



INFORME DE SEGUIMIENTO DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA COMÚN DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD (SNS) Y FARMACIA SOBRE EL PLAN PARA EL ABORDAJE DE LAS TERAPIAS AVANZADAS EN EL SNS

INDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCION | 2 |
| 2. OBJETIVO | 2 |
| 3. ANÁLISIS DEL CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS DEFINIDOS EN EL PLAN | 3 |
| 4. ANÁLISIS DE LA GESTION EN EL SNS DE LOS CASOS REMITIDOS AL GRUPO DE EXPERTOS | 6 |
| 5. ANÁLISIS DE LA COBERTURA ASISTENCIAL CON LOS CENTROS DESIGNADOS | 25 |
| 6. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS PRELIMINARES DEL TRATAMIENTO | 29 |
| 7. CONCLUSIONES | 35 |

1 de junio de 2021



1. INTRODUCCIÓN

El 14 de noviembre de 2018, se aprobó en el pleno del Consejo Interterritorial del SNS (CINSNS) el [“Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR”](#).

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

Tras su aprobación se ha trabajado continuamente para alcanzar los objetivos propuestos, de forma conjunta con las Comunidades Autónomas (CCAA), Sociedades Científicas (SSCC), y asociaciones de pacientes.

2. OBJETIVO

El objetivo de este informe es analizar los siguientes aspectos:

- Análisis del cumplimiento de los objetivos definidos en el “Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR” (periodo analizado: 29 meses).
- Análisis de la gestión en el SNS de los casos clínicos remitidos al grupo de expertos (periodo analizado: 25 meses).
- Análisis de la cobertura asistencial con los centros designados (periodo analizado: 23 meses).
- Análisis de resultados preliminares.

La información empleada para realizar el análisis una vez se ha trasladado la valoración por el grupo de expertos del SNS procede de forma íntegra de las CCAA (tanto por aportación directa como a través del registro en VALTERMED).



3. ANÁLISIS DEL CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS DEFINIDOS EN EL PLAN

En el Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS se ha definido un triple objetivo:

- Organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de los medicamentos CAR
- Impulsar la investigación pública
- Impulsar 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

A continuación se exponen las acciones aprobadas, hasta el 31 de marzo de 2021, tras 29 meses de su aprobación, para la consecución de los objetivos definidos.

3.1. Objetivo “organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de los medicamentos CAR”

Se han aprobado las siguientes acciones:

El 4 de marzo de 2019 se aprobaron en el pleno del CISNS los [criterios y estándares para la designación de centros para la utilización de los medicamentos CAR-T en el SNS](#), el [procedimiento para la valoración de solicitudes por el grupo de expertos del SNS](#) y el [procedimiento para la derivación de pacientes a los centros designados para la utilización de medicamentos CAR en el SNS](#), enmarcados en el mencionado Plan.

La designación de centros se produjo el 25 de abril de 2019 por distintas [resoluciones](#) del Secretario General de Sanidad y Consumo del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

El 8 de mayo de 2019 se aprobaron en el pleno del CISNS los [procedimientos técnicos para la obtención de la muestra para la fabricación de medicamentos que contienen células T CAR anti-CD19 y para su utilización](#), el [protocolo clínico para el manejo de efectos adversos graves en pacientes tratados con medicamentos que contienen células T CAR anti-CD19](#) y los protocolos farmacoclinicos del uso de tisagenlecleucel en el SNS ([en linfoma B difuso de células grandes](#) y [en leucemia linfoblástica aguda de células B](#)). El 28 de noviembre se hizo una actualización del protocolo de linfoma B



difuso de células grandes, incluyendo además del uso de tisagenlecleucel el de axicabtagén ciloleucel.

3.2. Objetivo “impulsar la investigación pública”

Como parte del reto en salud, cambio demográfico y bienestar del Plan Estatal de I+D+I 2017-2020, la Acción Estratégica en Salud (AES) tiene como finalidad contribuir a fomentar la salud y bienestar de los ciudadanos, con la vocación de situar a España en un escenario de vanguardia en el que la salud actúe como eje fundamental de desarrollo económico y social.

Con este objetivo, el 9 de julio de 2020 se aprobó por la Dirección del Instituto de Salud Carlos III la [convocatoria de concesión de subvenciones para Proyectos de Investigación Clínica Independiente de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020](#) dirigida a proyectos de investigación clínica independiente, en lo que supone una actuación decidida dirigida a fomentar la investigación clínica independiente con medicamentos de uso humano y terapias avanzadas.

Esta convocatoria, tiene como antecedentes la convocatoria de proyectos de investigación clínica independiente de 2019 con una dotación de 15.000.000 €, la convocatoria de proyectos de investigación en terapias avanzadas de 2018 (con dotación de 5 millones de €) y la anterior convocatoria de proyectos de investigación clínica independiente de 2014 (con dotación de 3 millones de €).

La dotación de esta convocatoria, con una cuantía máxima de 18.927.753,46 €, representa un significativo cambio, que comenzó en el ejercicio 2019, en la tendencia de anteriores ejercicios, mostrando la decisión de potenciar la transferencia y aplicación del conocimiento científico-técnico a la mejora en el tratamiento de las enfermedades.

La convocatoria prioriza los medicamentos de terapias avanzadas, incluyendo terapia celular, terapia génica e ingeniería tisular, con el objetivo de promover ensayos clínicos académicos en un ámbito de creciente desarrollo, pero con alta complejidad y especificidad, que contribuyan a fundamentar las políticas científicas relativas a terapias avanzadas en el SNS.



Cabe destacar que el mayor riesgo inversor en el proceso de I+D+i de un medicamento se produce en las fases de investigación básica y preclínica, así como en la fase 1 de la investigación clínica. En España, las fases citadas se asumen con fondos públicos en una gran parte.

3.3. Objetivo “impulsar 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”

Cabe destacar que en enero de 2019 se ha autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) el primer medicamento de terapia avanzada de fabricación no industrial, cuya inclusión en la prestación farmacéutica del SNS fue efectiva el 1 de octubre de 2019.

Este hito ha hecho emerger un nuevo paradigma tanto en el proceso productivo del medicamento en España como en su gestión, abriendo así una fuente de oportunidades al SNS.

Con objeto de regularizar las condiciones en el SNS, el 14 de octubre se aprobó en el plano del CISNS el [acuerdo mediante el cual se determinan las condiciones generales de planificación, coordinación, contratación y la adquisición de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial cuya titularidad es de las estructuras y servicios de titularidad pública integrados en el SNS](#).

Asimismo, el 30 de octubre de 2019 se aprobó por la Comisión Permanente de Farmacia (CPF) el precio del primer medicamento de terapia avanzada con autorización de uso en el SNS, de fabricación no industrial y cuya titularidad es de un hospital público del SNS. Este medicamento fue incluido en la prestación farmacéutica del SNS el 1 de octubre de 2019.

[El 1 de febrero de 2021 la AEMPS autorizó el primer CART de fabricación no industrial](#). El 17 de mayo se aprobó su precio por la CPF y fue incluido en la prestación farmacéutica el 1 de junio de 2021.



A continuación se presentan gráficamente las acciones desarrolladas para el cumplimiento de los objetivos del Plan (Figura 1).



Figura 1. Acciones desarrolladas para el cumplimiento de los objetivos definidos en el “Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR”

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

4. ANÁLISIS DE LA GESTIÓN EN EL SNS DE LOS CASOS REMITIDOS AL GRUPO DE EXPERTOS

El periodo analizado comprende desde la primera solicitud que se recibió el 8 de marzo de 2019 hasta el 31 de marzo de 2021, es decir, comprende un periodo de análisis de aproximadamente 25 meses. Cabe destacar que desde la designación de centros el periodo transcurrido es de 23 meses.



4.1. SOLICITUDES RECIBIDAS

Durante el período analizado se han recibido 497 solicitudes: 402 con diagnóstico de linfoma (375 con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), se incluyen 18 reevaluaciones, y 27 de linfoma primario mediastínico (LPM), se incluye una reevaluación), y 95 con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). En la figura 2, se muestra el flujo de solicitudes recibidas por mes.

En este período de 25 meses la mediana de solicitudes fue de 19 (6-30) y la media de 19,88. El pico mayor de solicitudes fue durante el mes de febrero de 2020 con 30 solicitudes, seguido de junio y julio de 2020, con 29 y 28 solicitudes respectivamente.

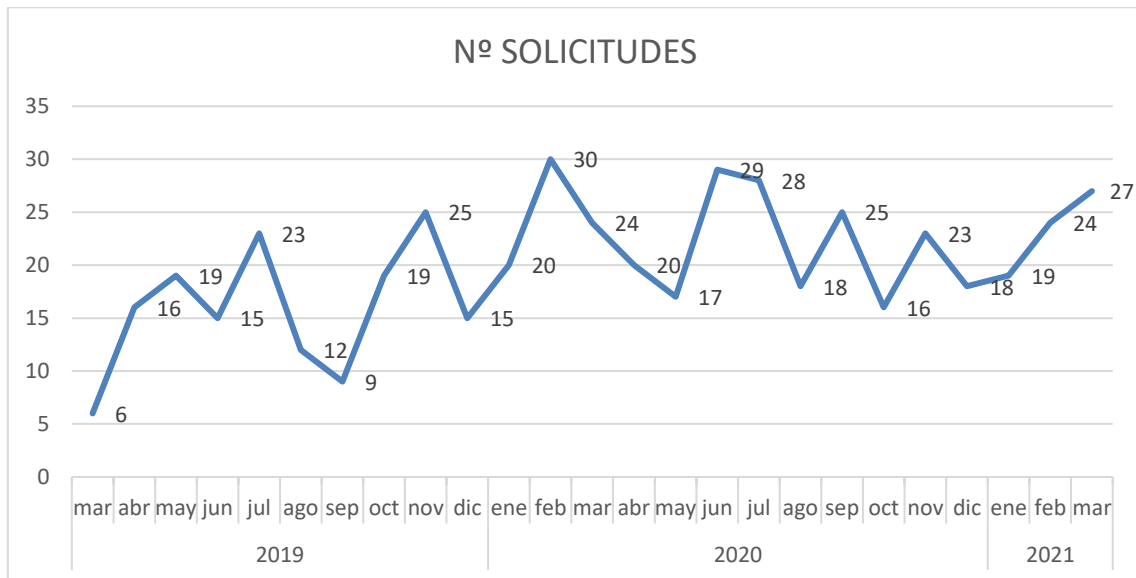


Figura 2. Nº solicitudes por mes (08/03/2019-31/03/2021).

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

4.2. NUMERO DE SOLICITUDES REALIZADAS POR COMUNIDAD AUTONOMA

Se recibieron solicitudes de 17 Comunidades Autónomas (CCAA).

