

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

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. OBJETIVO	2
3. ANÁLISIS DEL CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS DEFINIDOS EN EL PLAN	3
4. ANÁLISIS DE LA GESTIÓN EN EL SNS DE LOS CASOS REMITIDOS AL GRUPO DE EXPERTOS	9
5. ANÁLISIS DE LA COBERTURA ASISTENCIAL DE LOS CENTROS DESIGNADOS.....	29
6. ANALISIS DE LOS RESULTADOS PRELIMINARES DEL TRATAMIENTO....	33
7. CONCLUSIONES.....	44
8. ANEXO 1.....	48
9. ANEXO 2.....	50

15 de julio de 2022

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: 40 meses).
- Análisis de la gestión en el SNS de los casos clínicos remitidos al grupo de expertos (periodo analizado: 36 meses).
- Análisis de la cobertura asistencial con los centros designados (periodo analizado: 34 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 1 de marzo de 2022, tras 40 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.

El 2 de diciembre de 2021 se aprobaron en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) la actualización de los [criterios y estándares para la designación de centros para la utilización de los medicamentos CAR-T en el SNS](#), enmarcados en el “Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR”.

Ante los nuevos medicamentos que se han autorizado y aquellos que se van a ir autorizando por la Comisión Europea y con una visión estratégica de futuro, el Ministerio de Sanidad identificó la necesidad de redimensionar la red de centros del SNS para la utilización de estos medicamentos.

Así pues, tras la aprobación en el seno del CISNS de la actualización de los criterios para su designación, anteriormente referenciada, se abrió en diciembre de 2021 una convocatoria donde las comunidades autónomas han propuestos centros.

El proceso para la designación de centros para la utilización de los medicamentos CAR-T consta de las siguientes etapas:

1. Solicitud de la Secretaría de Estado de Sanidad de la propuesta de centros para la utilización de los medicamentos CAR-T, así como de la capacidad asistencial de cada uno de los centros que se propongan.
2. Presentación de las propuestas de centros por parte de las comunidades autónomas (CCAA), aportando toda la información que justificara el cumplimiento de los criterios acordados en el seno del CISNS junto con la declaración de la capacidad asistencial tanto de cada uno de los centros propuestos como de los ya designados en la anterior convocatoria.
3. Análisis de la información en la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCYF).
4. Remisión a las CCAA de las puntuaciones provisionales de los centros propuestos posibilitando un periodo de alegaciones.
5. Remisión de las alegaciones por parte de aquellas CCAA que lo han considerado.
6. Análisis de las alegaciones recibidas.
7. Remisión a las CCAA de las puntuaciones definitivas junto el análisis de las alegaciones realizadas.
8. Definición de la propuesta de centros para ser designados.

Esta propuesta fue informada en la reunión del 8 de junio de 2022 del Grupo de Trabajo Institucional y en el pleno del CISNS, celebrado el pasado 14 de junio de 2022.

La designación de centros se produjo el 12 de junio de 2022 por distintas resoluciones de la Secretaría de Estado de Sanidad del Ministerio de Sanidad. Se han incorporado 15 centros más a los ya designados en la convocatoria de 2019 (Anexo I).

3.2. Objetivo “impulsar la investigación pública”

El Instituto de Salud Carlos III, órgano con doble dependencia funcional del Ministerio de Ciencia y del Ministerio de Sanidad, ha sido el actor financiador de este objetivo como parte del Programa Estatal para Afrontar las prioridades de nuestro entorno del Plan Estatal de Investigación Científica, Técnica e Innovación (PEICTI) 2021-2023 que desarrolla las líneas de la Estrategia Española de Ciencia Tecnología e Innovación (EECTI) 2021-2027. Las actuaciones desplegadas están alineadas con el objetivo de consolidar el desarrollo, transferencia e implementación eficiente de terapias avanzadas en el SNS. Estas actuaciones se han incluido tanto en la Acción Estratégica en Salud como en aquellas integradas dentro del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia de la Economía Española y del Proyecto Estratégico de Recuperación y Transformación Económica (PERTE) para la Salud de Vanguardia.

En primer lugar, la Acción Estratégica en Salud (AES) aprobada por la Dirección del Instituto de Salud Carlos III incorpora de forma estable desde el año 2019 la convocatoria de concesión de subvenciones para 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 actuación ha tenido desde 2021 una financiación de 21.983.918,42 €, en 2020 ha contado con una dotación de 18.927.753 € y siendo en 2019 de 15.000.000 €. Las actuaciones previas, no vinculadas a la AES sino como acciones independientes no programadas de manera estable, datan de 2014 y 2018 con una financiación acumulada inferior a los 8 M€. En concreto, esta 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. Además, la AES incorporó en el año 2021 la convocatoria de financiación de Redes de Investigación Cooperativa

Orientadas a la Ciencia y la Tecnología (RICORS) con el objetivo de promover la investigación orientada a resultados en salud mediante la coordinación del tejido investigador en el ámbito del SNS, en torno a un objetivo de investigación concreto y definido, de utilidad específica para el conjunto de la ciudadanía, siendo uno de los cuatro ámbitos temáticos el de terapias avanzadas. Como consecuencia de ello, la Resolución de la Dirección del ISCIII de fecha 16 de diciembre de 2021, aprueba la Red TERAV de Terapias Avanzadas, con una dotación de 5.901.455,74€ para el periodo 2022-2024, que integra las principales capacidades en terapias avanzadas del Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación (SECTI) en torno a un plan científico orientado a la transferencia efectiva e implementación en el SNS de terapias avanzadas como respuesta a las prioridades de la atención sanitaria. Las dotaciones financieras previas para este tipo de investigación cooperativa datan de 2012 y 2016 con una financiación de 1.733.645€ y 1.910.149€ respectivamente.

En segundo lugar, como parte del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia, en el año 2021 la Dirección del ISCIII aprobó la convocatoria de subvenciones para financiación de Proyectos de Medicina Personalizada de Precisión con una cuantía de 29.484.814,79€. Esta convocatoria recoge como una de sus líneas prioritarias la evaluación de impacto clínico y económico, estudios de variabilidad en la práctica clínica, así como la generación de otras evidencias científicas que contribuyan a sustentar decisiones en relación a la incorporación de mecanismos y circuitos de Medicina Personalizada de Precisión en la cartera de servicios del SNS. Esta línea prioritaria incluye la evaluación de herramientas de ayuda a la toma de decisiones en el uso de medicamentos de terapia avanzada de alto impacto económico, con especial atención a la inmunoterapia basada en anticuerpos, en oncología, patología infecciosa y enfermedades crónicas. Cuenta con el apoyo de la Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología (IMPACT) que se constituye por resolución de 17 de septiembre de 2020 de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III O.A. M.P, por la que se aprobó la convocatoria de concesión de subvenciones para la Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología (IMPACT) y su resolución de concesión definitiva por una cuantía de 25.799.367,00€. La convocatoria de subvenciones para Proyectos de Medicina Personalizada de Precisión se consolida en 2022, integrada en las actuaciones vinculadas el Objetivo Estratégico 1 “Medicina Personalizada de Precisión” del PERTE para la Salud de Vanguardia y está previsto destinar 81,5 millones de euros en subvenciones para su desarrollo completo.

Por último, el Objetivo Estratégico 2 del PERTE es promover el desarrollo de terapias avanzadas y otros fármacos innovadores o emergentes y facilitar su transferencia a la práctica clínica, a través de las alianzas necesarias entre los sectores académico y empresarial, y el fortalecimiento del tejido industrial basado en el uso intensivo de conocimiento. Entre las actuaciones de este OE2 se incluye la convocatoria ISCIII de investigación clínica independiente, convocatoria conjunta ISCIII-CDTI en Innovación vinculada a la Medicina de Precisión y Terapias Avanzadas, y desarrollo del Hub de innovación en red de I+D+I en Terapias Avanzadas con la creación del Consorcio de Terapias Avanzadas. Todo ello dispondrá de una inversión entre todos los organismos participantes superior a los 100 millones de euros.

En resumen, la apuesta en investigación realizada en el ámbito de las terapias avanzadas supone la mayor inversión realizada desde los poderes públicos a través del Instituto de Salud Carlos III estabilizando la financiación pública de ensayos clínicos en este ámbito dentro de la AES, duplicando la inversión para la generación de investigación en red y diseñando herramientas de colaboración público-privada realmente efectivas.

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, denominado NC1. 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.

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 de utilización de los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial en el SNS, el 14 de octubre se aprobó en el pleno

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](#).

Por otra parte, 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, para que todos los pacientes accedieran a él con garantías de equidad en el acceso a toda la ciudadanía española, independientemente del lugar donde residan.

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

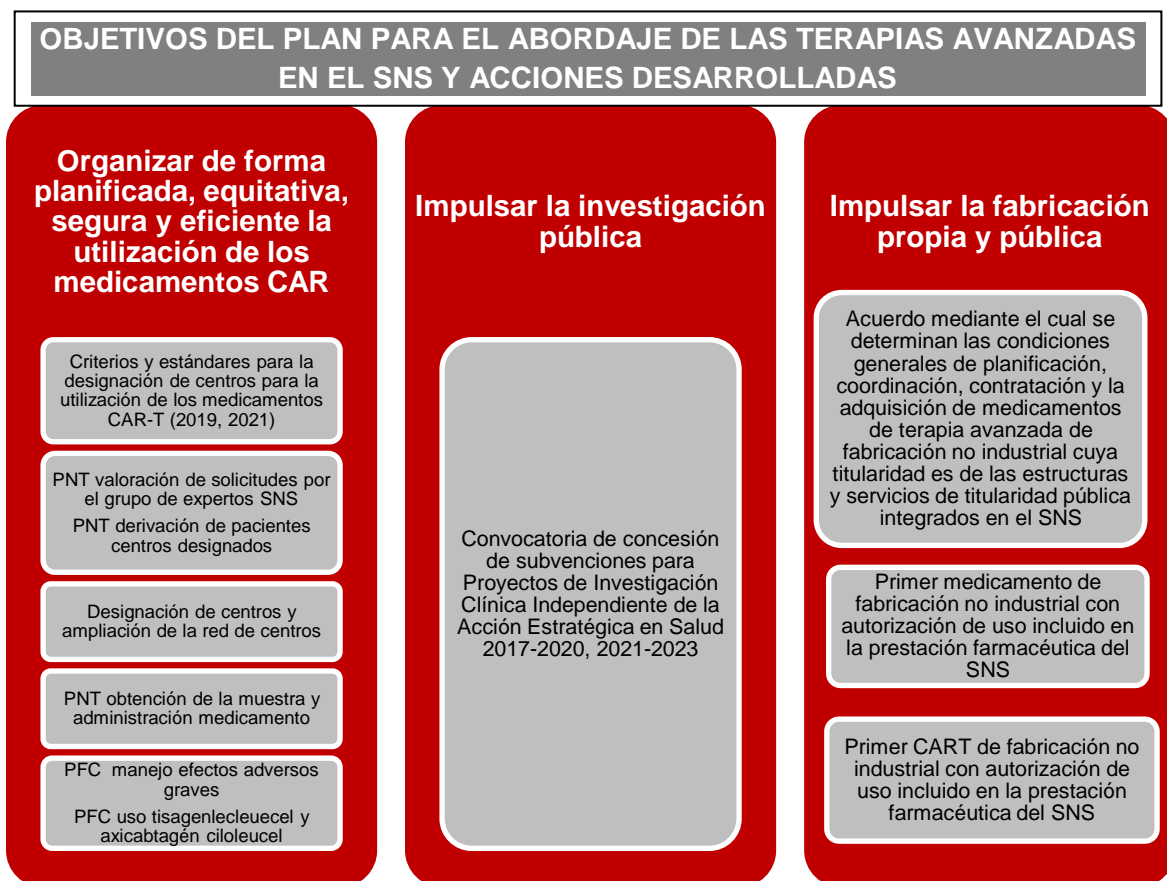


Figura 1. Acciones desarrolladas para el cumplimiento de los objetivos definidos en el “Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR”

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 1 de marzo de 2022, es decir, comprende un periodo de análisis de aproximadamente 3 años. Cabe destacar que desde la designación de centros el periodo transcurrido es de 34 meses.

