



Cómo optimizar el abordaje de las CAR-T en el Sistema Nacional de Salud: el proyecto RET-A

NÉBOA ZOZAYA¹, JAVIER VILLASECA¹, ÁLVARO HIDALGO VEGA^{2,3}

¹Departamento de Economía de la Salud, Weber. Madrid, España; ²Fundación Weber. Madrid, España;

³Departamento de Fundamentos del Análisis Económico. Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Universidad de Castilla-La Mancha. Toledo, España.

Resumen

Objetivo: El proyecto RET-A busca abordar una reflexión estratégica multidisciplinar sobre el manejo e implementación de las terapias CAR-T en el Sistema Nacional de Salud. Su objetivo es consensuar recomendaciones concretas para optimizar su acceso, manejo, financiación y seguimiento, que ayuden a afrontar mejor el nuevo escenario que plantean estas terapias celulares tanto en el presente como en el futuro, incorporando de manera dinámica la experiencia de la práctica clínica real.

Métodos: En este think-tank han participado 40 expertos. Se ha instrumentado a partir de un Comité Asesor CORE, del que partió el diseño y la visión general, y cuatro grupos de trabajo (GT) temáticos donde se debatieron y consensuaron distintos aspectos clave de los CAR-T, como son el mapa estratégico de partida, el proceso asistencial integral, los modelos innovadores de evaluación económica y financiación, y la proyección a futuro.

Resultados: A partir de las necesidades actuales en el manejo de los CAR-T, los expertos inciden en la importancia de la diferenciación de estas terapias, proponiendo mejoras en el ámbito de la formación, la agilización de tiempos y el número de centros cualificados, entre otros aspectos. Además, remarcan la multidisciplinariedad del proceso, la deseabilidad de fomentar la colaboración público-privada y la necesidad de utilizar esquemas innovadores de financiación, condicionados a datos en vida real y con una visión a largo plazo de las decisiones.

Conclusiones: Estamos ante una oportunidad estratégica para optimizar la organización del SNS en su conjunto, y hacer el mejor uso posible de los recursos disponibles.

Palabras clave: terapias avanzadas, CAR-T, think-tank.

Abstract

Objective: The RET-A project aims to develop a strategic multidisciplinary reflection on the management and implementation of CAR-T cell therapies in the Spanish National Health System (NHS). The objective was to agree on recommendations on access, management, financing and follow up, which could help to better deal with the new scenario posed by these cellular therapies in the present and in the future, by dynamically incorporating the experience of the actual clinical practice.

Methods: Forty experts participated in this think-tank. It has been implemented through a CORE Advisory Committee, responsible for the design and general approach, and four thematic working groups (WG) where key aspects related to CAR-T were discussed and agreed upon, such as the strategic starting point, the integrated care pathway, the innovative Health Technology Assessment and funding models, and future projections.

Results: Based on the current needs in the management of CAR-T, the experts highlighted the importance of differentiating these therapies, proposing improvements in areas related to training, speeding up time and the number of qualified centers, among other aspects. They also emphasized the multidisciplinary nature of the process, the desirability of fostering public-private collaboration and the need to use innovative financing schemes, conditioned on real-life data and with a long-term decision-making vision.

Conclusions: This is a strategic opportunity to optimize the organization of the NHS as a whole, and to make the best use of the available resources.

Key words: advanced therapies, CAR-T, think-tank.

INTRODUCCIÓN

Los CAR-T representan la consolidación de la nueva era de la medicina personalizada, y un hito en cuanto al potencial curativo, pero también suponen un desafío para el sistema sanitario. Los CAR-T son terapias génicas desarrolladas a partir de las células de los propios pacientes que están transformando el abordaje de enfermedades onco-hematológicas graves sin alternativas. Los dos primeros CAR-T industriales, comercializados en 2018, aportan resultados clínicos muy esperanzadores, con unas tasas globales de respuesta de hasta el 82% en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y de entre el 54% y 74% en pacientes con linfoma difuso de células grandes B¹⁻³.

Esta nueva generación de inmunoterapias personalizadas, de administración única, está cambiando el planteamiento terapéutico del cáncer. Sin embargo, también debe combinar la esperanza con la prudencia, dada la incertidumbre sobre su efectividad real a largo plazo, así como sus complicaciones clínicas, potencialmente graves, a lo que se suma su potencial impacto económico a medio plazo⁴. Así, los CAR-T plantean retos en el ámbito asistencial, regulatorio y financiero, que es necesario conocer para poder optimizar su abordaje dentro del sistema sanitario.