Estas son: Andalucía (84, de 17 hospitales), Aragón (19, de 6 hospitales), Asturias (9, de 5 hospitales), Baleares (3, de 2 hospitales), Comunidad Valenciana (50, de 16 hospitales), Canarias (16, de 5 hospitales), Cantabria (3, de 1 hospital), Castilla La Mancha (25, de 9 hospitales), Castilla y León (29, de 8 hospitales), Cataluña (88, de 6 hospitales), Extremadura (6, de 4 hospitales), Galicia (31, de 8 hospitales), La Rioja (4,



de 1 hospital), Madrid (85, de 24 hospitales), Murcia (19, de 4 hospitales), Navarra (5, de 1 hospital), y País Vasco (21, de 5 hospitales).

La figura 3 muestra el número de solicitudes (incluyendo reevaluaciones) por Comunidad Autónoma (CA) de origen.

Se han recibido solicitudes para valoración de tratamiento con CAR-T de 122 hospitales.

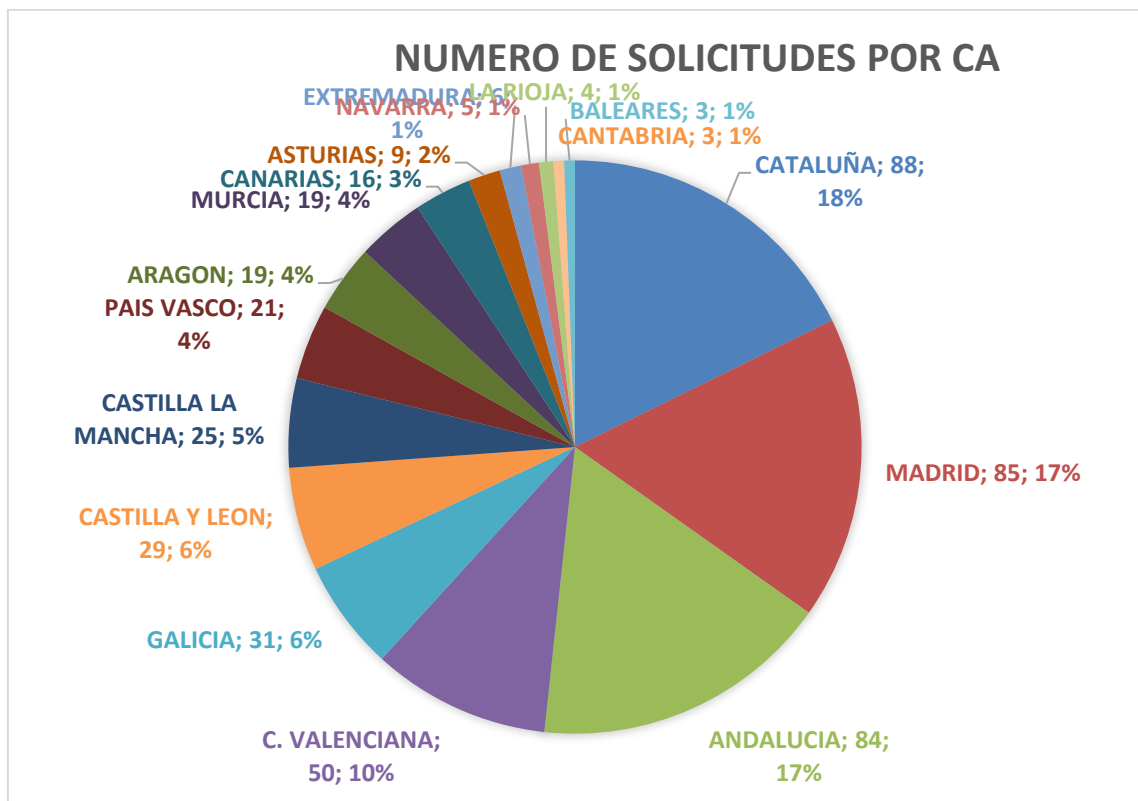


Figura 3. Número de solicitudes por CA origen

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia



A continuación está representado el mapa de España con las provincias que han solicitado algún tratamiento en color verde y en rojo¹ las que no han solicitado tratamiento.

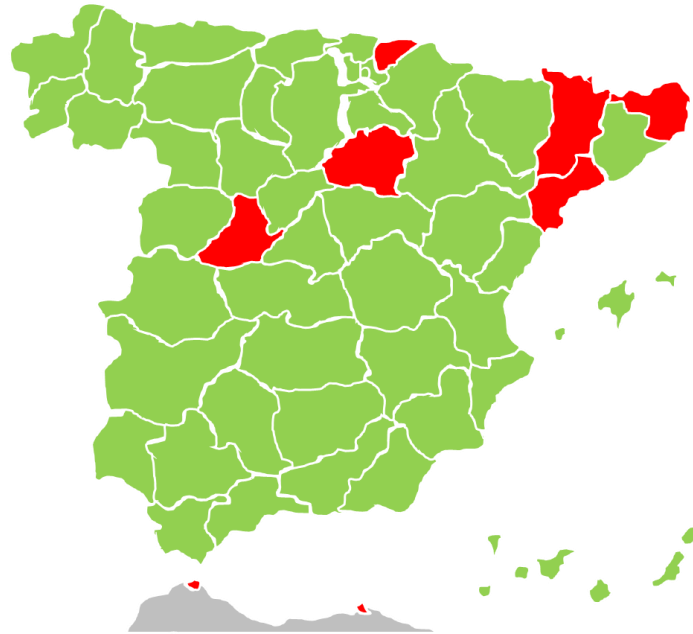


Figura 4. Provincias que han realizado solicitudes

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

4.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS/LAS PACIENTES

4.3.1. PACIENTES CON LINFOMA

A efectos de los datos de los pacientes no se computan las reevaluaciones, por lo que dado que en este período hubo 19, el número de pacientes con linfoma fue de 383 (357 de LBDCG y 26 de LPM)

a. Edad

En el caso de los 383 pacientes con diagnóstico de **linfoma**, la media de edad fue de 56,76 ($\pm 12,96$) años, siendo la mediana de 59 años (19-78).

b. Sexo

El 60,31% de estos pacientes fueron varones (231) y el 39,69% fueron mujeres (152).

¹ Debido al procedimiento de solicitud de CAR-T definidos en algunas CCAA con centros designados, las peticiones se derivan y centralizan en los centros designados y si es necesario por sobrecarga asistencial en los adicionales. Por lo que algunas provincias que aparecen en rojo tienen pacientes tratados con CAR-T pero la solicitud se realiza desde los centros designados.



c. ECOG

El 47,77% (182) de los pacientes con linfoma presentaban ECOG 0, el 3,67% (14) ECOG 0-1 y el 47,77% (182) ECOG 1. El 0,52% (2) presentaron ECOG 1-2 y en el 0,79% (3) ECOG 2.

d. Urgencias vitales

Se solicitaron como urgencia vital el 27,15% (104) de los casos de linfoma.

e. Criterios de inicio

Si consideramos los criterios de inicio establecidos en el protocolo farmacoclínico:

En LBDCG (357 pacientes):

- El 1% de los pacientes (5) presentaron recaída tras al menos dos líneas de quimioterapia.
- El 12% (44) presentaron recaída tras al menos dos líneas de quimioterapia y eran no candidatos a trasplante autólogo.
- El 13% (47) presentaron recaída tras al menos dos líneas de quimioterapia y no obtuvieron respuesta a trasplante autólogo.
- El 47% (169) fueron refractarios tras al menos dos líneas de quimioterapia y eran no candidatos a trasplante autólogo.
- El 7% (26) fueron refractarios tras al menos dos líneas de quimioterapia y no obtuvieron respuesta a trasplante autólogo.
- El 2% (6) fueron refractarios a trasplante autólogo.
- El 15% (53) no obtuvieron respuesta a dos o más líneas de tratamiento.
- El 1% (5) no obtuvieron respuesta a dos o más líneas de quimioterapia y no obtuvieron respuesta a trasplante autólogo.
- 1 paciente presentó linfoma folicular transformado y otro LLC, y transformación de Richter.

En LPM (26 pacientes), 24 pacientes no obtuvieron respuesta a dos o más líneas de tratamiento. Un paciente presentó recaída tras al menos dos líneas de tratamiento y sin respuesta a trasplante autólogo, y otro paciente fue refractario tras al menos dos líneas de quimioterapia y era no candidato a trasplante autólogo.



Es decir, de los pacientes con linfoma el 22% habían recibido trasplante y el 78% restante solamente quimioterapia.

En la tabla 1 se presentan los datos de forma diferenciada.

Tabla 1. Características de los pacientes con linfoma

| Características pacientes | LBDCG (N=357) | LPM (N=26) | TOTAL (N=383) |
|-----------------------------|---------------|-------------|---------------------|
| Varones | 62,46% (223) | 30,77% (8) | 60,31% (231) |
| Mujeres | 37,54% (134) | 69,23% (18) | 39,69% (152) |
| Edad, años (mediana) | 61 (23-78) | 34 (19-48) | 59 (19-78) |
| Edad, años (media) | 58,46 ±11,52 | 33,38 ±8,28 | 56,76 ±12,96 |
| ECOG 0 | 47,34% (169) | 50,00% (13) | 47,77% (182) |
| ECOG 0-1 | 3,64% (13) | 3,85% (1) | 3,67% (14) |
| ECOG 1 | 47,90% (171) | 42,31% (11) | 47,77% (182) |
| ECOG 1-2 | 0,28% (1) | 3,85% (1) | 0,52% (2) |
| ECOG 2 | 0,84% (3) | 0,00% (0) | 0,79% (3) |
| Urgencia vital | 26,33% (94) | 38,46% (10) | 27,15% (104) |

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

4.3.2. PACIENTES CON LLA-B

En la tabla 2 se presentan las características de los pacientes con **LLA-B**.

a. Edad

La media de edad fue de $19,77 \pm 16,27$ años y la mediana de 15 (0,75-66) años.

b. Sexo

El 57,89% fueron varones y el 42,11% mujeres.

c. Estado funcional

El estado funcional presentó gran diversidad.

d. Urgencias vitales

El 44,21% de los casos fueron de urgencia vital.

e. Criterios de inicio



En 5 casos (5%) los pacientes no eran candidatos a alo-TPH, en 10 (11%) % habían sufrido recaída tras el primer ciclo de quimioterapia, en 1 (1%) había sufrido recaída tras el primer ciclo de quimioterapia y no era candidato a alo-TPH, en 11 casos (12%) habían sufrido al menos dos recaídas, en otros 18 (19%) habían sufrido al menos dos recaídas y recaída a alo-TPH, en 37 casos (39%) recaídas tras alo-TPH, 12 (13%) fueron refractarios a segundo ciclo y un paciente (1%) fue refractario a segundo ciclo y no candidato a alo-TPH.