4.1. SOLICITUDES RECIBIDAS

Durante el período analizado se han recibido 768 solicitudes: 618 con diagnóstico de linfoma (580 con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), se incluyen 20 reevaluaciones, y 38 de linfoma primario mediastínico (LPM), se incluye una reevaluación), y 150 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 3 años la mediana de solicitudes fue de 21 (6-33) y la media de 21,33. El pico mayor de solicitudes fue durante el mes de junio de 2021 con 33 solicitudes, seguido de febrero del 2020 y febrero de 2022 con 30 solicitudes cada uno.

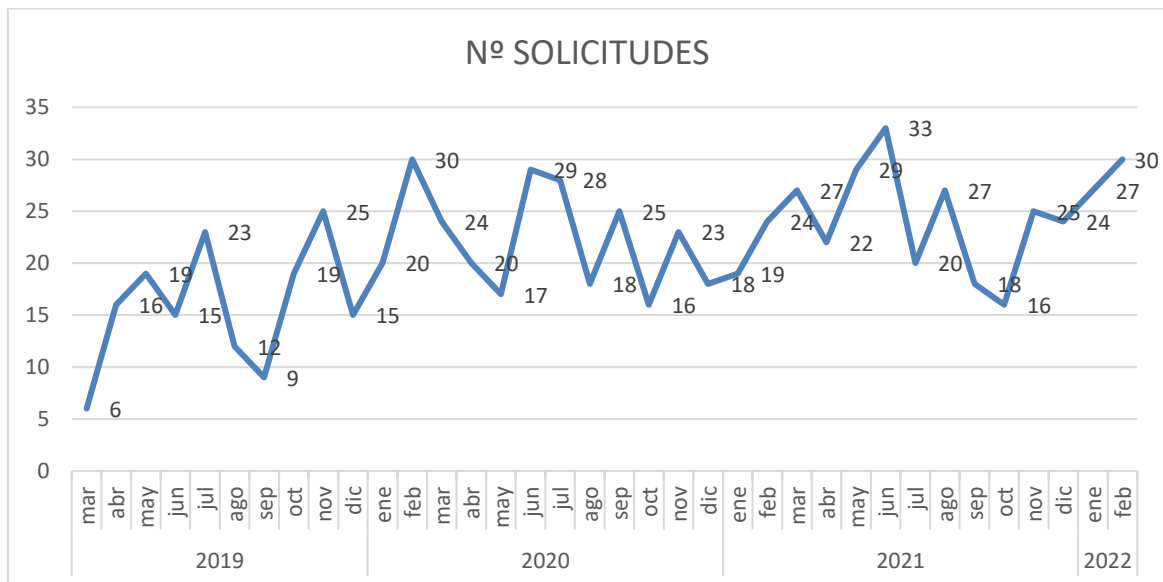


Figura 2. Nº solicitudes por mes (08/03/2019-01/03/2022).

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

4.2. NUMERO DE SOLICITUDES REALIZADAS POR COMUNIDAD AUTONOMA

Se han recibido solicitudes de las 17 Comunidades Autónomas (CCAA).

Estas son: Andalucía (125, de 21 hospitales), Aragón (29, de 6 hospitales), Asturias (18, de 7 hospitales), Baleares (6, de 3 hospitales), Comunidad Valenciana (80, de 19 hospitales), Canarias (26, de 6 hospitales), Cantabria (5, de 1 hospital), Castilla La Mancha (32, de 10 hospitales), Castilla y León (51, de 10 hospitales), Cataluña (140, de 7 hospitales), Extremadura (7, de 4 hospitales), Galicia (48, de 8 hospitales), La Rioja (6, de 1 hospital), Madrid (118, de 26 hospitales), Murcia (31, de 4 hospitales), Navarra (13, de 1 hospital), y País Vasco (32, de 5 hospitales).

De la ciudad autónoma de Ceuta se recibió una solicitud de un hospital.

La figura 3 muestra el número de solicitudes (incluyendo reevaluaciones) por Comunidad Autónoma (CA) de origen, incluyendo el INGESA como representación de las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla.

Se han recibido solicitudes para valoración de tratamiento con CAR-T de 138 hospitales.

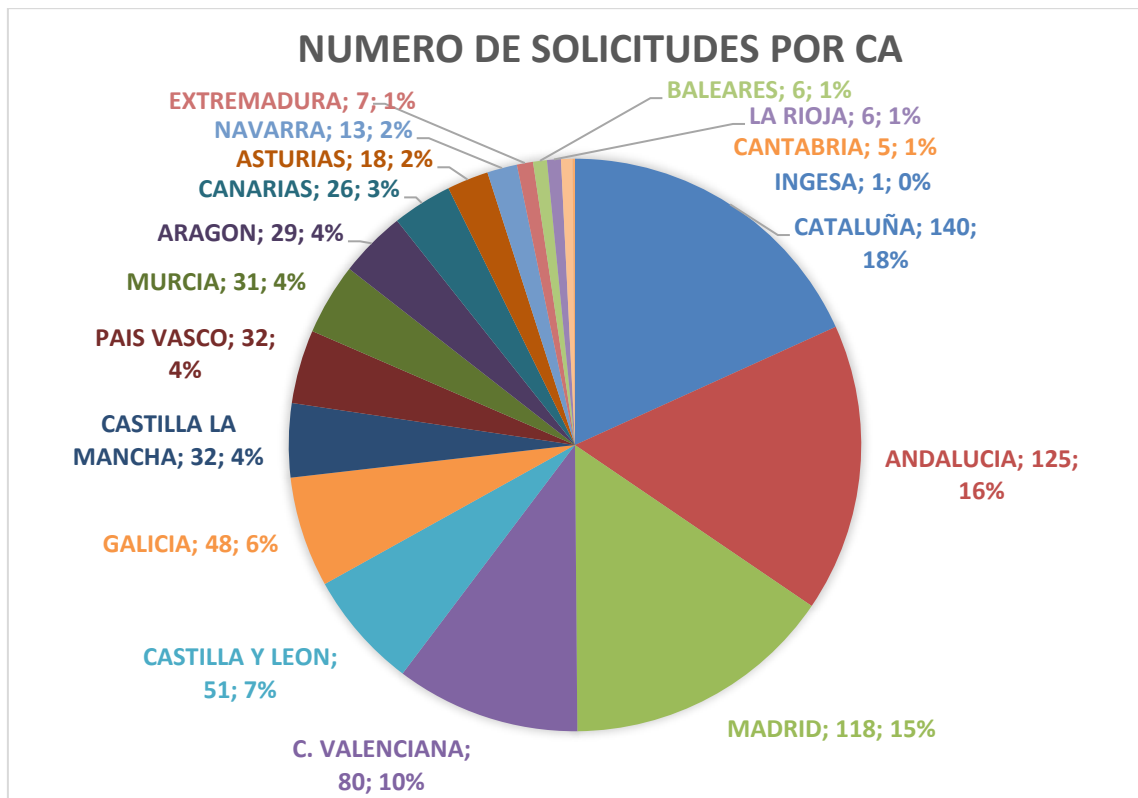


Figura 3. Número de solicitudes por CA origen

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.

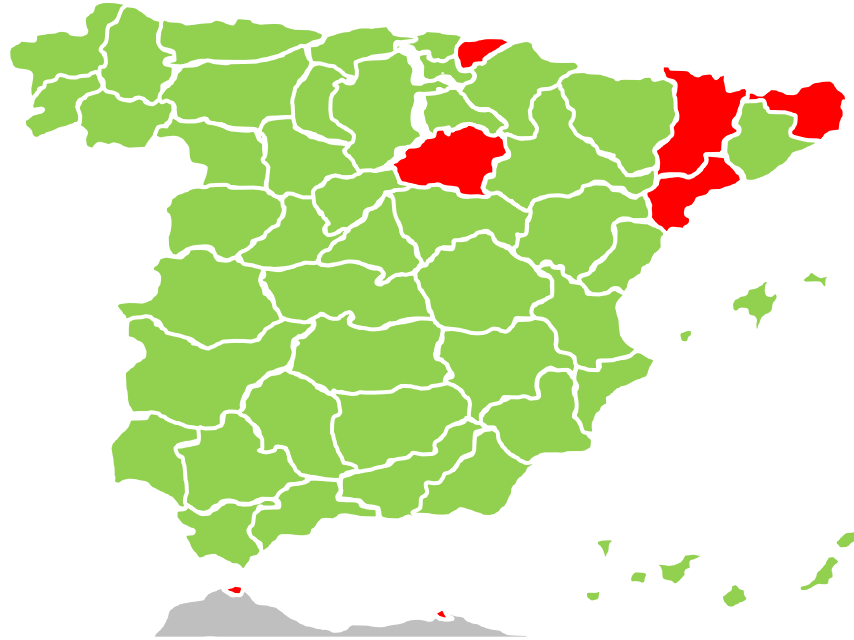


Figura 4. Provincias que han realizado solicitudes

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 DIAGNÓSTICO DE LINFOMA

El número de pacientes a los que se solicitó tratamiento con diagnóstico de linfoma fue de 597 (560 de LBDCG y 37 de LPM). Cabe destacar que no se computan las reevaluaciones, ascendiendo éstas a 21.

a. Edad

En el caso de los 597 pacientes con diagnóstico de **linfoma**, la media de edad fue de 57,04 ($\pm 13,18$) años, siendo la mediana de 59 años (19-82).

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.

b. Sexo

El 61,31% de estos pacientes fueron varones (366) y el 38,69% fueron mujeres (231).

c. ECOG

El 47,22% (280) de los pacientes con linfoma presentaban ECOG 0, el 3,04% (18) ECOG 0-1 y el 49,24% (292) ECOG 1. El 0,34% (2) presentaron ECOG 1-2 y en el 0,51% (3) ECOG 2.

d. Tipo de solicitudes

Se solicitaron como urgencia vital el 21,61% (129) de los casos de linfoma.

e. Criterios de inicio

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

En LBDCG (560 pacientes):

- El 1% de los pacientes (6) presentaron recaída tras al menos dos líneas de quimioterapia.
- El 14% (77) presentaron recaída tras al menos dos líneas de quimioterapia y eran no candidatos a trasplante autólogo.
- El 12% (66) presentaron recaída tras al menos dos líneas de quimioterapia y no obtuvieron respuesta a trasplante autólogo. El 46% (260) fueron refractarios tras al menos dos líneas de quimioterapia y eran no candidatos a trasplante autólogo.
- El 6% (35) fueron refractarios tras al menos dos líneas de quimioterapia y no obtuvieron respuesta a trasplante autólogo.
- El 2% (10) fueron refractarios a trasplante autólogo.
- El 16% (91) no obtuvieron respuesta a dos o más líneas de tratamiento.
- El 2% (12) no obtuvieron respuesta a dos o más líneas de quimioterapia y no obtuvieron respuesta a trasplante autólogo.
- Menos del 1% (1) fueron refractarios tras al menos dos líneas de quimioterapia.
- 1 paciente presentó linfoma folicular transformado y otro LLC, y transformación de Richter.

En LPM (37 pacientes), 34 pacientes no obtuvieron respuesta a dos o más líneas de tratamiento. Un paciente fue refractario a trasplante autólogo y dos pacientes

presentaron recaída tras al menos dos líneas de tratamiento y fueron refractarios a trasplante autólogo.

En total, de los pacientes con linfoma el 27% habían recibido trasplante y el 73% restante quimioterapia.