Para anticiparse a lo que está por venir, se hace necesario reflexionar sobre cómo abordar el manejo e implementación de estas terapias avanzadas de la mejor manera posible, aprendiendo de buenas prácticas nacionales e internacionales. El recorrido de las terapias avanzadas no ha hecho más que comenzar, por lo que estamos en un momento ideal para tratar

Autor para correspondencia

Néboa Zozaya González
E-mail: neboa.zozaya@weber.org.es



de adelantarnos al futuro cercano. Consciente de ello, el Ministerio de Sanidad ha estado trabajando desde 2018 en un plan de abordaje de la terapia celular, con el fin de definir e impulsar la implantación de estos medicamentos dentro del Sistema Nacional de Salud.

En este sentido, el proyecto RET-A busca profundizar en la reflexión estratégica multidisciplinar necesaria por parte de los agentes clave del sistema sobre el manejo e implementación de las terapias CAR-T en el Sistema Nacional de Salud. Su objetivo es consensuar recomendaciones concretas para optimizar su acceso, manejo, financiación y seguimiento, que ayuden a afrontar mejor el nuevo escenario que plantean los CAR-T tanto en el presente como en el futuro, incorporando de manera dinámica la experiencia de la práctica clínica real.

METODOLOGÍA

El proyecto RET-A se constituye como un think-tank en CAR-T, siendo el resultado del

trabajo multidisciplinar de 40 agentes clave del sistema, incluyendo clínicos de distintas especialidades, enfermería, farmacia hospitalaria, gestión sanitaria, sociedades científicas, academia, consultoría, institutos de investigación y asociaciones de pacientes (Tabla 1). El proyecto ha sido liderado por Weber, con la colaboración no condicionada de Gilead.

RET-A se ha instrumentado a partir de un Comité Asesor CORE, del que partió el diseño y la visión general, y cuatro grupos de trabajo (GT) temáticos donde se debatieron y consensuaron distintos aspectos clave de los CAR-T, como son el mapa estratégico de partida, el proceso asistencial integral, los modelos innovadores de evaluación económica y financiación, y la proyección a futuro (Figura 1)

El grupo CORE se encargó de validar el enfoque, diseño y estructura del proyecto, así como los temas a tratar y los componentes de cada uno de los GT.

