

69

CONGRESO NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

A CORUÑA

17-19 OCT 24



FARMACIA
360°

DE QUÉ HABLAMOS CUANDO HABLAMOS DE TERAPIA GÉNICA

CARLA ALONSO MARTÍNEZ

Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona



**terapias
avanzadas**

Grupo de trabajo Medicamentos de
Terapia Avanzada de la sefh



sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Conflictos de Interés

- Janssen, Gilead, BMS, Novartis

Genes

Terapia génica (TG)

Gene Therapies (GTMPs)



Tejidos

Ingeniería tisular (IT)

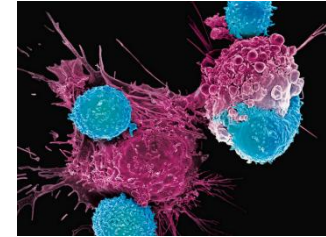
*Tissue-engineered
products (TEPs)*



Células

Terapia celular somática (TC)

Somatic cell therapies (CTMPs)



MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA (MTAS)

Advanced therapy medicinal products (ATMPs)

*Terapias
combinadas

Origen: *Autólogo / Alogénico /
Xenogénico*

Comité de Terapias Avanzadas (CAT-EMA)



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

Committees

How the committees work	CHMP	CVMP
PRAC	COMP	HMPC
CAT	PDCO	Working parties and domains

Comités científicos de la EMA

La EMA cuenta con siete comités científicos que llevan a cabo sus evaluaciones científicas:

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)
- Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC)
- Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP)
- Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP)
- Comité de Medicamentos a base de Plantas (HMPC)
- Comité de Terapias Avanzadas (CAT)
- Comité Pediátrico (PDCO)

10.12.2007

EN

Official Journal of the European Union

L 324/121

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

of 13 November 2007

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



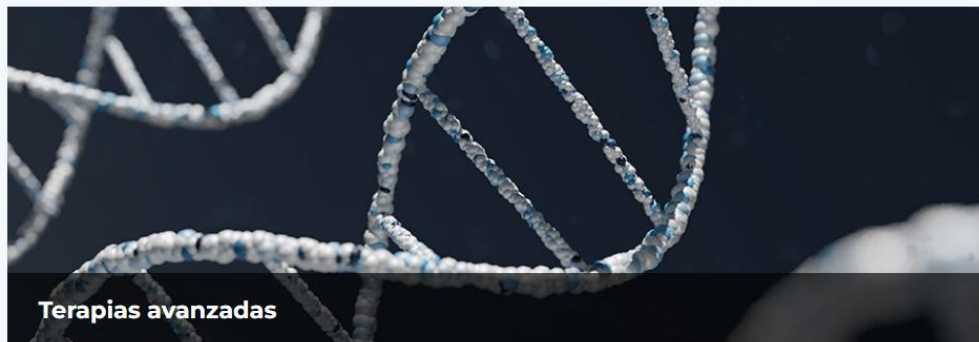
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>

Marco jurídico Europeo



Normativa	Objeto
Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.	<i>Medicamentos</i>
Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.	<i>Medicamentos</i>
Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de Noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada.	<i>Medicamentos de terapia avanzada</i>
Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.	<i>Células y tejidos humanos de uso clínico</i>
Reglamento (CE) nº 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) nº 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) nº 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada.	<i>Farmacovigilancia</i>

Normativa	Objeto
Directiva 2012/26/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012, por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE en lo referente a farmacovigilancia.	<i>Farmacovigilancia</i>
Reglamento (CE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, por el que se deroga la Directiva Europea (Directiva 2001/20/CE).	<i>Ensayos clínicos</i>
Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.	<i>Ensayos clínicos</i>
Reglamento (CE) nº 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos).	<i>Protección de datos</i>



Terapia génica	+
Terapia celular	+
Ingeniería de tejidos	+
Medicamento combinado de terapia avanzada	+

Según el [Real Decreto 477/2014, de 13 de junio](#), por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial, estos medicamentos deben disponer de un procedimiento específico de autorización que se adapte a sus especiales características de producción y aplicación, sin olvidar la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada y sin menoscabo de las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

En base a esto, se incluyen las instrucciones del procedimiento para la solicitud de autorización de uso, así como para las modificaciones o informaciones posteriores.*

* En este momento la AEMPS está trabajando en el desarrollo de las instrucciones del procedimiento para las modificaciones o informaciones posteriores.



Legislación y otra información de interés



Procedimiento de solicitud de autorizaciones de uso



Listado de autorizaciones de uso



Exención hospitalaria



<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/>



Preguntas y respuestas sobre regulación de medicamentos de terapia avanzada

[Inicio](#) > [Medicamentos de uso humano](#) > [Terapias avanzadas](#) > Preguntas y respuestas sobre regulación de medicamentos de terapia avanzada



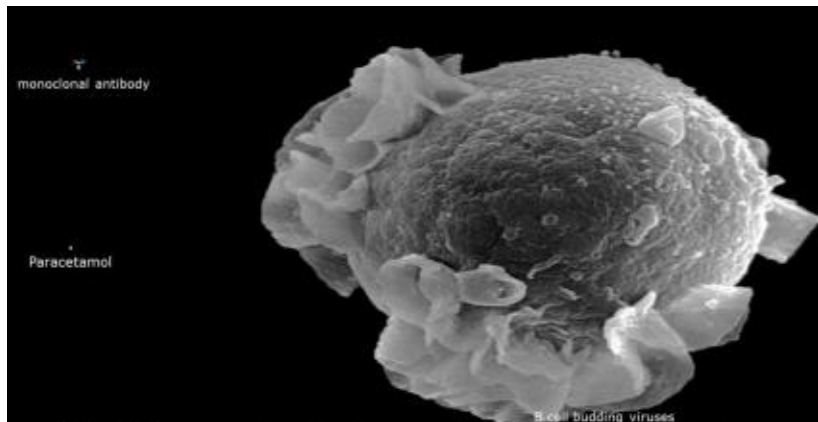
- | | |
|--|---|
| 1. ¿Qué son los medicamentos de terapia avanzada? | + |
| 2. ¿Cómo se definen los diferentes medicamentos de terapia avanzada? | + |
| 3. ¿Qué NO es una “manipulación sustancial”? | + |
| 4. ¿Cuándo un producto no es medicamento de terapia avanzada? | + |
| 5. ¿Cuál es el procedimiento de autorización de comercialización de los medicamentos de terapia avanzada? | + |
| 6. ¿Cómo se regulan los ensayos clínicos de medicamentos de terapia avanzada? | + |
| 7. ¿Cuándo se pueden considerar iguales dos medicamentos de terapia avanzada a efectos de la autorización de un ensayo clínico? | + |
| 8. ¿Cuál es la situación de los medicamentos de terapia avanzada respecto al cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación para la autorización de un ensayo clínico? | + |
| 9. ¿Cómo se aplica el “uso compasivo” a los medicamentos de terapia avanzada? | + |
| 10. ¿Cómo se regula la importación / exportación de los medicamentos de terapia avanzada? | + |



https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-de-fabricacion-no-industrial/preg-resp_ta/

La normativa que define los **medicamentos de terapia avanzada** indica que una “manipulación sustancial” de estas células es aquella que haya **alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales**, pertinentes para su uso clínico previsto.

Las definiciones detalladas de los diferentes grupos de medicamentos de terapia avanzada, aparecen en el **Reglamento (CE) no 1394/2007** y la **Directiva 2001/83/ CE**.



3. ¿Qué NO es una “manipulación sustancial”?

El anexo I del **Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada** [pdf](#) incluye como “manipulación no sustancial” los siguientes procedimientos:

- Corte
- Trituración
- Moldeo
- Centrifugación
- Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas
- Esterilización
- Irradiación
- Separación, concentración o purificación celular
- Filtrado
- Liofilización
- Congelación
- Criopreservación
- Vitrificación

Es importante destacar que el cultivo celular, muy común en algunos tipos de terapia avanzada, sí se considera una manipulación sustancial. Si existen dudas sobre el tipo de manipulación y/o la clasificación del producto como medicamento de terapia avanzada deberá realizarse la consulta específica a la AEMPS.

Terapia génica – TG (GTMP)

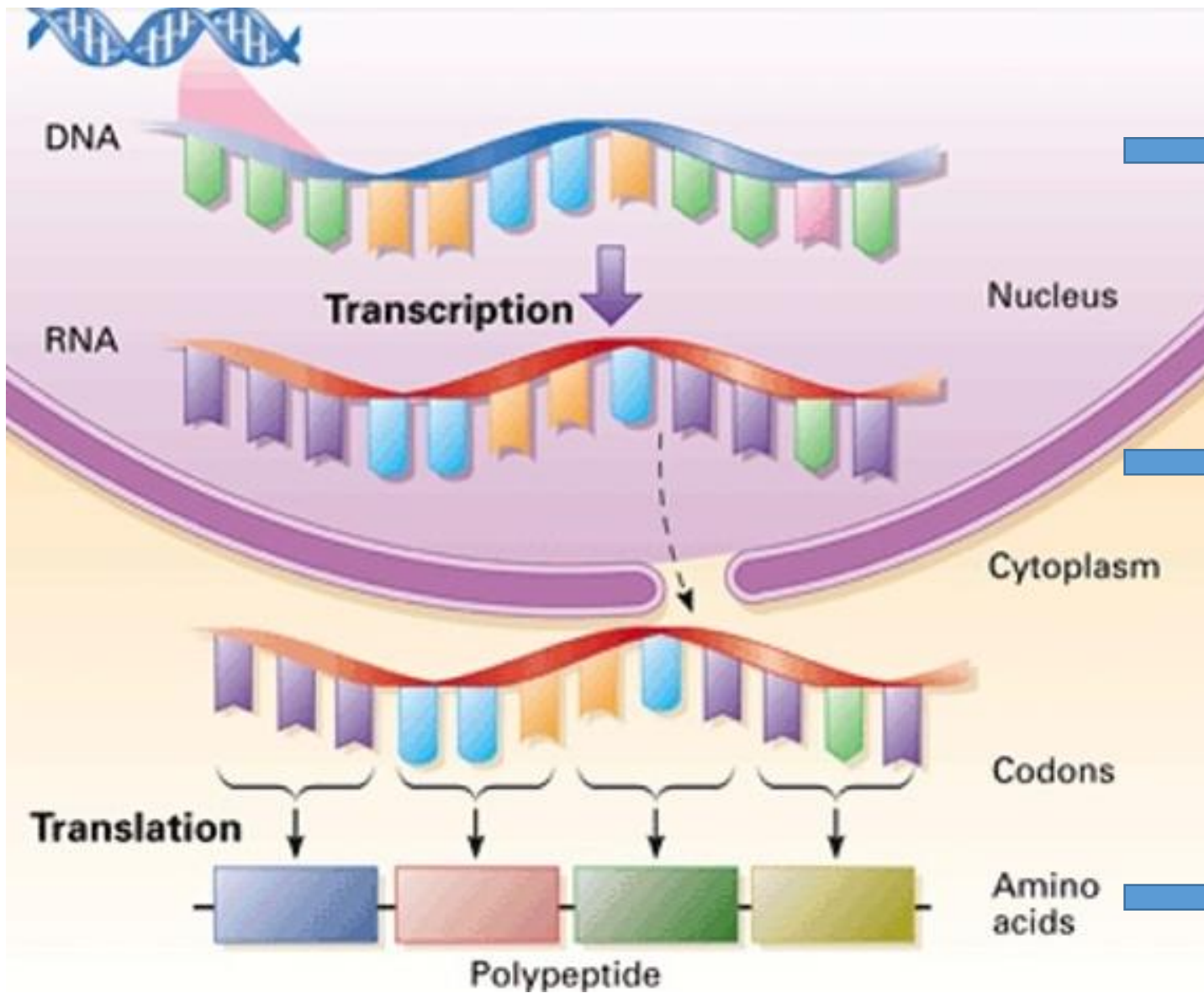


Un medicamento de terapia génica es un medicamento biológico con las características siguientes:

1. Incluye un principio activo **que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él**, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de **regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica**;
2. Su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica **no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.**





