

LA EXENCIÓN HOSPITALARIA

AUMENTAR EL ACCESO A LA INNOVACIÓN Y
A LA PRODUCCIÓN LOCAL



DCSTUDIO/ FREEPIK

11/2023

SALUD
por
DERECHO
Right to health foundation

LA EXENCIÓN HOSPITALARIA

En 2007, el Reglamento europeo [CE] n° 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada (MTA) habilitó una vía regulatoria alternativa conocida como exención hospitalaria (HE). Este procedimiento ha mejorado considerablemente el acceso de los pacientes a estas terapias innovadoras en la Unión Europea. Actualmente, está siendo revisada dentro de la reforma de la legislación farmacéutica de la UE. Por ello, este documento pretende contribuir a reforzar este instrumento clave en un momento decisivo.

.....

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA) han revolucionado el ámbito farmacéutico (1) y representan una oportunidad para tratamientos individuales o de pequeños grupos de pacientes. Sin embargo, uno de los principales desafíos es que estas innovaciones actuales y las futuras respondan a muchas de las necesidades clínicas que no han sido cubiertas hasta ahora. El acceso de los pacientes es una cuestión crítica para estos productos innovadores, muchos de los cuales se desarrollan en entornos clínicos o académicos públicos (2). En este contexto, en la UE se introdujo legalmente la cláusula de la exención hospitalaria (EH) como una posible solución para adaptar esta realidad a los marcos normativos vigentes de los Estados miembro (3). Ha demostrado ser un instrumento apropiado con capacidad para ampliar el acceso a la innovación en todos los contextos posibles y para reforzar la I+D dentro de los ámbitos públicos y académicos.

La fabricación "in house" de MTA en estos centros puede llevarse a cabo aplicando esta cláusula según el artículo 28 del Reglamento (CE) 1394/2007 (4). La EH permite que algunos MTA sigan una vía diferente a la del procedimiento centralizado de autorización de la EMA. Las condiciones que deben cumplirse bajo el artículo 28 incluyen la preparación de "una prescripción facultativa individual para un producto hecho a medida destinado a un solo paciente", realizada "ocasionalmente". Además, la fabricación de estos MTA debe ser autorizada por cada Estado miembro de la Unión Europea, garantizando que la trazabilidad, la farmacovigilancia y las normas de calidad sean las mismas que para el resto de MTA.

Tanto autoridades como expertos han destacado las posibilidades tan interesantes que este enfoque abre para la I+D en terapias avanzadas (5,6), aunque existen todavía barreras regulatorias y discrepancias entre los distintos actores. Desde una perspectiva clínica, la posibilidad de producir células CAR-T dentro del propio hospital ofrece ventajas relacionadas con el proceso que benefician directamente al paciente. Por ejemplo, reduce los tiempos de espera y las cargas logísticas, minimiza el riesgo de errores de identificación o retrasos en la disponibilidad, promueve una mejor coordinación entre las personas y los equipos implicados en el proceso y, al mismo tiempo, permite la mejora constante del proceso global a través de la experiencia clínica práctica (7-9).

EL MODELO ESPAÑOL: UN CASO DE ÉXITO DE CAR-T DE INTERÉS PÚBLICO

España implementó el artículo 28 del Reglamento (CE) 1394/2007 en 2014 con el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, que regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial (10), refiriéndose a aquellos preparados ocasionalmente, siguiendo estándares de calidad específicos, dentro de una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción médica individual.

El Hospital Clínic de Barcelona se convirtió en pionero en el desarrollo del MTA ARI-0001, una terapia CAR-T. En 2013, un proyecto iniciado con financiación pública permitió el desarrollo preclínico y clínico de la primera plataforma CAR-T contra la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en este centro (8). El objetivo principal era tratar a pacientes de LLA y ofrecerles una respuesta dentro del sistema sanitario público (11). El hospital contaba con una extensa experiencia en investigación que se remontaba a varios años atrás y que estaba especialmente relacionada con su anticuerpo monoclonal propio conocido como A3B1 (11,12). El proceso culminó en 2021 cuando ARI-0001 recibió la autorización de uso por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), por la vía de aprobación de la EH, para pacientes mayores de 25 años con LLA en recaída o refractaria (13). Anteriormente, también recibió la aprobación de fabricación, con la acreditación de la Instalación de Producción Celular de Normas de Correcta Fabricación (NCF), entre otros requisitos que debía cumplir, como un Plan de Farmacovigilancia (9).