FIGURA 1



TABLA 1

EXPERTOS INTEGRANTES DEL PROYECTO RET-A

GRUPO CORE Y GRUPO DE TRABAJO 1: MAPA ESTRATÉGICO DE PARTIDA			
<p>Miguel Ángel Calleja. Ex Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Jefe de Servicio de Farmacia del H.U Virgen Macarena, Sevilla.</p>	<p>José Luis Díez-Martín. Jefe de Servicio de Hematología del H.U. Gregorio Marañón, Madrid.</p>	<p>Joaquín Estévez. Presidente de la Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA). Técnico superior en Dirección General de Salud Pública del MSCBS.</p>	<p>Ramón García. Presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Jefe Biología Molecular del Servicio de Hematología y Hemoterapia del H.U de Salamanca.</p>
<p>Joaquín Martínez. Jefe de Servicio de Hematología del H.U 12 de Octubre, Madrid.</p>	<p>Jordi Sierra. Jefe de Servicio de Hematología del H. de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Ex Presidente de la SEHH.</p>	<p>Ruth Vera. Ex Presidenta de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Jefa de Servicio de Oncología del Complejo Hospitalario de Navarra.</p>	
GRUPO DE TRABAJO 2: PROCESO ASISTENCIAL INTEGRAL			
<p>Begoña Barragán. Presidenta del Grupo Español de Pacientes Con Cáncer (GEPAC). Presidenta de la AEAL.</p>	<p>Pedro Castro. Consultor del Área de Vigilancia Intensiva del H. Clínic de Barcelona.</p>	<p>Luis de la Cruz. Jefe de Servicio de Oncología Médica del H.U Virgen de la Macarena de Sevilla.</p>	<p>Sonia García. Subgerente asistencial del H.G.U Gregorio Marañón, Madrid.</p>
<p>Ana Lozano. Directora de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia del H.U Central de Asturias.</p>	<p>Jaime Masjuan. Jefe de Servicio de Neurología del H.U Ramón y Cajal, Madrid.</p>	<p>Patricia Muñoz. Jefa de Sección del Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología del H.G.U Gregorio Marañón, Madrid.</p>	<p>Antonio Pérez-Martínez. Jefe de Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del H.U La Paz, Madrid.</p>
<p>Anna Rodríguez. Directora de Estrategia y Responsabilidad Social Corporativa en Instituto Catalán de Oncología.</p>	<p>Fermín Sánchez-Guijó. Responsable de Terapia Celular del Servicio de Hematología del H.U de Salamanca.</p>	<p>Anna Sureda. Jefa de Servicio de Hematología Clínica del Instituto Catalán de Oncología.</p>	<p>Emilio Vargas. Jefe de Servicio de Farmacología Clínica del H.C.U San Carlos, Madrid.</p>
GRUPO DE TRABAJO 3: MODELOS INNOVADORES DE EVALUACIÓN Y FINANCIACIÓN			
<p>Francisco Ayala. Jefe de Sección de Oncología Médica del H.G.U Morales Meseguer, Murcia.</p>	<p>Miguel Ángel Casado. Director General de Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB).</p>	<p>Sandra Flores. Farmacéutica hospitalaria del H.U Virgen Del Rocío, Sevilla.</p>	<p>Antoni Gilibert. Director del Área de Farmacia y del Medicamento del Consorci de Salut y Social de Cataluña.</p>
<p>Pedro Gómez. Secretario General de la Organización Nacional de Trasplantes.</p>	<p>Fco. Javier López. Jefe de Servicio de Hematología-Hemoterapia del H. Ramón y Cajal, Madrid.</p>	<p>M^a Antonia Mangues. Directora de Servicio de Farmacia del H. de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.</p>	<p>Juan Oliva. Profesor Titular. Departamento de Análisis Económico, Universidad Castilla-La Mancha.</p>
<p>José Luis Poveda. Jefe de Servicio de Farmacia del H.U y Politécnico La Fe, Valencia.</p>	<p>José Fco. Soto. Director Gerente del H. Clínic San Carlos, Madrid.</p>		
GRUPO DE TRABAJO 4: PROYECCIÓN A FUTURO			
<p>Cristina Avendaño. Médico especialista en Farmacología Clínica del H. Puerta de Hierro, Majadahonda.</p>	<p>Natacha Bolaños. Regional Manager para Europa en Lymphoma Coalition.</p>	<p>Francesc Bosch. Investigador Principal del Grupo de Hematología Experimental del VHIO. Jefe del Departamento de Hematología del H.U Vall d'Hebron, Barcelona.</p>	<p>Enrique Castellón. Presidente de Cross Road Biotech Inversiones Biotecnológicas (CRB Inverbío).</p>
<p>M^a Victoria Mateos. Hematóloga del H.C.U de Salamanca.</p>	<p>César Pascual. Jefe de Servicio de Calidad Asistencial, Atención al Usuario y Evaluación de la Información del Servicio Cántabro de Salud.</p>	<p>Felipe Prósper. Director del Área de Terapia Celular y Codirector de Servicio de Hematología Clínica de la Universidad de Navarra.</p>	<p>Julio Sánchez. Abogado y Doctor en Ciencias de la Salud.</p>
<p>Carlos Solano. Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia del H.C.U de Valencia.</p>	<p>Bernat Soria. Investigador del Instituto de Bioingeniería y Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández.</p>	<p>Josep Torrent-Farnell. Médico adjunto, coordinador de enfermedades minoritarias y medicamentos huérfanos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.</p>	



El GT 1 revisó la situación estratégica de partida, identificando fortalezas y posibilidades de evolución del Plan del Ministerio, especialmente en relación con los criterios de designación de los centros cualificados para el manejo de CAR-T en el SNS. También propusieron una serie de acciones de mejora más generales y dibujaron mapas geográficos hipotéticos con la ubicación ideal de los centros cualificados en el manejo de los CAR-T en el corto y medio plazo.

El GT2 se encargó de extraer una serie de recomendaciones detalladas de mejora del manejo asistencial de los CAR-T en España, poniendo el foco en tres áreas: roles y recursos necesarios; formación; y coordinación y comunicación. Además, diseñaron un circuito asistencial integral para el manejo de los CAR-T, y definieron los tiempos ideales de las distintas etapas del proceso.

El GT3 extrajo una serie de reflexiones y recomendaciones de mejora sobre los procesos de evaluación económica, financiación y seguimiento de los CAR-T en España, con el fin de preparar mejor al sistema para acoger estas terapias avanzadas.

Por su parte, el GT4 se encargó de realizar reflexiones que ayudaran al SNS a encarar la situación de los CAR-T en el futuro, con una visión más política y más macro que el resto de comités.