DNA

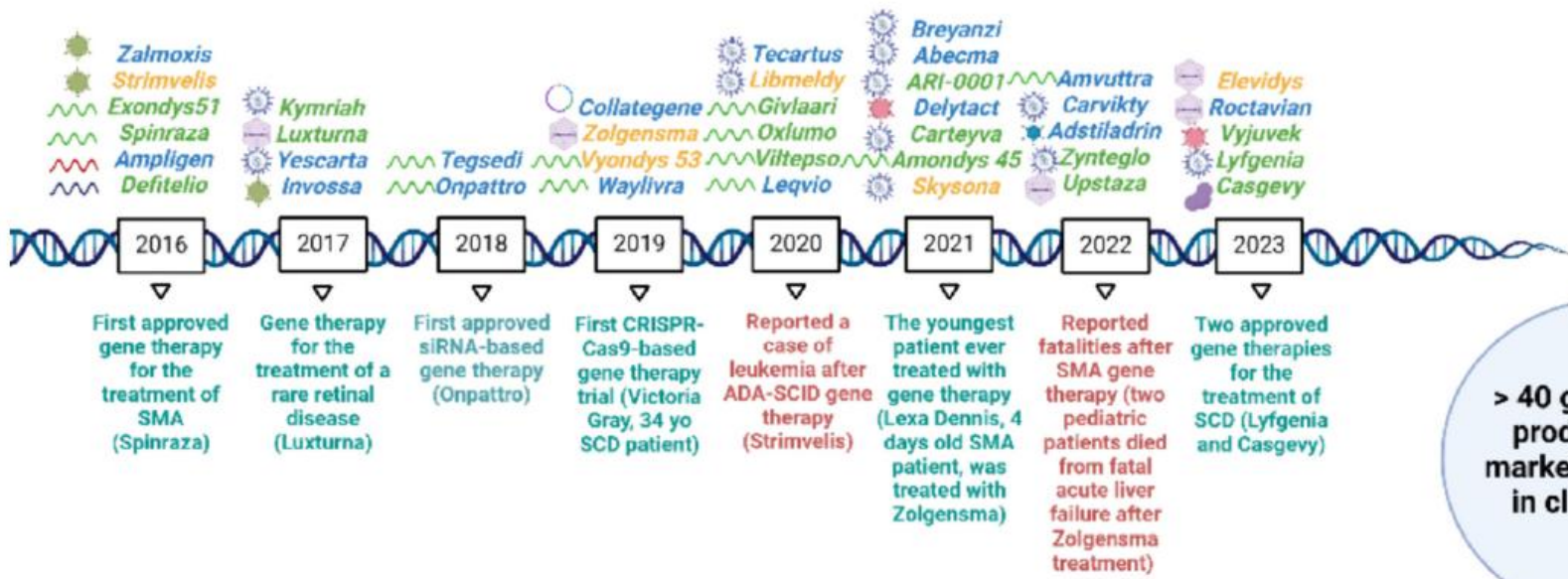
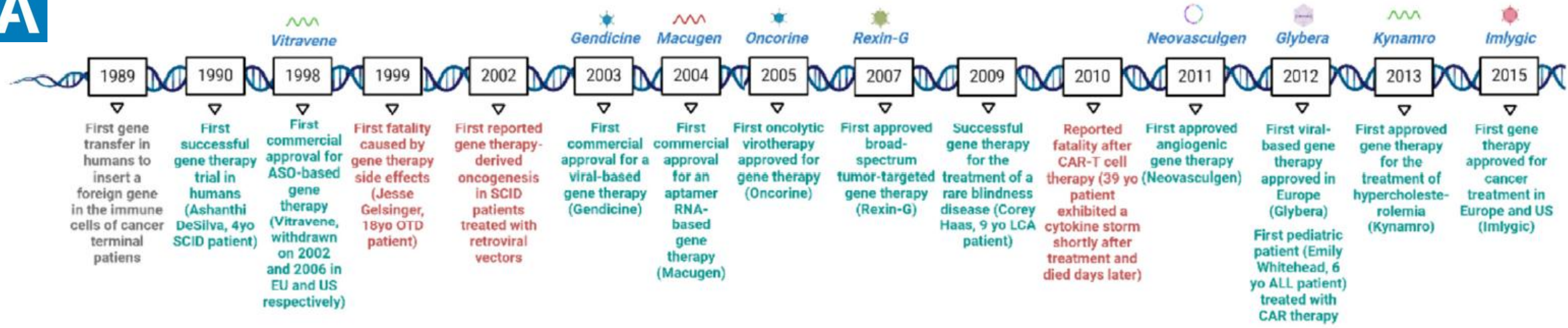
- Terapia génica
- Edición génica

RNAm

- RNA interferencia (RNAi)
- Small RNA interferencia (siRNA)
- Oligonucleótidos antisentido (AOS)

Proteínas

- Pequeñas moléculas
- Anticuerpos

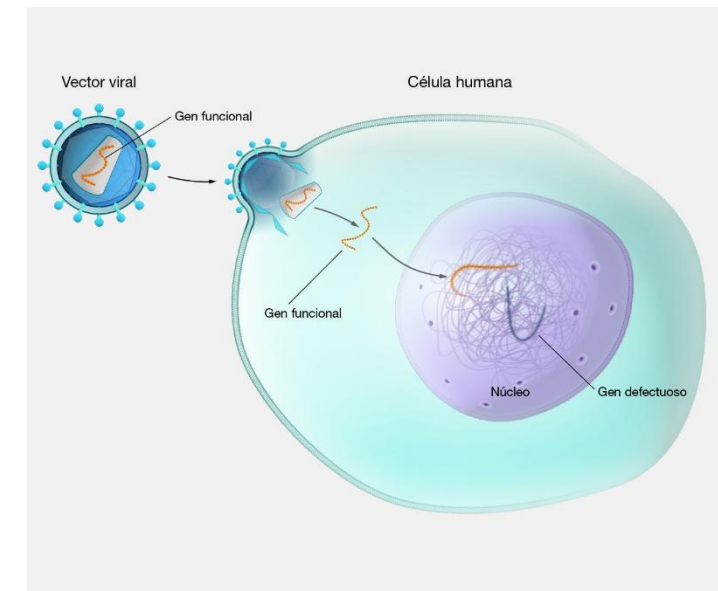
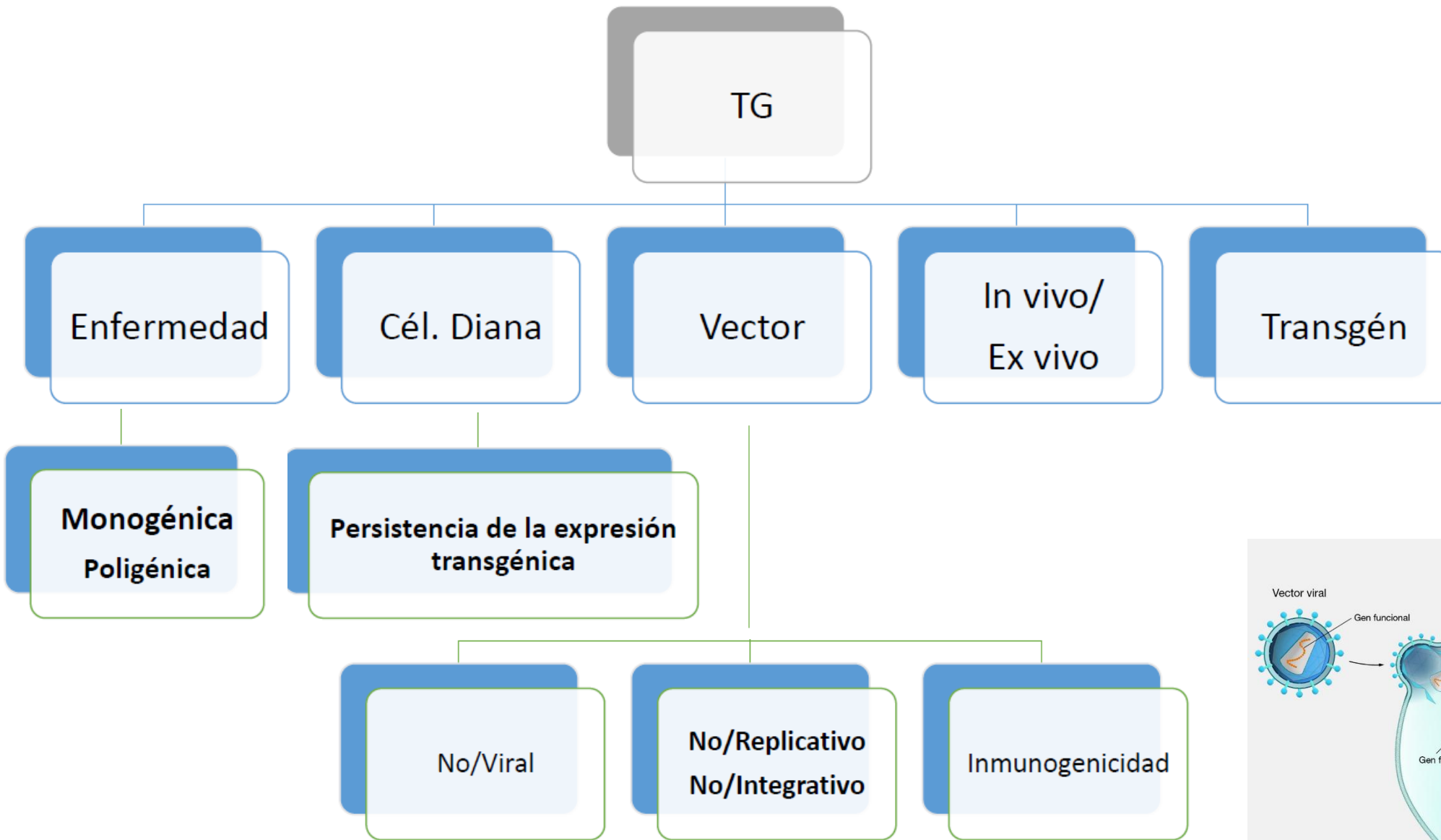


> 40 gene therapy products in the market and dozens in clinical trials










LEGEND

- For children treatment
- For adult treatment
- For children & adult treatment
- Lentiviral-based
- Gammaretroviral-based
- HSV-1-based
- Adenoviral-based
- DNA plasmid-based
- AAV-based
- CRISPR-Cas9-based
- DNA-based
- ASO based
- Aptamer RNA based





Métodos de transducción & edición

Gene transduction strategies	Viral vectors					Non-viral vectors							Gene editing tools		
						Transposon systems		mRNA transduction		DNA transduction					
Transfer method	Infection	Infection	Infection	Infection	Infection	SB	PB	Electroporation	LNP	Exosome	Nanovectors	Nanomaterials	Transfection or infection	Transfection or infection	Electroporation or infection when using AAV as vector
Efficiency	High	High	High	Moderate	High	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Variable	Knockout: High Knockin: Low	Knockout: High Knockin: Low	Knockout: High Knockin: Moderate
Integration site	Random (preference near the promoter)	Random	Random	Random	Random	Random	Random (preference near the promoter)	Unintegration	Unintegration	Unintegration	Unintegration	Unintegration	Site directed	Site directed	Site directed
Carrying capacity	~4 kb	~5 kb	~8 kb	~4.7 kb	> 30 kb	Unlimited (> 100 kb)	Unlimited (> 100 kb)	Unlimited	Unknown	Low	Unknown	Unknown	Unlimited (longer the fragment, less efficient)	Unlimited (longer the fragment, less efficient)	Unlimited (longer the fragment, less efficient)
Persistence of expression	Stable	Stable	Transient (weeks to months)	Transient (several months)	Transient (several months)	Stable	Stable	Transient (3-7 days)	Transient	Transient	Stable (> 360 days)	Stable (based on PB)	Stable	Stable	Stable
Manufacturing cost	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	High	High	High
Immunogenicity	Moderate	Moderate	High	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Rely on the viral vector	Rely on the viral vector	Rely on the viral vector
 Safety	Moderate	Moderate	Moderate (tends to infect hepatocytes)	High	Low	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High
Applied cell	T, NK, NKT, γδT	T, NK, NKT, Mφ	T, Mφ	T, NK	T	T, NK, γδT	T, NK	T, NK, Mφ, NKT, γδT	T	T	T	T, Mφ	T	T	T, NK





TG comercial/ fabricación industrial



**TG de fabricación no industrial /
académica**

**Exenciones hospitalarias*



TG de ensayo clínico



TG commercial / fabricación industrial

TG - 1a. Ex vivo Gene Therapies (GTMPs)
1b. In vivo Gene Therapies (GTMPs)

TC - 2. Somatic cell therapies (CTMPs)