Este desarrollo permitió tratar sin interés comercial a pacientes sin otras opciones terapéuticas. La innovación en el Hospital Clínic de Barcelona no se ha quedado ahí: la AEMPS ya está revisando una segunda EH para otro CAR-T, el ARI0002h destinado a pacientes con mieloma múltiple (14). Es esencial resaltar que la terapia del Clínic no tiene ningún interés comercial y que ha incluido también un enfoque de acceso que trasciende los límites del ámbito hospitalario, desarrollando estrategias de licencia con terceros países, así como mejorando el acceso de los pacientes a través de otros hospitales en España (15). Se trata, por tanto, de un ejemplo exitoso de producción local, de desarrollo de redes de colaboración y de prácticas de transferencia de tecnología construidas en torno al interés público que pueden servir a los intereses de acceso global.

LA EH EN EUROPA: ES HORA DE MEJORAR Y SALVAGUARDAR LA **PRODUCCIÓN LOCAL**, LA INNOVACIÓN Y EL DERECHO A LA SALUD

El modelo español antes mencionado es un buen ejemplo sobre el que construir una cláusula de EH armonizada en toda la UE, de manera que todos los pacientes puedan acceder en las mismas condiciones a las innovaciones, con igual acceso a medicamentos de alta calidad, asequibles y seguros. Esto contribuirá a mejorar la actual falta de homogeneidad de la EH en la Unión, ya que los Estados miembros la aplican con un alto grado de variabilidad en cuanto al cumplimiento de las NCF, los requisitos de datos clínicos, la elegibilidad o el propio ámbito de aplicación de la EH (3). La lección del modelo español es que la EH debe ser un paso intermedio hacia el procedimiento centralizado de autorización (16). De hecho, el CAR-T ARI-0001 ha recibido la designación PRIME por parte de la EMA, para una revisión acelerada, lo que convierte al Hospital Clínic en la primera institución académica que ha conseguido esta designación (17). Aunque el modelo español incrementa la carga de trabajo de las instituciones —ya que hay que cumplir altos estándares, algunos de ellos de carácter regulatorio o de producción que son poco conocidos por los equipos de investigación (15)— permite obtener los datos clínicos necesarios para continuar hacia el procedimiento centralizado de autorización, a la vez que promueve el desarrollo de requisitos de fabricación y experiencia regulatoria en estas instituciones.

La EH, de este modo, crea un importante ecosistema con dos resultados relevantes: por un lado, un mayor acceso de los pacientes a los MTA desarrollados cerca de la práctica clínica que, de otro modo, podrían no estar disponibles para ellos; por otro lado, promueve la innovación, la I+D y las capacidades regulatorias en las instituciones académicas y sanitarias. Todo ello ocurre al mismo tiempo que se reduce en dos tercios el coste de una terapia CAR-T comercial (15), lo que potencialmente podría ayudar a disminuir los precios excesivamente elevados del sector. Se trata, por tanto, de un caso clave de producción local creada por y para el interés público. En este sentido, también se alinea con el proyecto de autonomía estratégica de la UE y debe considerarse como un enfoque complementario al procedimiento centralizado de autorización. La coexistencia de ambas modalidades es de interés para los pacientes y para los sistemas públicos de salud.

Los ATMP académicos aparecen así no sólo como una prioridad para la UE, sino también para el Gobierno español que ha realizado inversiones a través de los Proyectos Estratégicos de Recuperación y Transformación Económica (PERTE), financiados por la UE, para poner en marcha proyectos de investigación clínica orientados al desarrollo de medicamentos a nivel académico, así como plataformas

de apoyo a la transferencia de I+D y a la capacidad de fabricación dentro de una red hospitalaria (18). También ha supuesto un cambio de paradigma en España en términos de fabricación y gestión de los MTA dentro del sector público que ha impulsado el desarrollo de la red nacional de terapias avanzadas en el sistema nacional de salud junto con planes de política nacional (19). En este sentido, el *Plan Nacional de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos CAR* establece que su objetivo primordial es "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." (20).

Además, cabe destacar que el Gobierno español copatrocinó en 2021 la Resolución 74.6 de la Asamblea Mundial de la Salud, *Fortalecimiento de la producción local de medicamentos y otras tecnologías sanitarias para mejorar el acceso* (21), que insta a los Estados Miembro a apoyar el establecimiento de "una producción local de medicamentos y otras tecnologías sanitarias de calidad y sostenible que siga las buenas prácticas de fabricación" con mecanismos de financiación, transparencia y cooperación Norte-Sur.