RESULTADOS

El trabajo desarrollado por los cuatro GT aportó consideraciones y propuestas de mejora en diferentes ámbitos relacionados con los CAR-T, que para este artículo se han agrupado en los siguientes siete grandes bloques:

- El plan ministerial como buen punto de partida
- El proceso asistencial integral
- Formación en CAR-T
- Agilización de tiempos
- El paciente como centro del sistema
- Modelos innovadores de evaluación y financiación
- Mecanismos de seguimiento - Sistemas de información

El plan ministerial como buen punto de partida

Los expertos de RET-A coinciden en que el plan de abordaje de las terapias avanzadas del Ministerio era muy necesario, estaba bien diseñado y cuenta con objetivos bien justificados. Alaban que intenta anticiparse a la práctica clínica real, involucrando a muchos de los agentes del sistema. Además, ensalzan su carácter dinámico, que facilitará que pueda irse actualizando en el tiempo. Entre las posibles líneas de avance, los expertos destacan la agilización de los trámites necesarios para aprobar el CAR-T, simplificado las etapas y comités a nivel ministerial, regional y hospitalario.

En base a unos criterios iniciales, el Ministerio designó 10 centros de referencia para la administración de CAR-T en el SNS, ubicados en cinco CCAA, además de otros 4 centros “reserva”. Por razones de igualdad territorial, los expertos de RET-A proponen avanzar en el corto plazo hacia un escenario de 17 centros cualificados, ampliándolo en el medio/largo plazo, ante la llegada de nuevos CAR-T y nuevas indicaciones, a 32 centros (Figura 2).

El proceso asistencial integral de CAR-T

El manejo de los CAR-T exige un abordaje multidisciplinar, así como cierta capacidad asistencial y de recursos humanos y técnicos. Según los expertos de RET-A, se necesitan unas normas comunes, y se debe definir desde un primer momento el liderazgo del grupo multidisciplinar, que debe incluir hematología, oncohematología pediátrica, oncología, medicina intensiva, neurología, farmacología clínica, inmunología, infectología, radiología, farmacia hospitalaria, investigación clínica, anatomía patológica, enfermería y dirección médica, así como otros profesionales sociosanitarios y los familiares del paciente. El gestor debe ser una parte implicada en el proceso que, con un adecuado asesoramiento económico y jurídico, actúe como facilitador, coordinador y evaluador, planificando adecuadamente los recursos asistenciales necesarios. Además, abogan por crear la figura del gestor de casos en CAR-T, para que un profesional de referencia oriente a pacientes y familiares sobre el proceso asis-

FIGURA 2

UBICACIÓN GEOGRÁFICA PROPUESTA PARA LOS CENTROS DE REFERENCIA CAR-T

ACTUALIDAD: 10 centros



CORTO PLAZO: 17 centros



MEDIO/LARGO PLAZO: 32 centros



Nota: a corto plazo, se consideraron las dos indicaciones ya aprobadas (unos 1.000 pacientes anuales); a largo plazo, se consideran otras indicaciones oncohematológicas y nuevos CAR-T en tumores sólidos y otras enfermedades (unos 1.500 pacientes).

tencial, el autocuidado y los recursos disponibles.

La información y la coordinación son fundamentales para el éxito. Para los expertos, la información debería fluir con mayor facilidad entre los hospitales cualificados y el resto, al igual que entre los comités autonómicos y ministeriales y los centros de referencia. Los expertos proponen mejorar el sistema de coordinación intrahospitalaria, definiendo las competencias de los agentes implicados y facilitándoles la información y procedimientos a seguir, y mejorar la coordinación entre hospitales, con canales rápidos de comunicación entre profesionales de los distintos centros cualificados y no cualificados. De igual manera, los expertos creen que crear un sistema de acreditación común podría ayudar en este sentido. También se debe potenciar la coordinación entre el sistema y la industria proveedora del CAR-T.

Los expertos opinan que disponer de unos estándares de calidad y seguridad del paciente, con indicadores concretos, ayudaría a la investigación, a la mejora del proceso asistencial y a la rendición de cuentas a la sociedad. Además, proponen crear una ventanilla única para conocer en tiempo real las opciones del paciente. Resulta fundamental aprovechar las nuevas tecnologías para mejorar la comunicación clínico-paciente y aumentar la colaboración con las asociaciones de pacientes.