Es decir, de los pacientes con LLA el 59% habían recibido trasplante y el 41% restante solamente quimioterapia.

En la tabla 2 se presentan los datos de forma diferenciada.

Tabla 2. Características de los pacientes con LLA-B

| Características pacientes | LLA (N=95) |
|-----------------------------|--------------|
| Varones | 57,89% (55) |
| Mujeres | 42,11% (40) |
| Edad, años (mediana) | 15 (0,75-66) |
| Edad, años (media) | 19,77 ±16,27 |
| ECOG 0 | 25,26% (24) |
| ECOG 0-1 | 0,00% (0) |
| ECOG 1 | 11,58% (11) |
| ECOG 1-2 | 0,00% (0) |
| ECOG 2 | 0,00% (0) |
| KARNOFSKY 100% | 4,21% (4) |
| KARNOFSKY 90% | 4,21% (4) |
| KARNOFSKY 80% | 1,05% (1) |
| KARNOFSKY 50% | 1,05% (1) |
| LANSKY 100% | 22,11% (21) |
| LANSKY 90-100% | 1,05% (1) |
| LANSKY 90% | 20,00% (19) |
| LANSKY 80% | 4,21% (4) |
| LANSKY 70-80% | 1,05% (1) |
| LANSKY 70% | 3,16% (3) |
| LANSKY 50-60% | 1,05% (1) |
| Urgencia vital | 44,21% (42) |

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia



4.4. VALORACIÓN DE LAS SOLICITUDES

Cada caso ha sido valorado por 3 expertos/as del grupo del SNS, representándose la valoración (en número por indicación y el porcentaje que representan respecto al total) en la tabla 3 (se han incluido reevaluaciones).

Tabla 3. Resolución de las solicitudes remitidas al grupo de expertos del SNS.

| VALORACIÓN GRUPO EXPERTOS SNS | LBDCG | % vs total LBDCG | LPM | % vs total LPM | LLA-B | % vs total LLA-B | TOTAL | % vs total |
|---|------------|------------------|-----------|----------------|-----------|------------------|------------|---------------|
| FAVORABLES | 326 | 86,93% | 26 | 96,30% | 83 | 88,30% | 435 | 87,53% |
| FAVORABLES | 314 | 83,73% | 26 | 96,30% | 62 | 65,26% | 402 | 80,89% |
| FAVORABLE FUERA DE FICHA TÉCNICA (CAR-T ACADÉMICO) | 4 | 1,07% | 0 | 0 | 21 | 22,34% | 25 | 5,03% |
| FAVORABLES CONDICIONADAS (SOLICITUD DE PRUEBAS ADICIONALES) | 8 | 2,13% | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 1,61% |
| NO FAVORABLES | 44 | 11,73% | 1 | 3,70% | 11 | 11,70% | 56 | 11,27% |
| DESESTIMADO | 5 | 1,33% | 0 | 0,00% | 1 | 1,05% | 6 | 1,21% |
| TOTAL | 375 | | 27 | | 95 | | 497 | |

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

De las solicitudes recibidas, 435 (87,53%) han sido favorables (considerando las condicionadas y en las fuera de ficha técnica) por el grupo de expertos del SNS y el 11,27% (56) han sido no favorables.

4.4.1 Pacientes con linfoma

LBDCG:

En el 86,93% de los casos (326) la valoración fue favorable.

En 8 casos (2,13%) fue favorable condicionada (solicitud de pruebas adicionales).

Cuatro casos fueron no favorables a tratamiento industrial pero favorables a uso compasivo de CAR-T académico. En 44 casos (11,73%) la decisión fue de no favorable.

LPM: En 26 casos de LPM la valoración final fue favorable. Un caso fue no favorable.



4.4.2. Pacientes con LLA-B

De las 94 solicitudes que se han valorado, el 88,30% de los casos (83) fueron favorables.

11 casos fueron no favorables para ningún tipo de CART (11,70%). 21 casos fueron no favorables para tratamiento industrial, siendo peticiones fuera de ficha técnica (22,34%). De estos, en dos casos si fueron favorables para ensayo del CAR-T académico y en los otros 19 casos para uso compasivo del CAR-T académico.

4.5. NUMERO DE CASOS FAVORABLES DERIVADOS A LAS CCAA CON CENTROS DESIGNADOS

La información que se traslada es referente a los casos de los que se dispone información relativa a que se ha realizado la aféresis y/o administración de tratamiento, tanto industrial como académico, comunicada por las CCAA y/o registrada en VALTERMED, por lo que a fecha de realización de este informe no disponemos de toda la información relativa al 100% de los casos valorados favorablemente .

De 435 solicitudes favorables, se dispone de información de 348 (80% de las solicitudes favorables). De los 348 casos contabilizados, en el 45% (155) de los casos la CA destino fue Cataluña, Madrid atendió 61 casos (18%), Andalucía atendió 67 casos (19%), Castilla y León atendió al 9% (32) y la Comunidad Valenciana 33 casos (9%). En la figura 5 se puede visualizar el número de pacientes atendidos por CA destino.

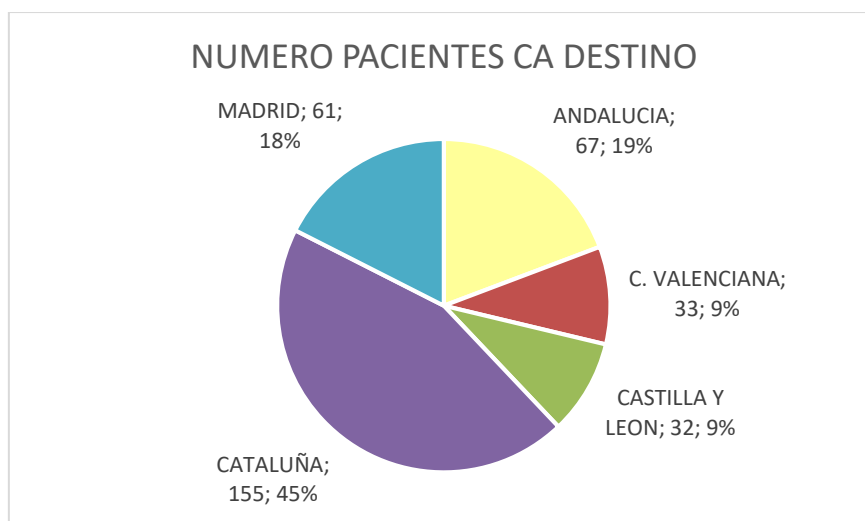


Figura 5. Número pacientes por CA destino

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia



En las CCAA que tienen centros designados (filas sombreadas), se ha analizado cuantas solicitudes favorables han sido atendidas en su propia CA y cuantas han sido derivadas a otra CA. En la tabla 4 se presenta la información.

Tabla 4. Solicitudes y CA origen y destino

| CCAA | TOTAL DE SOLICITUDES FAVORABLES | SOLICITUDES FAVORABLES ATENDIDAS EN LA CA ORIGEN | SOLICITUDES FAVORABLES ATENDIDAS EN CA DIFERENTE A ORIGEN | % SOLICITUDES FAVORABLES SOLICITADAS POR UNA CA Y ATENDIDAS EN LA MISMA | % SOLICITUDES FAVORABLES SOLICITADAS POR UNA CA Y ATENDIDAS EN UNA CA DIFERENTE |
|------------------------|---------------------------------|--|---|---|---|
| ANDALUCIA | 74 | 67 | 7 | 90,54% | 9,46% |
| ARAGON | 10 | 0 | 10 | 0,00% | 100,00% |
| ASTURIAS | 6 | 0 | 6 | 0,00% | 100,00% |
| BALEARES | 3 | 0 | 3 | 0,00% | 100,00% |
| C. VALENCIANA | 36 | 24 | 12 | 66,67% | 33,33% |
| CANARIAS | 5 | 0 | 5 | 0,00% | 100,00% |
| CANTABRIA | 1 | 0 | 1 | 0,00% | 100,00% |
| CASTILLA LA MANCHA | 16 | 0 | 16 | 0,00% | 100,00% |
| CASTILLA Y LEON | 22 | 19 | 3 | 86,36% | 13,64% |
| CATALUÑA | 69 | 69 | 0 | 100,00% | 0,00% |
| EXTREMADURA | 3 | 0 | 3 | 0,00% | 100,00% |
| GALICIA | 17 | 0 | 17 | 0,00% | 100,00% |
| LA RIOJA | 2 | 0 | 2 | 0,00% | 100,00% |
| MADRID | 54 | 48 | 6 | 88,89% | 11,11% |
| MURCIA | 12 | 0 | 12 | 0,00% | 100,00% |
| NAVARRA | 3 | 0 | 3 | 0,00% | 100,00% |
| PAIS VASCO | 15 | 0 | 15 | 0,00% | 100,00% |
| TOTAL | 348 | 227 | 121 | 65,23% | 34,77% |

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia



4.6. TIEMPO DE RESPUESTA DEL GRUPO DE EXPERTOS DEL SNS

Se solicitaron como de **urgencia vital** 104 casos de linfoma (27,15%) y 42 de LLA-B (44,21%). Aproximadamente la mitad de los casos de linfoma clasificados por el solicitante como urgentes, el grupo de expertos consideró que no entraban en esta categoría.

Según el procedimiento las solicitudes de urgencia vital deben resolverse en 24 horas hábiles y las no urgentes en 3 días hábiles (72 horas).

4.6.1. Tiempo de respuesta en pacientes con linfoma

El tiempo de respuesta para las solicitudes marcadas como de urgencia vital en los pacientes con linfoma (106 casos) fue de ≤ 24 horas hábiles en el 68% de los casos (72), en 16 casos fue de 48 horas hábiles y en 10 de 72 horas hábiles. En 8 casos fue de más de 72 horas hábiles. Un caso fue anulado antes de emitirse la valoración de los expertos.

En un caso indicado como de urgencia vital, tras solicitar información complementaria esta fue recibida 21 días después.

Para las 292 solicitudes consideradas como de no urgencia vital, en el 79,45% de los casos la respuesta fue ≤ 72 horas hábiles (en 18 casos el tiempo de respuesta fue de menos de 24 horas, en 72 casos fue de 24 horas, 78 casos en 48 horas y 64 en 72 horas). En 60 casos el tiempo fue superior a 72 horas. Cuatro casos fueron anulados antes de emitirse la valoración de los expertos.

