



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



TERAPIAS AVANZADAS

María Jesús Lamas Díaz
Agencia Española de Medicamentos y Productos
Sanitarios (AEMPS)

XXXV

Jornada Anual de la
Societat Catalana de
Farmàcia Clínica

18 de juny de 2019 · L'Acadèmia



Regulation	Comments
Directive 2001/83/CE	Advanced therapies are not cited; Annex I comprises the analytical, pharmaco-toxicological and clinical rules and procedures related with clinical trials with medicines
Directive 2003 /63/CE	Introduces deep changes in Annex I and includes and defines the requirements for advanced therapies medicinal products (gene therapy and somatic cell therapy)
Directive 2004 /27/CE	Introduces the term biosimilar
Regulation 2004/726/CE	Creation of EMEA and centralized procedure
Law 29/ 2006 , July 26th	Transposition to Spanish legislation of previous directives à SPANISH LAW OF MEDICINES mentioning AT within special medicinal products (gene therapy and somatic cell therapy). Not industrial AT
Royal Decree 1345/2007	In Annex I, Part III establishes requirements for gene therapy and somatic cell therapy medicinal products



Regulation	Comments
Regulation 1394/2007	ATMPs: Introduces tissue engineering as AT. Centralized procedure mandatory. Creation of Committee for Advanced Therapies (CAT), AT fall above the Directive of Clinical Trials 2001/20/CE and GCP 2005/28/CE. Maintains the exemption clause
Regulation 2009/668/CE	By which the Regulation (CE) 1394/2007 is applied to AT developed by microenterprises Small and Medium Enterprises (essentially the certification procedure)
Directive 2009/120/CE	Taking into account the scientific and technical progress and modifying Annex I to update the requirements for several specific kind of products establishing their definitions
Royal Decree 477/2014	Regulates the exemption clause in Spain (non-industrial manufacturing of ATMP in Hospitals)



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



10.12.2007

EN

Official Journal of the European Union

L 324/121

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 13 November 2007

on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC
and Regulation (EC) No 726/2004

(Text with EEA relevance)

scope

Advanced therapy medicinal products which are intended to be placed **on the market in Member States** and either **prepared industrially** or manufactured by a method involving an industrial process (Title II of Directive 2001/83).



- 29/6/18. Positive opinion of CHMP for both Kymriah and Yescarta
- 22/8/18. Date of issuing a MA for Kymriah
- 23/8/18. Date of issuing a MA for Yescarta
- 2/10/18. first request for compassionate use for Kymriah
- 22/10/18. first request for compassionate use for Yescarta
- 23/10/18. Agreed Therapeutic Positioning Report (IPT) for Kymriah and Yescarta (two indications each)
- 15/11/18. The Interterritorial Council of the National Health Systems approves the CAR strategy for the NHS
- January 2019. The first CAR-T therapy (Kymriah) effectively reimbursed by the NHS in Spain. No decision yet for Yescarta



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico

IPT, 7/2019. VI

Fecha de publicación: 25 de febrero de 2019¹

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea, caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras (linfoblastos de células B en el caso de LLA de células B) que infiltran la médula ósea e invaden la sangre periférica y otros órganos con el resultado de pérdida de la hematopoyesis normal y fracaso orgánico que conduce a la muerte si no se trata. Es la leucemia más común en niños y el segundo cáncer más común en la infancia. La LLA es una enfermedad minoritaria con una incidencia bimodal. El primer pico acontece entre 2 y 5 años de edad, de manera que el 60% de los pacientes son menores de 20 años, seguido de un segundo pico a partir de los 60 años. Globalmente, la incidencia anual de LLA es 1,7 casos por cada 100.000 habitantes. La incidencia anual de la LLA pediátrica es 3,5 casos por cada 100.000 habitantes en EEUU (con un pico de 7,8 casos/100.000 habitantes entre 1 y 4 años) y 2,9 casos por cada 100.000 habitantes en la UE (1). En la mayoría de los casos la causa es desconocida. Sin tratamiento, la LLA progresa rápidamente, llevando a la muerte a los pacientes en pocas semanas o meses. Sin embargo, con un tratamiento adecuado se consigue la curación en el 50% de los lactantes, el 80% de los niños, y el 35% de los adultos (2,3).

El objetivo del tratamiento de la LLA es la curación. El tratamiento habitual de la LLA se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento. La terapia de inducción consiste principalmente en esquemas de quimioterapia que incluyen corticosteroides, vincristina y antraciclinas, asparaginasa e inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) en los casos cromosoma Philadelphia positivo, con el fin de conseguir la remisión completa y restablecer la hematopoyesis. Una vez alcanzada la remisión completa, la fase de consolidación tiene como objetivo prevenir la recaída y reducir la carga tumoral residual con un régimen de tratamiento distinto a la inducción que incluye fármacos como citarabina, metotrexato, antraciclinas y agentes alquilantes, entre otros. A los pacientes de alto

riesgo se les ofrece la terapia de intensificación y/o, en casos seleccionados, un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) (2,3). Los pacientes no trasplantados reciben quimioterapia de mantenimiento (6-mercaptopurina, metotrexato, vincristina y corticosteroides, entre otros) con una duración global contando las tres fases de tratamiento de 30 a 40 meses.

Aproximadamente, un 15-20% de los pacientes sufrirán recaídas a causa de fracaso del tratamiento, siendo un porcentaje mayor en los grupos de alto riesgo (25-30%). En caso de enfermedad en recaída/refractariedad (R/R), el tratamiento consiste en quimioterapia de rescate, si es posible con una combinación de fármacos diferentes y seguida de aloTPH (4). En algunos pacientes se emplean tratamientos dirigidos (p.e. frente a BCR-ABL, CD19, CD22) o incluso tratamientos paliativos (3).