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

Tabla 1. Características de los pacientes con linfoma

Características pacientes	LBDCG (N=560)	LPM (N=37)	TOTAL (N=597)
Sexo			
Varones	63,04% (353)	35,14% (13)	61,31% (366)
Mujeres	36,96% (207)	64,86% (24)	38,69% (231)
Edad			
Edad, años (mediana)	61 (23-82)	33 (19-56)	59 (19-82)
Edad, años (media)	58,60 ±11,86	33,43 ±9,04	57,04 ±13,18
ECOG			
ECOG 0	46,25% (259)	56,76% (21)	47,22% (280)
ECOG 0-1	3,04% (17)	2,70% (1)	3,04% (18)
ECOG 1	49,64% (278)	37,84% (14)	49,24% (292)
ECOG 1-2	0,18% (1)	2,70% (1)	0,34% (2)
ECOG 2	0,54% (3)	0,00% (0)	0,51% (3)
Tipo de solicitudes			
Urgencia vital	20,71% (116)	35,14% (13)	21,61% (129)

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

4.3.2. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LLA-B

Se contabilizaron un total de 150 pacientes con LLA-B.

a. Edad

La media de edad fue de 20,82±16,66 años y la mediana de 17,5 (0,75-76) años.

b. Sexo

El 52,67% fueron varones y el 47,33% mujeres.

c. Estado funcional

El estado funcional presentó gran diversidad, tal como queda recogido en la tabla 2.

d. Tipo de solicitudes

El 44% de los casos fueron solicitados como de urgencia vital.

e. Criterios de inicio

- En 5 casos (3%) los pacientes no eran candidatos a alo-TPH:
 - Un paciente (1%) había sufrido recaída tras el primer ciclo de quimioterapia y no era candidato a alo-TPH,
 - Un paciente (1%) había sufrido recaída tras el segundo ciclo de quimioterapia y no era candidato a alo-TPH y
 - Tres pacientes (2%) fueron refractarios a segundo ciclo y no candidatos a alo-TPH.
- En 15 casos (10%) los pacientes habían sufrido recaída tras el primer ciclo de quimioterapia.
- En 22 casos (15%) los pacientes habían sufrido al menos dos recaídas y 16 (11%) fueron refractarios a segundo ciclo.
- En 48 casos (32%) habían sufrido recaída tras alo-TPH,
- En 2 casos (1%) habían sufrido recaída al primer ciclo de quimioterapia y recaída al alo-TPH,
- En otros 36 (24%) habían sufrido al menos dos recaídas y recaída a alo-TPH y
- Un paciente fue refractario a segundo ciclo de quimioterapia y había sufrido una recaída tras el alo-TPH.

Es decir, de los pacientes con LLA el 58% habían recibido trasplante y el 42% restante quimioterapia.

En la tabla 2 se presentan los datos por las características anteriormente referenciadas.

Tabla 2. Características de los pacientes con LLA-B

Características pacientes	LLA (N=150)
Sexo	
Varones	52,67% (79)
Mujeres	47,33% (71)
Edad	
Edad, años (mediana)	17,5 (0,75-76)
Edad, años (media)	20,82 ±16,66
Estado funcional	
ECOG 0	29,33% (44)
ECOG 1	14,67% (22)
ECOG 2	0,67% (1)
KARNOFSKY 100%	3,33% (5)
KARNOFSKY 90%	4,00% (6)
KARNOFSKY 80%	2,00% (3)
KARNOFSKY 50%	0,67% (1)
LANSKY 100%	17,33% (26)
LANSKY 90-100%	0,67% (1)
LANSKY 90%	19,33% (29)
LANSKY 80%	4,00% (6)
LANSKY 70-80%	0,67% (1)
LANSKY 70%	2,67% (4)
LANSKY 50-60%	0,67% (1)
Tipo de solicitudes	
Urgencia vital	44,00% (66)

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	513	88,45%	37	97,37%	137	91,33%	687	89,45%
FAVORABLES	500	86,21%	37	97,37%	111	74,00%	648	84,38%
FAVORABLE FUERA DE FICHA TÉCNICA (CAR-T ACADÉMICO)	5	0,86%	0	0	26	17,33%	31	4,04%
FAVORABLES CONDICIONADAS (SOLICITUD DE PRUEBAS ADICIONALES)	8	1,38%	0	0	0	0	8	1,04%
NO FAVORABLES	59	10,17%	1	2,63%	12	8,00%	72	9,38%
DESESTIMADO	8	1,38%	0	0,00%	1	0,67%	9	1,17%
TOTAL	580		38		150		768	

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

De las solicitudes recibidas, 687 (89,45%) han sido favorables (considerando las condicionadas y las fuera de ficha técnica) por el grupo de expertos del SNS y el 9,38% (72) han sido no favorables.

4.4.1 Pacientes con linfoma

LBDCG:

En el 88,45% de los casos (513) la valoración fue favorable.

En 8 casos (1,38%) fue favorable condicionada (solicitud de pruebas adicionales).

5 casos fueron no favorables a tratamiento industrial pero favorables a uso compasivo de CAR-T académico. En 59 casos (10,17%) la decisión fue de no favorable.

LPM: En 37 casos de LPM la valoración final fue favorable. Un caso fue no favorable.

4.4.2. Pacientes con LLA-B

De las 150 solicitudes que se han valorado, el 92,67% de los casos (139) fueron favorables.

12 casos fueron no favorables para ningún tipo de CART (8%). 26 casos fueron no favorables para tratamiento industrial, siendo peticiones fuera de ficha técnica (17,33%).

4.5. TIEMPO DE RESPUESTA DEL GRUPO DE EXPERTOS DEL SNS

Se solicitaron como de **urgencia vital** 132 casos de linfoma (21%) y 66 de LLA-B (44%). 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).

4.5.1. Tiempo de respuesta en pacientes con linfoma

Considerando las 618 solicitudes realizadas en linfoma, el tiempo de respuesta para las solicitudes marcadas como de urgencia vital en los pacientes con linfoma (132 casos) fue de ≤ 24 horas hábiles en el 73% de los casos (96), en 16 casos fue de 48 horas hábiles y en 10 de 72 horas hábiles. En 9 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 486 solicitudes consideradas como de no urgencia vital, en el 80,25% de los casos la respuesta fue ≤ 72 horas hábiles (en 25 casos el tiempo de respuesta fue de menos de 24 horas, en 127 casos fue de 24 horas, 138 casos en 48 horas y 100 en 72 horas). En 96 casos el tiempo fue superior a 72 horas. Seis casos fueron anulados antes de emitirse la valoración de los expertos.

4.5.2. Tiempo de respuesta en pacientes con LLA-B

Considerando las 150 solicitudes, el tiempo de respuesta para las solicitudes de urgencia vital de pacientes con LLA-B fue ≤ 24 horas hábiles en el 86% de los casos.

Para las 84 solicitudes no urgentes de LLA-B la respuesta fue ≤ 72 horas hábiles en el 86% de los casos (53 casos) (40 casos en 24 horas o menos, 13 en 48 horas, 19 en 72

horas). En 12 casos se superaron los 3 días hábiles. Un caso de urgencia vital fue anulado antes de emitirse la valoración de los expertos.

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

Antes de avanzar en mostrar el análisis realizado, es relevante destacar que la información de los casos que se analizan es aquella que ha sido comunicada por las CCAA y/o ha sido registrada en VALTERMED, y que contiene información relativa a que se ha realizado la aféresis y/o administración de los distintos tratamientos.

Así pues, de 687 solicitudes favorables, se dispone de información sobre realización de aféresis y/o administración de tratamiento en 485 (71% de las solicitudes favorables). De éstas 485 solicitudes:

- Con aféresis realizada, se dispone de información en 428 pacientes. En 54 pacientes no se llegó a administrar el tratamiento, por las razones que posteriormente se informan.
- Con tratamiento administrado, se dispone de información en 360 pacientes.
- Se dispone de datos de resultados clínicos² derivados de la administración del tratamiento con CART en 300 pacientes. En los 60 pacientes restantes, a fecha de la realización de este informe, todavía no se dispone de estos datos de resultado clínico.

En relación a estos 485 pacientes, en el 46% (225) de los casos la CA destino fue Cataluña, Madrid atendió 85 casos (18%), Andalucía atendió 85 casos (18%), Castilla y León atendió al 9% (43), la Comunidad Valenciana 38 casos (8%) y Canarias 9 casos (2%). En la figura 5 se puede visualizar el número de pacientes atendidos por CA destino.

² Las interpretaciones 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 (27 pacientes en LBDCG, 4 de LPM y 8 de LLA-B).

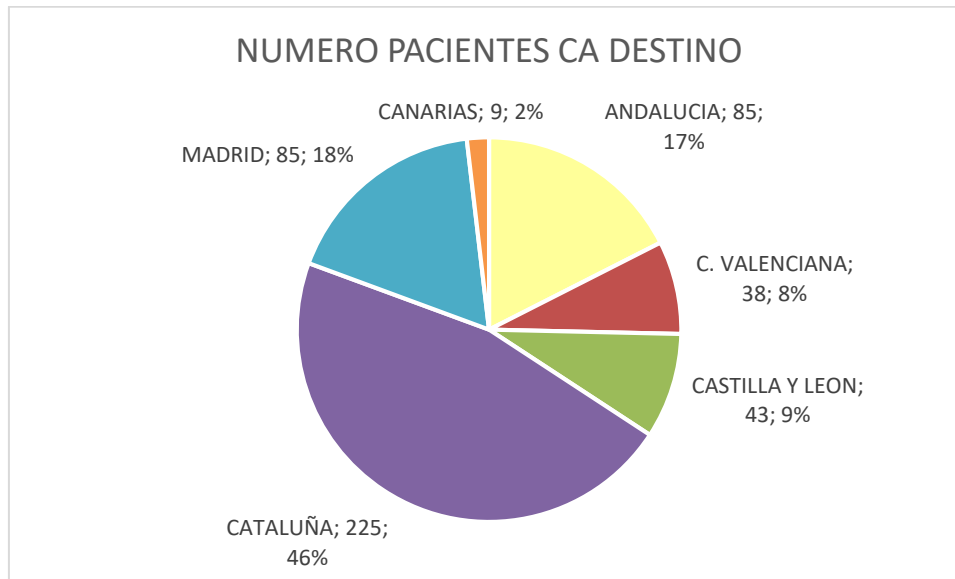


Figura 5. Número pacientes por CA destino

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

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

Tabla 4. Solicitudes y CA origen y destino

CCAA	TOTAL DE SOLICITUDES FAVORABLES CON INFORMACION DISPONIBLE	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	92	85	7	92,39%	7,61%
ARAGON	14	0	14	0,00%	100,00%
ASTURIAS	9	0	9	0,00%	100,00%
BALEARES	4	0	4	0,00%	100,00%
C. VALENCIANA	39	25	14	64,10%	35,90%
CANARIAS	15	9	6	60,00%	40,00%
CANTABRIA	4	0	4	0,00%	100,00%
CASTILLA LA MANCHA	23	0	23	0,00%	100,00%
CASTILLA Y LEON	25	22	3	88,00%	12,00%

CCAA	TOTAL DE SOLICITUDES FAVORABLES CON INFORMACION DISPONIBLE	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
CATALUÑA	110	110	0	100,00%	0,00%
EXTREMADURA	4	0	4	0,00%	100,00%
GALICIA	30	0	30	0,00%	100,00%
LA RIOJA	2	0	2	0,00%	100,00%
MADRID	67	61	6	91,04%	8,96%
MURCIA	18	0	18	0,00%	100,00%
NAVARRA	8	0	8	0,00%	100,00%
PAIS VASCO	21	0	21	0,00%	100,00%
TOTAL	485	312	173	64,33%	35,67%

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

4.7. PETICIÓN DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

En el 36% de los casos (281 casos) hubo que solicitar información complementaria por haberse remitido de forma incompleta por el solicitante, 223 en LBDCG, 14 en LPM y 44 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 428 pacientes de los 640 casos a tratar (ver figura 6), lo que supone un 67%.

Por patología: 324 con diagnóstico de LBDCG (68%), 28 con LPM (82%) y 76 con LLA-B (58%).

4.8.2. Administraciones realizadas

En 54 casos, tras la aféresis y antes de la administración, se han comunicado las siguientes incidencias:

- En LBDCG: 48 casos en los que no se ha realizado la administración dado que 37 fueron éxitos, 6 por progresión de la enfermedad o por empeoramiento del estado del paciente, se produjeron 4 fallos de producción, 1 se anuló por decisión médica.
- 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 428 pacientes de los que se conoce que se hizo la aféresis, en 54 casos (13%) no se produjo la administración por los motivos anteriormente expuestos.

Se ha comunicado la administración de 360 tratamientos: 266 en pacientes con LBDCG, 23 en pacientes con LPM y 71 en pacientes con LLA-B (ver figura 6).