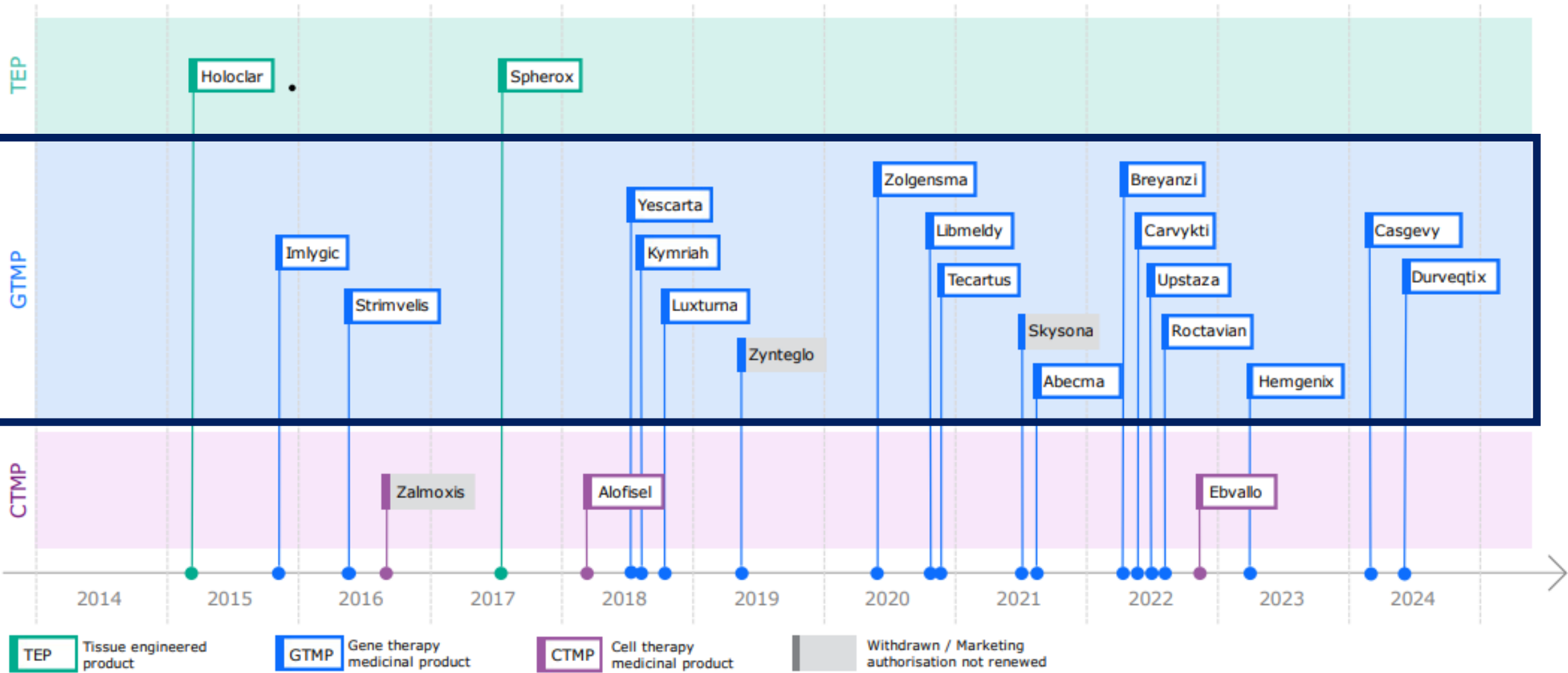
IT - 3. Tissue-engineered products (TEPs)



Aprobaciones EMA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Committee for Advanced Therapies (CAT)
Since 2007

European Public Assessment Report (EPAR)



AUTHORISED

This medicine is authorised for use
in the European Union.

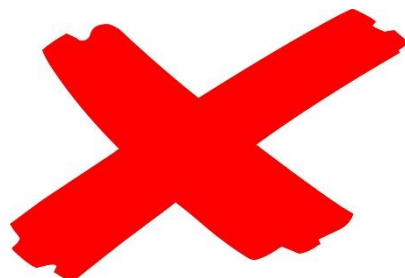


WITHDRAWN

This medicine is now withdrawn
from use in the European Union.



Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT)



Buscadores de medicamentos

- > BIFIMED. Buscador del estado de financiación de medicamentos autorizados en España
- > Buscador sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS (dispensables a través de oficinas de farmacia)
- > Buscador del Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [↗](#)

Está usted en:

[🏠](#) > [Áreas](#) > [Farmacia](#) > [Información de medicamentos](#) > [Buscadores de medicamentos](#)
> BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de OCTUBRE - 2024

BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de OCTUBRE - 2024

[? Manual de ayuda](#) [🗖](#)

Principio activo o asociación *	<input type="text"/>
(+) Añadir Principio	
Nombre o CN del medicamento	<input type="text"/>
Situación de financiación	< Seleccionar situación de financiación > v
Fecha de alta en financiación (dd/mm/aaaa)	Desde <input type="text"/> 📅 Hasta <input type="text"/> 📅
Fecha No Financiación/Exclusión (dd/mm/aaaa)	Desde <input type="text"/> 📅 Hasta <input type="text"/> 📅
Tipo de medicamento	<input type="checkbox"/> Genérico <input type="checkbox"/> Biosimilar <input type="checkbox"/> Huérfano <input type="checkbox"/> Biológico <input checked="" type="checkbox"/> Sin importaciones paralelas
	Buscar Limpiar

* El principio activo se refiere a la forma base del principio activo



Libmeldy

Autologous CD34+ cells encoding ARSA gene

Medicine

Human

Share

RSS

✓ **Authorised**

This medicine is authorised for use in the European Union

Product details

Name of medicine	Libmeldy
Active substance	atidarsagene autotemcel
International non-proprietary name (INN) or common name	Autologous CD34+ cells encoding ARSA gene
Therapeutic area (MeSH)	Leukodystrophy, Metachromatic
Anatomical therapeutic chemical (ATC) code	N07

Pharmacotherapeutic group

Other nervous system drugs

Therapeutic indication

Libmeldy is indicated for the treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) characterized by biallelic mutations in the arylsulfatase A (ARSA) gene leading to a reduction of the ARSA enzymatic activity:

- in children with late infantile or early juvenile forms, without clinical manifestations of the disease,
- in children with the early juvenile form, with early clinical manifestations of the disease, who still have the ability to walk independently and before the onset of cognitive decline.


INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-155/V1/01092023

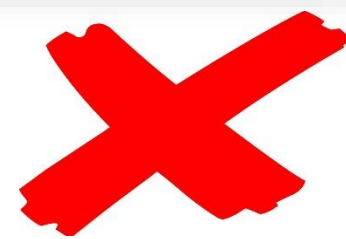
Informe de Posicionamiento Terapéutico de atidarsagén autotemcel (Libmeldy®) en el tratamiento de la leucodistrofia metacromática

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 2023

Introducción

La leucodistrofia metacromática (LDM) es una enfermedad minoritaria de depósito lisosomal, neurodegenerativa y de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de la arilsulfatasa A (ARSA) lo que provoca una deficiencia de la actividad enzimática de la proteína para la que codifica. Se han descrito más de 200 mutaciones que pueden dar lugar a una proteína no funcional o a una proteína que mantiene cierta actividad residual. Su incidencia global en Europa se estima en 1,1/100.000 recién nacidos vivos¹.

Código nacional	Principio activo o asociación*	Nombre del medicamento	Situación de financiación	Tipo de medicamento	Más información
607452	ATIDARSAGEN AUTOTEMCEL	LIBMELDY 2-10 X 10 ⁶ CELULAS/ML DISPERSION PARA PERFUSION, una o más bolsas	No financiado por resolución	Biológico Huérfano	



Imlygic

talimogene laherparepvec

Medicine

Human

Share

RSS

✓ **Authorised**

This medicine is authorised for use in the European Union



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Page contents

Overview

Product information

Product details

Authorisation details

Assessment history

News on Imlygic

Direct healthcare professional communications (DHPC)

More information on Imlygic

Topics



Overview

This is a summary of the [European public assessment report \(EPAR\)](#) for Imlygic. It explains how the Agency assessed the medicine to recommend its authorisation in the EU and its conditions of use. It is not intended to provide practical advice on how to use Imlygic.

For practical information about using Imlygic, patients should read the [package leaflet](#) or contact their doctor or pharmacist.

What is Imlygic and what is it used for?

Imlygic is a cancer medicine used to treat adults with melanoma (a type of skin cancer) that cannot be surgically removed and that has spread to other parts of the body (but not to bone, lung, brain and other internal organs).

Imlygic is a type of advanced therapy medicine called a 'gene therapy' product. It works by delivering genes into the cells of the body. It contains the [active](#)

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de talimogén laherparepvec (Imlygic®) en el tratamiento de melanoma irresecable metastásico

IPT, 12/2018. V1

Fecha de publicación: 21 de marzo de 2018†



Código nacional	Principio activo o asociación*	Nombre del medicamento	Situación de financiación	Tipo de medicamento	Más Información
709763	TALIMOGEN LAHERPAREPVEC	IMLYGIC 1x10e6 UFP/ml solución inyectable 1 ml	No financiado por resolución		
709764	TALIMOGEN LAHERPAREPVEC	IMLYGIC 1x10e8 UFP/ml solución inyectable 1 ml	No financiado por resolución		

Indicación autorizada	Situación expediente indicación	Resolución expediente de financiación indicación
Imlygic está indicado para el tratamiento de adultos con melanoma irresecable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales	Resuelto	No incluida

Breyanzi

lisocabtagene maraleucel

Medicine

Human

Share

RSS

✓ **Authorised**

This medicine is authorised for use in the European Union

Page contents

Overview

Product information

Product details

Authorisation details

Assessment history

News on Breyanzi

More information on Breyanzi

More information on Breyanzi



Overview

Breyanzi is a medicine used to treat adults with different types of cancer of white blood cells:

- diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL);
- high-grade B-cell lymphoma (HGBCL);
- primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL);
- follicular lymphoma grade 3B (FL3B).

Breyanzi can be used in patients whose cancer came back (relapsed) or did not respond (refractory) after an initial treatment with chemoimmunotherapy (a combination of systemic therapy to kill or slow the growth of cancer cells and immunotherapy to stimulate or restore the immune system's ability to fight the cancer).

In patients with relapsed or refractory DLBCL, PMBCL or FL3B, it can also be used after two or more previous treatments with systemic therapy (treatment given by mouth or injection).

Breyanzi is a type of advanced therapy medicine called a 'gene therapy product'. This is a type of medicine that works by delivering genes into the body.

Breyanzi contains lisocabtagene maraleucel, which is a combination of two types of genetically modified white blood cells.

Información de medicamentos
Comisión interministerial de precios
Consumo de medicamentos
Información dirigida a la industria
Trámites y Sede Electrónica
Comités adscritos
Legislación
Publicaciones

Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios

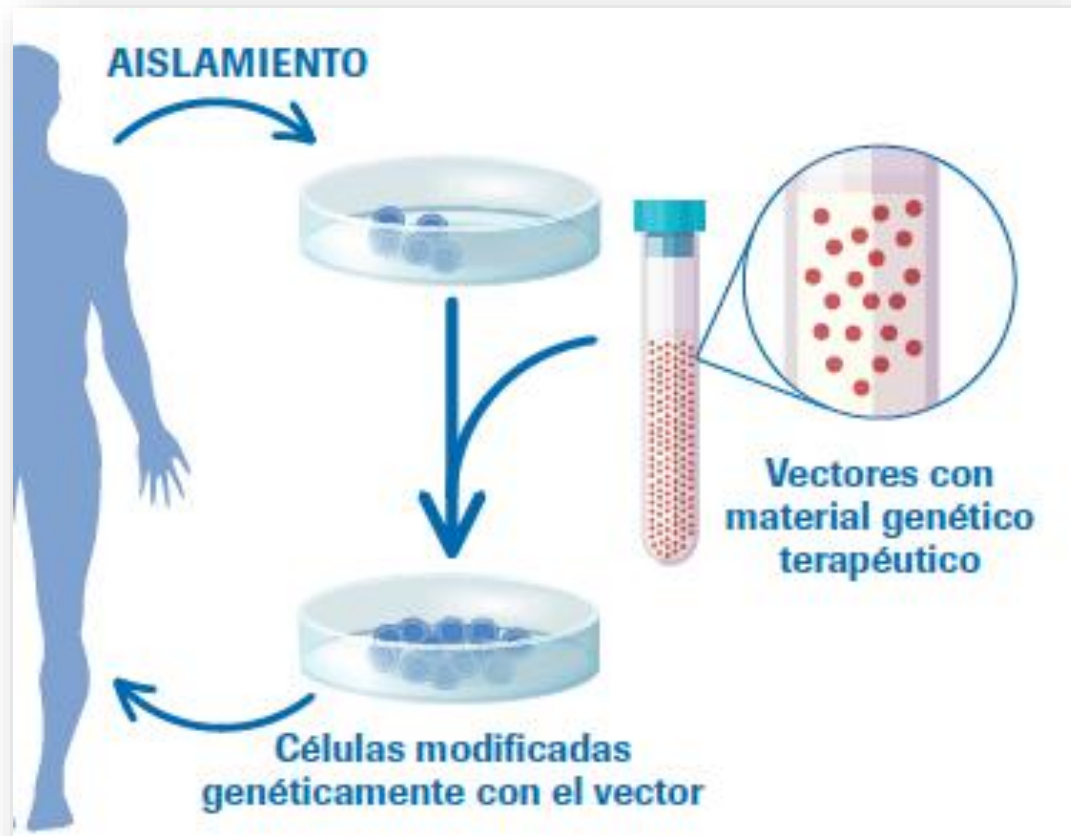
- > Reglamento CIPM
- > Composición CIPM
- > Calendario de reuniones CIPM
- > Acuerdos y notas informativas CIPM