Un fármaco aprobado en LLA R/R es la clofarabina, pero su eficacia es muy limitada (tasa global de respuestas 30%, supervivencia global mediana de 13 semanas) (5). En el momento de elaboración de este informe, se encuentran aprobados dos fármacos para el tratamiento de la LLA R/R en pacientes adultos: inotuzumab ozogamicina, (anticuerpo anti-CD22 conjugado), y blinatumomab (anticuerpo bispecífico anti-CD19), si bien, de nuevo en este momento, blinatumomab presenta una resolución de no financiación e inotuzumab ozogamicina no se encuentra aún financiado, por lo que ninguno de ellos se encuentra comercializado en nuestro país. Asimismo, ninguno de ellos parece tener capacidad curativa, por lo que el pronóstico de estos pacientes es en general desfavorable, reflejo de una necesidad médica no cubierta (6,7).

Así pues, la única opción potencialmente curativa en un paciente con LLA R/R es el aloTPH, aunque con unos resultados de supervivencia global a los 5 años en torno al 20-45% en este subgrupo de pacientes (4). En los casos en recaída tras aloTPH o en pacientes no candidatos al mismo (por edad, comorbilidades, falta de donante, refractariedad de la LLA) no existe ningún tratamiento estándar además de la clofarabina, con resultados muy pobres, y el tratamiento paliativo (en espera de las futuras decisiones de comercialización de blinatumomab e inotuzumab ozogamicina). Específicamente, blinatumomab consigue una tasa de respuestas globales y completas del 44% con una supervivencia libre de evento (SLE) del 31% a los 6 meses y una supervivencia global mediana de 7,7 meses (54% a los 6 meses, inferior al 30% a los 2 años). Por su parte, inotuzumab ozogamicina obtiene una tasa de respuestas globales y completas del 81% con una supervivencia libre de progresión (SLP) mediana de 5 meses y una supervivencia global mediana de 7,7 meses (23% a los 2 años) (6,7).

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) constituye el tipo más frecuente de linfoma no-Hodgkin (LNH) en países occidentales. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, siendo la edad mediana superior a los 60 años, aunque se han descrito casos en personas de todas las edades. La incidencia anual de LNH está en torno a los 20 casos por cada 100.000 habitantes, siendo específicamente la del LDCGB 7 casos por cada 100.000 en EEUU (1) y 3,44 cada 100.000 casos en la Unión Europea (8). En la mayoría de los casos de LNH la causa es desconocida, aunque existen algunos factores de riesgo como la inmunosupresión crónica, exposición a radiación o a ciertos químicos, infección por VIH, entre otros.

El LDCGB es una enfermedad potencialmente curable. El tratamiento estándar consiste en una combinación de rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) seguida o no de radioterapia focal. Algunas veces, se añade etoposido a este régimen. La supervivencia media en pacientes sin tratar es menor a un año, pero la mitad de los pacientes responden al tratamiento con una supervivencia global a 5 años del 60% aproximadamente (9).

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico

IPT, 7/2019. VI

Fecha de publicación: 25 de febrero de 2019¹

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea, caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras (linfoblastos de células B en el caso de LLA de células B) que infiltran la médula ósea e invaden la sangre periférica y otros órganos con el resultado de pérdida de la hematopoyesis normal y fracaso orgánico que conduce a la muerte si no se trata. Es la leucemia más común en niños y el segundo cáncer más común en la infancia. La LLA es una enfermedad minoritaria con una incidencia bimodal. El primer pico acontece entre 2 y 5 años de edad, de manera que el 60% de los pacientes son menores de 20 años, seguido de un segundo pico a partir de los 60 años. Globalmente, la incidencia anual de LLA es 1,7 casos por cada 100.000 habitantes. La incidencia anual de la LLA pediátrica es 3,5 casos por cada 100.000 habitantes en EEUU (con un pico de 7,8 casos/100.000 habitantes entre 1 y 4 años) y 2,9 casos por cada 100.000 habitantes en la UE (1). En la mayoría de los casos la causa es desconocida. Sin tratamiento, la LLA progresa rápidamente, llevando a la muerte a los pacientes en pocas semanas o meses. Sin embargo, con un tratamiento adecuado se consigue la curación en el 50% de los lactantes, el 80% de los niños, y el 35% de los adultos (2,3).

El objetivo del tratamiento de la LLA es la curación. El tratamiento habitual de la LLA se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento. La terapia de inducción consiste principalmente en esquemas de quimioterapia que incluyen corticosteroides, vincristina y antraciclinas, asparaginasa e inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) en los casos cromosoma Philadelphia positivo, con el fin de conseguir la remisión completa y restablecer la hematopoyesis. Una vez alcanzada la remisión completa, la fase de consolidación tiene como objetivo prevenir la recaída y reducir la carga tumoral residual con un régimen de tratamiento distinto a la inducción que incluye fármacos como citarabina, metotrexato, antraciclinas y agentes alquilantes, entre otros. A los pacientes de alto

riesgo se les ofrece la terapia de intensificación y/o, en casos seleccionados, un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) (2,3). Los pacientes no trasplantados reciben quimioterapia de mantenimiento (6-mercaptopurina, metotrexato, vincristina y corticosteroides, entre otros) con una duración global contando las tres fases de tratamiento de 30 a 40 meses.