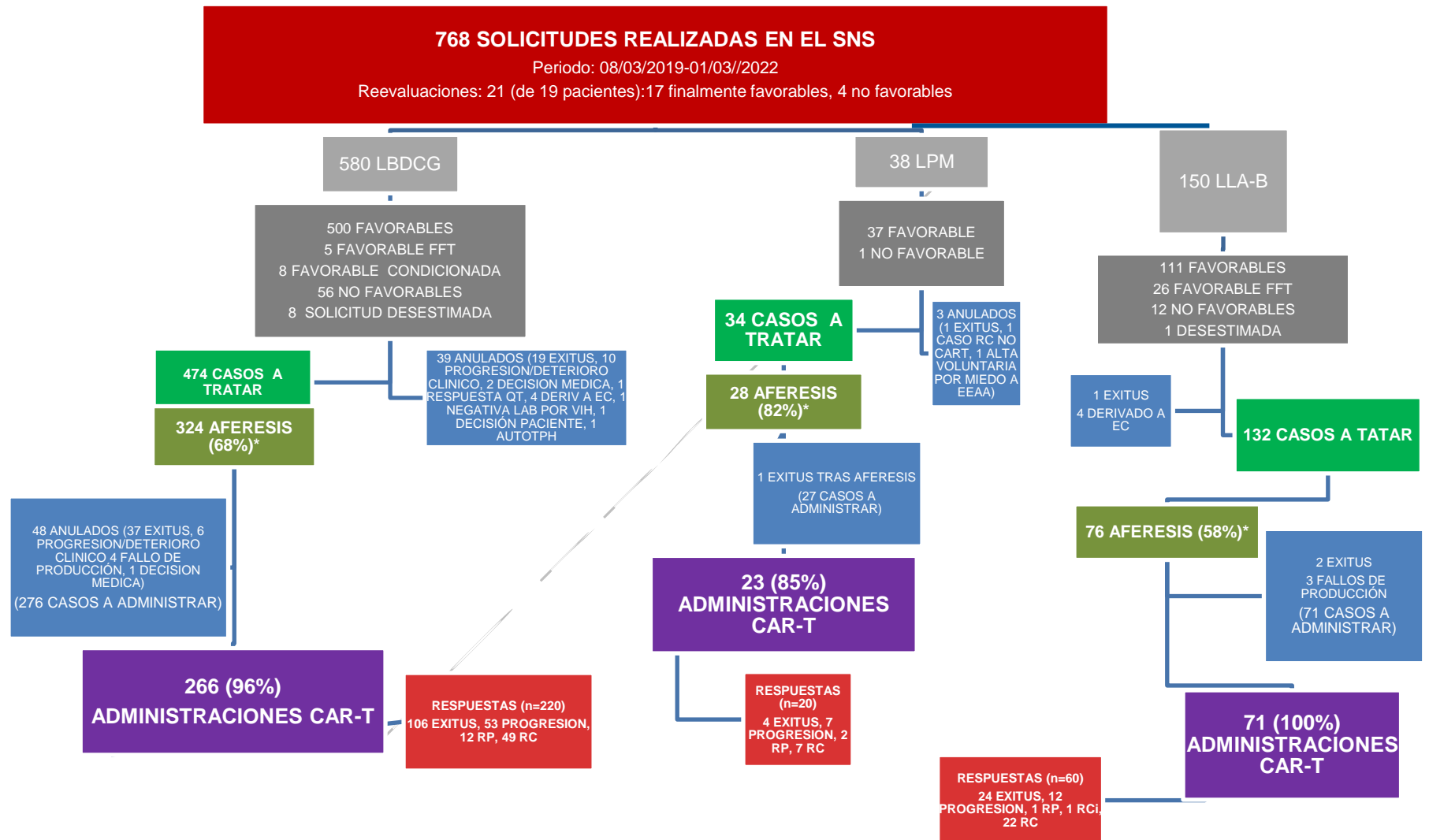


Figura 6. Flujo de los casos valorados (*incluye solo la información comunicada y/o registrada a 31/03/2021)
 Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

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.

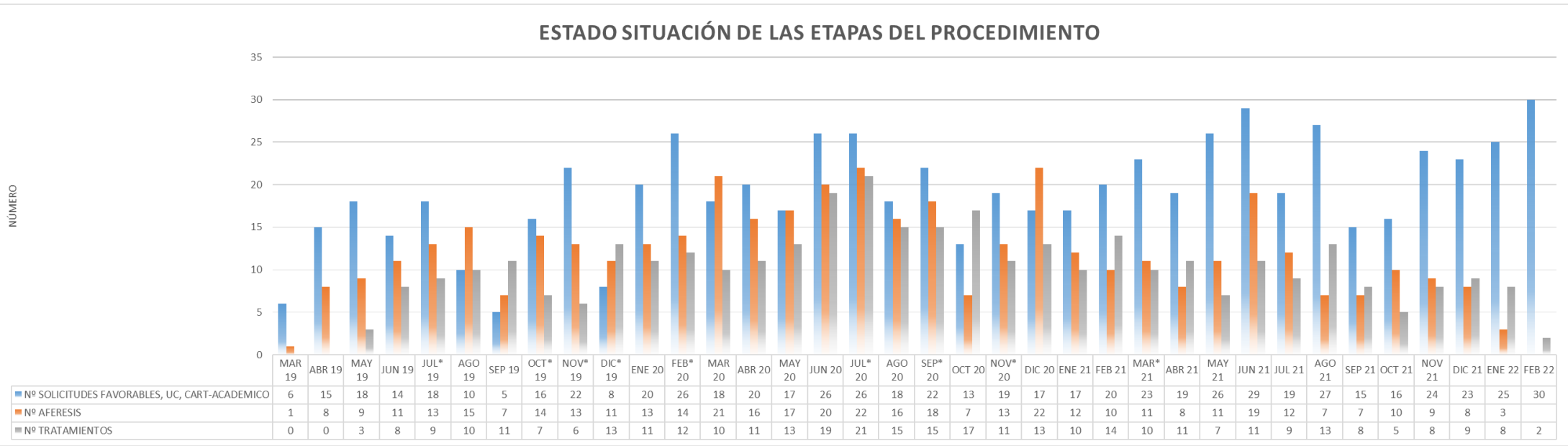


Figura 7. Situación mensual de las distintas etapas del procedimiento. *Meses con reevaluaciones
 Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

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.

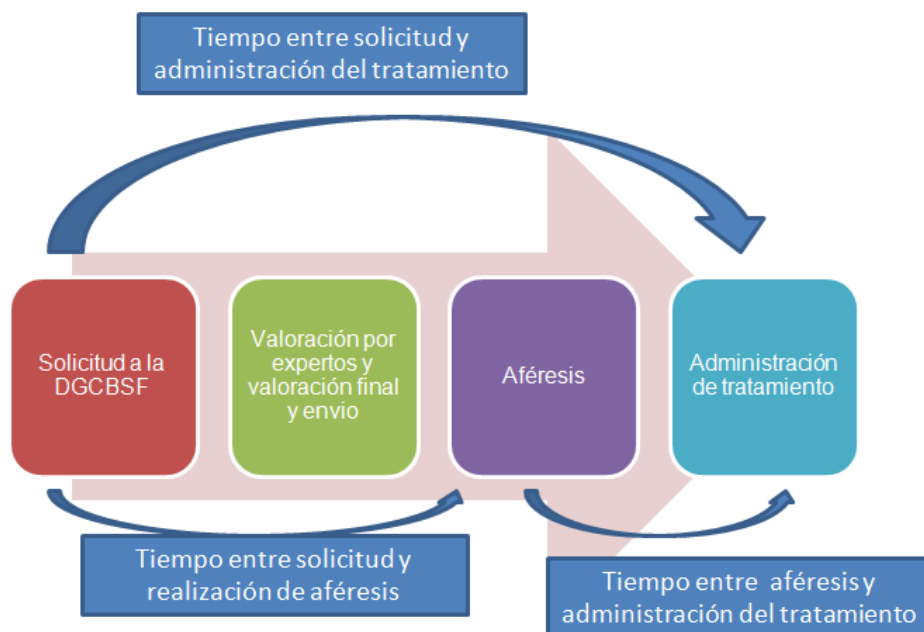


Figura 8. Proceso desde la solicitud hasta la administración del tratamiento

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 365 días, siendo la media de 65,59 días y la mediana de 60,5 días.

Considerando las 428³ aféresis de las cuales se dispone de información, la media de tiempo \pm DE desde la solicitud hasta la aféresis fue de 15,85 \pm 11,82 días, siendo la mediana de 13 (0-72). Como se ha comentado anteriormente, tras la aféresis, se

³ en 18 ocasiones las aféresis se han registrado con fecha anterior a la fecha de la solicitud y éstas se han contabilizado como aféresis realizadas el mismo día de entrada de la solicitud.

produjeron 54 anulaciones de administraciones, ya que 40 pacientes fallecieron después de la aféresis, hubo 7 fallos de producción y 7 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 $17,14 \pm 11,41$ días y la mediana de 14 (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 tisagenlecleucel y se realizó una segunda aféresis para axicabtagén y en otro paciente debido a que se produjo una contaminación en el laboratorio.

Cabe destacar que, al haberse realizado una segunda aféresis, ninguno de estos casos se ha considerado como casos anulados tras la aféresis 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% 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 $9,87 \pm 11,92$ días, siendo la mediana de 6 (0-66) días.

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

Como se ha comentado anteriormente, a fecha de 1 de marzo de 2022 se dispone de información sobre la administración de CAR-T a 360 pacientes.

En estos 360 tratamientos (289 en pacientes con linfomas y 71 en pacientes con LLA-B) la mediana de tiempo desde la realización de la aféresis hasta la administración del tratamiento fue de 46 (26-349) días y la media de tiempo \pm DE fue de $51,31 \pm 25,02$ días.

Cabe destacar que, de esos 46 días, la media de tiempo desde el envío del material de la leucoaféresis hasta la recepción del medicamento fue de $29,90 \pm 4,00$ días, siendo la mediana de 29 (23-51) días, en los 212 casos de los que se dispone de información. Es decir, el 63% del tiempo desde la aféresis hasta la administración del tratamiento se ocupa con la fabricación del medicamento.

A continuación, se informa por patología:

- **Datos en linfoma**

La media de tiempo desde la aféresis a la administración del tratamiento fue de $50,19 \pm 26,03$ días y la mediana de 43 (26-349) días.

- **Datos en LLA-B**

La mediana de tiempo desde la realización de la aféresis hasta la administración del tratamiento, en 71 pacientes con LLA-B, fue de 52 (36-140) días y la media de tiempo \pm DE fue de $55,87 \pm 19,91$ 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 360 tratamientos administrados (289 en pacientes con linfomas y 71 en pacientes con LLA-B) la media de tiempo \pm DE desde la solicitud hasta la administración del tratamiento fue de $65,59 \pm 26,19$ días y la mediana 60,5 (16-365) días.

A continuación, se informa por patología:

- **Datos en linfoma**

En los pacientes con linfoma, la media de tiempo desde la solicitud al tratamiento fue de $66,93 (\pm 28,15)$ días y la mediana de 61 (16-365) 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 59 (38-103) días, y media $60,10 (\pm 14,84)$ días.

A modo 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.

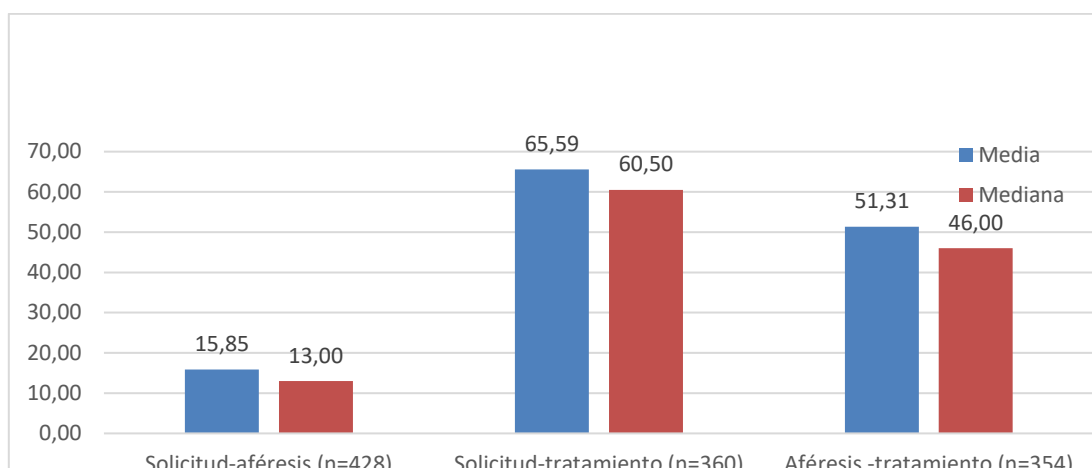


Figura 9. Medias y medianas de tiempo desde la solicitud a la aféresis, desde la solicitud a la administración del tratamiento y desde la aféresis a la administración del tratamiento.