EL CAMINO A SEGUIR: LA DIRECTIVA FARMACÉUTICA

En 2012, la Comisión Europea llevó a cabo una consulta pública en la que las autoridades, el mundo académico y la industria aportaron sus opiniones sobre la regulación europea en terapias avanzadas. Mientras que la comunidad científica lo percibe como un instrumento legal positivo que permite a los hospitales innovar en el ámbito público, el sector empresarial lo ve más como un inconveniente y un desincentivo para su I+D (22). Actualmente, se está revisando la legislación farmacéutica de la UE. Este proceso debe servir para mejorar el instrumento de la EH en lugar de diluir y destrozar lo que ha demostrado ser un éxito. En este sentido, hay que introducir algunos aspectos críticos:

01. Acceso de los pacientes

La EH es un instrumento que debe ser protegido, ya que garantiza el acceso de los pacientes a los nuevos productos desarrollados y abre alternativas para la fabricación de I+D. Además, los productos aprobados bajo la EH con calidad, seguridad y eficacia demostradas deben seguir estando disponibles para los pacientes, independientemente de la entrada de otros productos

con autorizaciones de comercialización. El retorno social de las inversiones públicas, la calidad y la mejora continua deben ser criterios para que los productos de la EH sigan utilizándose, ya que los elementos que bloquean el acceso son diversos, desde la disponibilidad hasta razones económicas.

02. La experiencia española

El caso español es un buen ejemplo, con muchos requisitos ya establecidos, y los buenos resultados deberían servir de base para nuevas mejoras. En este sentido, la EH debería exigir unos requisitos de entrada de datos equivalentes a los del procedimiento de autorización centralizado, en lo referente a datos preclínicos y clínicos, así como de fabricación (cumplimiento de las NCF) y calidad. Debería crearse un registro a escala de la UE para hacer un seguimiento de todos los productos de la HE a nivel europeo, de forma que pueda reforzarse la colaboración y la transparencia entre hospitales y organizaciones sin ánimo de lucro. La colaboración en red debe fortalecerse para compartir conocimientos sobre normas de proceso, pero también a efectos de ensayos clínicos internacionales.

03. Apoyo europeo

Debe existir un fuerte apoyo a nivel europeo que conduzca a la autorización de comercialización por procedimiento centralizado por parte de la EMA para garantizar el acceso en toda la UE. Las autoridades competentes deben proporcionar asesoramiento científico a las instituciones académicas y sin ánimo de lucro, asignando los recursos necesarios para ello y reforzando el actual programa piloto PRIME. Estas instituciones de perfil no comercial necesitarán respaldo no sólo para las distintas fases de los ensayos clínicos, sino también para los procedimientos regulatorios e industriales. Por lo tanto, debería disponerse de financiación a diferentes niveles nacionales y regionales. Para tal fin, debería estudiarse la posibilidad de renunciar a las exclusividades de mercado, evitando así barreras adicionales a la ampliación del acceso en toda la Unión Europea.

04. Reembolso y transparencia

La transparencia en torno a la financiación pública de la EH y el precio de reembolso debe responder a criterios de rentabilidad social. Deberían hacerse públicos los precios finales de todos los medicamentos, especialmente los que cuentan con apoyo público. Debería darse prioridad a los MTA académicos financiados con fondos públicos para ampliar su adopción cuando proceda. Además, deberían existir apoyos para incluir en el registro acuerdos de licencia transparentes, como los utilizados por el Medicines Patent Pool.

REFERENCIAS:

1. Schneider CK, Celis P, Salmikangas P, Figuerola-Santos MA, D'Apote L, Oliver-Diaz O, et al. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010 9:3. 2010;9(3): 195–201. <https://doi.org/10.1038/nrd3052>.
2. de Wilde S, Guchelaar HJ, Zandvliet ML, Meij P. Clinical development of gene- and cell-based therapies: overview of the European landscape. *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development*. 2016;3: 16073. <https://doi.org/10.1038/mtm.2016.73>.
3. Coppens DGM, Gardarsdottir H, Bruin MLD, Meij P, Gm Leufkens H, Hoekman J. Regulating advanced therapy medicinal products through the Hospital Exemption: an analysis of regulatory approaches in nine EU countries. *Regenerative Medicine*. 2020;15(8): 2015–2028. <https://doi.org/10.2217/RME-2020-0008>.
4. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 2007.
5. Cuende N, Boniface C, Bravery C, Forte M, Giordano R, Hildebrandt M, et al. The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapy medicinal products in Europe and stakeholders' concerns. *Cytotherapy*. 2014;16(12): 1597–1600. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.08.007>.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Comments to the public consultation paper on regulation on advanced therapy medicinal products. 2012. p. 1.
7. Delgado J. Desarrollo de un programa clínico de CAR-T. In: *Curso de Inmunoterapia y Terapia Celular en Hemato-oncología*. Madrid: Clínica Universidad de Navarra; 2019.
8. Juan M, Delgado J, Calvo G, Trias E, Urbano-Ispizua Á. Is Hospital Exemption an Alternative or a Bridge to European Medicines Agency for Developing Academic Chimeric Antigen Receptor T-Cell in Europe? Our Experience with ARI-0001. *Human Gene Therapy*. 2021;32(19–20): 1004–1007. <https://doi.org/10.1089/hum.2021.168>
9. Sánchez-Guijo F, Avendaño-Solá C, Badimón L, Bueren JA, Canals JM, Delgadillo J, et al. Role of Hospital Exemption in Europe: position paper from the Spanish Advanced Therapy Network (TERAV). *Bone Marrow Transplantation*. 2023;58(6): 727. <https://doi.org/10.1038/S41409-023-01962-0>.
10. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2014/06/13/477>

11. Castella M, Boronat A, Martín-Ibáñez R, Rodríguez V, Suñé G, Caballero M, et al. Development of a Novel Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor: A Paradigm for an Affordable CAR T Cell Production at Academic Institutions. *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development*. 2019;12: 134–144. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.11.010>.
12. Sadelain M. CAR therapy: the CD19 paradigm. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(9): 3392–3400. <https://doi.org/10.1172/JCI80010.methods>.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La AEMPS autoriza el CAR-T ARI-0001 del Hospital Clínic para pacientes con leucemia linfoblástica aguda. 2021; <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-autoriza-el-car-t-ari-0001-del-hospital-clinic-para-pacientes-con-leucemia-linfoblastica-aguda/?lang=en>
14. Clinic Barcelona. The CAR T-cell therapy from the Hospital Clínic-IDIBAPS for multiple myeloma is effective in patients with refractory disease. 2023; <https://www.clinicbarcelona.org/en/news/the-car-t-cell-therapy-from-the-hospital-clinic-idibaps-for-multiple-myeloma-is-effective-in-patients-with-refractory-disease>
15. Trias E, Juan M, Urbano-Ispizua A, Calvo G. The hospital exemption pathway for the approval of advanced therapy medicinal products: an underused opportunity? The case of the CAR-T ARI-0001. *Bone Marrow Transplantation* 2022 57:2. 2022;57(2): 156–159. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01463-y>.
16. Lamas-Díaz MJ, Hernández-García C, Lamas-Díaz MJ, Hernández-García C. Terapias avanzadas. *Farmacia Hospitalaria*. 2020;44(1): 1–2. <https://doi.org/10.7399/FH.11373>.
17. European Medicines Agency. EMA pilot offers enhanced support to academic and non-profit developers of advanced therapy medicinal products. 2022; <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-pilot-offers-enhanced-support-academic-non-profit-developers-advanced-therapy-medicinal-products>
18. Gobierno de España. PERTE para la salud de vanguardia. 2021; <https://planderecuperacion.gob.es/como-acceder-a-los-fondos/pertes/perte-para-la-salud-de-vanguardia>
19. La Moncloa. Sanidad duplica la red de centros de terapias avanzadas CAR-T contra enfermedades graves como el cáncer. 2022; https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad14/Paginas/2022/090622-darias_car-t.aspx
20. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Plan de Abordaje de Terapias Avanzadas: medicamentos CAR. 2018; https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf
21. WHA Resolution 74.6. Strengthening local production of medicines and other health technologies to improve access. <https://www.who.int/publications/m/item/resolution-strengthening-local-production-of-medicines-and-other-health-technologies-to-improve-access>
22. European Commission. Regulation (EC) No. 1394/2007 on Advanced Therapy Medicinal Products. Summary of the responses to the public consultation. 2013. p. 8.