Aproximadamente, un 15-20% de los pacientes sufrirán recaídas a causa de fracaso del tratamiento, siendo un porcentaje mayor en los grupos de alto riesgo (25-30%). En caso de enfermedad en recaída/refractariedad (R/R), el tratamiento consiste en quimioterapia de rescate, si es posible con una combinación de fármacos diferentes y seguida de aloTPH (4). En algunos pacientes se emplean tratamientos dirigidos (p.e. frente a BCR-ABL, CD19, CD22) o incluso tratamientos paliativos (3).

Un fármaco aprobado en LLA R/R es la clofarabina, pero su eficacia es muy limitada (tasa global de respuestas 30%, supervivencia global mediana de 13 semanas) (5). En el momento de elaboración de este informe, se encuentran aprobados dos fármacos para el tratamiento de la LLA R/R en pacientes adultos: inotuzumab ozogamicina, (anticuerpo anti-CD22 conjugado), y blinatumomab (anticuerpo bispecífico anti-CD19), si bien, de nuevo en este momento, blinatumomab presenta una resolución de no financiación e inotuzumab ozogamicina no se encuentra aún financiado, por lo que ninguno de ellos se encuentra comercializado en nuestro país. Asimismo, ninguno de ellos parece tener capacidad curativa, por lo que el pronóstico de estos pacientes es en general desfavorable, reflejo de una necesidad médica no cubierta (6,7).

Así pues, la única opción potencialmente curativa en un paciente con LLA R/R es el aloTPH, aunque con unos resultados de supervivencia global a los 5 años en torno al 20-45% en este subgrupo de pacientes (4). En los casos en recaída tras aloTPH o en pacientes no candidatos al mismo (por edad, comorbilidades, falta de donante, refractariedad de la LLA) no existe ningún tratamiento estándar además de la clofarabina, con resultados muy pobres, y el tratamiento paliativo (en espera de las futuras decisiones de comercialización de blinatumomab e inotuzumab ozogamicina). Específicamente, blinatumomab consigue una tasa de respuestas globales y completas del 44% con una supervivencia libre de evento (SLE) del 31% a los 6 meses y una supervivencia global mediana de 7,7 meses (54% a los 6 meses, inferior al 30% a los 2 años). Por su parte, inotuzumab ozogamicina obtiene una tasa de respuestas globales y completas del 81% con una supervivencia libre de progresión (SLP) mediana de 5 meses y una supervivencia global mediana de 7,7 meses (23% a los 2 años) (6,7).

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) constituye el tipo más frecuente de linfoma no-Hodgkin (LNH) en países occidentales. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, siendo la edad mediana superior a los 60 años, aunque se han descrito casos en personas de todas las edades. La incidencia anual de LNH está en torno a los 20 casos por cada 100.000 habitantes, siendo específicamente la del LDCGB 7 casos por cada 100.000 en EEUU (1) y 3,44 cada 100.000 casos en la Unión Europea (8). En la mayoría de los casos de LNH la causa es desconocida, aunque existen algunos factores de riesgo como la inmunosupresión crónica, exposición a radiación o a ciertos químicos, infección por VIH, entre otros.

El LDCGB es una enfermedad potencialmente curable. El tratamiento estándar consiste en una combinación de rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) seguida o no de radioterapia focal. Algunas veces, se añade etoposido a este régimen. La supervivencia media en pacientes sin tratar es menor a un año, pero la mitad de los pacientes responden al tratamiento con una supervivencia global a 5 años del 60% aproximadamente (9).

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 23 de octubre de 2018.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 23 de octubre de 2018.

CADA PACIENTE COSTARÁ ALREDEDOR DE 400.000 EUROS

España ya tiene el mejor tratamiento contra la leucemia infantil. ¿Pero debería pagarlo?

Con el anuncio de Carcedo, España es el primer país del mundo que ofrece el Kymriah de Novartis en la sanidad pública. Muchas voces advierten de que podría afectar a la sostenibilidad del sistema





MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



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

Aprobado por el Pleno
del Consejo
Interterritorial del SNS
15 noviembre 2018



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Plan de Abordaje Terapias Avanzadas SNS

- garantizar la equidad, la seguridad y la eficiencia en todo el NHS en la utilización de las terapias CAR-T
- Un modelo organizado en torno a centros de referencia para la utilización de medicamentos CAR-T.
- Seleccionados a través de criterios objetivos y transparentes, con los mejores estándares de calidad y seguridad en la prestación de servicios de salud



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



- **Grupo de expertos** en CAR-T para todo el NHS.
 - hacer **recomendaciones** para armonizar el proceso de atención de salud (criterios de utilización, para gestionar eventos adversos, procedimientos técnicos para garantizar cómo obtener la muestra).
 - Definir un modelo para **medir los resultados de salud** para determinar el valor terapéutico en la vida real.
 - **Evaluar casos individuales** e informarles para acceder a los productos.