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	LLA-B	GLOBAL
Tiempo desde solicitud de tratamiento a realización de la aféresis*			
Media±DE (días)	17,14±11,41	9,87±11,92	15,85±11,82
Mediana (mínimo-máximo), días	14 (0-72)	6 (0-66)	13 (0-72)
Tiempo desde la solicitud a la administración del tratamiento**			
Media±DE (días)	66,93±28,15	60,10±14,84	65,59±26,19
Mediana (mínimo-máximo), días	61 (16-365)	59 (38-103)	60,5 (16-365)
Tiempo desde la aféresis a la administración del tratamiento**			
Media±DE (días)	50,19±26,03	55,87±19,91	51,31±25,02
Mediana (mínimo-máximo), días	43 (26-349)	52 (36-140)	46 (26-349)

*N aféresis= 352 para linfomas y 76 para LLA, global 428;**N administraciones= 289 para linfomas y 71 para LLA, global 360. 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 tiene una duración media de 65,59±26,19 días. El proceso resulta de la suma del tiempo de todas las etapas que lo componen, es decir, de la valoración de la solicitud por el grupo de expertos (entre 24 y 72 horas), del envío de la

valoración final, de la valoración de la situación clínica del paciente (tanto en su hospital como en el que puede haber sido derivado, cuando aplica), de la realización de aféresis, del envío del material de la leucoaféresis (7,26±26,95) días, de la fabricación del medicamento y del envío y recepción del medicamento (este proceso dura aproximadamente 29,90±4,00 días, siendo la mediana de 29 (23-51) días 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 4,50 días y desde la aféresis al tratamiento de 0,28 días. Desde la solicitud a la administración del tratamiento la diferencia en la media es de 5,82 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	PACIENTES DERIVADOS	GLOBAL
Tiempo desde solicitud de tratamiento a realización de la aféresis*			
Media±DE (días)	14,30±10,98	18,84±12,81	15,85±11,82
Mediana (mínimo-máximo), días	12 (0-66)	15 (1-72)	13 (0-72)
Tiempo desde la aféresis a la administración del tratamiento**			
Media±DE (días)	65,48±29,49	65,77±18,99	65,59±26,19
Mediana (mínimo-máximo), días	60 (16-365)	63 (36-146)	60,5 (16-365)
Tiempo desde la solicitud a la administración del tratamiento**			
Media±DE (días)	53,38±28,98	47,56±14,84	51,31±25,02
Mediana (mínimo-máximo), días	47 (30-349)	42,5 (26-120)	46 (26-349)

*N aféresis= 282 para pacientes no derivados y 146 para pacientes derivados, global 428

**N administraciones= 231 para pacientes no derivados y 129 para pacientes derivados, global 360

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 se comparan los tiempos en el informe realizado con los datos del período entre el 8 de marzo de 2019 hasta el 31 de marzo de 2021 y los de este informe se observa que se ha producido una reducción de 1,47 días en el período de tiempo desde la solicitud

a la aféresis y una reducción de 15,93 días desde la solicitud a la administración del tratamiento. Esta mejora es muy probable que se deba a la mejora de la coordinación en el proceso y a una mayor experiencia en el manejo.

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 34 MESES DE LA DESIGNACIÓN DE CENTROS REALIZADA EN 2019

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.

A fecha 1 de marzo de 2022 la situación de los centros designados en la convocatoria de 2019 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 y 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 Rocio, 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 tisegecleucel - 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	85	85	17,9%
C. VALENCIANA	25	38	8,0%
CASTILLA Y LEON	22	43	9,0%
CATALUÑA	110	225	47,3%
MADRID	61	85	17,9%
CANARIAS	9	9	1,9%
TOTAL	303	476	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 13 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 de datos del resultado de la administración del tratamiento con CART en 300 pacientes. A continuación, se exponen los datos más relevantes:

- 134 (45%) pacientes fallecieron (66 de ellos a los 3 meses o antes, 66 desde los 3 a los 18 meses de la administración, 2 a los 18 meses de la administración).
- 72 (24%) pacientes progresaron precozmente (58 de ellos a los 3 meses o antes, 4 entre los 3 y los 18 meses desde la administración, 10 a los 18 meses de la administración).
- 78 (26%) pacientes presentaron respuesta completa (35 a los 3 meses o antes, 4 entre los 3 y los 12 meses y 39 a los 18 meses).

- 1 paciente obtuvo respuesta completa con recuperación hematológica incompleta a los 3 meses o antes.
- 15 (5%) pacientes obtuvieron respuesta parcial (10 a los 3 meses o antes, 1 entre los 3 y los 18 meses y 4 a los 18 meses).

En la figura 10 podemos ver el gráfico Kaplan-Meyer para la supervivencia global (SG) estratificada para cada una de las tres indicaciones: LLA-B, LPM y LBDCG. En esta figura se puede apreciar que la SG para LBDCG es de 9 meses (IC 95% 8-11) mientras que para LLA-B es de 11 meses (8-NE⁴), En el caso de LPM no se alcanza la mediana de SG debido al bajo número de pacientes tratados y el reducido número de eventos ocurridos.

⁴ NE: No estimable

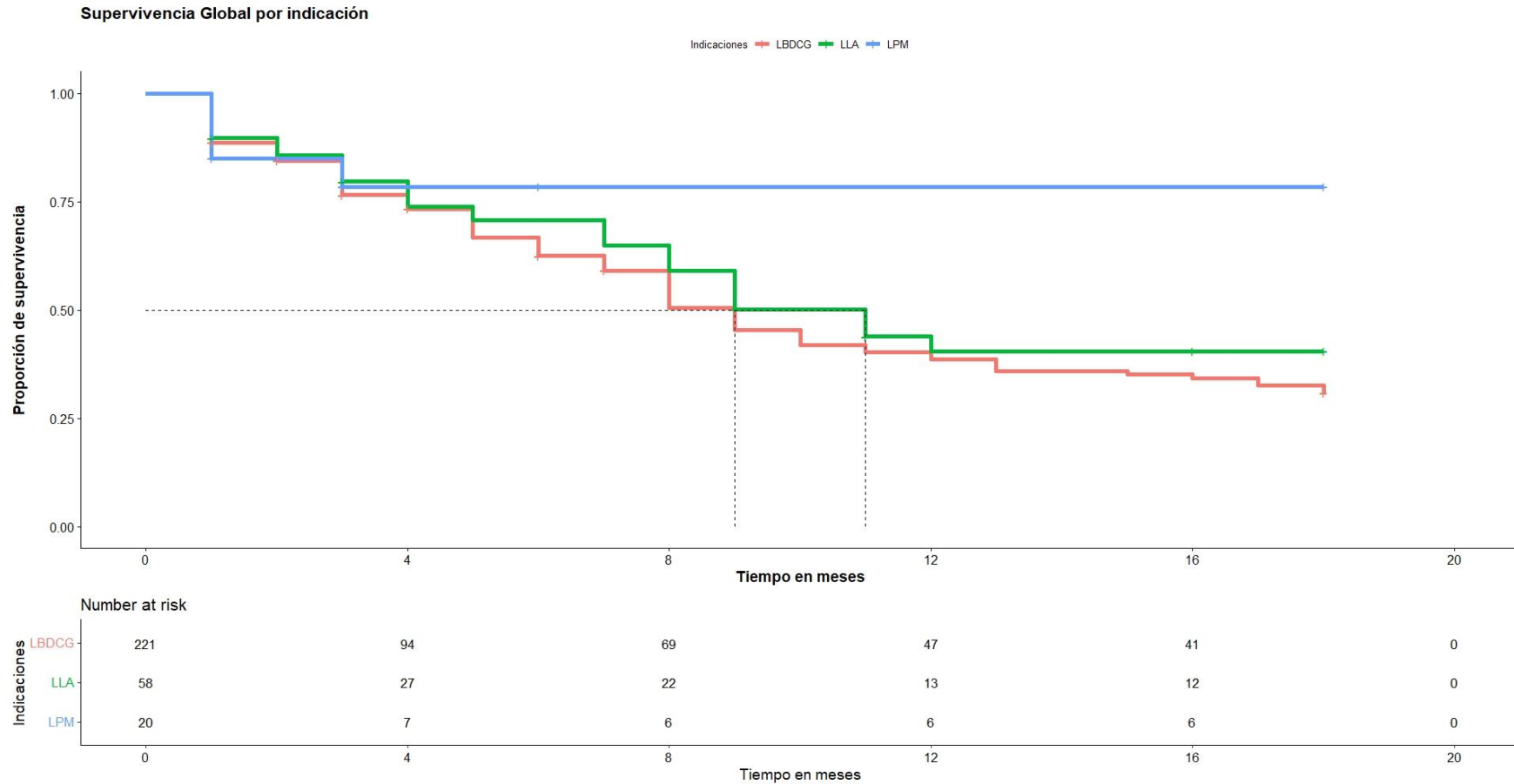


Figura 10. Gráfico de Kaplan –Meyer para la supervivencia global estratificada por indicación. Está gráfica no incluye un paciente tratado con el ARI-0001; N=299.

Se han realizado otros análisis de la supervivencia global y que se incluyen en el anexo 2.

Estos análisis son:

- Supervivencia global en pacientes con LBDCG según tratamiento
- Supervivencia global en pacientes con LLA-B
- Supervivencia global en pacientes con LPM

Los resultados obtenidos en las administraciones registradas por las distintas patologías se recogen en las secciones 6.1 a las 6.3. La leyenda de las figuras en dichas secciones es la siguiente:

- **≤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

6.1 RESULTADOS DE EFECTIVIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICOS DE LBDCG TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

Como se observa en la figura 11, en el caso de pacientes con LBDCG, disponemos de datos de resultados en 220 pacientes.

- El 72% (159 pacientes) fallecieron o progresaron tras la administración del tratamiento
 - o 51 (23%) pacientes fallecieron antes o a los 3 meses tras la administración del tratamiento, 53 (24%) pacientes entre los 3 meses y los 18 meses tras el tratamiento y 2 fallecieron tras los 18 meses,
 - o La progresión se produjo de manera precoz (≤ 3 meses) en el 22% (48) de los pacientes, siendo este porcentaje del 2% a los 18 meses y del 1% entre los 3 y 18 meses.
- El 12% (27) de los pacientes presentó una respuesta completa a los 18 meses, siendo este porcentaje del 1% (2) entre los 3 y 18 meses. Ninguno presentó respuesta completa con recuperación hematológica incompleta.

- El 5% de los pacientes presentó respuesta parcial: 7 de ellos antes de los 3 meses tras el tratamiento, 1 paciente entre los 3 meses y los 18 y 4 (2%) a partir de los 18 meses.