4.6.2. Tiempo de respuesta en pacientes con LLA-B

El tiempo de respuesta para las solicitudes de urgencia vital de pacientes con LLA-B fue ≤ 24 horas hábiles en el 93% de los casos. Para las 53 solicitudes no urgentes de LLA-B la respuesta fue ≤ 72 horas hábiles en el 83% de los casos (44 casos) (21 casos en 24 horas o menos, 8 en 48 horas, 15 en 72 horas). En 9 casos se superaron los 3 días hábiles. Un caso de urgencia vital fue anulado antes de emitirse la valoración de los expertos.



4.7. PETICIÓN DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

En el 41% de los casos (206 casos) hubo que solicitar información complementaria, 164 en LBDCG, 12 en LPM y 30 en LLA-B.

4.8. AFÉRESIS Y ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

4.8.1. Aféresis realizadas

A fecha de elaboración de este informe se conoce la fecha de realización de la **aféresis** en 303 pacientes de los 403 pacientes susceptibles de tratamiento (ver figura 6), lo que supone un 75%.

Por patología: 219 con diagnóstico de LBDCG (73%), 22 con LPM (96%) y 62 con LLA-B (74%).

4.8.2. Administraciones realizadas

Tras la aféresis y antes de la administración se han comunicado las siguientes incidencias:

- En LBDCG: 36 casos en los que no se ha realizado la administración dado que 27 fueron éxitos, 2 por progresión de la enfermedad, 2 por empeoramiento del estado del paciente, se produjeron 3 fallos de producción, 2 se anularon por decisión médica (1 paciente obtuvo histología final de Linfoma Folicular y en otro caso se anuló porque el paciente sufría esquizofrenia).
- En LPM: 1 caso fue éxito.
- En LLA-B: no se realizó la administración del tratamiento en 5 pacientes debido a que 2 casos fueron éxitos y en 3 casos se produjo fallo de producción.

Por tanto de los 303² pacientes de los que se conoce que se hizo la aféresis, en 42 casos (14%) no se produjo la administración por los motivos anteriormente expuestos. Se ha comunicado la administración de 244 tratamientos³: 175 en pacientes con LBDCG, 18 en pacientes con LPM y 51 en pacientes con LLA-B (ver figura 6).

² A fecha del informe no disponemos de la información relativa a los pacientes restantes

³ Tratamientos referidos a las aféresis de las que disponemos información y a los datos comunicados tras la realización de dichas aféresis

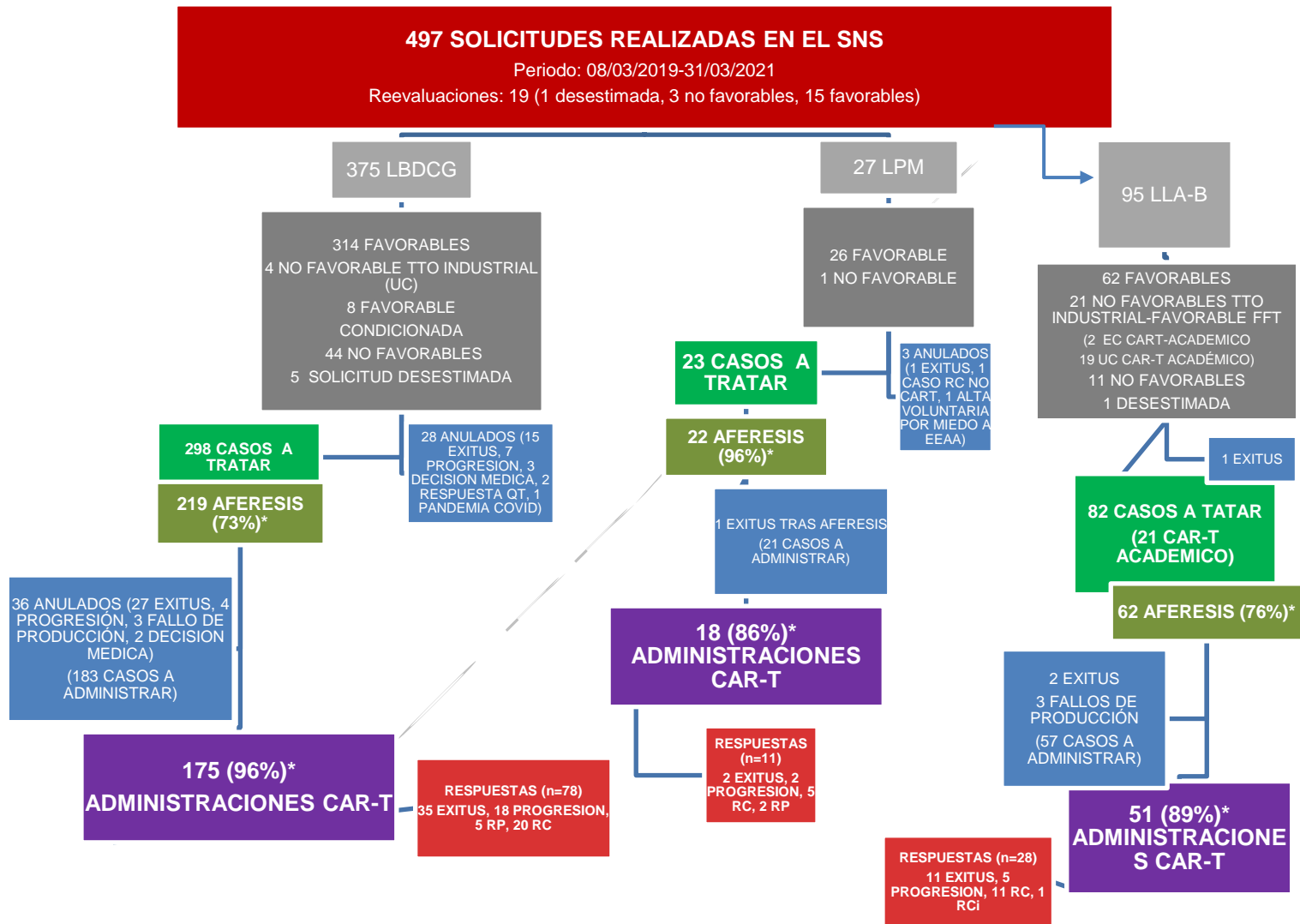


Figura 6. Flujograma de los casos valorados (*incluye solo la información comunicada y/o registrada a 31/03/2021)
 Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Por otra parte, en la figura 7 se recoge la situación de las distintas etapas del procedimiento para la administración de los CAR-T, considerando por mes solicitud, aféresis y administración del tratamiento.

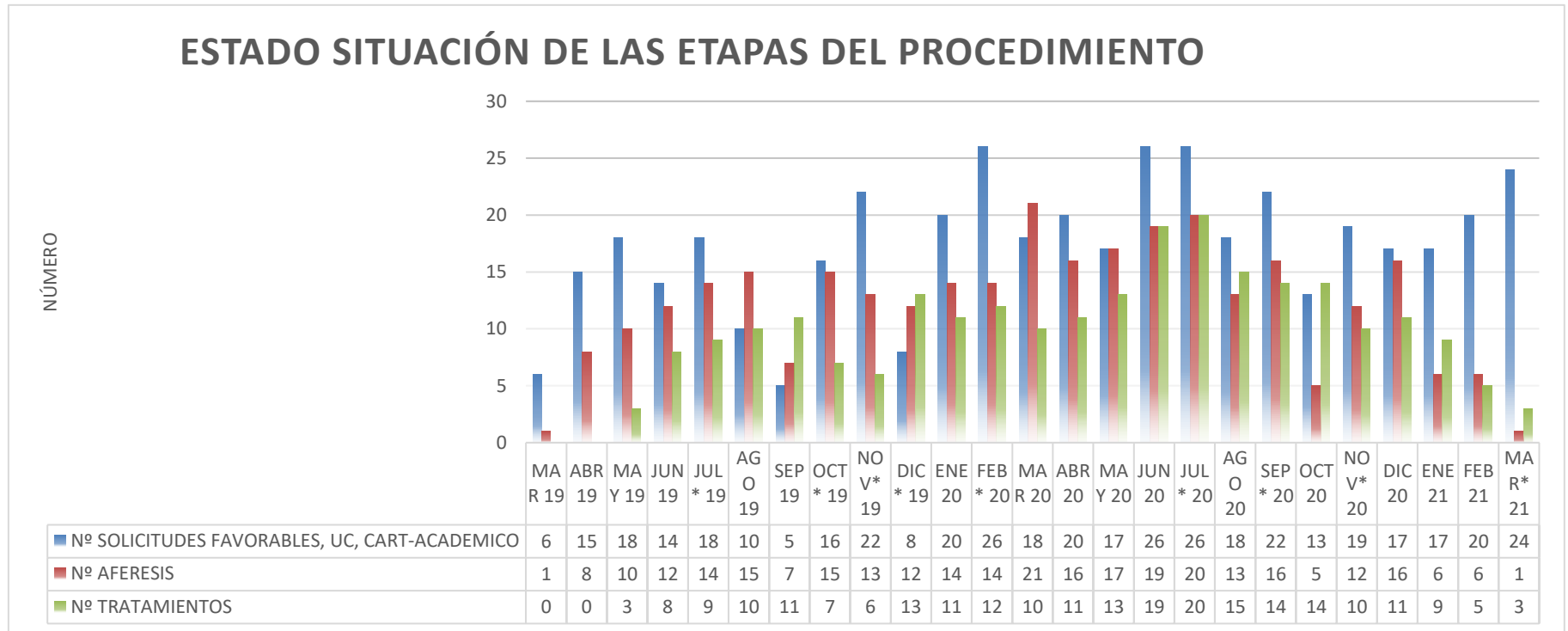


Figura 7. Situación mensual de las distintas etapas del procedimiento. *Meses con reevaluaciones (información disponible a 08/03//2021)
Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

4.8.3. Tiempo desde la realización de la aféresis hasta la administración del tratamiento

A continuación se han analizado los tiempos desde la realización de la aféresis a la salida del material de leucoaféresis, los tiempos desde la salida del material a la recepción del medicamento y los tiempos desde la recepción del medicamento a su administración a los pacientes.

El proceso que se ha considerado para el cálculo de los tiempos está representado en la figura 8.