SANIDAD

- Ciudadanos
- Profesionales**
- Biblioteca y Publicaciones
- Sanidad en datos

TERAPIAS AVANZADAS

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

1. Criterios y estándares para la designación de centros para la administración de las CAR-T:

- > Criterios y estándares designación de centros CAR-T
- > Lista comprobación cumplimiento criterios centros CAR-T
- > Manual Instrucciones Autoevaluación CAR-T

2. Red de centros designados para el uso de medicamentos CAR-T en el SNS.

- > Complejo Asistencial de Salamanca en [LBDCG](#) y en [LLA](#) >18 años
- > Hospital Clinic de Barcelona en [LBDCG](#) y en [LLA](#) >18 años
- > Hospital Clínico Universitario de Valencia en [LBDCG](#) y en [LLA](#) >18 años
- > Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en [LBDCG](#) y en [LLA](#) >18 años
- > Hospital Universitario Gregorio Marañón en [LBDCG](#) y en [LLA](#) >18 años
- > Hospital Universitario i Politècnic La Fe en [LBDCG](#) y en [LLA](#) >18 años
- > Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla en [LBDCG](#) y en [LLA](#)
- > Hospital Vall d'Hebrón en [LBDCG](#) y en [LLA](#) >18 años
- > Hospital del Niño Jesús en [LLA](#) <18 años
- > Hospital Sant Joan de Deu en [LLA](#) en <18 años
- > Hospital Vall d'Hebrón en [LLA](#) <18 años
- > Centros asistenciales adicionales:
 - ICO Hospital Duran i Reynals en [LBDCG](#) y en [LLA](#) >18 años
 - ICO Hospital Germans Trias i Pujol en [LBDCG](#) y en [LLA](#) >18 años
 - Hospital Universitario La Paz en [LLA](#) <18 años
- > Centro con carácter excepcional
 - Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín en [LBDCG](#) y en [LLA](#) >18 años

3. Procedimiento para la valoración de solicitudes por el grupo de expertos del SNS.

- > Procedimiento para la valoración grupo CAR-T
- > Anexos procedimiento valoración grupo expertos CAR-T

4. Procedimiento para la derivación de pacientes a los centros designados para la utilización de medicamentos CAR en el SNS.



3. Procedimiento para la valoración de solicitudes por el grupo de expertos del SNS.

- > [Procedimiento para la valoración grupo CAR-T](#)
- > [Anexos procedimiento valoración grupo expertos CAR-T](#)

4. Procedimiento para la derivación de pacientes a los centros designados para la utilización de medicamentos CAR en el SNS.

5. Procedimientos técnicos para la obtención de la muestra para la fabricación de medicamentos que contienen células T CAR anti-CD19 y para su utilización.

6. Protocolo clínico para el manejo de efectos adversos graves en pacientes tratados con medicamentos que contienen células T CAR anti-CD19

7. Protocolos farmacoclinicos del uso de tisagenlecleucel en el SNS:

1. En linfoma B difuso de células grandes
2. En leucemia linfoblástica aguda de células B

Si desea localizar información relacionada con el contenido de esta página, [utilice el buscador](#)



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



10.12.2007

EN

Official Journal of the European Union

L 324/121

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 13 November 2007

on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC
and Regulation (EC) No 726/2004

(Text with EEA relevance)

scope

... excluded from the scope of this Regulation are advanced therapy medicinal products which are prepared on a **non-routine basis** according to specific quality standards, used **within the same Member State in a hospital**, under the exclusive professional **responsibility of a medical practitioner** in order to comply with **an individual medical prescription** for a custom made product for **an individual patient**



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Clausula de exclusión

**RD 477/2014 por el que se regula la
autorización de medicamentos de terapia
avanzada de fabricación no industrial**

Establece los requisitos y garantías de **calidad, seguridad** y **eficacia** que deben cumplir los medicamentos de terapia avanzada y fabricación **no industrial** para poder ser **autorizado su uso** por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Clausula de exclusión

El **procedimiento de fabricación** debe estar documentado (desde la extracción, manipulación y aplicación) en la solicitud

Normas de calidad, clínica y no-clínica ajustadas al medicamento en base a su riesgo

La fabricación de los medicamentos para los que se solicita la autorización de uso deberá cumplir con los aspectos de **Normas de Correcta Fabricación (NCF)** en lo que les sea de aplicación



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Clausula de exclusión

- Validez inicial de **tres años** y podrá ser renovada periódicamente (con una validez de cinco años)
- Normas de **trazabilidad** [Directiva 2004/23/CE (human cells and tissues) y Directiva 2002/98/EC (blood and blood components)] y **farmacovigilancia** (responsabilidad del titular de la autorización)
- Garantías de **identificación** (el nombre debe incluir el hospital autorizado) e **información** al paciente ("prospecto" y "ficha técnica")
- Los titulares de estos medicamentos deberán presentar a la AEMPS un **informe anual**



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Clausula de exclusión

Regula la **autorización de uso** (no de comercialización) del medicamento en el ámbito y con las **condiciones** que se especifican en la propia autorización (no podrá utilizarse fuera de la institución hospitalaria que haya obtenido la autorización de uso, ni podrá ser exportado, ni la autorización de uso enajenada)