Formación en CAR-T

El grado de formación en CAR-T difiere sustancialmente entre profesionales y entre centros. Los expertos opinan que, como pieza angular que es, debe potenciarse una adecuada formación de todas las personas implicadas en el manejo del CAR-T, extensiva a todos los profesionales vinculados con el tratamiento y seguimiento, incluyendo dirección médica y enfermería. La formación del equipo multidisciplinar debería ser individualizada, específica y continuada, con sesiones tanto generales como en grupos específicos. Además, debe formarse a los especialistas referentes para que éstos formen a su vez a los demás especialistas (*train the trainer*).



La formación debe abarcar también las fases de identificación de los candidatos y derivación de los pacientes, para agilizar el acceso y lograr mejores resultados. Se realizaría en tres niveles (nacional, autonómico y local), y se propone costearla a través de las sociedades científicas, la industria farmacéutica y organismos oficiales.

También sería recomendable impartir formación a pacientes candidatos al tratamiento y a sus familiares, para identificar precozmente signos de alarma, efectos adversos u otros problemas que puede sufrir el paciente fuera del hospital. No debe olvidarse reforzar la formación de los medios de comunicación, para no crear falsas expectativas en la sociedad y contar con un periodismo científico de mayor calidad. Una acción específica en este sentido podría ser el envío de materiales por escrito.

Agilización de tiempos

Los tiempos de atención del paciente son críticos para lograr un mejor resultado final, por lo que se deben agilizar al máximo los pasos y trámites requeridos para tratar lo antes posible a los pacientes indicados. Actualmente, el tiempo entre la identificación del paciente y la infusión del CAR-T es de hasta 14 semanas, o de hasta 18 si el centro de origen no está cualificado para el tratamiento CAR-T (Figura 3).

Las propuestas de mejora de los expertos pasan por potenciar la coordinación entre las administraciones, unificar los comités de evaluación del CAR-T, crear un formulario electrónico que no permita su remisión si está mal cumplimentado o establecer un orden de prelación a la hora de elegir centros de administración de CAR-T. También se debe trabajar en la optimización de la derivación de pacientes. Por su parte, el laboratorio farmacéutico debe optimizar al máximo los procesos en los que está implicado, agilizando los tiempos entre la aprobación del CAR-T y la llegada de slots, y entre la realización de la aféresis y la infusión del CAR-T.

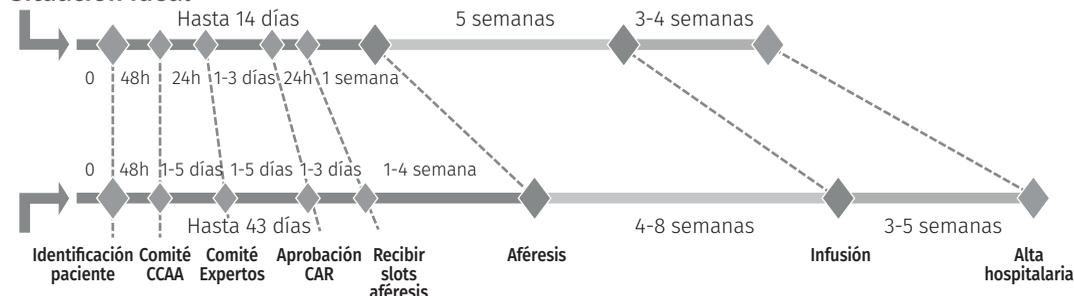
El paciente como centro del sistema

La mejora de los procesos debe realizarse situando siempre al paciente en el centro del sistema, e involucrándolo de una forma más clara en todas las etapas del proceso. La dimensión humana debe ser primordial en el abordaje de estas terapias. Es muy importante que el paciente y sus familiares estén correctamente informados de todos los aspectos relevantes de la terapia y de sus posibles riesgos, sin crearles falsas esperanzas. Para los expertos, otro de los puntos clave es la necesidad de contar con el consentimiento informado del paciente, que debe proporcionarse por escrito, en un documento simple que explique los pros y contras

FIGURA 3

TIEMPOS REALES VERSUS IDEALES EN EL CIRCUITO ASISTENCIAL CAR-T EN ESPAÑA

Situación ideal



Situación real

Nota: Los tiempos se refieren a un paciente cuyo centro de origen es un centro cualificado. Si perteneciera a un centro no cualificado, el tiempo actual hasta la aféresis sería de hasta 70 días, frente a los 15 días ideales.

de cada opción, con un contenido consensuado con las sociedades científicas y asociaciones de pacientes. Idealmente, el consentimiento debería ser estándar entre patologías y centros, y se debería avanzar hacia un consentimiento informado pan-europeo.