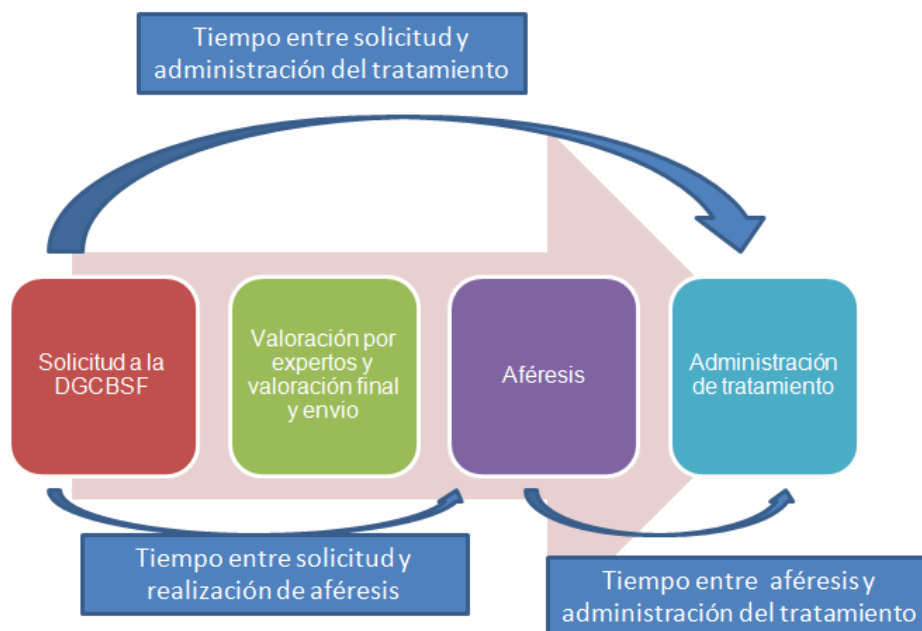


Figura 8. Proceso desde la solicitud hasta la administración del tratamiento

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

El tiempo total desde la solicitud al grupo de expertos hasta la administración del tratamiento varía entre 16 y 250 días, siendo la media de 67,24 días y la mediana de 64 días.

Considerando las 303 aféresis de las cuales se dispone de información, la media de tiempo \pm DE desde la solicitud hasta la aféresis fue de $17,32 \pm 12,52$ días, siendo la mediana de 14 (0-72) días (en 10 ocasiones las aféresis se realizaron con anterioridad a la solicitud pero no se ha tenido en cuenta, se han contabilizado como aféresis realizadas el mismo día de entrada de la solicitud). Tras la aféresis, se produjeron 42



anulaciones de administraciones, ya que 30 pacientes fallecieron después de la aféresis, hubo 6 fallos de producción y 6 casos se anularon por progresión de la enfermedad o por decisión médica.

- **Tiempo desde la solicitud hasta la aféresis**

- **Datos en linfoma**

En el caso de linfoma la media de tiempo desde la solicitud a la aféresis fue de $18,63 \pm 11,94$ días y la mediana de 16 (0-72) días.

En cinco pacientes hubo que realizar una segunda aféresis: en un paciente debido a que la primera no cumplía con las especificaciones del laboratorio, en otro paciente no se obtuvo muestra suficiente para tisagenlecleucel y se realizó otra para axicabtagen ciloleucel, en dos pacientes hubo fallo de producción con tisagenleclueucel y se realizó una segunda aféresis para axicabtagén y en otro paciente debido a que se produjo una contaminación en el laboratorio.

Al haberse realizado una segunda aféresis, ninguno de estos casos se han considerado como casos anulados tras la aféreis en la figura 6.

- **Datos en LLA-B**

Si desglosamos por patología, se observa que en LLA-B, disminuye el tiempo desde la solicitud hasta la aféresis, situación que parece lógica, motivado por el curso de la patología, además el 44,21% de las solicitudes fueron de urgencia vital.

La media de tiempo \pm DE desde la solicitud hasta la aféresis para los casos de LLA-B fue $12,21 \pm 13,51$ días, siendo la mediana de 7 (0-66) días.

- **Tiempo desde la aféresis hasta la administración del tratamiento**

A fecha de 31 de marzo de 2021 tenemos información disponible sobre la administración de CAR-T a 244 pacientes.

En estos 244 tratamientos (193 en pacientes con linfomas y 51 en pacientes con LLA-B) la mediana de tiempo desde la realización de la aféresis hasta la administración del tratamiento fue de 47 (31-225) días y la media de tiempo \pm DE fue de $51,43 \pm 19,99$ días.



La media de tiempo desde el envío del material de la leucoaféresis a la recepción del medicamento fue de $29,84 \pm 3,83$ días, siendo la mediana de 29 días (23-49), en los 198 casos de los que se dispone de información.

- **Datos en linfoma**

La media de tiempo desde la aféresis a la administración del tratamiento fue de $50,60 \pm 20,38$ días y la mediana de 46 (31-225) días.

- **Datos en LLA-B**

La mediana de tiempo desde la realización de la aféresis hasta la administración del tratamiento, en 51 pacientes con LLA-B, fue de 52 (33-140) y la media de tiempo \pm DE fue de $54,49 \pm 18,33$ días. En este caso los tiempos son ligeramente superiores a los del global. Una posible causa a que se demore la administración del tratamiento unos días desde la recepción es que la descompensación de estos pacientes haga necesario un retraso en el tratamiento (uso de terapia puente, retrasos por fiebre o infecciones, etc).

- **Tiempo desde la solicitud hasta la administración del tratamiento**

De los 244 tratamientos administrados (193 en pacientes con linfomas y 51 en pacientes con LLA-B) la media de tiempo \pm DE desde la solicitud hasta la administración del tratamiento fue de $67,24 \pm 21,76$ días y la mediana de 64 (16-250) días.

- **Datos en linfoma**

En los pacientes con linfoma (n=193), la media de tiempo desde la solicitud al tratamiento fue de $68,68 \pm 23,27$ días y la mediana de 65 (16-250) días.

- **Datos en LLA-B**

Cuando analizamos el tiempo entre la solicitud y la administración del tratamiento, tanto la media como la mediana son inferiores a los datos globales, mediana 61 (38-97) días, y media $61,76 \pm 13,52$ días.

A modo de resumen, en la figura 9, se muestran los datos en medias y medianas de tiempo entre las distintas etapas del procedimiento en la administración de CAR-T y en la tabla 5 se presentan los datos desglosados por patología.

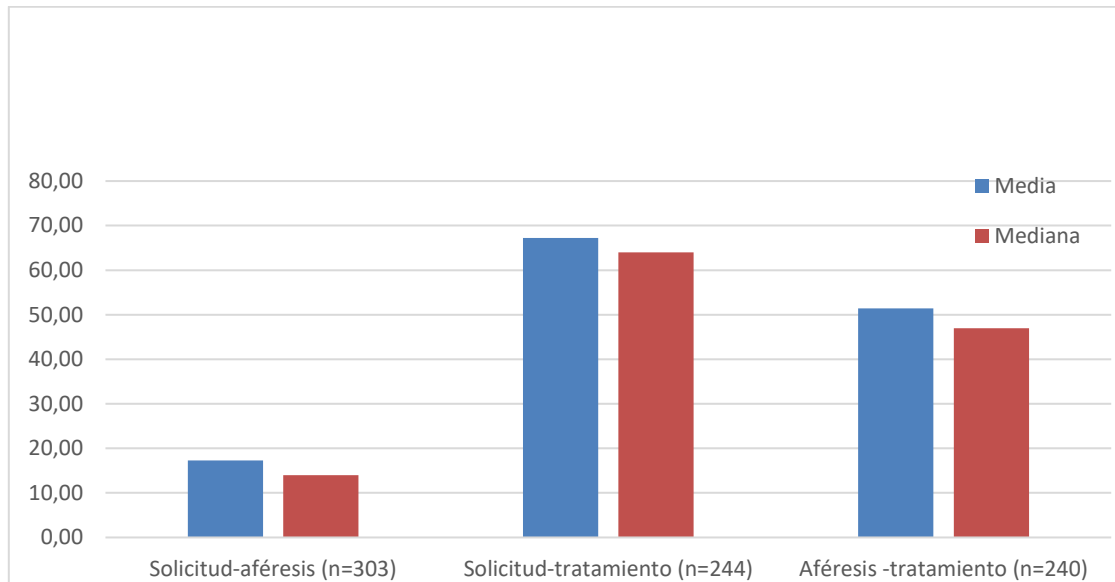


Figura 9. Medias y medianas de tiempo desde la solicitud a la aféresis, desde la solicitud a la administración del tratamiento y desde la aféresis a la administración del tratamiento.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Tabla 5. Datos de tiempos, en medias y medianas, desglosados por patología.

| | LINFOMA (N=241) | LLA-B (N=62) | GLOBAL (N=303) |
|--|--------------------|-----------------|-------------------|
| Tiempo desde solicitud de tratamiento a realización de la aféresis* | | | |
| Media±DE (días) | 18,63±11,94 | 12,21±13,51 | 17,32±12,52 |
| Mediana (mínimo-máximo), días | 16 (0-72) | 7 (0-66) | 14 (0-72) |
| Tiempo desde la aféresis a la administración del tratamiento** | | | |
| Media±DE (días) | 50,60±20,38 | 54,49±18,33 | 51,43±19,99 |
| Mediana (mínimo-máximo), días | 46 (31-225) | 52 (33-140) | 47 (31-225) |
| Tiempo desde la solicitud a la administración del tratamiento** | | | |
| Media±DE (días) | 68,68±23,27 | 61,76±13,52 | 67,24±21,76 |
| Mediana (mínimo-máximo), días | 65 (16-250) | 61 (38-97) | 64 (16-250) |

*N aféresis= 241 para linfomas y 62 para LLA, global 303

**N administraciones= 193 para linfomas y 51 para LLA, global 244

Para las aféresis realizadas antes de la solicitud de tratamiento, se ha considerado tiempo cero
Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia



Si analizamos la tabla 5, vemos que el proceso desde la solicitud del tratamiento hasta la administración del mismo tienen una duración media de 67,24±21,76 días. El proceso resulta de la suma del tiempo para la valoración de la solicitud por el grupo de expertos (entre 24 y 72 horas), envío de la valoración final, valoración de la situación clínica del paciente (tanto en su hospital como en el que puede haber sido derivado, cuando aplica), realización de aféresis y tiempo transcurrido entre la realización de la aféresis y el envío del material de la leucoaféresis (5,51±8,35 días), fabricación del medicamento, envío y recepción del medicamento (este proceso dura aproximadamente 29,84±3,83 días, siendo la mediana de 29 días (23-49) y posibles procesos intercurrentes que puedan demorar la administración del medicamento.

Asimismo, se ha analizado la diferencia de tiempo entre si un paciente se trata en su CA origen (en el caso de tener centros designados) o bien se deriva a otro centro designado. Así, desde la solicitud a la aféresis, la diferencia en la media es de 4,49 días y desde la aféresis al tratamiento de 4,78 días. Desde la solicitud a la administración del tratamiento la diferencia en la media es de 1,86 días.

Esta información se recoge en la tabla 6.