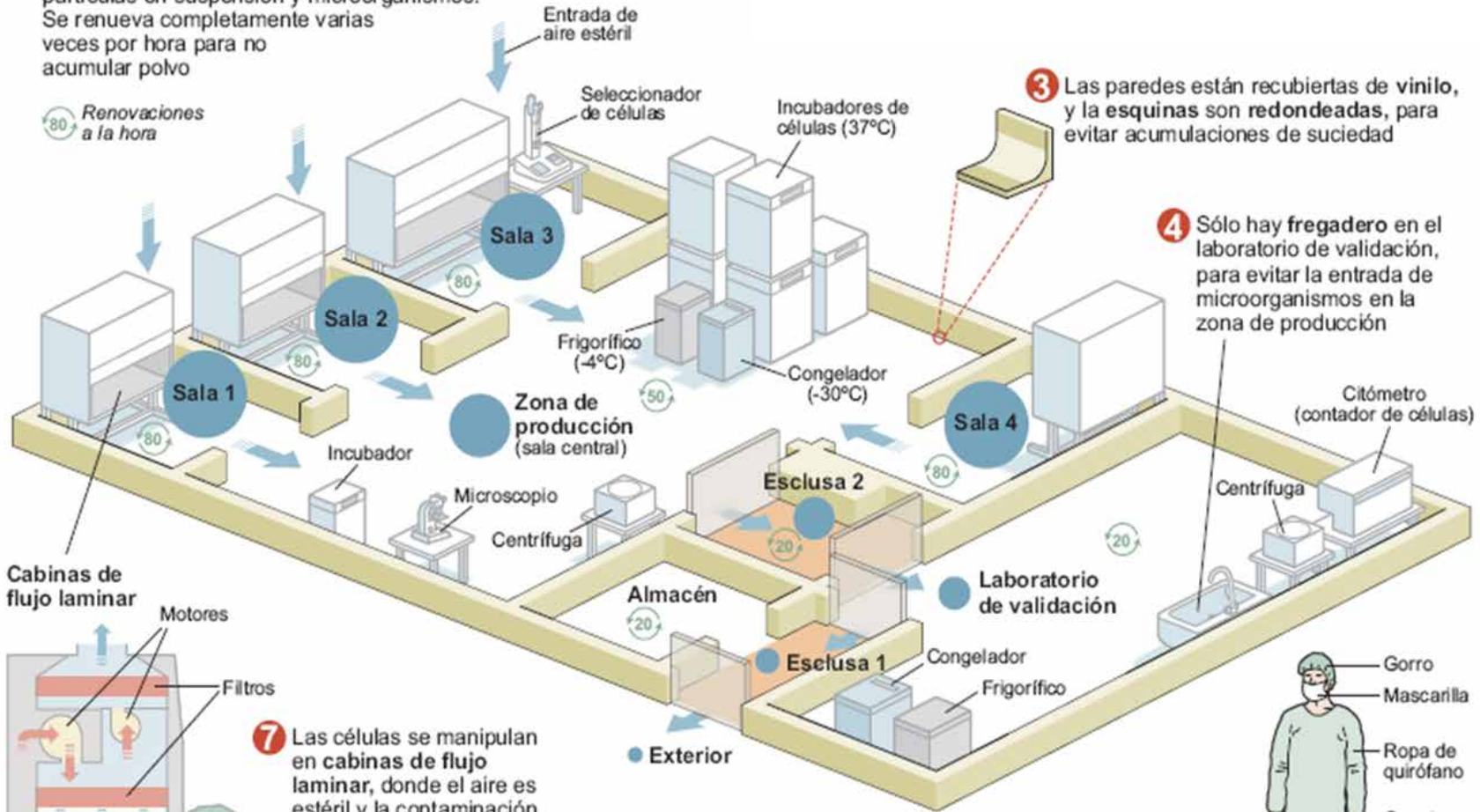
El propietario de la autorización es **la institución** en la que se usa el medicamento (aunque parte del proceso de fabricación lo pueda hacer un tercero)

El procedimiento de autorización de uso está **exento** del pago de **tasas**

Certificación de Instalaciones GMP

1 El aire que entra en el laboratorio es estéril ya que ha sido **filtrado** para eliminar partículas en suspensión y microorganismos. Se renueva completamente varias veces por hora para no acumular polvo

80 *Renovaciones a la hora*



3 Las paredes están recubiertas de vinilo, y la **esquinas son redondeadas**, para evitar acumulaciones de suciedad

4 Sólo hay **fregadero** en el laboratorio de validación, para evitar la entrada de microorganismos en la zona de producción

Cabinas de flujo laminar



7 Las células se manipulan en cabinas de flujo laminar, donde el aire es estéril y la contaminación es muy difícil

6 Las esclusas mantienen las diferencias de presión entre las salas y aislan el laboratorio del exterior

5 Los investigadores deben vestirse con **trajes especiales** para no traer contaminantes ni generar partículas de polvo





Bienvenidos | Benvinguts | Ongi etorri | Benvidos | Benvinguts | Welcome



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS

Buscar [Aceptar](#)

[Imprimir](#) [Mapa web](#) [Contactar](#) [Enlaces](#)

Síguenos:

La AEMPS

Medicamentos de uso humano

Medicamentos veterinarios

Productos sanitarios

Cosméticos y cuidado personal

Industria

Portada Investigación clínica

Investigación clínica con medicamentos de uso humano

Investigación clínica con medicamentos veterinarios

Investigación clínica con productos sanitarios

Información relativa a los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)

Enlaces de interés

► Terapias avanzadas

Ayudas a la investigación

Notas informativas

[Inicio](#) > [Investigación clínica](#) > [Terapias avanzadas](#)

► Autorizaciones de uso de medicamentos de terapia avanzada

Compartir:

Última actualización: 11/3/2019

El listado que se muestra a continuación contiene las autorizaciones de uso de medicamentos de terapia avanzada concedidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios al amparo del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

NOMBRE	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE USO	FECHA AUTORIZACIÓN DE USO	FICHA TÉCNICA
NC1- SUSPENSIÓN CELULAR EN PLASMA AUTÓLOGO 100-300x106 CELULAS- HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA, 1 jeringa precargada	HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA	29-1-2019	Ficha técnica



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Clinical Development and Commercialization of Advanced Therapy Medicinal Products in the European Union: How Are the Product Pipeline and Regulatory Framework Evolving?

Tomáš Boráň,^{1,†} Margarida Menezes-Ferreira,^{2,†} Ilona Reischl,^{3,†} Patrick Celis,⁴ Nicolas Ferry,⁵ Bernd Gänsbacher,⁶ Hartmut Krafft,⁷ Michele Lipucci di Paola,⁸ Dariusz Sladowski,⁹ and Paula Salmikangas^{10,*}

HUMAN GENE THERAPY CLINICAL DEVELOPMENT, VOLUME 28 NUMBER 3

© 2017 by Mary Ann Liebert, Inc.

