protocolo clínico para el manejo de los efectos adversos graves tras la administración.
    - Procedimientos técnicos necesarios para garantizar que la obtención de la muestra para la fabricación del medicamento y la administración del mismo se realizan con garantías.

2. Definir el modelo para la medición de los resultados en salud en la práctica clínica, con el objetivo de determinar el valor terapéutico añadido de los medicamentos CAR: definición de indicadores para la medición de los resultados en salud y de variables a registrar que permitan su medición, considerando las variables incluidas en el registro europeo específico EBMT Cellular Therapy Registry and activities.

   Se empleará un sistema de información que actualmente está en diseño denominado “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).
3. Valorar las solicitudes realizadas por los/las especialistas del SNS cuyo informe favorable será preceptivo para la utilización del medicamento. La decisión presente en el informe deberá estar motivada. Asimismo, se deberá indicar el centro sanitario asignado perteneciente a la red que realizará el tratamiento del caso y los criterios utilizados para su asignación.

7.2.2. UNIDADES MULTIDISCIPLINARES EN LOS CENTROS AUTORIZADOS

Es relevante que los centros que pertenezcan a la Red de centros autorizados para la utilización de los medicamentos CAR dispongan de unidades multidisciplinares para el abordaje integral de la utilización del medicamento y del manejo clínico del/ de la paciente.

Estas Unidades deberán estar formadas por los clínicos que intervengan en el proceso asistencial (hematólogos/as, oncólogos/as, intensivistas, inmunólogos/as y otros profesionales, etc.), farmacéuticos/as especialistas en farmacia hospitalaria y personal de enfermería. Estas unidades estarán coordinadas por el profesional que cada centro considere y éste velará por el cumplimiento de los protocolos establecidos para el desarrollo del proceso asistencial.

7.2.3. PROCESO ASISTENCIAL

El proceso asistencial que se propone para la utilización de los medicamentos CAR-T es el siguiente:

A. Si el proceso de fabricación es “in house” y previa autorización de la AEMPS:

1. Solicitud del medicamento por un/una especialista en hematología, oncología o pediatría con experiencia en el tratamiento de las indicaciones autorizadas para los medicamentos CAR-T previo consentimiento del/de la paciente, informándole de toda la información necesaria así como de las distintas posibilidades de resolución del proceso.
2. Remisión de la solicitud al grupo de expertos en la valoración de los medicamentos CAR-T por el Servicio de Farmacia Hospitalaria.
3. Valoración de la solicitud por el grupo de expertos en la utilización de los medicamentos CAR-T (ver apartado 7.2.1).
4. Evaluación y selección del donante-paciente.
5. Extracción de las células específicas que se requieren de la sangre del paciente mediante aféresis/leucoaféresis.
6. Modificación genética “in vitro” mediante vectores virales y posterior expansión de dichas células.
7. Acondicionamiento del medicamento para su administración.
8. Administración mediante infusión del medicamento en el paciente.
9. Seguimiento clínico de toxicidades y efecto terapéutico con registro de variables clínicas asociado.
10. Farmacovigilancia.

En el caso de que la modificación genética se realice en un centro sanitario diferente a donde se obtienen las células T, se realizarán las etapas necesarias para su preparación y envío.

B. Si el proceso de fabricación es industrial

1. Solicitud del medicamento por un/una especialista en hematología, oncología o pediatría con experiencia en el tratamiento de las indicaciones autorizadas para los medicamentos CAR-T, previo consentimiento del/de la paciente, informándole de toda la información necesaria así como de las distintas posibilidades de resolución del proceso.
2. Remisión de la solicitud al grupo de expertos en la valoración de los medicamentos CAR-T por el Servicio de Farmacia Hospitalaria.

3. Valoración de la solicitud por el grupo de expertos en la utilización de los medicamentos CAR-T (ver apartado 7.2.1).
4. Evaluación y selección del donante-paciente
5. Tramitación administrativa para la salida del país de material biológico humano procedente de las fases realizadas en el centro hospitalario**.
6. Extracción de las células específicas que se requieren de la sangre del paciente mediante aféresis/leucoaféresis.
7. Codificación según Código Europeo Único, según lo establecido en el RD-ley 9/2014.
8. Procesamiento y criopreservación de este material biológico en el centro hospitalario para su envío al centro donde se va a realizar su manipulación genética.
9. Modificación genética “in vitro” mediante vectores virales y posterior expansión de dichas células.
10. Nueva criopreservación en el centro de producción y remisión del material biológico al centro hospitalario. Si el centro productor está fuera de la Unión Europea se requiere de un certificado de importación del medicamento emitido por la AEMPS.
11. Envío al centro hospitalario y almacenamiento en el Banco de Sangre/Unidad de Terapia Celular del centro bajo la supervisión del Servicio de Farmacia hasta su uso.
12. Acondicionamiento del medicamento para su administración.
13. Administración mediante infusión del medicamento en el paciente. Se trataría, en principio, de una única infusión.
11. Seguimiento clínico de toxicidades y efecto terapéutico con registro de variables clínicas asociado.
12. Farmacovigilancia.

En ambas, se debe administrar quimioterapia de linfodeplección para inmunosupresión previa a la administración del medicamento CAR-T, en las 2 semanas previas.

En cada etapa se realizará por parte del/de la médico/a responsable del/de la paciente los registros de las variables que se establezcan para medir los resultados en salud en la práctica clínica y monitorizar la farmacovigilancia.

8. APROBACIÓN Y EVALUACIÓN

8.1. Grupos de trabajo

8.1.1. Grupo de trabajo Institucional (GTI)

Se constituirá un grupo de trabajo institucional (GTI). Este grupo de trabajo estará liderado por la Secretaría General de Sanidad y Consumo, (SGSC), apoyado de forma directa por la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.