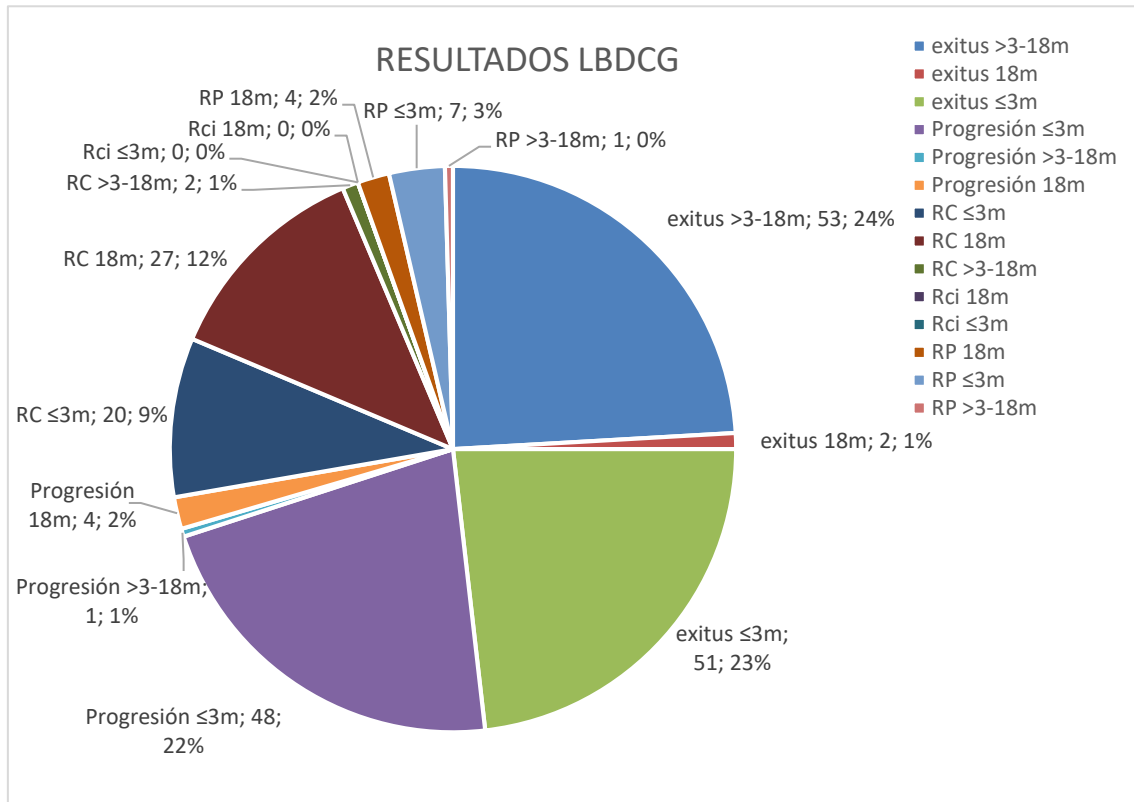


Figura 11. Resultados en pacientes con LBDCG tras administración del tratamiento.

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

6.2 RESULTADOS DE EFECTIVIDAD EN PACIENTES CON DISGNÓSTICO DE LPM TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

En el caso de los 20 pacientes con LPM con datos disponibles (figura 12), se observa que:

- El 55% (11) fallecieron o progresaron tras la administración del tratamiento.
 - o 4 (20%) pacientes fallecieron antes o a los tres meses de la administración del tratamiento, no está recogido el fallecimiento de ningún paciente en el período superior a tres meses tras la administración del tratamiento.

- La progresión se produjo de manera precoz (≤ 3 meses) en el 20% (4) de los pacientes, siendo este porcentaje del 5% (1) entre los 3 y 18 meses y del 10% (2) a los 18 meses.
- El 20% (4) presentó una respuesta completa a los 18 meses, siendo este porcentaje del 15% (3) a los 3 meses o antes, no se registró ninguna respuesta completa entre los 3 y 18 meses. Ningún paciente presentó respuesta completa con recuperación hematológica incompleta.
- En relación a la respuesta parcial, el 10% (2), presentó respuesta parcial en el período ≤ 3 meses no se registró ninguna respuesta completa entre los 3 y 18 meses ni a los 18 meses.

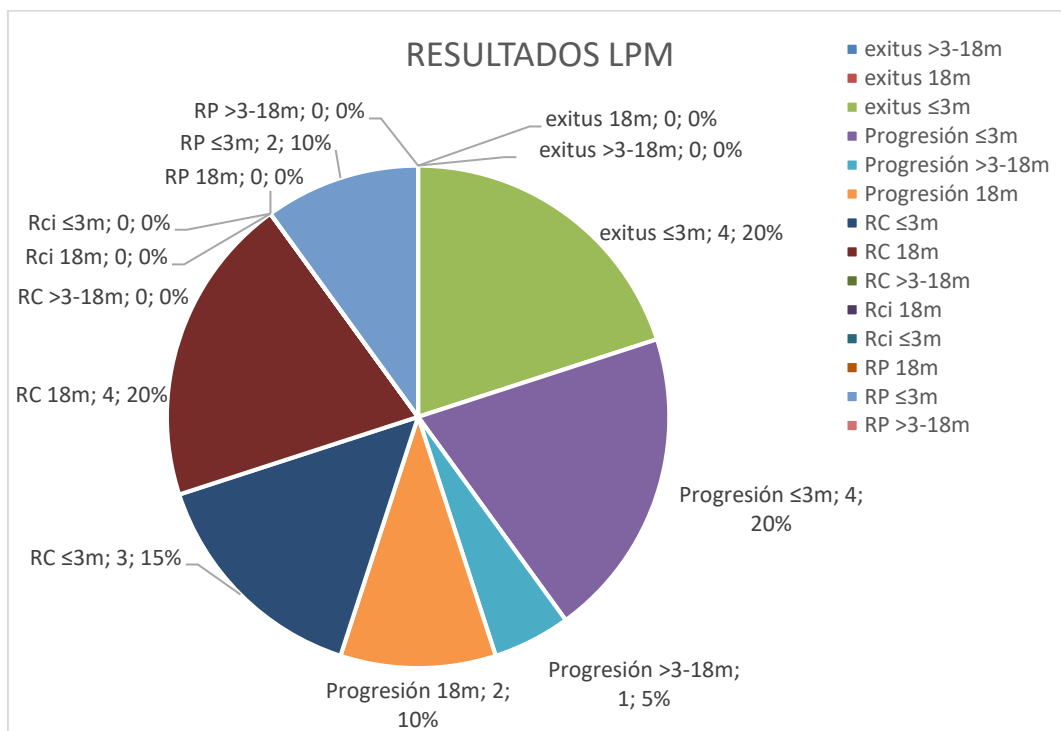


Figura 12. Resultados en pacientes con LPM tras administración del tratamiento.

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

6.3 RESULTADOS DE EFECTIVIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LLA-B TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

Tal como se observa en la figura 13, de los 60 pacientes con LLA-B con datos disponibles:

- 36 de ellos (el 60%) progresaron o fallecieron tras la administración del medicamento.
 - o El 18% (11) fallecieron de manera precoz (≤ 3 meses), el 22% (13) entre los 3 y 18 meses y ninguna a los 18 meses.
 - o La progresión se produjo de manera precoz (≤ 3 meses) en el 10% (6) de los pacientes, siendo este porcentaje del 7% (4) a los 18 meses y del 3% (2) entre los 3 y los 18 meses.
- El 13% (8) de los pacientes presentó una respuesta completa a los 18 meses, siendo este porcentaje del 20% (12) en el período \leq a 3 meses y del 3% (2) entre los 3 y 18 meses. El 3% (2) de los pacientes presentó respuesta completa con recuperación hematológica a los 3 meses o antes. Ningún paciente presentó respuesta completa con recuperación hematológica incompleta a los 18 meses.
- En relación con la respuesta parcial, el 2% (1) de los pacientes presentó respuesta parcial en el período \leq a 3 meses. No se registraron respuestas parciales ni entre los 3 y 18 meses ni a los 18 meses.

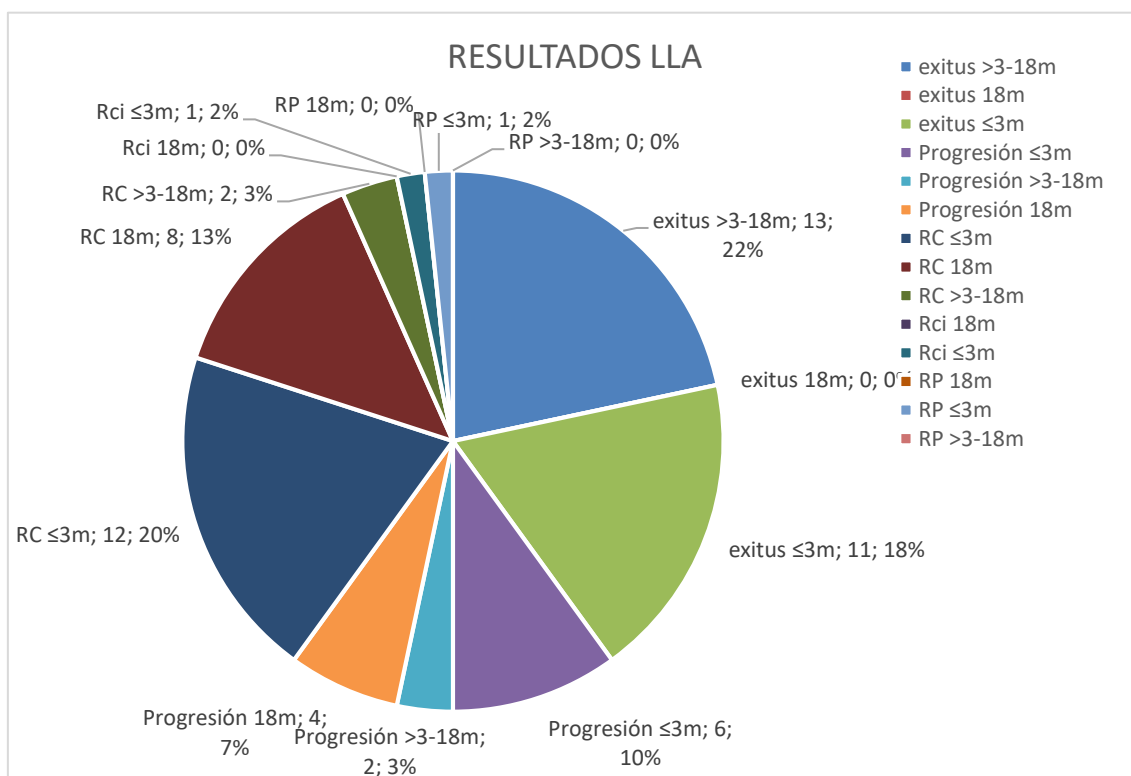


Figura 13. Resultados en pacientes con LLA tras administración del tratamiento.

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

6.4 TIEMPO HASTA EL ALTA HOSPITALARIA Y ESTANCIA EN UCI

Por otra parte, 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 muestran en la tabla 8.

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

6.5 RESULTADOS DE SEGURIDAD

Los efectos adversos comunicados de los 261 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=261)
SLC (sin especificar grado)	54 (21%)
SLC grado 1	106 (41%)
SLC grado 2	60 (23%)
SLC grado 3	13 (5%)
SLC grado 4	3 (1%)
SLC totales	236 (90%)
ICANS (sin especificar grado)	22 (8%)
ICANS grado 1	28 (11%)
ICANS grado 2	19 (7%)
ICANS grado 3	9 (3%)
ICANS grado 4	13 (5%)
ICANS totales	91 (35%)
citopenias (sin especificar grado)	100 (38%)

Efecto adverso	Casos en pacientes afectados (N=261)
citopenias grado 3	3 (1%)
citopenias grado 4	3 (1%)
citopenias totales	106 (41%)
infección pulmonar	3 (1%)
fiebre	3 (1%)
HHL/MAS	13 (5%)
Hipogammaglobulinemia	40 (15%)
SLT	4 (2%)

SLC: síndrome de liberación de citoquinas; ICANS: síndrome neurológico asociado al tratamiento con células inmunoefectoras; HHL/MAS. Linfohistiocitosis 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 (261).

Tabla 10. Efectos adversos desglosados por patología.

EFECTOS ADVERSOS	pacientes	pacientes	pacientes
	LBDCG (N=185)	LPM (N=20)	LLA (N=56)
SLC	165 (89%)	20 (100%)	51 (91%)
ICANS	66 (36%)	13 (65%)	12 (21%)
citopenias	71 (38%)	10 (50%)	25 (45%)
infección pulmonar	2 (1%)	0 (0%)	1 (2%)
fiebre	3 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
HHL/MAS	3 (2%)	0 (0%)	10 (18%)
Hipogammaglobulinemia	21 (11%)	2 (10%)	17 (30%)
SLT	2 (1%)	0 (0%)	2 (4%)

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=125)	pacientes tratados con TISAGEN (LLA y LBDCG) (N=136)
SLC	110 (88%)	126 (93%)
ICANS	63 (50%)	28 (21%)
citopenias	54 (43%)	52 (38%)
infección pulmonar	2 (2%)	1 (1%)
fiebre	1 (1%)	2 (1%)
HHL/MAS	1 (1%)	12 (9%)
Hipogammaglobulinemia	13 (10%)	27 (20%)
SLT	2 (2%)	2 (1%)

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 36% de estos pacientes (94). 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=102)	pacientes LPM (N=14)	pacientes LLA (N=25)
tocilizumab (SLC)	64 (63%)	8 (57%)	22 (88%)
anakinra (ICANS)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
corticoides (ICANS)	37 (36%)	6 (43%)	3 (12%)

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=82)	pacientes tratados con TISAGEN (LLA y LBDCG) (N=59)
tocilizumab (SLC)	49 (60%)	45 (76%)
anakinra (ICANS)	1 (1%)	0 (0%)
corticoides (ICANS)	32 (39%)	14 (24%)

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 más de 3 años y medio el pleno del CISNS aprobó 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.