- Tendencia en ensayos clínicos
- Tipo de productos
- Indicaciones
- Promotores

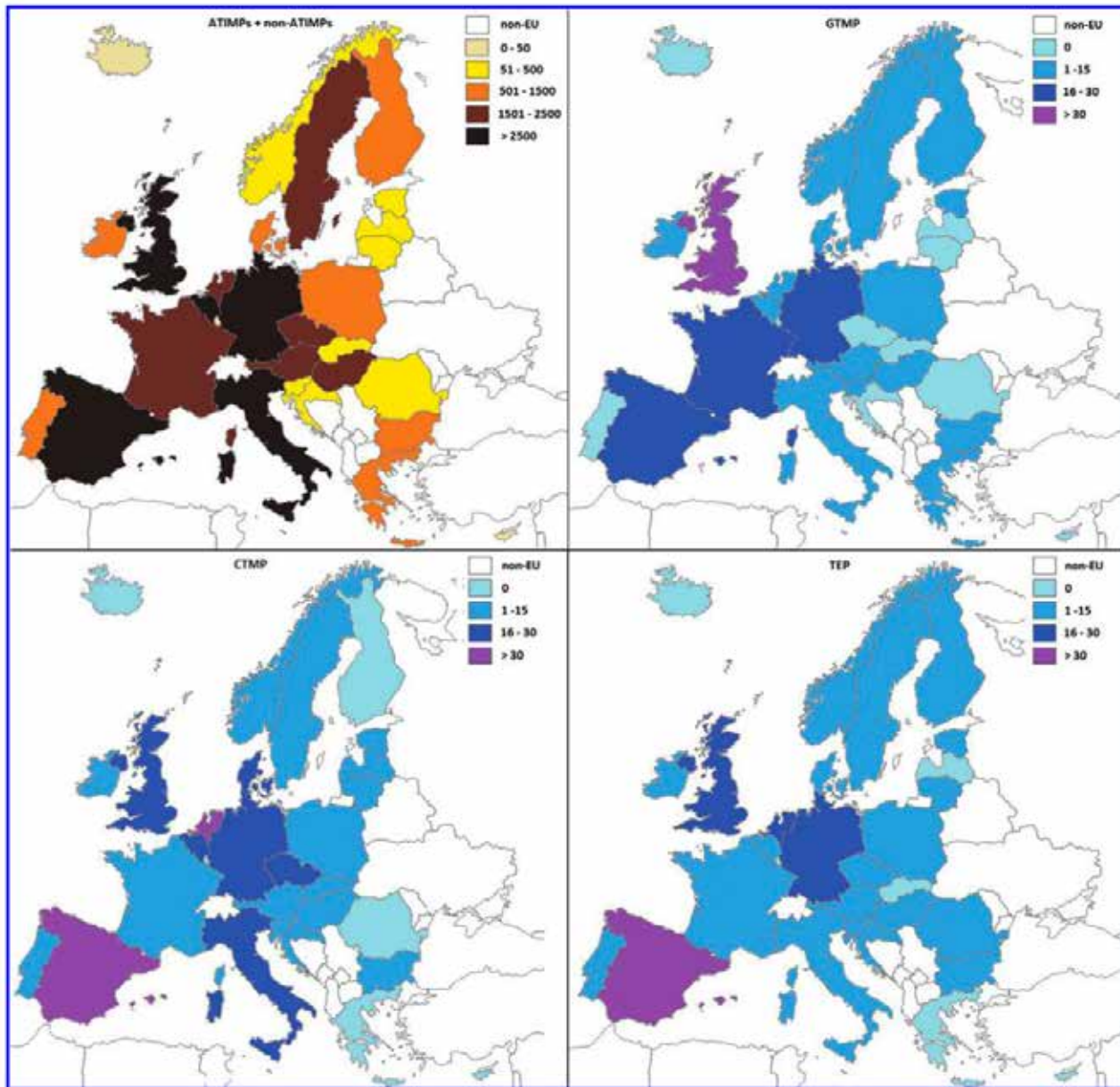


Figure 4. Ongoing clinical trials 2009–2015 within different EU member states.