Para facilitar la elección de centro, sería recomendable aportar al paciente datos comparativos de eficacia de los tratamientos. Además, los traslados geográficos a una provincia distinta de la de residencia suponen una carga psicológica y financiera para el paciente y su familia, y habría que garantizar la logística para que no suponga una pérdida sustancial de ingresos.

Por otro lado, el papel de los pacientes tiene otra vertiente, como es su participación activa en el registro de resultados reportados por los pacientes, aportando sus datos y experiencia. Su tratamiento y difusión debe hacerse respetando los principios de confidencialidad y privacidad.

Modelos innovadores de evaluación y financiación de CAR-T

Los expertos de RET-A defienden la exigencia de realizar evaluaciones económicas de las terapias avanzadas, partiendo de una metodología clara, para informar las decisiones de financiación y fijación de precio del medicamento. Algunos proponen ir más allá, segmentando los medicamentos en una clasificación en tres niveles en función de su ratio coste-efectividad incremental, para poder aplicar posteriormente diferentes métodos de financiación a cada tipo. Asimismo, recomiendan usar la perspectiva del pagador público y, en segunda instancia, la perspectiva social. En todo caso, también coinciden en que no se deben equiparar las opciones, sino evaluar los resultados logrados y salvaguardar la individualización de cada terapia.

En cuanto a la financiación, los expertos creen que el modelo clásico de aprobación de medicamentos se debe adaptar a estas terapias. Abogan por asociar todo CAR-T a un modelo de pago por resultados, que se presente en el momento de la solicitud de financiación. En el medio plazo, proponen crear varios modelos prefijados de pago por resultados, por indicación, con criterios claros y transparentes

de decisión y resultados fiables y socialmente trascendentes. El precio por fármaco sería único, pero se le aplicarían distintos descuentos a cada indicación, en función del resultado en salud obtenido. Todo ello sin olvidar la selección adecuada de los pacientes candidatos, estableciendo adecuadamente los criterios de inclusión y asegurando que se cumplan.

Además, recomiendan explorar posibilidades de fraccionamiento de pago, condicionados a la evidencia real; una desfinanciación continua de los medicamentos menos coste-efectivos en la misma indicación, considerando no solo la eficiencia, sino también los resultados en salud logrados; una reevaluación sistemática del impacto presupuestario; y establecer un techo de gasto de impacto presupuestario de la terapia (anual o en el periodo acordado). En general, es necesario un clima de regulación estable para facilitar el ecosistema estado-industria, así como dotar a la toma de decisiones de una visión de más largo plazo. Igualmente, hay que hacer partícipes a los ciudadanos, de una manera más activa, en la priorización de las terapias, y alcanzar un consenso político-social sobre la disponibilidad social a pagar por 1 AVAC adicional en España.

Finalmente, los expertos señalan que los CAR-T pueden ser el empuje para favorecer la existencia de más acuerdos de partenariado en investigación, redefiniendo los sistemas de colaboración público-privada en investigación. Se debería evitar, en la medida de lo posible, un escenario de competitividad entre los CAR-T industriales y académicos.

Mecanismos de seguimiento - Sistemas de información

Ante la exigencia de las autoridades de registrar los datos clínicos de los pacientes en diferentes bases de datos, como VALTERMED y el registro de la EBMT, entre otras, los expertos de RET-A recomiendan avanzar en la eficiencia de los sistemas de información, con una herramienta unificada que sirva para las diferentes bases de datos, o estableciendo una base única. La estandarización e interoperabilidad permitiría comparar resultados y mejorar la cultura del registro entre los profesionales.



A corto plazo, los expertos abogan por armonizar las variables de salud e impacto económico del registro nacional con el EBMT, y por simplificar los registros ciñéndose a un número reducido de variables acordes al objetivo final. Se debe mejorar la calidad y credibilidad de los datos recogidos en la historia clínica, realizando auditorías. A medio plazo, recomiendan mejorar el registro EBMT, a partir de grupos de trabajo por enfermedades y con una representación sistemática de los pacientes para diseñar qué datos, incluyendo PRO, sería recomendable recoger. Se debe mejorar también la accesibilidad a los sistemas de registro por parte de los pacientes, así como la extracción de los datos de la historia clínica, con sistemas de captura automática de la información. Para ello, es necesario invertir en personas que se encarguen de la introducción de los datos. Los expertos proponen la creación de la figura del gestor de datos (técnicos de documentación clínica que aligeren al profesional sanitario su carga de trabajo y recojan datos estandarizados y de calidad). Asimismo, se debe hacer al profesional más partícipe de los logros, avanzando en la retroalimentación de datos comparativos.