Tabla 6. Datos de tiempos, en medias y medianas, desglosados por pacientes derivados y no derivados y por global de pacientes.

| | PACIENTES NO DERIVADOS (N=197) | PACIENTES DERIVADOS (N=106) | GLOBAL (N=303) |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Tiempo desde solicitud de tratamiento a realización de la aféresis* | | | |
| Media±DE (días) | 15,75±11,79 | 20,24±13,35 | 17,32±12,52 |
| Mediana (mínimo-máximo), días | 13 (0-66) | 18 (1-72) | 14 (0-72) |
| Tiempo desde la aféresis a la administración del tratamiento** | | | |
| Media±DE (días) | 53,14±23,20 | 48,36±11,82 | 51,43±19,99 |
| Mediana (mínimo-máximo), días | 47 (31-225) | 47 (32-100) | 47 (31-225) |
| Tiempo desde la solicitud a la administración del tratamiento** | | | |
| Media±DE (días) | 66,58±24,25 | 68,44±16,27 | 67,24±21,76 |
| Mediana (mínimo-máximo), días | 61 (16-250) | 67 (41-119) | 64 (16-250) |

*N aféresis= 197 para pacientes no derivados y 106 para pacientes derivados, global 303

**N administraciones= 158 para pacientes no derivados y 86 para pacientes derivados, global 244

Para las aféresis realizadas antes de la solicitud de tratamiento, se ha considerado tiempo cero

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia



Es previsible que tanto el tiempo total como el necesario para la derivación del paciente vaya disminuyendo conforme avance el tiempo por disponer de una mayor experiencia en todos los ámbitos. Así, si comparamos los tiempos en el informe realizado con los datos del período entre el 8 de marzo de 2019 hasta el 8 de marzo de 2020 y los de este informe observamos que se produjo una reducción de 9,70 días en el período de tiempo desde la solicitud a la aféresis y de 7,07 días desde la solicitud a la administración del tratamiento.

5. ANÁLISIS DE LA COBERTURA ASISTENCIAL DE LOS CENTROS DESIGNADOS

5.1. SITUACION DE LA CUALIFICACIÓN DE LOS CENTROS EN EL MOMENTO DE LA DESIGNACIÓN

El 25 de abril de 2019 se emitió la resolución de designación de 8 centros para el uso de medicamentos CAR-T en LBDCG, la situación de cualificación de los centros en ese momento era:

- 3 centros cualificados para el tratamiento de LBDCG: H. Universitario Vall d'Hebron, H. Clínic de Barcelona (cualificado para acceso expandido) y Complejo Universitario de Salamanca (cualificado para acceso expandido); y 5 centros pendientes de cualificación.

Por lo que se propuso designar dos centros adicionales que únicamente utilizaran los medicamentos CAR-T en el caso de que la actividad sobrepase a los centros cualificados.

En el caso de LLA en mayores de 18 años también se propusieron 8 centros, 1 centro cualificado y el resto de los centros pendientes de cualificar. También se propuso designar dos centros adicionales que únicamente utilizaran los medicamentos CAR-T en el caso de que la actividad sobrepase a los centros cualificados.

Para LLA en menores de 18 años se designaron 3 centros, 2 centros estaban cualificados y 1 centro estaba pendiente de cualificar. En este caso también se propuso designar un centro adicional en el caso de que la actividad sobrepase a los centros que si están cualificados.



Adicionalmente se acordó extender la designación de un centro en adultos para LLA-B a pediatría, siempre que supere los criterios aprobados como obligatorios en dicha indicación.

Con carácter excepcional se propuso como centro perteneciente a la red de centros designados para el uso de los medicamentos CAR-T al Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, en aquel momento aún no cualificado.

5.2. SITUACION TRAS 23 MESES DE LA DESIGNACIÓN DE CENTROS

Para la administración de los medicamentos era necesario que los centros estuvieran cualificados y que tuvieran el contrato correspondiente con los laboratorios titulares de los medicamentos.

Desde el Ministerio de Sanidad se instó a los laboratorios titulares a que priorizaran la cualificación de los centros que habían sido designados en el SNS.

Pues bien, a fecha 13 de abril de 2021 la situación de los centros es:

1. Centros designados para el tratamiento de LBDCG y LLA-B en adultos en el SNS:

- a. Hospital Clínic de Barcelona (actualmente cualificado para utilizar axicabtagén ciloleucel y tisagenlecleucel, firmado contrato en ambos casos. Finalización del ensayo académico). Abierto uso compasivo para el uso del CAR-T académico.
- b. Hospital Universitario Gregorio Marañón (actualmente cualificado para utilizar axicabtagén ciloleucel y para tisagenlecleucel, firmado contrato en ambos casos).
- c. Hospital Universitario Vall d'Hebron (actualmente cualificado para utilizar tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, firmado contrato en ambos casos).
- d. Hospital Universitari i Politènic La Fe (cualificado para utilizar tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, firmado contrato en ambos casos).



- e. Complejo Universitario de Salamanca (cualificado para utilizar axicabtagén ciloleucel y tisagenlecleucel, firmado contrato en ambos casos).
- f. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (cualificado para utilizar tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, firmado contrato en ambos casos).
- g. Hospital Clínico Universitario de Valencia (cualificado para utilizar axicabtagén ciloleucel y tisagenlecleucel, firmado contrato en ambos casos).
- h. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (cualificado para utilizar tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, firmado contrato en ambos casos).

Los dos centros adicionales, ICO Hospital Duran i Reynals e ICO Hospital Germans Trias i Pujol, ambos están cualificados para tisagenlecleucel.

Con carácter excepcional se designó como centro perteneciente a la red de centros para el uso de los medicamentos CAR-T en adultos al Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (cualificado para utilizar axicabtagén ciloleucel, en proceso de cualificación de tisagenlecleucel).

Tras lo expuesto, cabe destacar que se ha avanzado de forma relevante en la cualificación de los centros, disponiendo actualmente del 100% de los centros designados cualificados para el tratamiento de LBDCG y de LLA-B en adultos, bien para un medicamento o para los dos.

No obstante, las cualificaciones y las firmas de contrato han conllevado que para la administración de los medicamentos comerciales el SNS no haya dispuesto del 100% de la capacidad asistencial de los centros designado. Los meses en los que se ha producido las cualificaciones y las firmas de contrato, siendo esta información trasladada por los laboratorios titulares, han sido los siguientes:

- Cualificaciones para producto comercial de Yescarta: en 2019, 1 centro en agosto (C. Salamanca), 2 centros en Septiembre (H. Universitario Gregorio Marañón y H. Universitario Vall d'Hebrón), 1 centro en octubre (H. Clínico Universitario de Valencia) y 2 centros en noviembre (H. Clínic de Barcelona y H. Universitario Virgen del Rocio). En



julio de 2020, 2 centros (H. Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín y H. de la Santa Creu i Sant Pau). En abril de 2021, 1 centro (H. Universitari i Politècnic La Fe).

- Cualificaciones para producto comercial de Kymriah: en 2019, 4 centros en junio (H. Universitario Virgen del Rocío, H. Universitario Gregorio Marañón, C. Universitario de Salamanca y H. de la Santa Creu i Sant Pau), 1 centro a finales de octubre (Hospital Universitari i Politècnic La Fe), 1 centro en noviembre (H. Clínic de Barcelona). En febrero de 2020, 1 centro (H. Clínic Universitario de Valencia).

2. Centros designados para el tratamiento de LLA-B en niños en el SNS:

- a. Hospital del Niño Jesús (cualificado para utilizar tisagenlecleucel -firmado contrato-)
- b. Hospital Sant Joan de Déu (cualificado para utilizar tisagenlecleucel - firmado contrato-)
- c. Hospital Universitario Vall d'Hebrón (cualificado para tisegelecleucel - firmado contrato-)

El Hospital Universitario La Paz ha sido designado como centro adicional en pediatría en el caso de que la actividad sobrepase a los centros designados (cualificado para tisagenlecleucel y para axicabtagén ciloleucel –firmado contrato en ambos-).

El Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, cumple los criterios de ser designado como centro CAR-T en adultos y los criterios obligatorios para tratamientos pediátricos.

5.3. PACIENTES TRATADOS POR CCAA CON CENTROS DESIGNADOS

A continuación se presenta, en la tabla 7, la información relativa a los casos atendidos en las CCAA que tienen centros designados, diferenciándose tanto los casos propios (el paciente es cápita de esa CA) como aquellos que son derivados de otras CA.



Tabla 7. Pacientes atendidos por centros designados (casos de los que se dispone información)

| CCAA | SOLICITUDES FAVORABLES ATENDIDAS EN ESA MISMA CA | TOTAL DE SOLICITUDES FAVORABLES ATENDIDAS | % SOLICITUDES FAVORABLES ATENDIDAS EN LA CA CON CENTROS DESIGNADOS RESPECTO AL TOTAL |
|-----------------|--|---|--|
| ANDALUCIA | 67 | 67 | 19,3% |
| C. VALENCIANA | 24 | 33 | 9,5% |
| CASTILLA Y LEON | 19 | 32 | 9,2% |
| CATALUÑA | 69 | 155 | 44,5% |
| MADRID | 48 | 61 | 17,5% |
| TOTAL | 227 | 348 | 100,0% |

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

5.4. PACIENTES TRATADOS EN CENTROS ADICIONALES

Se tiene conocimiento que 4 pacientes hayan sido tratados en los centros adicionales. La razón no atendió a que no existiera capacidad asistencial en los centros designados.

6. ANALISIS DE LOS RESULTADOS PRELIMINARES DEL TRATAMIENTO

Se dispone del resultado de la administración de CART en 117 pacientes:

- 48 pacientes fallecieron (27 de ellos a los 3 meses o antes, 21 desde los 3 a los 18 meses de la administración).
- 25 pacientes progresaron precozmente (20 de ellos a los 3 meses o antes, 5 entre los 3 y los 18 meses desde la administración).
- 36 pacientes presentaron respuesta completa (27 a los 3 meses o antes, 4 entre los 3 y los 12 meses y 5 a los 18 meses).
- 1 paciente obtuvo respuesta completa con recuperación hematológica incompleta a los 3 meses o antes.
- 7 pacientes obtuvieron respuesta parcial entre los 3 y los 18 meses.

Desglosando por patología, los resultados se distribuyen de acuerdo a los datos reflejados en las figuras 10, 11 y 12, donde:



- **≤3m**: evento producido a los 3 meses de la administración o antes.
- **>3-18m**: evento producido entre los 3 y los 18 meses de la administración.
- **RC**: Respuesta completa.
- **RCi**: respuesta completa con recuperación hematológica incompleta.
- **RP**: Respuesta parcial.

Como se observa en la figura 10, en el caso de pacientes con LBDCG (78), el 68% (53 pacientes) fallecieron o progresaron tras la administración del tratamiento.