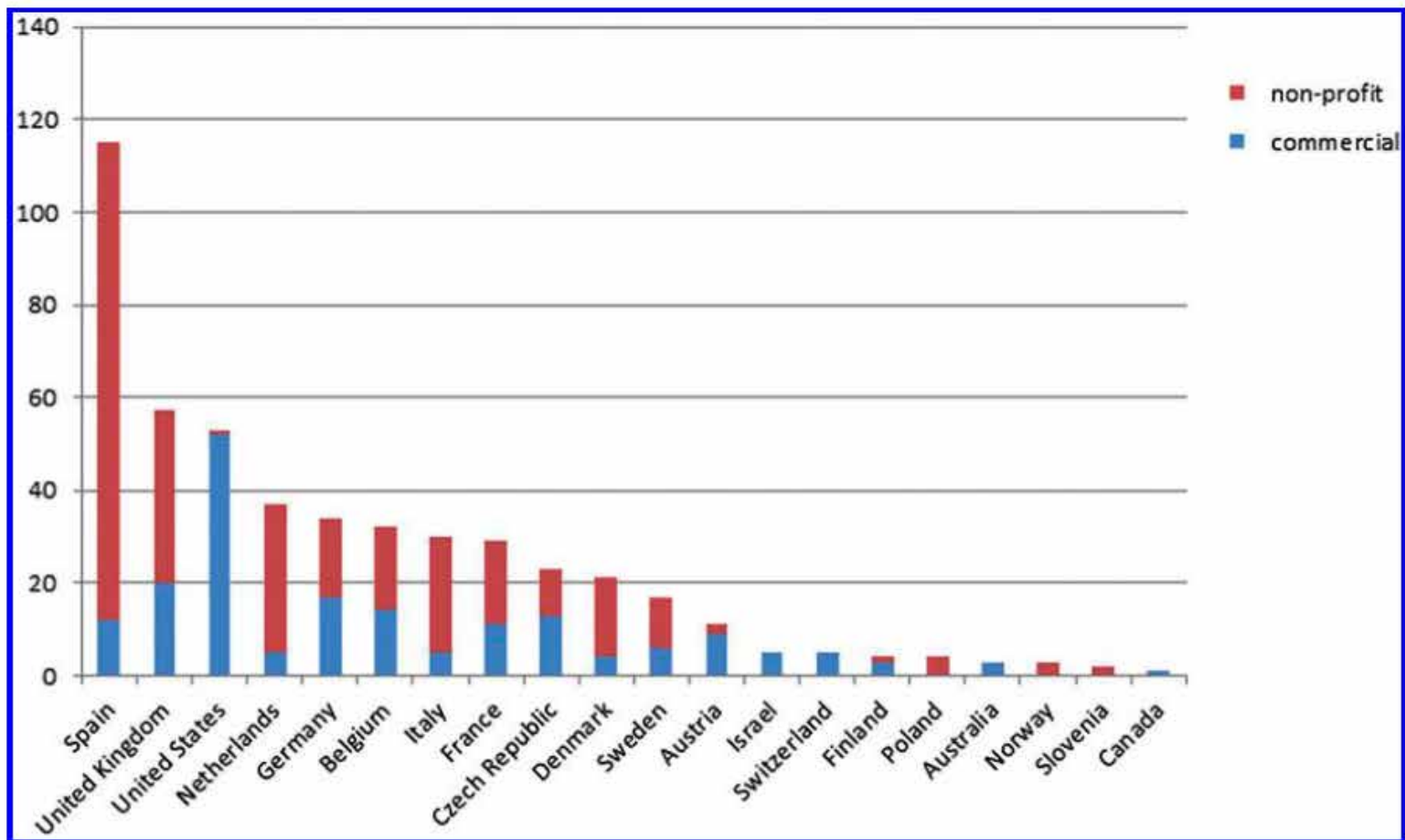
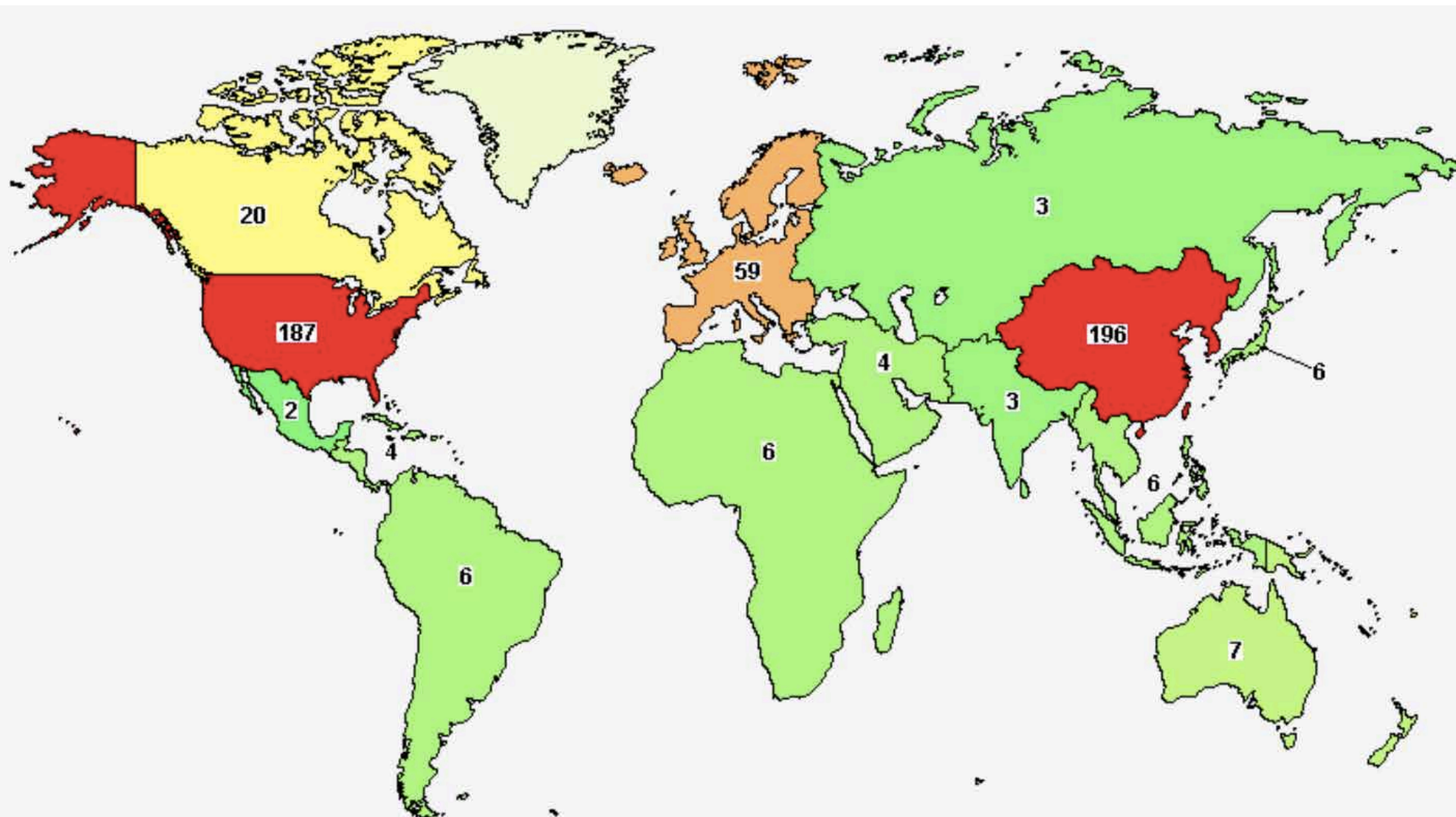