En resumen, las principales recomendaciones surgidas a partir de la discusión y reflexiones de los distintos grupos del proyecto RET-A se pueden condensar en el siguiente decálogo.

DECÁLOGO DE RECOMENDACIONES DEL PROYECTO RET-A

- 1 **Multidisciplinariedad en el manejo** de CAR-T, involucrando a las distintas especialidades, enfermería, farmacia y gerencia, con una coordinación continua.
- 2 **Mejorar la formación** de todos los agentes implicados, también en los centros no cualificados, a través de formación individualizada y continuada.
- 3 **Situar al paciente en el centro del sistema**, atendiendo sus necesidades, cuidando la dimensión humana, y permitiéndole una mayor participación.
- 4 **Agilizar los procesos** burocráticos, acortando los tiempos de cada etapa para garantizar un acceso oportuno y eficiente.
- 5 **Mayor número de centros cualificados** para el manejo de CAR-T en el SNS, y con una distribución geográfica homogénea, en aras de la equidad territorial.
- 6 **Individualización terapéutica** del paciente, diferenciando cada CAR-T en base a su eficacia, seguridad, incertidumbre y razón de coste-efectividad.
- 7 **Acuerdos de pago por resultados** asociados a todo CAR-T, a partir de datos en vida real, y con medidas adecuadas de resultado.
- 8 **Perspectiva más amplia** en las evaluaciones económicas y visión **a más largo plazo** en las decisiones de financiación, con la posibilidad de definir un potencial fondo específico finalista para terapias emergentes.
- 9 **Adecuados sistemas de información** para el seguimiento de los resultados, con automatización, interoperabilidad y retroalimentación a los profesionales.
- 10 **Fomentar la colaboración público-privada**, en un escenario donde los CAR-T industriales y académicos tengan su propio espacio diferenciado.

DISCUSIÓN

Los CAR-T han abierto una nueva esperanza en el tratamiento de diversos tipos de cáncer oncohematológico, obteniendo resultados prometedores para pacientes que no disponían de otras vías de tratamiento. Pero estos avances en terapias avanzadas no están exentos de riesgos y conllevan desafíos tanto a nivel asistencial como financiero^{5,6}. Por ello, implementar una innovación del calado de los CAR-T supone un reto considerable para el Sistema Nacional de Salud, para sus profesionales y también para los pacientes y sus familiares.

Consciente de ello, el Ministerio de Sanidad se adelantó a los acontecimientos, con la aprobación en noviembre de 2018 del plan de abordaje de las terapias avanzadas, para organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente el uso de los CAR-T en el SNS⁷. El Ministerio propuso un modelo asistencial formado por unidades multidisciplinarias en centros autorizados para el uso de CAR-T y un grupo de expertos a nivel ministerial para armonizar el proceso y valorar las solicitudes realizadas. El plan definió las 16 etapas a seguir en el proceso asistencial de CAR-T de fabricación industrial, contemplando además el sistema de información VALTERMED para la medición de los resultados en salud en la práctica clínica. En base a unos criterios iniciales, el Ministerio designó 10 centros de referencia para la administración de las terapias, si bien señalaba que, dado el carácter dinámico del plan, es previsible que el número se incremente en función de las necesidades cambiantes del sistema.

En este marco nace RET-A, un proyecto pionero en España, ideado como el primer foro de debate estratégico sobre terapias avanzadas en nuestro país, con vocación de facilitar la reflexión conjunta de los principales agentes involucrados en el manejo óptimo de los CAR-T en España. El debate multidisciplinar ha permitido conocer de primera mano experiencias y buenas prácticas sobre este tipo de medicina personalizada, y pretende aportar líneas de avance de cara al futuro.

Los dos CAR-T industriales aprobados hasta la fecha han recibido evaluaciones rápidas y positivas por parte de muchas de las agencias

europeas de evaluación económica, si bien las decisiones no siempre han sido unánimes entre fármacos o indicaciones⁸. Y es que conviene diferenciar las distintas terapias en base a su población diana, eficacia, seguridad y coste-efectividad, ya que existen diferencias notables^{1-3,9}. Además, las evaluaciones publicadas se han realizado en el contexto de Estados Unidos, por lo que los resultados no son directamente extrapolables a nuestro sistema¹⁰⁻¹⁵.

Desde el punto de vista económico, los CAR-T incrementan los desafíos para los sistemas sanitarios, dado que los costes asociados se adelantan al inicio de tratamiento (además, en una sola administración), mientras que los mayores beneficios se logran a largo plazo.