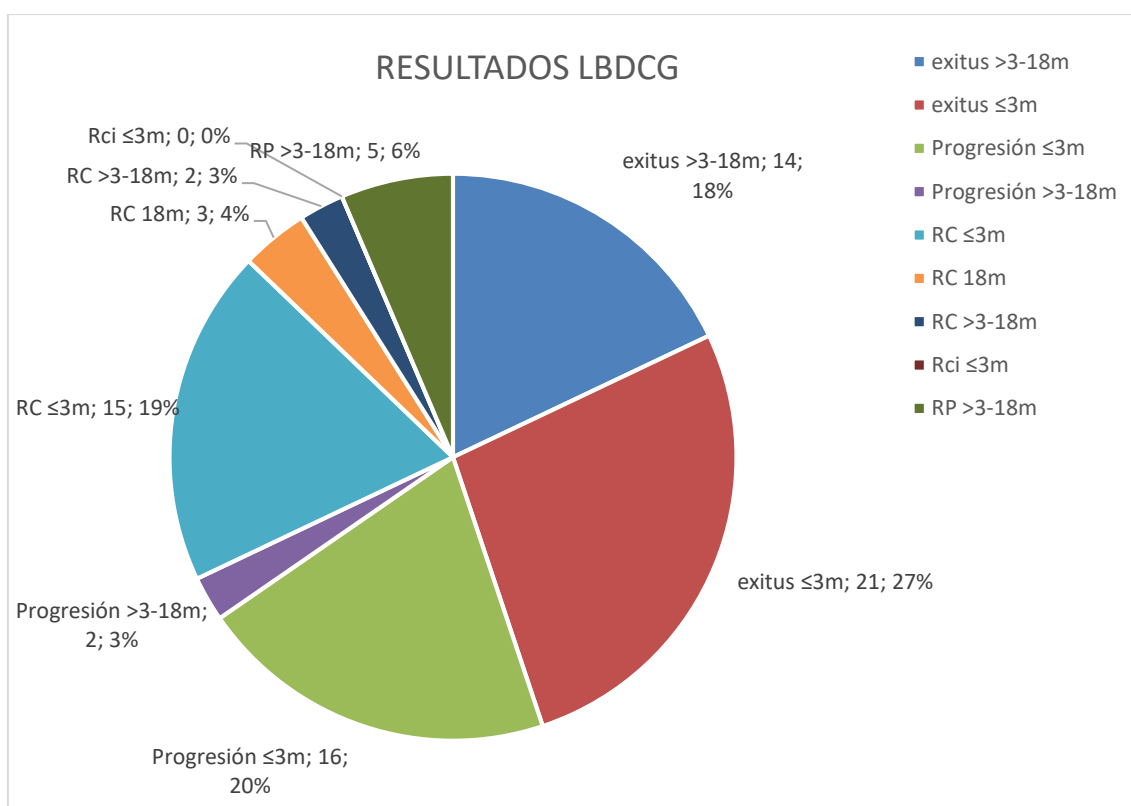


Figura 10. Resultados en pacientes con LBDCG tras administración del tratamiento.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos registrados en VALTERMED. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

En el caso de los 11 pacientes con LPM con datos disponible (figura 11), el 36% (4) fallecieron o progresaron tras la administración del tratamiento.

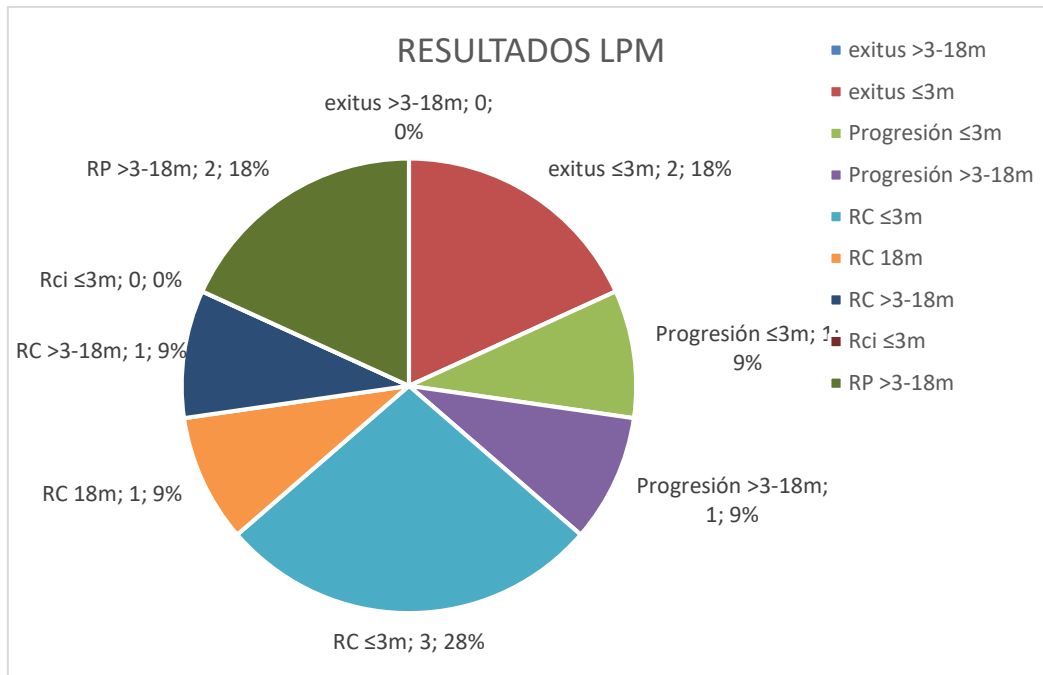


Figura 11. Resultados en pacientes con LPM tras administración del tratamiento.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos registrados en VALTERMED. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Tal como se observa en la figura 12, de los 28 pacientes con LLA-B con datos disponibles, 16 de ellos (el 57%) progresaron o fallecieron tras la administración del medicamento.

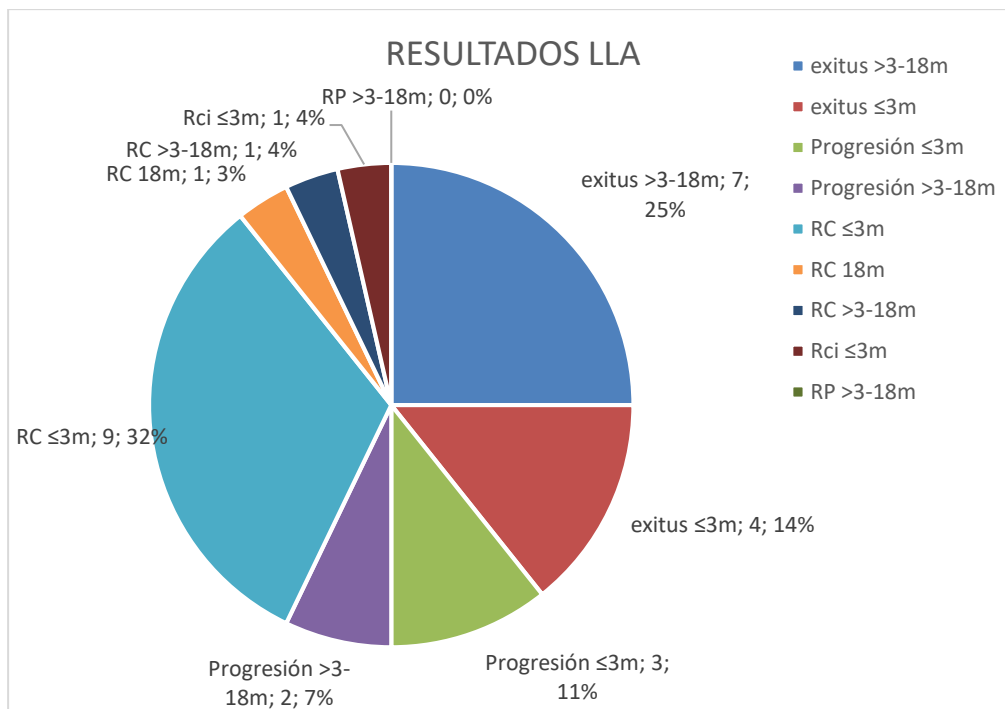


Figura 12. Resultados en pacientes con LLA tras administración del tratamiento.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos registrados en VALTERMED. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia



Se conocen los tiempos desde la administración del tratamiento hasta el alta hospitalaria en 88 pacientes, mediana de 14 días (7-72) y de los tiempos de estancia en UCI de 18 pacientes (mediana 6 [1-30] días).

Tabla 8. Días de estancia en UCI y días hasta alta hospitalaria

| | Estancia UCI (n=18) | Alta hospitalaria (n=88) |
|----------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Media (días) | 6,50±6,85 | 17,75±10,81 |
| Mediana (días) | 4,5 (1-30) | 14 (7-72) |

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos registrados en VALTERMED. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Los efectos adversos comunicados de los 141 pacientes de los que disponemos información presentaron gran diversidad. Los más frecuentes están recogidos en la tabla 9.

Tabla 9. Efectos adversos comunicados

| Efecto adverso | Casos en pacientes afectados (N=141) |
|------------------------------------|---|
| SLC (sin especificar grado) | 17 (12%) |
| SLC grado 1 | 59 (42%) |
| SLC grado 2 | 32 (23%) |
| SLC grado 3 | 9 (6%) |
| SLC grado 4 | 0 (0%) |
| SLC totales | 117 (83%) |
| ICANS (sin especificar grado) | 13 (9%) |
| ICANS grado 1 | 11 (8%) |
| ICANS grado 2 | 4 (3%) |
| ICANS grado 3 | 7 (5%) |
| ICANS grado 4 | 6 (4%) |
| ICANS totales | 41 (29%) |
| citopenias (sin especificar grado) | 66 (47%) |
| citopenias grado 3 | 3 (2%) |
| citopenias grado 4 | 3 (2%) |
| citopenias totales | 72 (51%) |
| infección pulmonar | 3 (2%) |
| fiebre | 3 (2%) |
| HHL/MAS | 10 (7%) |
| Hipogammaglobulinemia | 34 (24%) |
| SLT | 2 (1%) |

SLC: síndrome de liberación de citoquinas; ICANS: síndrome neurológico asociado al tratamiento con células inmunoefectoras; HHL/MAS. Linfocitosis hemofagocítica / Síndrome Activación macrófaga, SLT: Síndrome de lisis tumoral.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos registrados en VALTERMED. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia



Si desglosamos por patología y por tratamiento administrado, obtenemos los datos de las tablas 10 y 11 en los que se expresa el porcentaje de pacientes con los efectos adversos mencionados sobre el total de pacientes de los que tenemos información (141).