Información de la reunión del GC de la REvalMed SNS, celebrada el 30 de marzo de 2023



No evaluado

1a. Terapia Génica Ex vivo



Strimvelis[®]

Yescarta[®]

Kymriah[®]

Tecartus[®]

Abecma[®]

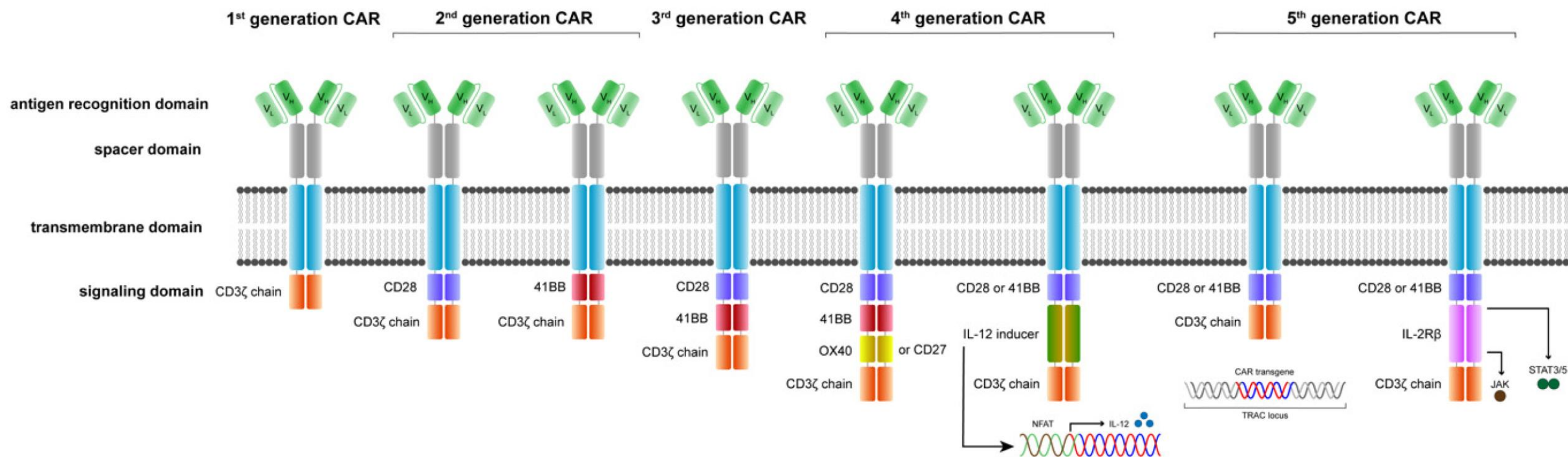
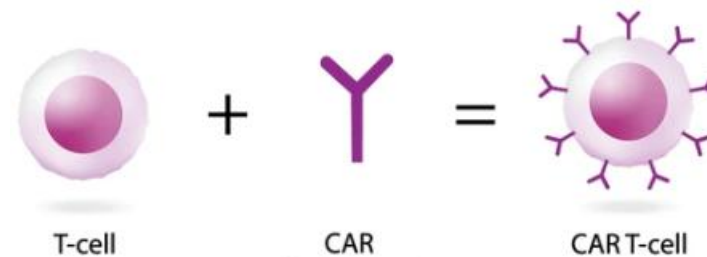
Breyanzi[®]

Carvikty[®]

Casgevy[®]



CAR-T: linfocito T con receptor de antígeno quimérico



KYMRIAH[®]
(tisagenlecleucel) Suspension for IV infusion

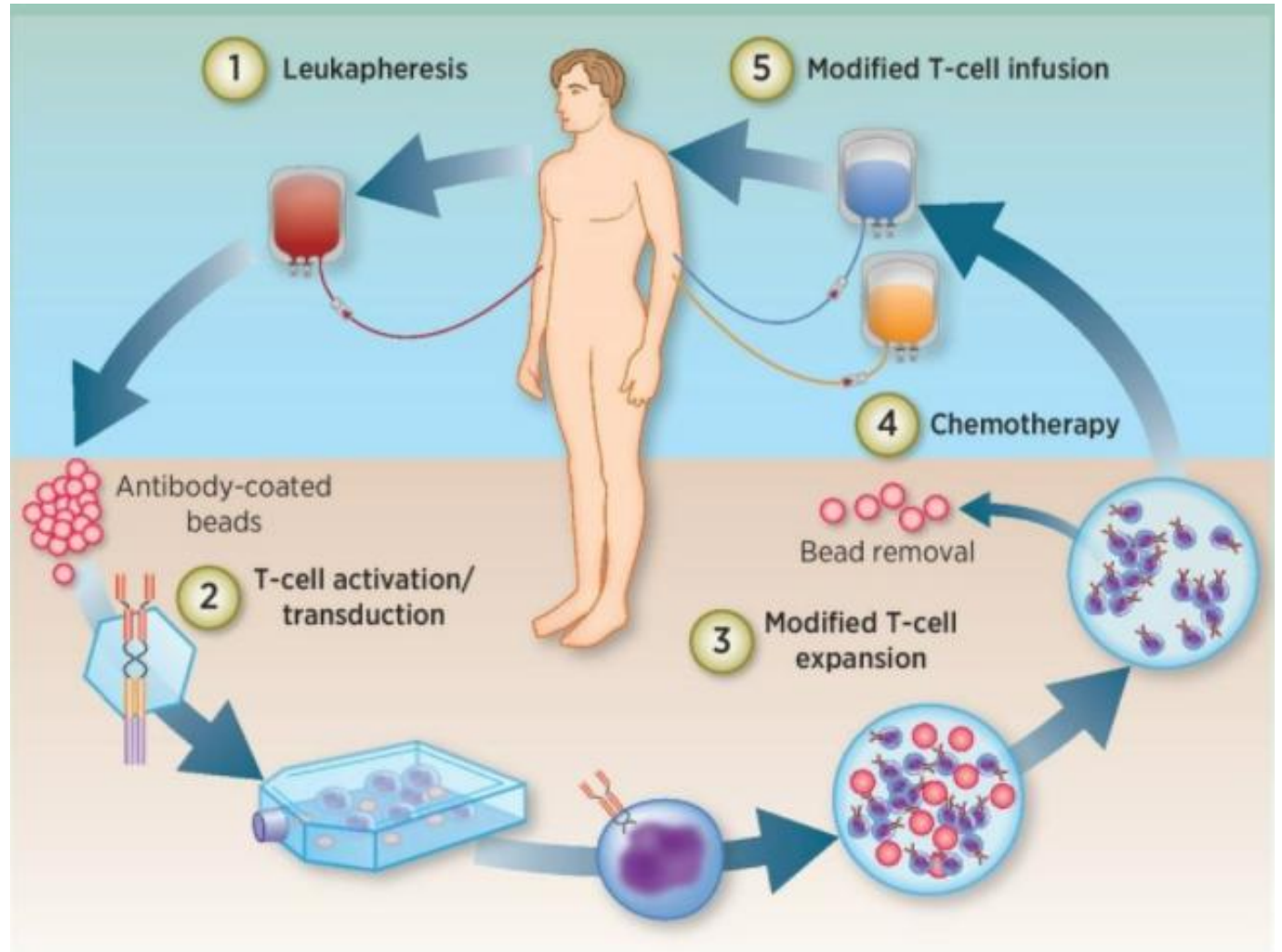
YESCARTA[®]
(axicabtagene ciloleucel) Suspension for IV infusion

TECARTUS[™]
(brexucabtagene autoleucel) Suspension for IV infusion

Breyanzi[™]
(lisocabtagene maraleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION

Abecma[™]
(idecabtagene vicleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION

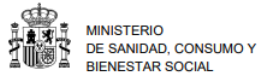
CARVYKTI[™]
(ciltacabtagene autoleucel) Suspension for IV Infusion



Fármaco	Laboratorio titular	Indicación	Año aprobación EMA	Financiación en España
Carvykti (ciltacabtagen autoleucel)	Janssen	*Mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteosoma, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, y son refractarios a lenalidomida.	2022	En estudio
		*Mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos 3 tratamientos previos		No financiado
Breyanzi (lisocabtagen maraleucel)	BMS	LBDCG en recaída o refractario, LBPM y LF3B, después de 2 o más líneas de tratamiento	2022	No solicitado
Abecma (idecabtagen vicleucel)	BMS	*Mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento	2022	En estudio
		*Mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos 3 tratamientos previos incluidos un agente inmunomodulador un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento		SÍ
Tecartus (brexucabtagen autoleucel)	Gilead	* LCM refractario o en recaída después de 2 o más líneas previas *LLA-B en refractaria/recaída en mayores de 26 años	2020	SÍ En estudio
Kymriah (tisagenlecleucel)	Novartis	* LLA refractaria, en recaída post-trasplante o en segunda o posterior recaída hasta 25 años * LBDCG en recaída o refractario después de 2 o más líneas *LF en recaída o refractario después de 2 o más líneas de tratamiento	2018	SÍ SÍ En estudio
Yescarta (axicabtagen ciloleucel)	Gilead	* LBDCG y LBAG en recaída o refractario en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea	2018	SÍ
		* LBDCG refractario en recaída y LBPM, después de 2 o más líneas de tratamiento		SÍ
		* LF refractario o recaída tras 3 o más líneas de tratamiento		SÍ

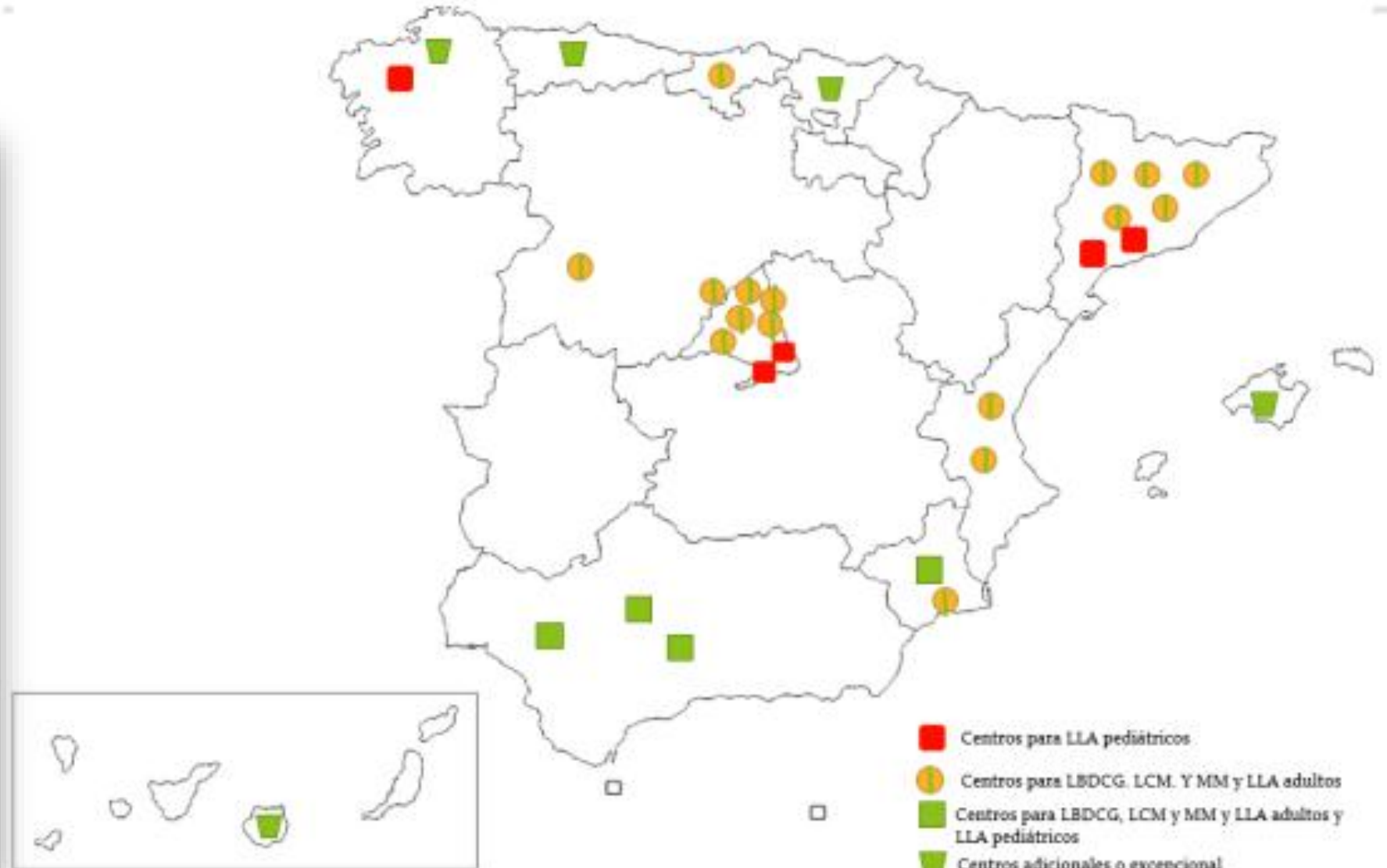
Red de centros designados

Octubre 2022



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

Aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de Noviembre de 2018



Otra terapia génica ex vivo

Fármaco	Laboratorio titular	Indicación	Año aprobación (revocación)	Financiación en España
Casgevvy (exagamglogene autotemcel)	Vertex Pharmaceuticals	Beta-talasemia y anemia de células falciformes	2024	En estudio
Libmeldy (atidarsagen autotemcel)	Orchard Therapeutics	Leucodistrofia metacromática con mutaciones paralelas en el gen de la arilsulfatasa A	2020	No financiado
Strimvelis (CD34+ transducidas)	GlaxoSmithKline	Inmunodeficiencia combinada grave debida a la deficiencia de adenosin deaminasa, para los que no exista un donante de células madre compatible	2016	No solicitado

Casgevvy

Exagamglogene autotemcel

Medicine

Human

Share

RSS

✓ **Authorised**

This medicine is authorised for use in the European Union

Name of medicine Casgevvy

Active substance Exagamglogene autotemcel

International non-proprietary name (INN) or common name Exagamglogene autotemcel

Therapeutic area (MeSH)

- beta-Thalassemia
- Anemia, Sickle Cell

Anatomical therapeutic chemical (ATC) code B06AX05

Opinion adopted 14/12/2023

Marketing authorisation issued 09/02/2024

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For autologous use only. For intravenous use only.