Las funciones de este grupo serán:

- Constituir los grupos de expertos técnicos necesarios para el diseño, implantación, seguimiento y mejora del Plan.
- Validar el contenido propuesto por dichos grupos para elevar, para su aprobación, el Plan a las Comisiones delegadas del CISNS implicadas en la materia como son la Comisión Permanente de Farmacia (CPF), y la Comisión de Aseguramiento, Prestaciones y Financiación (CAPF)), siendo consultada la Comisión de Trasplantes (CT), para su posterior aprobación en el CISNS.
- Realizar un informe de evaluación anual.

Se propone la siguiente composición para el grupo:

- Un máximo de 2 representantes de cada uno de los siguientes:
  - Secretaría General de Sanidad y Consumo
  - Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.
  - AEMPS
  - ONT
  - ISCIII
- 6 representantes de las CCAA nombrados en el seno de la CPF.
- 3 representantes de las asociaciones de pacientes (un representante de la Alianza General de Pacientes, un representante de Foro Español de Pacientes y un representante de la Plataforma de Organizaciones de Pacientes), recayendo la representación, en la medida de lo posible, en las asociaciones de pacientes implicadas en el proceso asistencial.

2.1.2. Grupos de expertos

El número de expertos se podrá incrementar en función de la carga de trabajo final y se incorporarán otras especialidades o bien se crearán los grupos necesarios si aparecen nuevas indicaciones aprobadas.

Los grupos de expertos que actualmente se identifican como necesarios son:

A. **Grupo de expertos para la definición de criterios para la designación de centros** (ver punto 7.1.1).

El objetivo de este grupo será proponer al GTI los criterios de selección técnicos que deben cumplir los centros que sean designados para la utilización de los medicamentos CAR-T, atendiendo tanto a la seguridad clínica como a la visión estratégica de la traslación de la investigación independiente a la práctica clínica.

Este grupo de trabajo trabajará sobre la base propuesta por el equipo de trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos de la ONT y las aportaciones recibidas.

El grupo de expertos estará compuesto por:

- Un representante de cada uno de los siguientes órganos:
  - Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.
  - AEMPS.
  - ISCIII.
  - ONT.
- Un máximo de 6 representantes de las CCAA nombrados en el seno de la Comisión Permanente de Farmacia (CPF)
- Un representante de cada una de las Sociedades Científicas más relevantes en este proceso (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Inmunología, Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica)
- Un representante de la Red de Terapia Celular TERCEL-ISCIII

B. Grupo de expertos en la utilización de los medicamentos CAR, a nivel del SNS (ver punto 7.2.1).

El grupo de expertos estará compuesto por:

- 2 personas representantes del Comité de Expertos de Trasplante de Progenitores hematopoyéticos de la ONT que pertenezcan al Grupo de CAR de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)
- Un representante de cada una de las Sociedades Científicas más relevantes en este proceso (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Inmunología, Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica)
- 6 representantes de las CCAA nombrados en el seno de la Comisión Permanente de Farmacia (CPF).
- 1 representante del Comité de Bioética de España.
- 1 persona representante de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.
- 1 persona representante de la AEMPS.
- 1 persona representante de la ONT.

Para la valoración de las solicitudes realizadas por los/las especialistas del SNS se creará una subcomisión específica dentro de este mismo grupo.

C. Grupo de expertos para la optimización de la gestión farmacéutica en la utilización de los medicamentos CAR-T

El objetivo de este grupo será proponer al GTI los criterios a considerar para la incorporación sostenible de los medicamentos CAR-T, en materia tanto de la valoración de la oportunidad de la autorización de programas de uso compasivo como en el proceso de inclusión en la prestación farmacéutica del SNS.

La existencia del IPT correspondiente será preceptiva para la realización de la propuesta al GTI.

El grupo de expertos estará compuesto por:

- Un máximo de 2 representantes de cada una de los siguientes:
    - Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.

  - AEMPS.
- Un máximo de 6 Representantes de las CCAA nombrados en el seno de la Comisión Permanente de Farmacia (CPF).
- 3 representantes del Grupo de expertos en la utilización de los medicamentos CAR-T, a nivel del SNS.

En todos los grupos expuestos en el presente documento, las personas participantes deberán realizar la declaración de intereses para formar parte de los mismos.

8.2. Aprobación y actualización del Plan

Tras la validación por parte del GTI se remitirá a las Comisiones delegadas correspondientes, dependientes del CISNS, siendo éstas la CPF, la CAPF y la CT.
Dichas Comisiones realizaran las propuestas pertinentes y se aprobará un acuerdo que será elevado para su aprobación en el CISNS.

Los criterios referentes a la valoración de la oportunidad de la autorización de programas de uso compasivo y de la inclusión en la prestación farmacéutica del SNS se discutirán en el seno de la CPF y, en el momento de decisión de inclusión en la prestación farmacéutica del SNS, en la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos.

Asimismo, se definirá el protocolo farmacoclínico correspondiente y el registro de monitorización de efectividad terapéutica que será aprobado en la CPF.

9. PARTICIPACIÓN EN EL DISEÑO Y MEJORA DEL PLAN

La participación de los grupos de interés en el diseño y mejora del presente Plan es un elemento relevante para la identificación tanto de las necesidades de los mismos como para su mejora.
Para ello, se establecerán los canales necesarios para que los agentes implicados en el proceso puedan realizar las aportaciones que consideren, tanto a nivel profesional como a nivel de la sociedad civil, estableciéndose un plazo para ello.