Tabla 10. Efectos adversos desglosados por patología.

| EFFECTOS ADVERSOS | pacientes LBDCG (N=97) | pacientes LPM (N=13) | pacientes LLA (N=31) |
|-----------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| SLC | 80 (82%) | 11 (85%) | 26 (84%) |
| ICANS | 23 (24%) | 8 (62%) | 10 (32%) |
| citopenias | 51 (53%) | 3 (23%) | 18 (58%) |
| infección pulmonar | 2 (2%) | 0 (0%) | 1 (3%) |
| fiebre | 3 (3%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| HHL/MAS | 3 (3%) | 0 (0%) | 7 (23%) |
| Hipogammaglobulinemia | 20 (21%) | 1 (8%) | 13 (42%) |
| SLT | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (6%) |

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos registrados en VALTERMED. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Tabla 11. Efectos adversos desglosados por tratamiento CAR-T administrado.

| EFFECTOS ADVERSOS | pacientes tratados con AXICABTAGÉN (LBDCG y LPM) (N=60) | pacientes tratados con TISAGEN (LLA y LBDCG) (N=81) |
|-----------------------|---|--|
| SLC | 51 (85%) | 68 (84%) |
| ICANS | 23 (38%) | 18 (22%) |
| citopenias | 34 (57%) | 38 (47%) |
| infección pulmonar | 1 (2%) | 2 (2,5%) |
| fiebre | 1 (2%) | 2 (2,5%) |
| HHL/MAS | 1 (2%) | 9 (11%) |
| Hipogammaglobulinemia | 12 (20%) | 22 (27%) |
| SLT | 0 (0%) | 2 (2,5%) |

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos registrados en VALTERMED. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Se administró tocilizumab (tratamiento indicado para SLC grave o potencialmente mortal producido por los CAR-T) en un 40% de estos pacientes (57). Los tratamientos administrados para los efectos adversos comunicados de los que tenemos información están recogidos en las tablas 12 y 13.



Tabla 12. Tratamientos administrados para los efectos adversos comunicados desglosados por patología

| Tratamiento (EA) | pacientes LBDCG (N=50) | pacientes LPM (N=6) | pacientes LLA (N=16) |
|---------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|
| tocilizumab (SLC) | 39 (78%) | 5 (83%) | 13 (81%) |
| anakinra (ICANS) | 1 (2%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| corticoides (ICANS) | 10 (20%) | 1 (17%) | 3 (19%) |

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos registrados en VALTERMED. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Tabla 13. Tratamientos administrados para los efectos adversos comunicados desglosados por tratamiento CAR-T administrado

| Tratamiento (EA) | pacientes tratados con AXICABTAGÉN (LBDCG y LPM) (N=38) | pacientes tratados con TISAGEN (LLA y LBDCG) (N=34) |
|---------------------|---|---|
| tocilizumab (SLC) | 29 (76%) | 28 (82%) |
| anakinra (ICANS) | 1 (3%) | 0 (0%) |
| corticoides (ICANS) | 8 (21%) | 6 (18%) |

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos registrados en VALTERMED. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia



7. CONCLUSIONES

- Hace 29 meses que se aprobó en el pleno del CISNS el Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS y **se han desarrollado e implementado, conjuntamente entre el Ministerio de Sanidad y las CCAA, acciones de gran calado que abordan el cumplimiento de los objetivos definidos en el Plan:** 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.
- A fecha de 31 de marzo de 2021, se han realizado **497 solicitudes para el tratamiento de pacientes con medicamentos CAR-T, procedentes de 17 CCAA y 122 hospitales.**
- **La CA que ha realizado el mayor número de solicitudes es Cataluña con un 17,71% del total de solicitudes,** seguida por Madrid con el 17,10% de las solicitudes, Andalucía (16,90%), Comunidad Valenciana (10,06%), Galicia (6,24%), Castilla y León (5,84%), y Castilla La Mancha (5,04%).
- **El 80,89% de las solicitudes se realizaron para pacientes con diagnóstico de linfoma, siendo para pacientes con LLA-B el 19,11%.** En total el 27,15% de las solicitudes de linfoma fueron de urgencia vital. En el caso de LLA-B el 44,21% de las solicitudes fueron de urgencia vital.
- **La valoración final fue favorable en el 88,30 % de las solicitudes para pacientes con LLA-B, siendo en el caso de linfoma favorable en el 87,56% de las solicitudes.**
- De las 497 solicitudes, 403 casos eran susceptibles de aféresis. Se tiene información del 75% (**303**) de los casos susceptibles de **aféresis.**
- De las 303 aféresis realizadas la **media de tiempo±DE desde la solicitud a la realización de la aféresis fue 17,32±12,52 días, siendo la mediana de 14 (0-**



72) días. Si desglosamos los tiempos por patología, en los pacientes con LLA-B son inferiores.

- En base a la información disponible de aféresis realizadas (303) y anulaciones tras la aféresis, 261 casos eran susceptibles de tratamiento. Se dispone de información de **244 administraciones de tratamiento de medicamentos CAR-T** (el 93% de los casos susceptibles de tratamiento), 51 pacientes con LLA-B y 193 pacientes con linfoma.
- En estos 244 tratamientos la **mediana de tiempo desde la aféresis al tratamiento fue de 47 días (31-225) y la media de tiempo \pm DE fue de 51,43 \pm 19,99 días.** En este caso los tiempos fueron ligeramente superiores en los pacientes con LLA-B.
- De los **244 tratamientos administrados** la **media de tiempo \pm DE desde la solicitud hasta el tratamiento fue de 67,24 \pm 21,76 días y la mediana de 64 (16-250) días.** Si desglosamos por patología estos tiempos fueron ligeramente inferiores en los pacientes con LLA-B.
- **Hubo 6 fallos de producción, 3 en pacientes con LLA-B y 3 en pacientes con LBDCG.** La media de tiempo desde el envío del material de la leucoaféresis a la recepción del medicamento fue de 29,84 \pm 3,83 días, siendo la mediana de 29 días (23-49).
- Atendiendo al **valor mínimo de las medianas** se determina que **la diferencia que existe entre un paciente que ha sido derivado y otro que se atiende en su propia comunidad es mínima:** en la etapa solicitud-aféresis así como en la de aféresis-administración del tratamiento la diferencia es de 1 día. En el proceso global desde la solicitud hasta la administración, la diferencia de sus medias es de **1,86 días.**
- El **100% de los centros designados** para el **tratamiento de LBDCG y de LLA-B están cualificados**, bien para un medicamento o para ambos.
- Las cualificaciones y las firmas de contrato escalonadas han conllevado que durante todo el período estudiado **el SNS no haya dispuesto del 100% de la**



capacidad asistencial que podrían proporcionar la totalidad de los centros designados para la administración de los medicamentos comerciales.

- Se tiene conocimiento que **4 pacientes hayan sido tratados en los centros adicionales**. La razón no atendió a que no existiera capacidad asistencial en los centros designados.
- Durante el período de análisis de este estudio (8 de marzo de 2019 a 31 de marzo de 2021), **no se ha detectado sobrecarga asistencial**, aun no estando todos los centros designados ya cualificados para tisagenlecleucel y axicabtagen ciloleucel y con la firma del contrato realizada.
- Se conocen los tiempos desde la administración del tratamiento hasta el alta hospitalaria en 88 pacientes, mediana de 14 días (7-72) y de los tiempos de estancia en UCI de 18 pacientes (mediana 6 [1-30] días).
- Se dispone del resultado⁴ de la administración de CART en 117 pacientes:
El 41% (48) fallecieron (27 de ellos a los 3 meses o antes, 21 desde los 3 a los 18 meses de la administración), el 21,4% (25) progresaron precozmente (20 de ellos a los 3 meses o antes, 5 entre los 3 y los 18 meses desde la administración), el 30,8% (36) presentaron respuesta completa (27 a los 3 meses o antes, 4 entre los 3 y los 12 meses y 5 a los 18 meses), el 0,85% (1) obtuvo respuesta completa con recuperación hematológica incompleta a los 3 meses o antes y el 6% (7) obtuvieron respuesta parcial entre los 3 y los 18 meses.

Si desglosamos los datos disponibles por patología, tenemos que en el caso de LBDCG el 68% (53) de los pacientes han fallecido o progresado tras la administración del tratamiento, siendo en el 47% de estos casos antes de los 3 meses. En el caso del LPM el 36% (4) de los pacientes fallecieron o progresaron tras la administración del tratamiento, siendo este porcentaje en el caso de la LLA-B del 57% (16).

⁴ La interpretación de estos resultados deben hacerse de manera cautelosa, dado que el estudio presenta algunas limitaciones. Solo podemos analizar los datos reportados. La mayoría de los pacientes no han llegado a los 18 meses de seguimiento, por lo que disponemos de datos muy limitados sobre tasas de supervivencia global en pacientes con RC a los 18 meses (3 pacientes en LBDCG, 1 de LPM y 1 de LLA-B).



- Disponemos información de que han **fallecido 95 pacientes, 14 con LLA-B y 81 con linfoma**: 17 pacientes previo a la aféresis, 30 tras la aféresis, y 48 pacientes tras la administración del tratamiento .
- En relación con los efectos adversos reportados de 141 pacientes, encontramos que el EA más frecuente es el SLC en el 83% de los casos, siendo en el 42% de grado 1; seguido de citopenias en el 51% de los casos y los ICANS en el 29%.
- El SLC y el ICANS se produjeron en un porcentaje superior en pacientes con LPM (85% y 62% de los 141 pacientes en los que tenemos datos registrados de efectos adversos), frente a un 84% y 32% en LLA-B y 82% y 24% en LBDCG.
- Con los datos disponibles el porcentaje de pacientes con SLC fue similar con axicabtagén ciloleucel y tisagenlecleucel. En relación con los ICANS y las citopenias los porcentajes fueron superiores con axicabtagén ciloleucel.

En relación con el comportamiento durante el período del estado de alarma (14 de marzo de 2020 al 21 de junio de 2020) debe resaltarse que la tendencia tanto en solicitudes, como aféresis y tratamientos, con los datos que tenemos disponibles hasta el momento, ha sido similar a la del resto del año. Este análisis durante el periodo Covid-19 tiene diversas limitaciones ya que sólo analiza las solicitudes que se han realizado pero desconocemos el número de casos que se han podido retrasar o cancelar en un paso previo a la solicitud de valoración por el Grupo de Expertos. Entendemos que se ha analizado la posibilidad de retrasar o cancelar tratamientos en la medida de lo posible y se han seleccionado a los pacientes que más probablemente se beneficien o los que no tienen opciones alternativas de tratamiento o aquellos en los que el riesgo de toxicidades por CAR T es menor, por lo que desconocemos si en el caso de no haberse producido este estado de alarma los resultados serían diferentes.