- Patients are required to undergo hematopoietic stem cell (HSC) mobilization followed by apheresis to obtain CD34⁺ cells for CASGEVY manufacturing. (2.2)
- Dosing of CASGEVY is based on body weight. The minimum recommended dose is 3×10^6 CD34⁺ cells/kg (2.1), (2.3)
- Full myeloablative conditioning must be administered between 48 hours and 7 days before infusion of CASGEVY. (2.2)
- Prophylaxis for seizures should be considered prior to initiating myeloablative conditioning. (2.2)
- Verify that the patient's identity matches the unique patient identification information on the product labels and lot information sheet prior to thaw and infusion. (2.2)
- Do not sample, alter, or irradiate CASGEVY. (2.2)
- Do not use an in-line blood filter when infusing CASGEVY. (2.3)
- Administer each vial of CASGEVY via intravenous infusion within 20 minutes of thaw. (2.3)

Reino Unido aprueba el primer medicamento que usa tecnología CRISPR

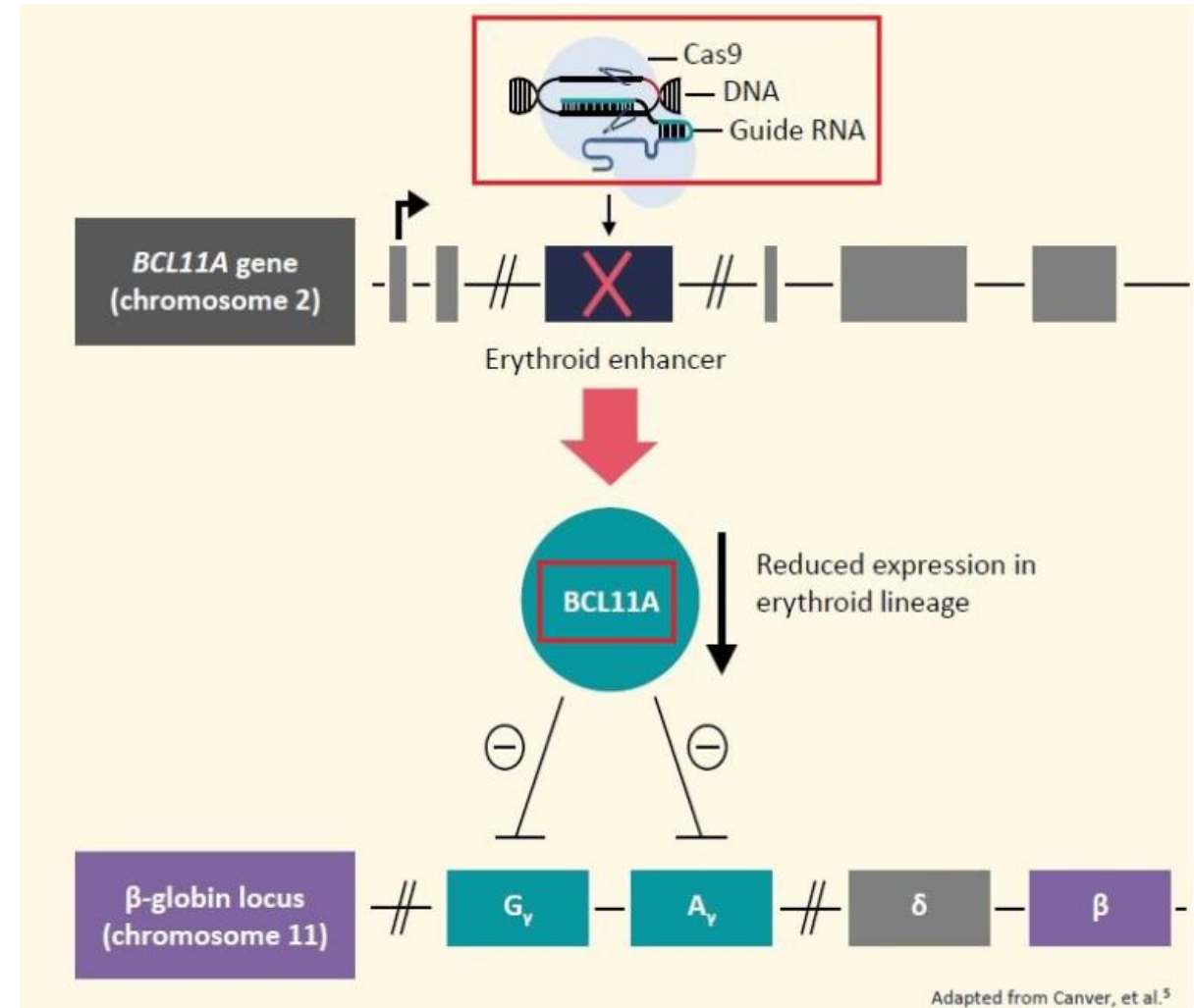
La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios ha aprobado Casgevy, el primer medicamento que utiliza la herramienta de edición genética CRISPR, ganadora del Premio Nobel en 2020.

Actualizado a 17 de noviembre de 2023, 11:43

Guardar Compartir



La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, en un comunicado emitido el jueves, **ha anunciado la aprobación de Casgevy**. Este revolucionario medicamento, el primero en ser licenciado mediante la utilización de la herramienta de edición genética CRISPR, merecedora del Premio Nobel en 2020, ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de células falciformes y talasemia mayores de 12 años.



**Una vez descongelado:
20 minutos estabilidad**



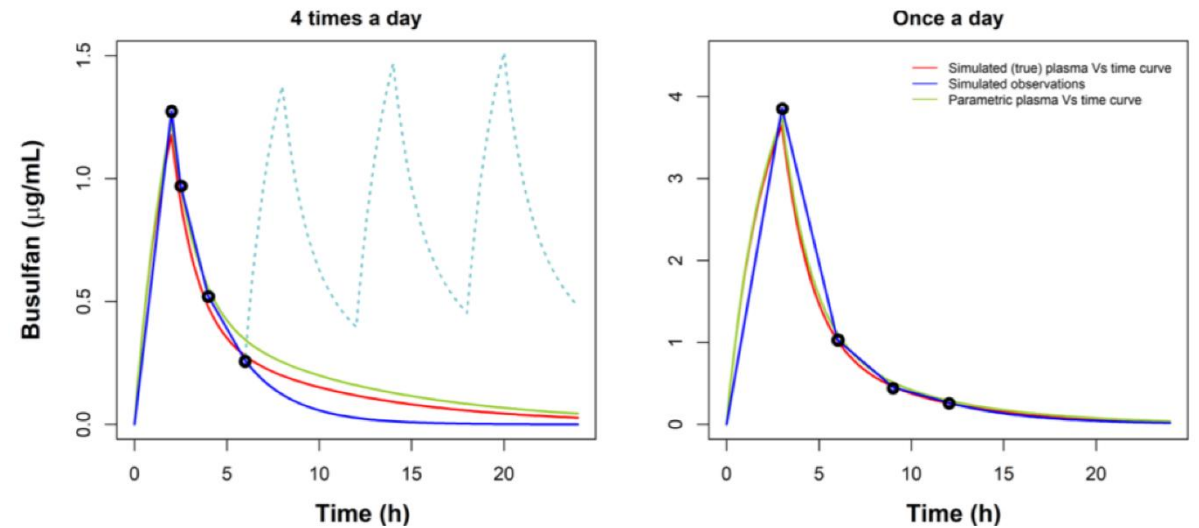
Pre-treatment Conditioning

All patients received full myeloablative conditioning with busulfan prior to treatment with CASGEVY. Busulfan was administered for 4 consecutive days intravenously (IV) via a central venous catheter at a planned starting dose of 3.2 mg/kg/day once daily (qd) or 0.8 mg/kg every 6 hours (q6h). Busulfan plasma levels were measured by serial blood sampling and the dose adjusted to maintain exposure in the target range.

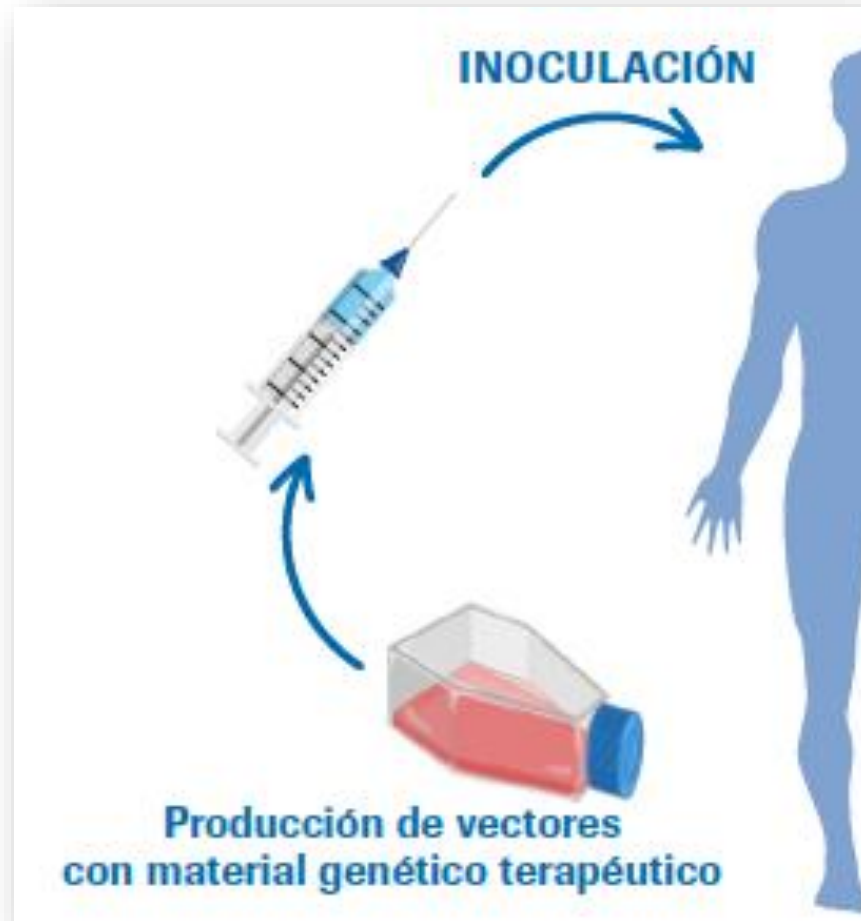
For the once daily dosing, four-day target cumulative busulfan exposure was 82 mg*h/L (range 74 to 90 mg*h/L), corresponding to AUC_{0-24h} of 5000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ (range: 4500 to 5500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$). For the every 6 hours dosing, the four-day target cumulative busulfan exposure was 74 mg*h/L (range 59 to 89 mg*h/L), corresponding to AUC_{0-6h} of 1125 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ (range: 900 to 1350 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$).

All patients received anti-seizure prophylaxis with agents other than phenytoin prior to initiating busulfan conditioning. Phenytoin was not used for anti-seizure prophylaxis because of its induction of cytochrome P-450 and resultant increased clearance of busulfan.