Información sobre el proceso de solicitudes

- A fecha de 1 de marzo de 2022, se han realizado **768 solicitudes para el tratamiento de pacientes con medicamentos CAR-T, procedentes de 17 CCAA y 138 hospitales.**
- **La CA que ha realizado el mayor número de solicitudes es Cataluña con un 18% del total de solicitudes,** seguida por Andalucía con el 16% de las solicitudes, Madrid (15%), Comunidad Valenciana (10%), Castilla y León (7%) y Galicia (6%).
- **El 80,47% de las solicitudes se realizaron para pacientes con diagnóstico de linfoma, siendo para pacientes con LLA-B el 19,53%.** En total el 21,61% de las solicitudes de linfoma fueron de urgencia vital. En el caso de LLA-B el 44,00% de las solicitudes fueron de urgencia vital.
- La valoración final fue **favorable en el 91,33 % de las solicitudes para pacientes con LLA-B, siendo en el caso de linfoma favorable en el 89,00%** de las solicitudes.

Información sobre el proceso clínico

- De las 768 solicitudes, 640 casos eran susceptibles de aféresis. **Se dispone de información de 428 casos (el 67% de las susceptibles de aféresis).**
- De las 428 aféresis realizadas la **media de tiempo \pm DE desde la solicitud a la realización de la aféresis fue 15,85 \pm 11,82 días, siendo la mediana de 13 (0-72) días.** Si diferenciamos los tiempos por patología, en los pacientes con LLA-B son inferiores.

- En base a la información disponible de aféresis realizadas (428) y anulaciones tras la aféresis, 374 casos eran susceptibles de tratamiento. Se dispone de información de **360 administraciones de tratamiento de medicamentos CART** (el 96% de los casos registrados susceptibles de tratamiento), 71 pacientes con LLA-B y 289 pacientes con linfoma.
- En estos 360 tratamientos la **mediana de tiempo desde la aféresis al tratamiento fue de 46 días (26-349) y la media de tiempo \pm DE fue de 51,31 \pm 25,02 días**. En este caso los tiempos fueron ligeramente superiores en los pacientes con LLA-B.
- De los 360 tratamientos administrados la **media de tiempo \pm DE desde la solicitud hasta el tratamiento fue de 65,59 \pm 26,19 días y la mediana de 60,5 (16-365) días**. Si diferenciamos por patología estos tiempos fueron ligeramente inferiores en los pacientes con LLA-B.
- **Hubo 7 fallos de producción, 3 en pacientes con LLA-B y 4 en pacientes con LBDCG**. La media de tiempo desde el envío del material de la leucoaféresis a la recepción del medicamento fue de 29,90 \pm 4,00 días, siendo la mediana de 29 días (23-51).
- La diferencia que existe entre un paciente que ha sido derivado y otro que se atiende en su propia comunidad es de 5,82 días, considerando desde la solicitud del tratamiento hasta la administración del mismo.

Información sobre resultados clínicos

- Se dispone de datos de **resultados⁵ de la administración de tratamientos con CART en 300 pacientes**:
 - El 45% (134) fallecieron (66 de ellos a los 3 meses o antes, 66 desde los 3 a los 18 meses de la administración, 2 a los 18 meses de la administración), la mediana de supervivencia global es de 9 meses (IC 95% 8-12).

⁵ Las interpretaciones 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 (27 pacientes en LBDCG, 4 de LPM y 8 de LLA-B).

- **El 24% (72) progresaron precozmente** (58 de ellos a los 3 meses o antes, 4 entre los 3 y los 18 meses desde la administración, 10 a los 18 meses de la administración).
- **El 26% (78) presentaron respuesta completa** (35 a los 3 meses o antes, 4 entre los 3 y los 12 meses y 39 a los 18 meses), el 0,33% (1) obtuvo respuesta completa con recuperación hematológica incompleta a los 3 meses o antes y el 5% (15) obtuvieron respuesta parcial (10 a los 3 meses o antes, 1 entre los 3 y los 18 meses y 4 a los 18 meses).
- **Han fallecido 195 pacientes**, 27 con LLA-B y 168 con linfoma: 21 pacientes previo a la aféresis, 40 tras la aféresis, y 134 pacientes tras la administración del tratamiento.
- Si se desglosan los datos disponibles por patología, **en el caso de LBDCG el 72% (220) de los pacientes han fallecido o progresado tras la administración del tratamiento, siendo en el 62% de estos casos antes de los 3 meses. En el caso del LPM el 55% (11) de los pacientes fallecieron o progresaron tras la administración del tratamiento, siendo este porcentaje en el caso de la LLA-B del 60% (36).**
- La mediana de la SG para cada una de las indicaciones es de 9 meses (IC95% 8-11) para LBDCG, 11 meses (8-NE) para LLA-B y no se alcanza mediana de SG para LPM.
- En relación con los efectos adversos reportados de 261 pacientes, encontramos que el **EA más frecuente es el SLC en el 90% de los casos**, siendo en el 41% de grado 1; seguido de citopenias en el 41% de los casos y los ICANS en el 35%.
- El SLC y el ICANS se produjeron en un porcentaje superior en pacientes con LPM (100% y 65%), frente a un 91% y 21% en LLA-B y 89% y 36% en LBDCG.
- Con los datos disponibles **el porcentaje de pacientes con SLC fue menor con axicabtagén ciloleucel (88%) frente a tisagenlecleucel (93%)**. En relación con los ICANS y las citopenias los porcentajes fueron superiores con axicabtagén ciloleucel.
- La mediana de días desde la administración del tratamiento hasta el alta hospitalaria (88 pacientes) es de 14 (7-72) días y de la mediana de la estancia en UCI (18 pacientes) es de 6 [1-30] días.

Información sobre la red de centros asistenciales

- 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 **13 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 1 de marzo de 2022), **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.

8. ANEXO 1

En la Figura 1 está recogida tanto la distribución de centros designados como el número y características de los mismo en base a la resolución de la convocatoria de centros 2019, (https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm).

En la figura 2, se refleja la propuesta de incorporación de nuevos centros en base a la convocatoria 2021. Hay que considerar, además, que los centros adicionales de la anterior convocatoria pasan a ser considerados centros ya designados en esta convocatoria.

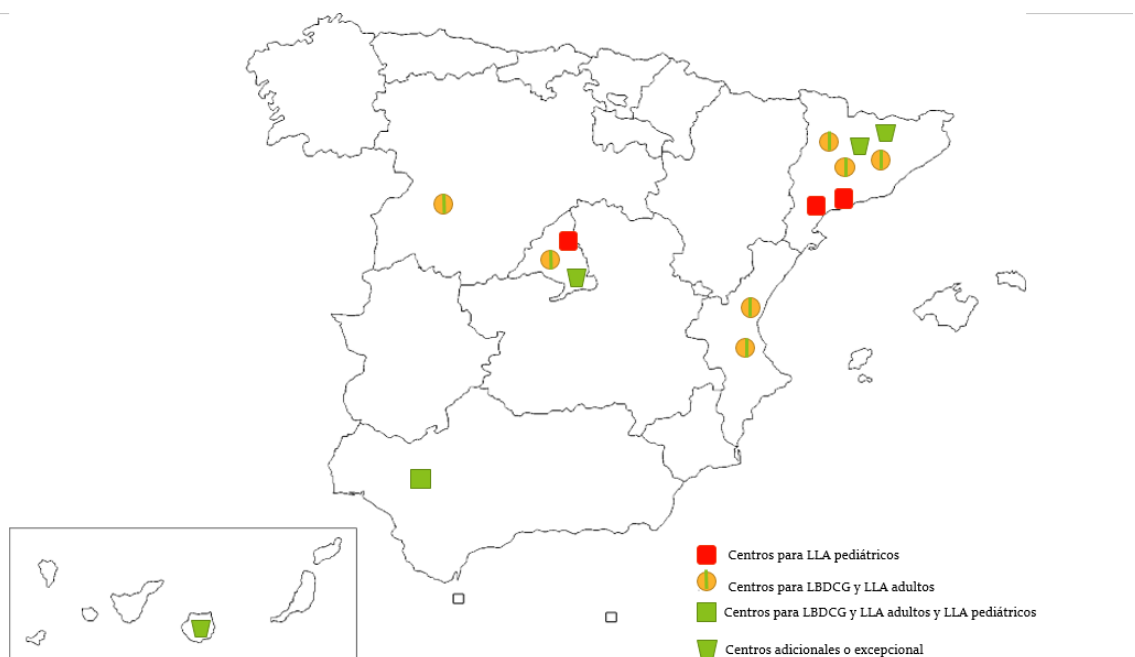


Figura 1. Centros designados en la convocatoria 2019

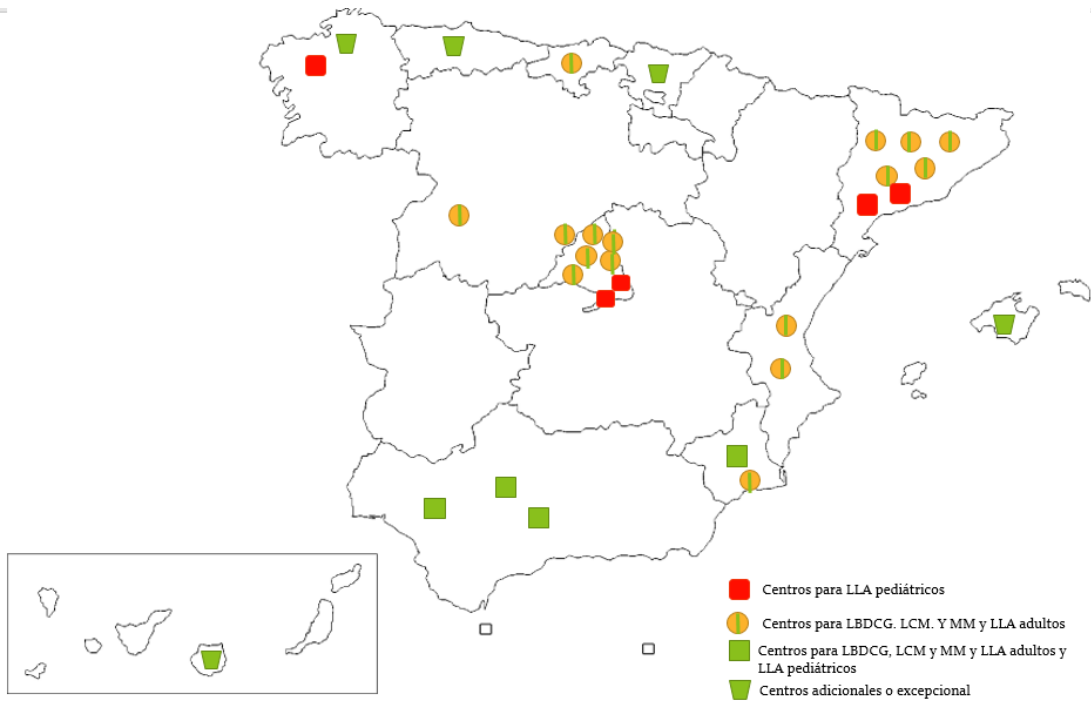


Figura 2. Centros designados en la convocatoria 2019 y 2021

9. ANEXO 2

Datos de supervivencia global en cada indicación estratificada por tratamiento.