En este sentido, se hace patente la necesidad de implementar nuevos enfoques de financiación, como de hecho ha sucedido en la mayor parte de los países europeos. Así, Italia y España han implementado acuerdos de pago por resultados para el reembolso de los CAR-T, sujetos a los resultados individuales obtenidos por los pacientes¹⁶. Más allá de los esquemas innovadores de financiación, algunos países han dotado fondos específicos para estas u otras terapias innovadoras^{17,18}.

Mirando al futuro, cientos de CAR-T se encuentran actualmente en fase de investigación, no solo en oncohematología, sino también en tumores sólidos e incluso en otras patologías¹⁹. El reto del sistema será por lo tanto anticiparse a lo que está por llegar, evaluando la escalabilidad de la actual estructura, procesos, modelos y sistemas.

En conclusión, los CAR-T son una oportunidad de oro que debe servirnos para optimizar la organización del SNS en su conjunto, optimizando los engranajes del sistema para hacer el mejor uso posible de los recursos disponibles. El proyecto RET-A pretende aportar algunas pautas para ello, entre las que destacan la diferenciación terapéutica de las distintas terapias, el manejo multidisciplinar de los CAR-T, la optimización de los tiempos de acceso, o la ampliación en el número de centros cualificados para el manejo de los CAR-T. En todo caso, en un área tan cambiante y necesitada de innovación, el trabajo debe ser necesariamente colaborativo entre los distintos agentes.



REFERENCIAS

Financiación

El proyecto ha sido llevado a cabo con la colaboración de Gilead Sciences, S.L.U. Esta compañía no ha participado ni en la selección de los autores ni en la redacción del contenido de este documento.

Conflicto de interés

Todos los autores afirman no tener ningún conflicto de interés en la realización de este artículo. Zozaya N y Villaseca J son empleados de Weber, una compañía independiente que ha recibido honorarios por labores de consultoría por parte de Gilead Sciences, S.L.U. para la realización del proyecto.

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439-48, doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
2. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45-56, doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
3. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
4. Hay KA. Cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 chimeric antigen receptor-modified (CAR-) T cell therapy. *Br J Haematol.* 2018;183(3):364-74, doi: 10.1111/bjh.15644.
5. Charrot S, Hallam S. CAR-T Cells: Future Perspectives. *HemaSphere.* 2019;3(2):e188, doi: 10.1097/HS9.000000000000188.
6. Frey NV, Porter DL. CART-cells merge into the fast lane of cancer care: CAR T-cells. *Am J Hematol.* 2019;91(1):146-50, doi: 10.1002/ajh.24238.
7. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de Abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: Medicamentos CAR. Aprobado en el Consejo Interterritorial del SNS del 15 de noviembre de 2018. 2018.
8. Macaulay R, Kasli I. Will car-t cell therapies change how drugs are priced and reimbursed?. *Poster pcn196. Value Health.* 2019;22:S92-3, doi: 10.1016/j.jval.2019.04.318.
9. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Borchmann P, Holte H, McGuirk J, et al. Long-Term Follow-up of Tisagenlecleucel in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Analysis of Juliet Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(3):S20-1, doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.089.
10. ICER. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy (CAR-T) for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value. 2018.
11. Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, Boursiquot BC, Tan YJ, Robinson AQL, et al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2018;36(32):3192-202, doi: 10.1200/JCO.2018.79.0642.
12. Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, Murphy JD. Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Pediatric Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 2018, doi: 10.1093/jnci/djy193.
13. Lin JK, Muffly LS, Spinner MA, Barnes JI, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;JCO.18.02079, doi: 10.1200/JCO.18.02079.
14. Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, Bansal A, Purdum AG, Navale L, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *J Med Econ.* 2018;21(12):1238-45, doi: 10.1080/13696998.2018.1529674.
15. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, Kumar VM, Chapman RH, Tice JA, et al. Long-term Survival and Cost-effectiveness Associated With Axicabtagene Ciloleucel vs Chemotherapy for Treatment of B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open.* 2019;2(2):e190035-e190035, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0035.
16. Jorgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *J Mark Access Health Policy.* s. f.;8.
17. NICE. NICE recommends another revolutionary CAR T-cell therapy for adults with lymphoma. [accedido 23 enero 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-another-revolutionary-car-t-cell-therapy-for-adults-with-lymphoma>.
18. AIFA. AIFA approva la rimborsabilità della prima terapia CAR-T. [accedido 23 enero 2020]. Disponible en: <https://aifa.gov.it/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-della-prima-terapia-car-t>.
19. EU Clinical Trials Register. [accedido 21 enero 2020]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>.