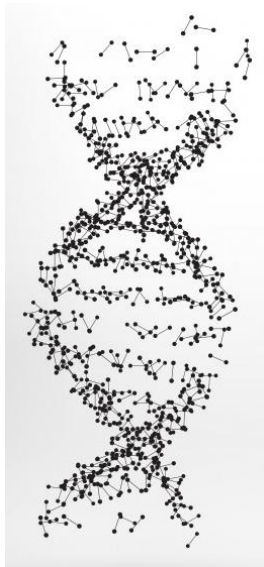
Prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease (VOD)/hepatic sinusoidal obstruction syndrome was administered, per regional and institutional guidelines.



1b. Terapia génica In Vivo



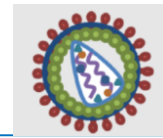
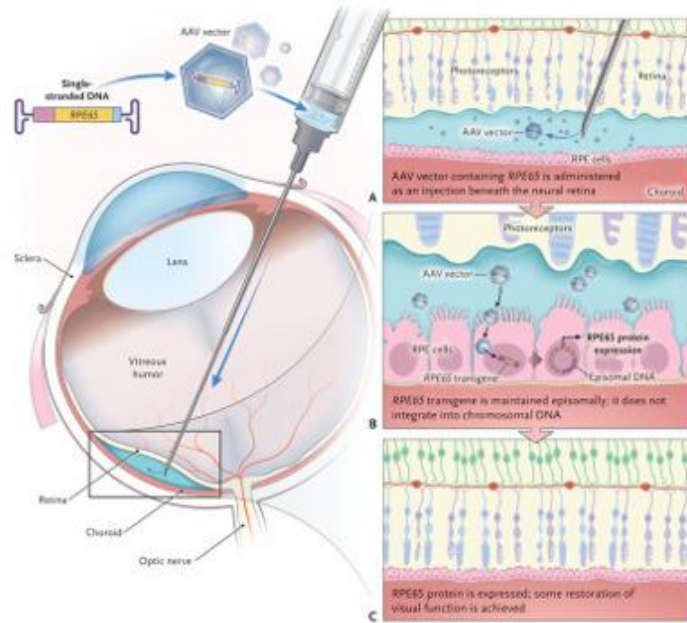
- Imlygic[®]
- Zolgensma[®]
- Luxturna[®]
- Libmeldy[®]
- Upstaza[®]
- Roctavian[®]
- Hemgenix[®]
- Durveqtix[®]



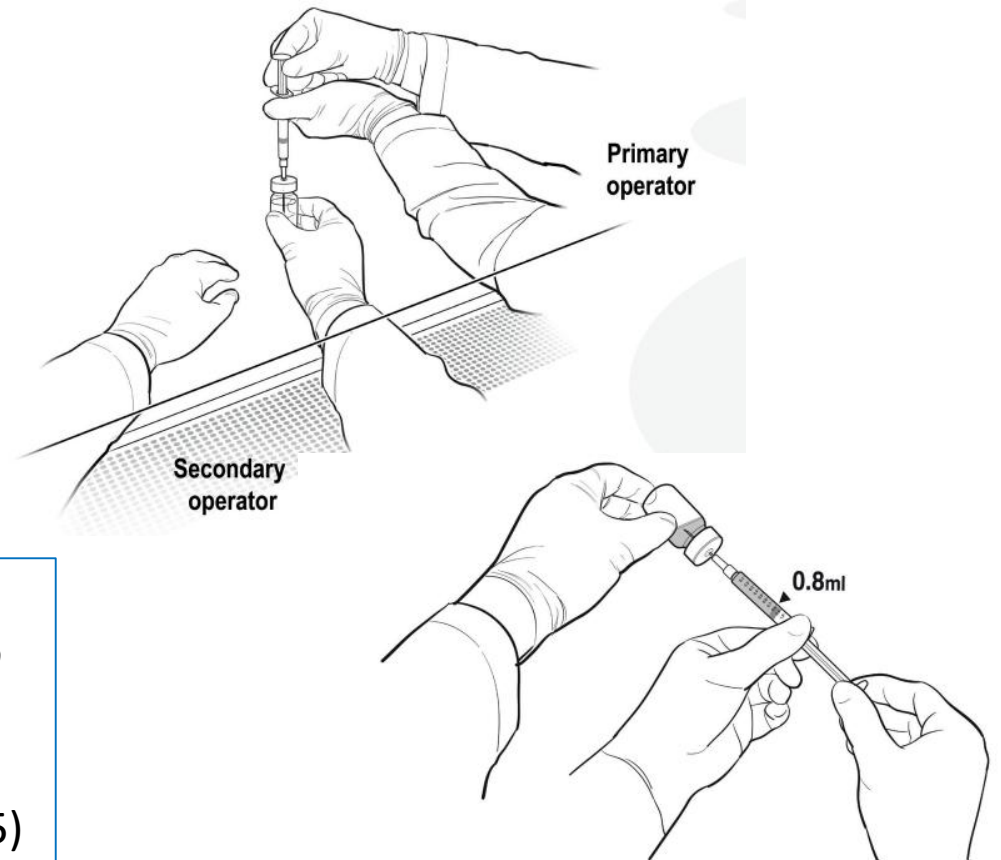
Fármaco	Laboratorio titular	Indicación	Año aprobación (revocación)	Financiación en España
Durveqtix (fidanacogene elaparvovec)	Pfizer Europe	Hemofilia B grave y moderadamente grave	2024	No solicitado
Hemgenix (etranacogen dezaparvovec)	CSL Behring	Hemofilia B grave y moderadamente grave	2023	Sí*
Roctavian (valoctocogen roxaparvovec)	BioMarin	Hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) grave	2022	En estudio
Upstaza (eladocagen exuparvovec)	PTC Therapeutics	Deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) y con un fenotipo grave	2022	En estudio
Zolgensma (onasemnogen abeparvovec)	Novartis Europharm	Atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1	2020	Sí
Luxturna (voretigene neparvovec)	Novartis Europharm	Distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65	2018	Sí
Imlygic (Talimogen laherparepvec, virus oncolítico)	Amgen Europe	Melanoma irreseccable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales	2015	No financiado

Luxturna® - voretigene neparvovec

- Tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una **distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica** confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables.



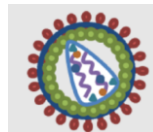
Vector basado en el **virus adenoasociado de serotipo 2 (AAV2)** para introducir en la retina el cADN de la proteína de 65 kDa (hRPE65) del epitelio pigmentario retinal humano



*Dosis única de voretigén neparvovec de **$1,5 \times 10^{11}$ genomas vectoriales** en cada ojo

Zolgensma® - onasemnogen abeparvovec

- Tratamiento de pacientes con **atrofia muscular espinal** (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2
- Tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1



*Vector basado en el **virus adenoasociado, serotipo 9 (AAV9) recombinante** contiene el ADNc del gen SMN humano bajo el control del híbrido formado por el potenciador de citomegalovirus (CMV)/promotor de β -actina de pollo.*



*Dosis nominal de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg de onasemnogén abeparvovec

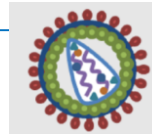
Hemgenix® - Etranacogén dezaparvovec

- Tratamiento de la **hemofilia B grave y moderadamente grave** (deficiencia congénita del factor IX) en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX.

*Dosis única de 2×10^{13} cg/kg de peso corporal correspondiente a 2 ml/kg de peso corporal, administrada mediante perfusión intravenosa tras su dilución con una solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio



Vector recombinante, no replicativo, de un **virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5)**, basado en un vector que contiene una secuencia de ADN codificante optimizada por codones de coagulación humana R338L (FIX-Padua) bajo el control de un promotor específico del hígado (LP1). Producción en células de insectos.





VALTERMED

Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS (VALTERMED).

Protocolos Farmacoclínicos

- Tisagenlecleucel en leucemia linfoblástica aguda de células B [\(versión en inglés\)](#)
- Tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel en linfoma B difuso de células grandes [\(versión en inglés\)](#)
- Inotuzumab ozogamicina en leucemia linfoblástica aguda [\(versión en inglés\)](#)
- Darvadstrocel en fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn [\(versión en inglés\)](#)
- Lumacaftor/ivacaftor y tezacaftor/ivacaftor en el tratamiento de la fibrosis quística [\(versión en inglés\)](#)
- Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica grave en pacientes adultos [\(versión en inglés\)](#)
- Remdesivir en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 [\(versión en inglés\)](#)
- Burosumab en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X [\(versión en inglés\)](#)
- In vivo** ➤ Voretigén neparovec en el tratamiento de la distrofia retiniana asociada a la mutación *RPE65* bialélica [\(versión en inglés\)](#)
- Atezolizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso en primera línea [\(versión en inglés\)](#)
- Atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irreseccable o metastásico [\(versión en inglés\)](#)
- Vestronidasa alfa en el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo VII (MPSVII) o enfermedad de Sly [\(versión en inglés\)](#)
- Polatuzumab vedotina en combinación con bendamustina y rituximab en pacientes adultos con LBDCG en recaída o refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas [\(versión en inglés\)](#)
- In vivo** ➤ Onasemnogén abeparovec en el tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal en el SNS [\(versión en inglés\)](#)
- Volanesorsén en el tratamiento del Síndrome de Quilomicronemia Familiar en el SNS [\(versión en inglés\)](#)
- Nusinersen y Risdiplam en el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME) en el SNS [\(versión en inglés\)](#)
- Brexucabtagén autoleucel en linfoma de células del manto [\(versión en inglés\)](#)
- Axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de pacientes con linfoma B difuso de células grandes y linfoma B de alto grado (2ª línea) [\(versión en inglés\)](#)
- Axicabtagén ciloleucel en linfoma folicular [\(versión en inglés\)](#)
- Idecabtagén vicleucel en mieloma múltiple [\(versión en inglés\)](#)





TG comercial/ fabricación industrial



**TG de fabricación no industrial /
académica**

**Exenciones hospitalarias*



TG de ensayo clínico



Claúsula de Exención Hospitalaria (EH)

Autorización de uso por la AEMPs

- ✓ *MTAs no comercializados que se preparan ocasionalmente,*
- ✓ *Bajo la responsabilidad exclusiva de un facultativo,*
- ✓ *De acuerdo con las **normas de calidad específicas***
- ✓ *Se utilizan en un Estado Miembro*
- ✓ *En un **hospital concreto***
- ✓ ***Destinados a un único paciente.***

"Ofrecer a los pacientes la posibilidad de beneficiarse de un tratamiento individual, innovador y a medida, en ausencia de alternativas terapéuticas válidas (es decir, cuando exista una clara necesidad médica no cubierta), con la estricta condición de que no se menoscaben las normas comunitarias relacionadas con la calidad y la seguridad".



Real Decreto 477/2014
Reglamento (CE) 1394/2007

Listado de autorización de uso



Procedimiento de solicitud de autorizaciones de uso



Listado de autorizaciones de uso



Exención hospitalaria

Nombre	Títular de la autorización de uso	Fecha autorización de uso	Ficha técnica	Prospecto
NC1 – Suspensión celular en plasma autólogo 100-300×10 ⁶ células, jeringa precargada	Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda	29-01-2019	Ficha técnica	Prospecto
ARI-0001 Dispersion para perfusión que contiene 0,1-1×10 ⁶ células/kg	Hospital Clínic de Barcelona	01-02-2021	Ficha técnica	Prospecto
CEMTRCELL 50.000 células/microlitro – Suspensión para implantación	Clínica Cemtro S.A.	31-10-2023	Ficha técnica	Prospecto
Piel humana obtenida por ingeniería de tejidos 1,0-1,5 x 10 ⁶ / 1,5-3,0 x 10 ⁶ células / lámina apósito impregnado	Hospital Universitario Virgen del Rocío – Sevilla	06-06-2024	Ficha técnica	Prospecto
ARI0002H 13,5-720 X 10 ⁶ Células dispersión para perfusión	Hospital Clínic de Barcelona	08-08-2024	Ficha técnica	Prospecto

ARI-0001 (GTMP)

Linfocitos T transducidos con CAR ANTI-CD19 (A3B1)4- 1BB/CD3ζ
- dispersión para perfusión, que contiene 0,1 - 1 x 10⁶ células/kg

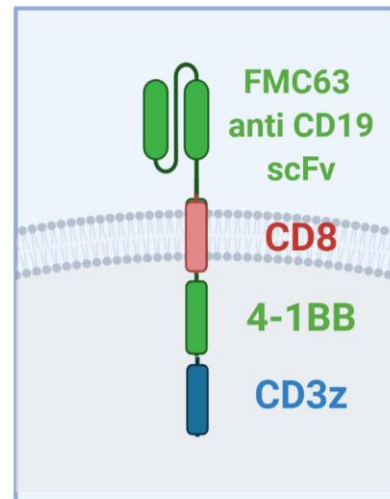
*Indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células B CD19+ en recaída o refractaria tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída postrasplante en pacientes adultos mayores de 25 años.