Figure 5. Number of clinical trials by sponsors by country of origin of sponsors.



449 EECC ACTIVOS CART (17-6-2019)





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Search

- Medicines ▾
- Human regulatory
- Veterinary regulatory ▾
- Committees ▾
- News & events ▾
- Partners & networks ▾
- About us ▾

Human regulatory

Overview

Research and development

Marketing authorisation

Post-authorisation

Herbal products

Adaptive pathways

Advanced therapies

Clinical trials

Compassionate use

Compliance

Data on medicines (ISO IDMP standards)

Ethical use of animals

PRIME: priority medicines

[← Share](#)

PRIME is a scheme launched by the European Medicines Agency (EMA) to enhance support for the development of medicines that target an unmet medical need. This voluntary scheme is based on enhanced interaction and early dialogue with developers of promising medicines, to optimise development plans and speed up evaluation so these medicines can reach patients earlier.

Through PRIME, the Agency offers early and proactive support to medicine developers to optimise the generation of robust data on a medicine's benefits and risks and enable accelerated assessment of medicines applications.

This will help patients to benefit as early as possible from therapies that may significantly improve their quality of life.



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



PRIME

- 17 productos de terapias avanzadas (17-6-19)
 - 9 onco – hemato (2 Gb, 1 glioma, 1 sarcoma sinovial)
 - 1 Infección VRS
 - 3 hemofilia
 - 4 enfermedades raras ("ultrararas")



Adeno-associated viral vector containing factor IX gene variant (PF-06838435/SPK-9001)	Treatment of haemophilia B
Adeno-associated viral vector serotype 5 containing a B-domain deleted variant of human coagulation factor VIII gene (BMN 270)	Treatment of haemophilia A
Adeno-associated viral vector serotype 5 containing human factor IX gene or variant (AMT-060, AMT-061)	Treatment of severe haemophilia B
Adeno-associated viral vector serotype 8 containing the human MTM1 gene (AT132)	Treatment of X-linked Myotubular Myopathy
Adenovirus associated viral vector serotype 8 containing the human CNGB3 gene (AAV2/8-hCARp.hCNGB3)	Treatment of achromatopsia associated with defects in CNGB3
Allogeneic EBV-specific Cytotoxic T Lymphocytes	Treat of rituximab refractory Post-TX Lymphoproliferat Disorder (PTLD)
Anti-respiratory syncytial virus human IgG1k monoclonal antibody (MEDI8897)	Prevention of lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus
Asunercept	Treatment of glioblastoma



Autologous CD4 and CD8 T cells transduced with lentiviral vector containing an affinity-enhanced T cell receptor to target the cancer-testis tumour antigen NY-ESO-1 (NY-ESO-1c259T)	Treatment of HLA-A*0201, HLA-A*0205, or HLA-A*0206 allele positive patients with inoperable or metastatic synovial sarcoma
Autologous CD4+ and CD8+ T cells Expressing a CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor (JCAR017)	Treatment of relapsed/refr diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
Autologous haematopoietic stem cells transduced with lentiviral vector Lenti-D encoding the human ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 1 (ABCD1) from cDNA	Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy
Autologous human T cells genetically modified ex-vivo with a lentiviral vector encoding a chimeric antigen receptor (CAR) for B-cell maturation antigen (BCMA) (JNJ-68284528)	Treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma,
Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor (KTE-X19)	Treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma
Genetically modified replication-incompetent herpes simplex virus-1 expressing collagen VII (KB103)	Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa



Tabelecleucel (Allogeneic Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes, ATA129)

Treatment of patients with **Epstein-Barr Virus-associated Post Transplant Lymphoproliferative Disorder** in the allogeneic hematopoietic cell transplant setting who have failed on rituximab

Tasadenoturev (Adenovirus serotype 5 containing partial E1A deletion and an integrin-binding domain, DNX-2401)

Treatment of recurrent **glioblastoma**

Vocimagene amiretrorepevec

Treatment of **high grade glioma**



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Conclusiones (I)

- Las terapias avanzadas ya son una realidad en el tratamiento de enfermedades sin alternativa
- Asistimos a un cambio de paradigma terapéutico --> pendiente de resultados vida real
- Plan de Abordaje de Terapias Avanzadas permite: calidad, equidad y eficiencia



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Conclusiones (II)

- España tiene un tejido investigador en terapias avanzadas en condiciones de generar medicamentos
- La cláusula de exención hospitalaria se concede a un hospital sobre un dossier que prueba evidencia científica suficiente, NCF, NFv y resto de normas
- La cláusula de exención hospitalaria permitirá:
 - 1º generar conocimiento y evidencia para tener una autorización plena
 - 2ª tratar pacientes al tiempo que se genera evidencia



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



¡gracias!

sdaem@aemps.es

@AEMPSGOB