Tabla 13. Datos de Supervivencia global en pacientes con LBDCG

	n	eventos	mediana	LI 95%	IC 95%	LS 95%	IC 95%
AXICABTAGEN CILOLEUCEL	115	43	10	8		NA	
TISAGENLECLEUCEL	105	62	8	6		9	

IC: intervalo de confianza; LI: límite inferior; LS: límite superior

Tabla 14. Datos de Supervivencia global en pacientes con LLA-B

	n	eventos	mediana	LI 95%	IC 95%	LS 95%	IC 95%
TISAGENLECLEUCEL	58	24	11	8		NE	

NE: No estimable

Tabla 15. Datos de Supervivencia global en pacientes con LPM

	n	eventos	mediana	LI 95%	IC 95%	LS 95%	IC 95%
AXICABTAGEN CILOLEUCEL	20	4	NE	NE		NE	

NE: No estimable

Supervivencia Global LBDCG

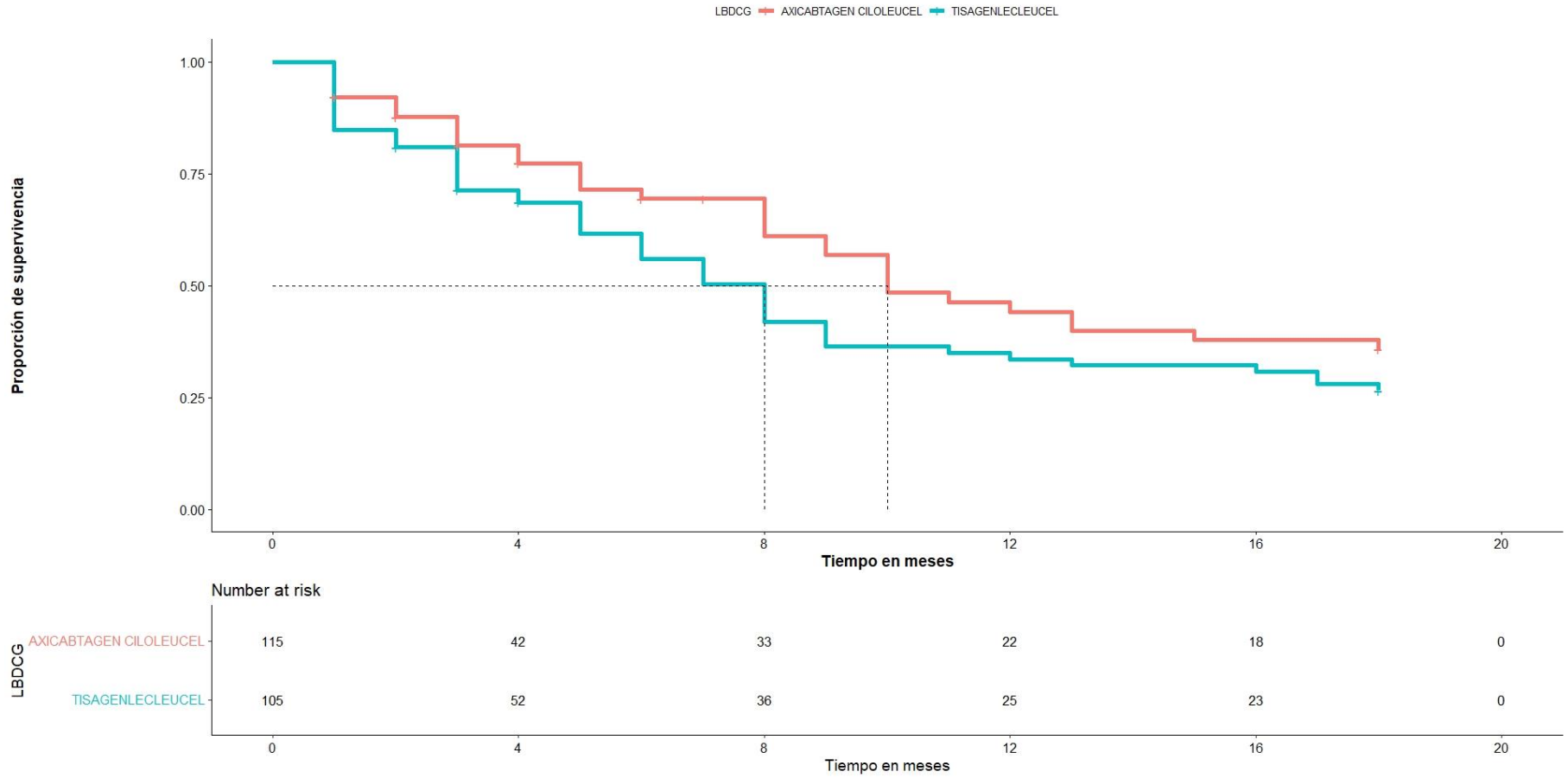


Figura 14. Supervivencia Global en pacientes con LBDCG

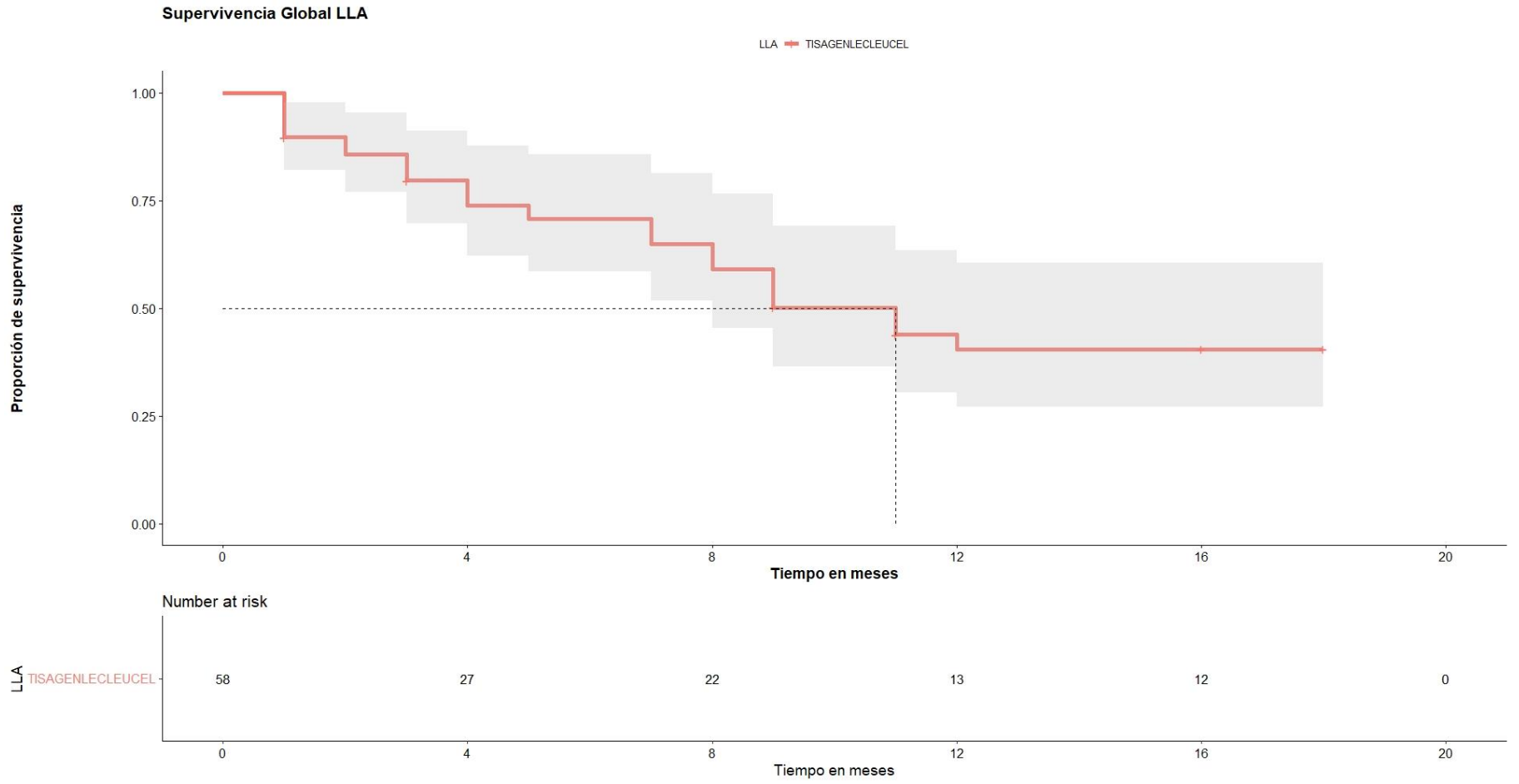


Figura 15. Supervivencia Global de pacientes con LLA-B

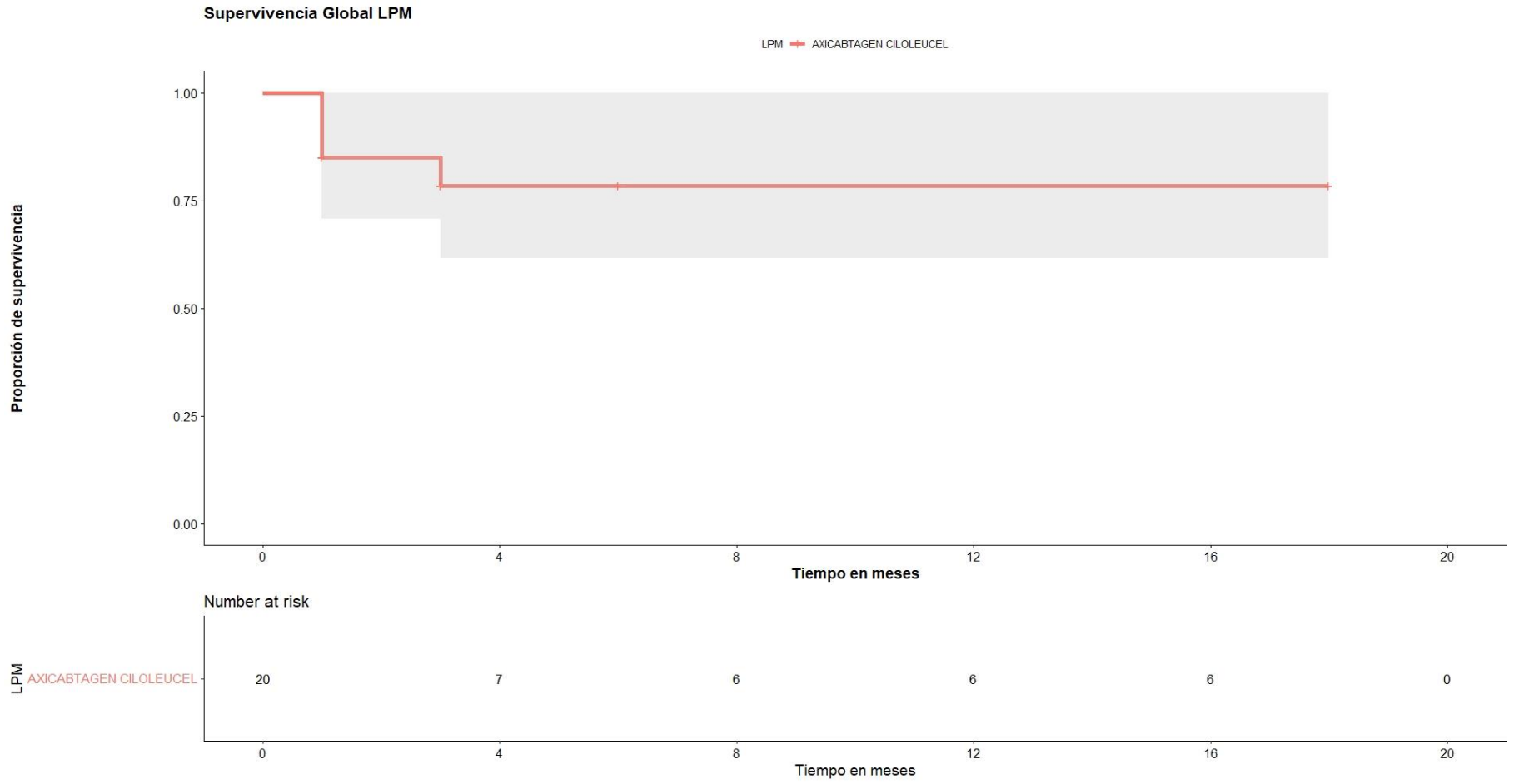


Figura 16. Supervivencia Global en pacientes con LPM