LLA > 25 años



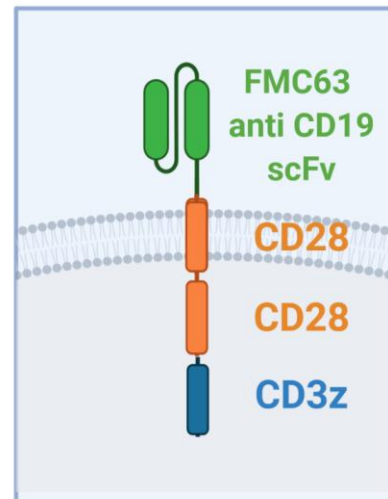
Hospital Clinic, Barcelona

NOVARTIS



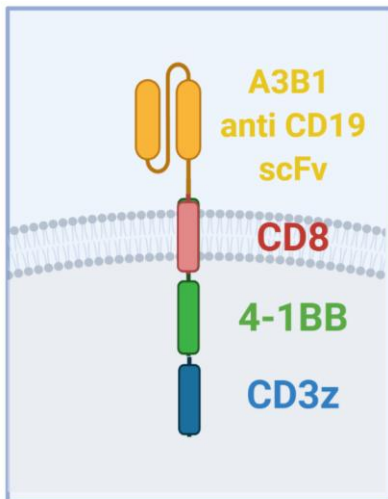
KYMRIAH[®]
(tisagenlecleucel) suspension for IV infusion

Kite
A GILEAD Company



TECARTUS[®]
(brexucabtagene autoleucel)

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari



ARI-0001

Antigen-
recognition
domaine
Hinge +
transmembrane
domains
Signaling
domains

ARI-0002h (GTMP)

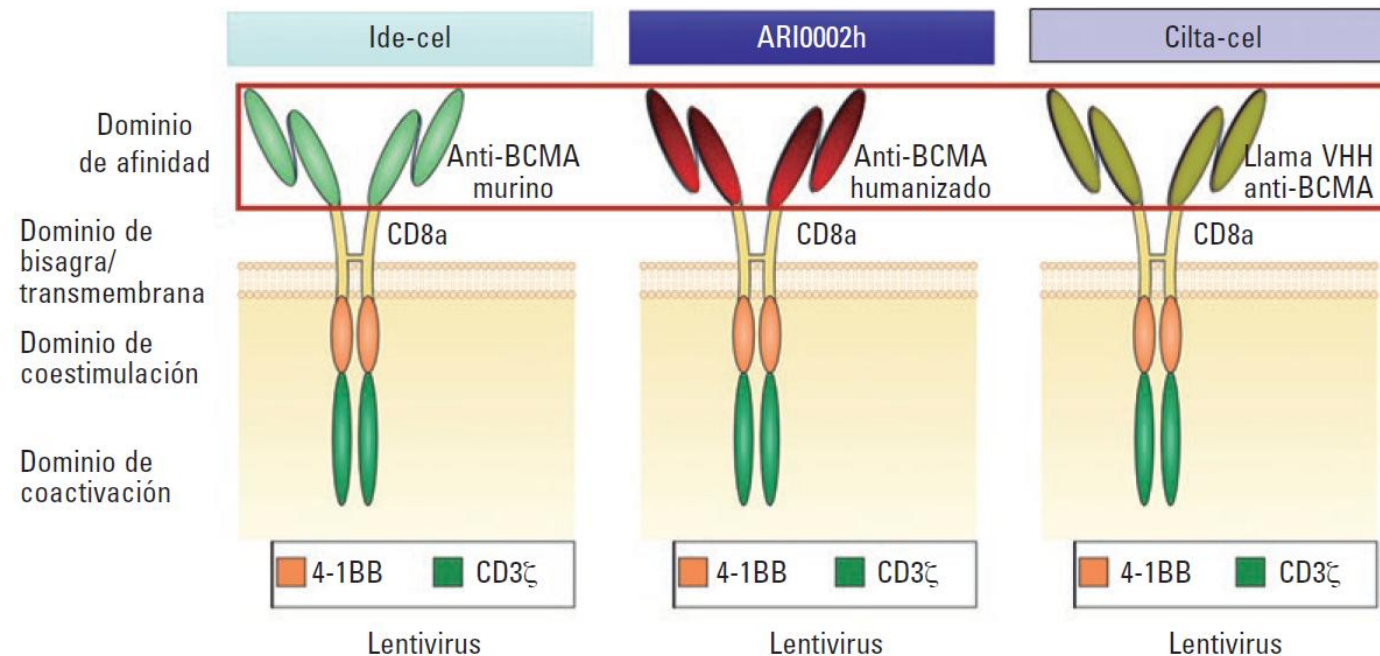
Linfocitos T transducidos con CAR ANTI-BCMA J22.9- h:CD8TM:4-1BB:CD3 ζ - dispersión para perfusión, que contiene 13,5-720 x 10⁶ células

*Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo antiCD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento

MM R/R al menos 2 líneas previas (IMiD, IP, anti-CD38)



Hospital Clinic, Barcelona





TG comercial/ fabricación industrial



**TG de fabricación no industrial /
académica**

**Exenciones hospitalarias*



TG de ensayo clínico

Notes

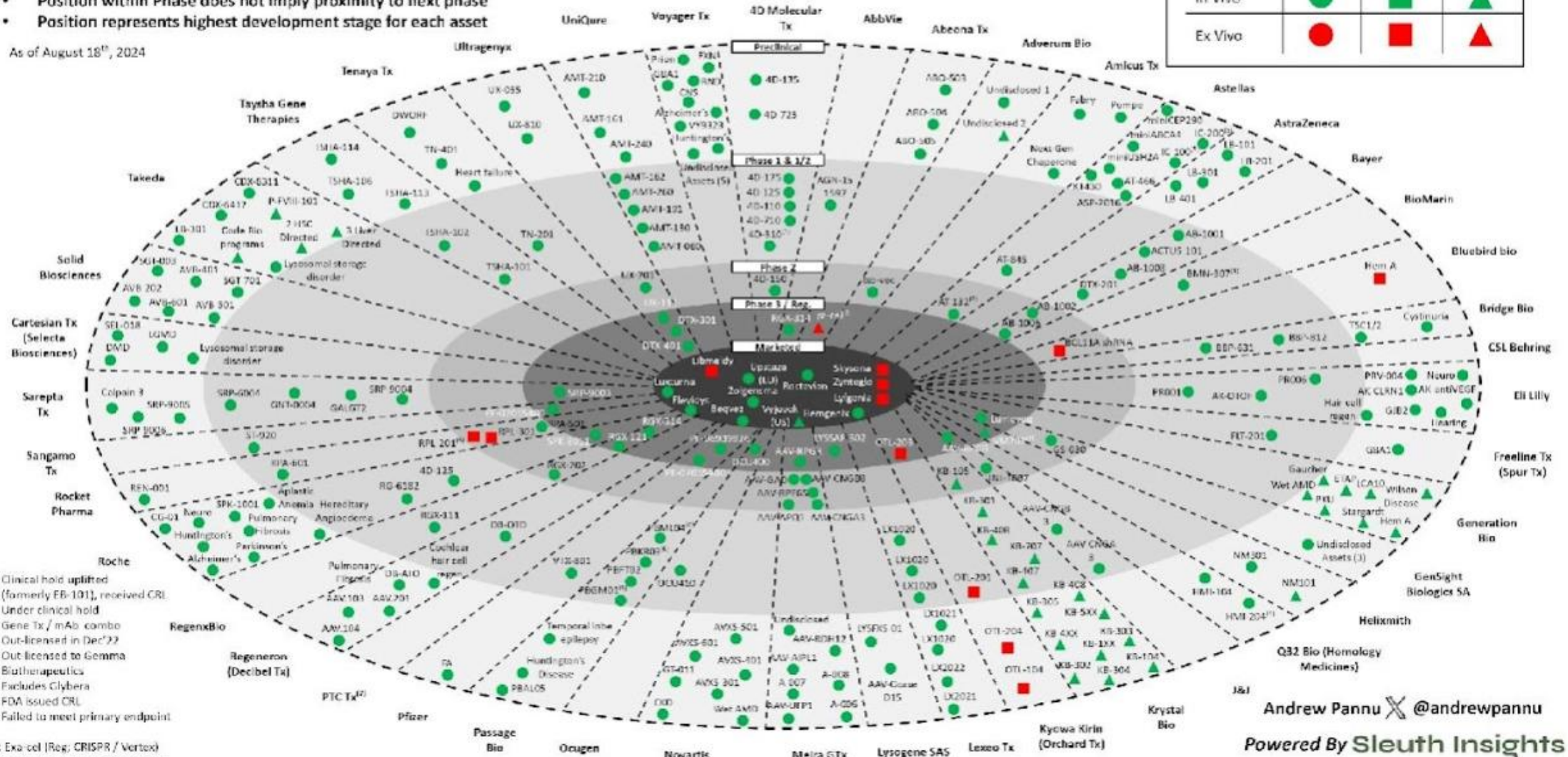
- Not Exhaustive
- Position within Phase does not imply proximity to next phase
- Position represents highest development stage for each asset

As of August 18th, 2024

Gene Therapy Landscape Chart










Legend

Approach	AAV	LV	Other
In Vivo	●	■	▲
Ex Vivo	●	■	▲



- [1] Clinical hold **uplifted**
- [2] (formerly EB-101), received CRL
- [3] Under clinical hold
- [4] Gene Tx / mAb combo
- [5] Out-licensed in Dec'22
- [6] Out-licensed to Gemma
- [7] Biatherapeutics
- [8] Excludes Glybera
- [9] FDA issued CRL
- [9] Failed to meet primary endpoint

Note: Exa-cel (Reg; CRISPR / Vertex) classified as gene editing & excluded

	Adaptive immune cell				Innate immune cell				
	TIL	TCR-T		CAR-T		CAR-NK	CAR-M	CAR- $\gamma\delta$ T	CAR-NKT
ACT									
Effector cell	Mainly Th and CTL	Th	CTL	Th	CTL	NK	M ϕ	$\gamma\delta$ T	NKT
Marker	Mainly CD3 ⁺ CD4 ⁺ and CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD56 ⁺	CD11b ⁺ F4/80 ⁺ CD80 ⁺ /CD86 ⁺	CD3 ⁺ $\gamma\delta$ TCR ⁺	CD3 ⁺ CD56 ⁺
Cell source	Isolated from tumor tissue	PBMC, iPSC		PBMC, iPSC, UCB		PBMC, iPSC, hESC, UCB, BM, cell line (NK92, YT, etc.)	PBMC, iPSC, hESC, UCB, hPSC, BM, cell line (THP-1)	PBMC, iPSC	PBMC, iPSC
Tumor recognition pattern	Natural multi-antigen recognition	Engineered TCR-dependent, low antigen density threshold		CAR-dependent		CAR-dependent and independent	CAR-dependent and independent	CAR-dependent and independent	CAR-dependent and independent
Tumor killing pattern	Perforin/granzyme, cytokine	Perforin/granzyme, cytokine		Perforin/granzyme, cytokine		Perforin/granzyme, cytokine, ADCC, Fas/FasL, TRAIL/TRAILR	Phagocytosis, cytokine, ADCC, antigen presentation, mobilize other immune cells	Perforin/granzyme, cytokine, ADCC, antigen presentation, Fas/FasL, TRAIL/TRAILR	Perforin/granzyme, cytokine, ADCC, Fas/FasL, TRAIL/TRAILR
Safety	High: naturally selected in vivo	High: MHC restriction, may cause GvHD (allogenic T cells) and off-tumor toxicities		Moderate: may cause CRS, ICANS, GvHD (Allogenic T cells), and off-tumor toxicities		High: reduced risk of GvHD, CRS, ICANS. May cause off-tumor toxicities	Moderate: reduced risk of GvHD, CRS, ICANS, and off-tumor toxicities	High: reduced risk of GvHD, CRS, ICANS. May cause off-tumor toxicities	High: reduced risk of GvHD, CRS, ICANS. May cause off-tumor toxicities
Infiltrating ability	High: have mature tumor chemotaxis system	Low		Low		Low	High: MMP secretion to degrade ECM	High	Moderate
In vivo persistence	Low: have been extensively expanded in vitro	Moderate		Moderate		Low: limit lifespan without cytokine support	Low: limited time in circulation	Low	Low
Improve TME	Low	Low		Low		High	High	High	High
Gene transfer	/	Easy (RV, LV, etc.)		Easy (RV, LV, etc.)		Difficult (viral vectors)	Easy (chimeric AdV Ad5F35) Difficult (viral vectors)	Difficult	Moderate
Potential for off-the-shelf products	/	Low		Low		High	High	High	High
Research progress	Phase 3	Phase 2		8 products have been marketed		Phase 2	Phase 1	Phase 1/2	Phase 1
Manufacture cost	High: need large amount of cells	Moderate		Moderate		Moderate: need multiple infusions	Moderate: need multiple infusions	High: limited cell source	High: limited cell source
Manufacture time	Long	Moderate		Moderate		Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Antigen pool	/	Large: all antigens that can be presented by the TCR		Limited: only extracellular antigens		Limited: only extracellular antigens	Limited: only extracellular antigens	Limited: only extracellular antigens	Limited: only extracellular antigens



Ensayos Clínicos con Terapia Génica

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



143


 TERAPIA AVANZADA


Terapia génica


Terapia celular

Ingeniería de tejidos

FILTRO DE RESULTADOS

 ESTADO

 GÉNERO

 FASES

 RANGOS DE EDAD

 GRUPOS

 TERAPIA AVANZADA

Terapia avanzada

218

 RANGOS DE EDAD

126

Intraútero

Recién nacidos prematuros

Recién nacidos (0-27 días)

Lactantes y preescolar (28 días - 23 meses)

Niños (2-11 años)

Adolescentes (12-17 años)

Adultos (18-64 años)

Mayores de 64

 RANGOS DE EDAD

37

Intraútero

Recién nacidos prematuros

Recién nacidos (0-27 días)

Lactantes y preescolar (28 días - 23 meses)

Niños (2-11 años)

Adolescentes (12-17 años)

Adultos (18-64 años)

Mayores de 64

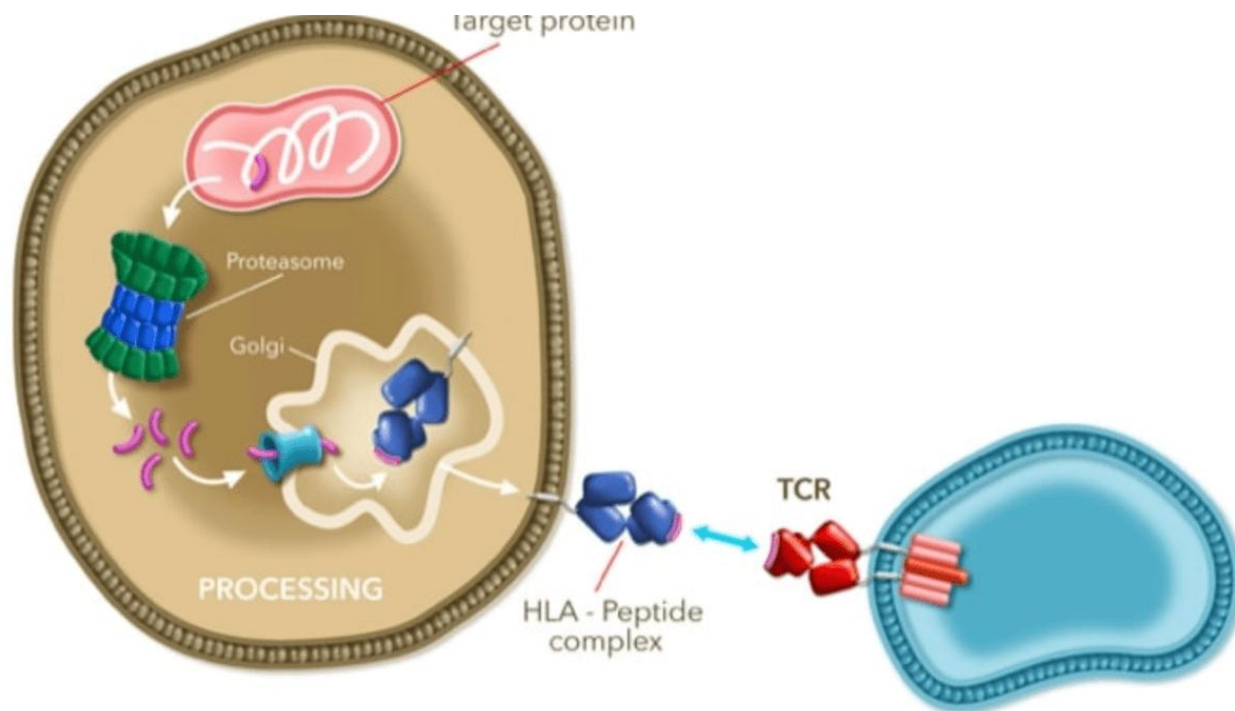


<https://reec.aemps.es/reec/public/list.html>

TCR: receptores de células T

SPEARHEAD-1: afamitresgene autoleucel

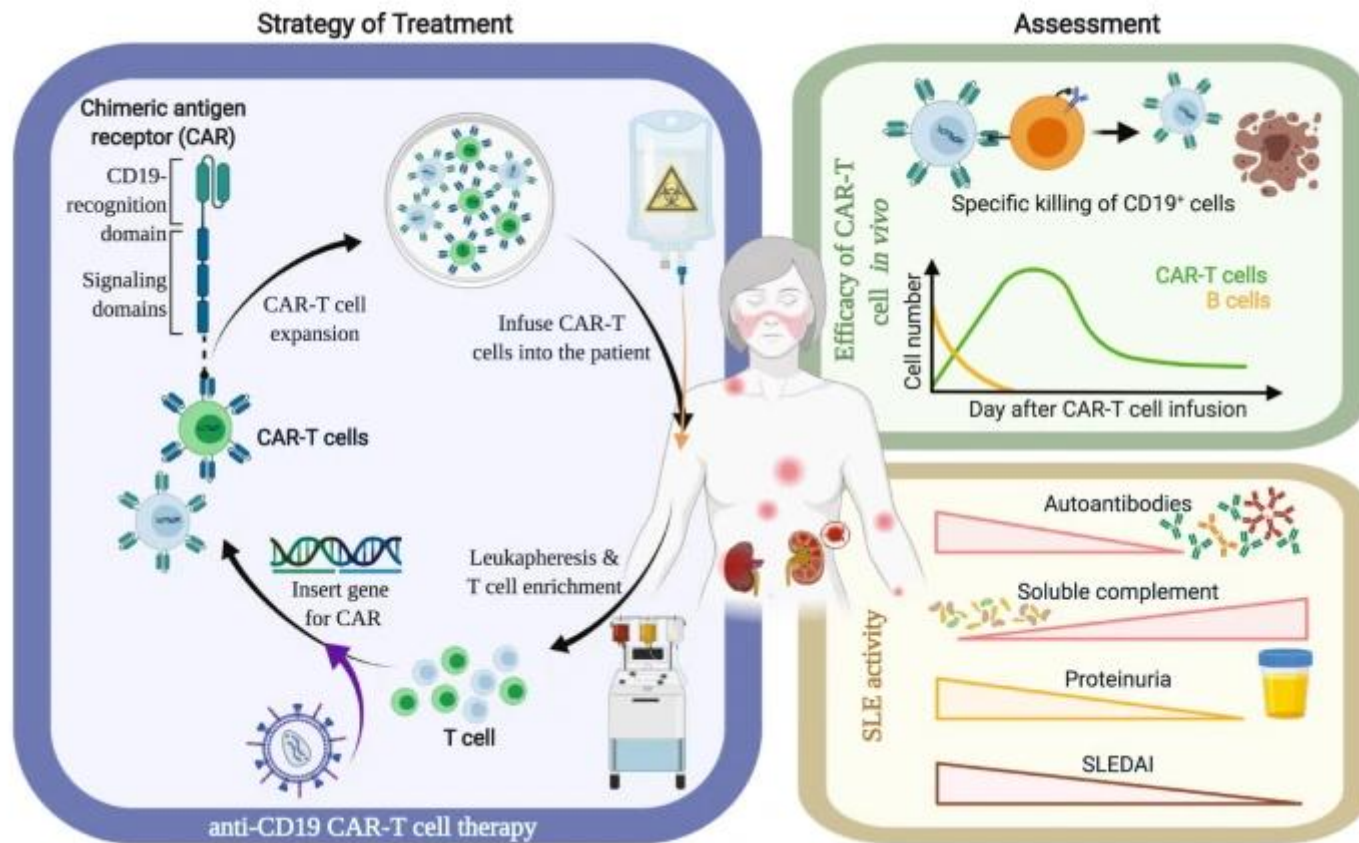
Ensayo abierto fase 2 diseñado para evaluar eficacia, seguridad y tolerabilidad de **ADP-A2M4** en pacientes con **sarcoma sinovial avanzado/metastásico** o **liposarcoma mixoide de células redondas**, que son **HLA-A*02** o aquellos tumores que expresan la proteína **MAGE-A4**.



Aug 6, 2024, 11:47

FDA Grants Accelerated Approval to Afamitresgene Autoleucel (TECELRA) for Treating Advanced Synovial Sarcoma

CAR-T para Lupus Eritematoso Sistémico



Un paciente de Vall d'Hebron, el primero en iniciar el tratamiento en el marco de un estudio pionero en el uso de la terapia CAR-T para el Lupus

Es el primer ensayo clínico que se realiza para demostrar la eficacia y seguridad del tratamiento en personas con Lupus después de que el año pasado se reportara desde Alemania el caso de cinco pacientes refractarios que habían alcanzando la remisión clínica de la enfermedad



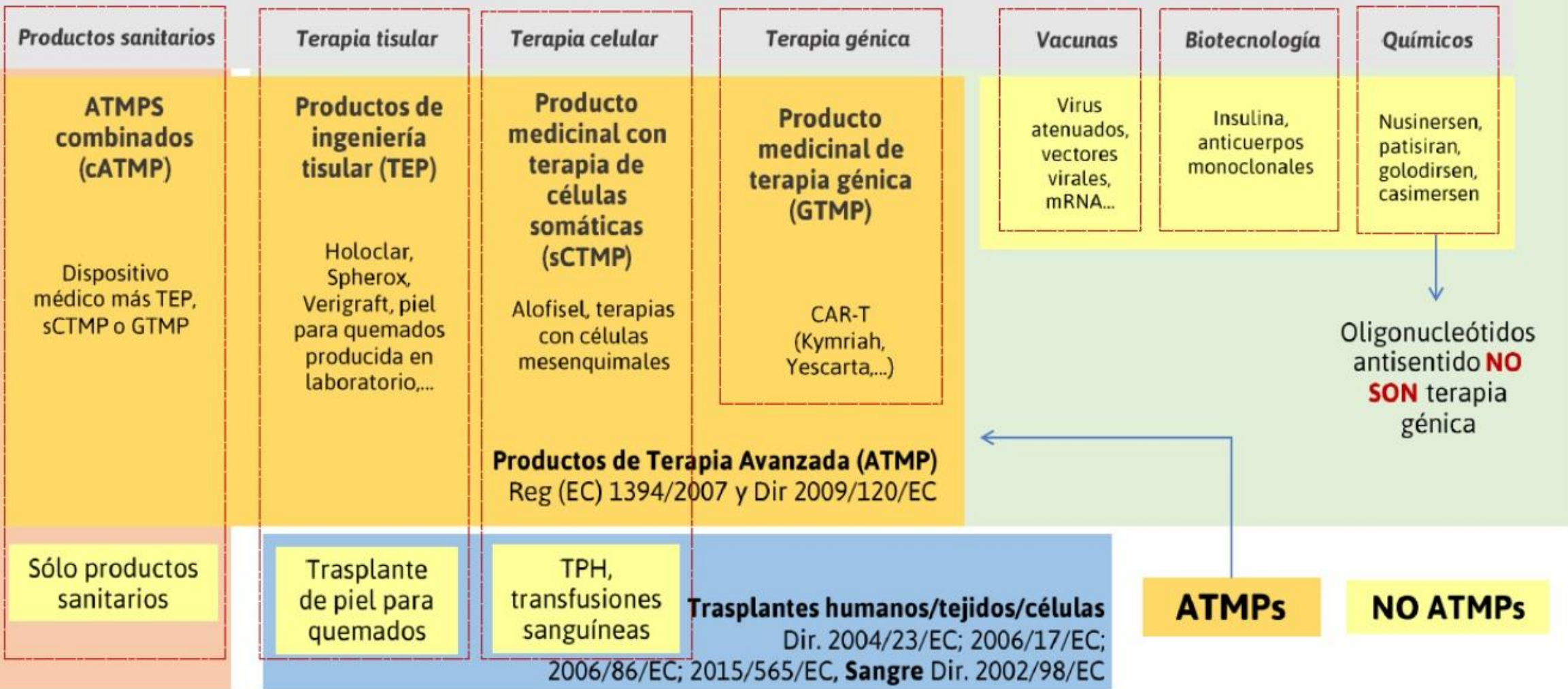
Productos sanitarios

Reg EU 2017/45
Dir 93/42/EEC
Dir 90/385/EEC

Medicamentos de Uso Humano
Reg (EC) 726/2004 y Dir 2001/83/EC

Fármacos biológicos

Tipo de tratamiento







A CORUÑA
17-19 OCT 24

Gracias por su atención

carla.alonso.vhebron@gmail.com



Carla Alonso Martínez



[@CarlaAlonso47](#)



69

**CONGRESO
NACIONAL**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA



**terapias
avanzadas**

Grupo de Trabajo Medicamentos de
Terapia Avanzada de la sefh



sefh

Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria