

# Terapias Avanzadas: investigación en Euskadi

Ander Izeta

IIS Biogipuzkoa

Hospital Universitario Donostia

Jornada "Investigación Vasca en Salud"

Palacio de Congresos Europa, Vitoria-Gasteiz, 20 sep 2023





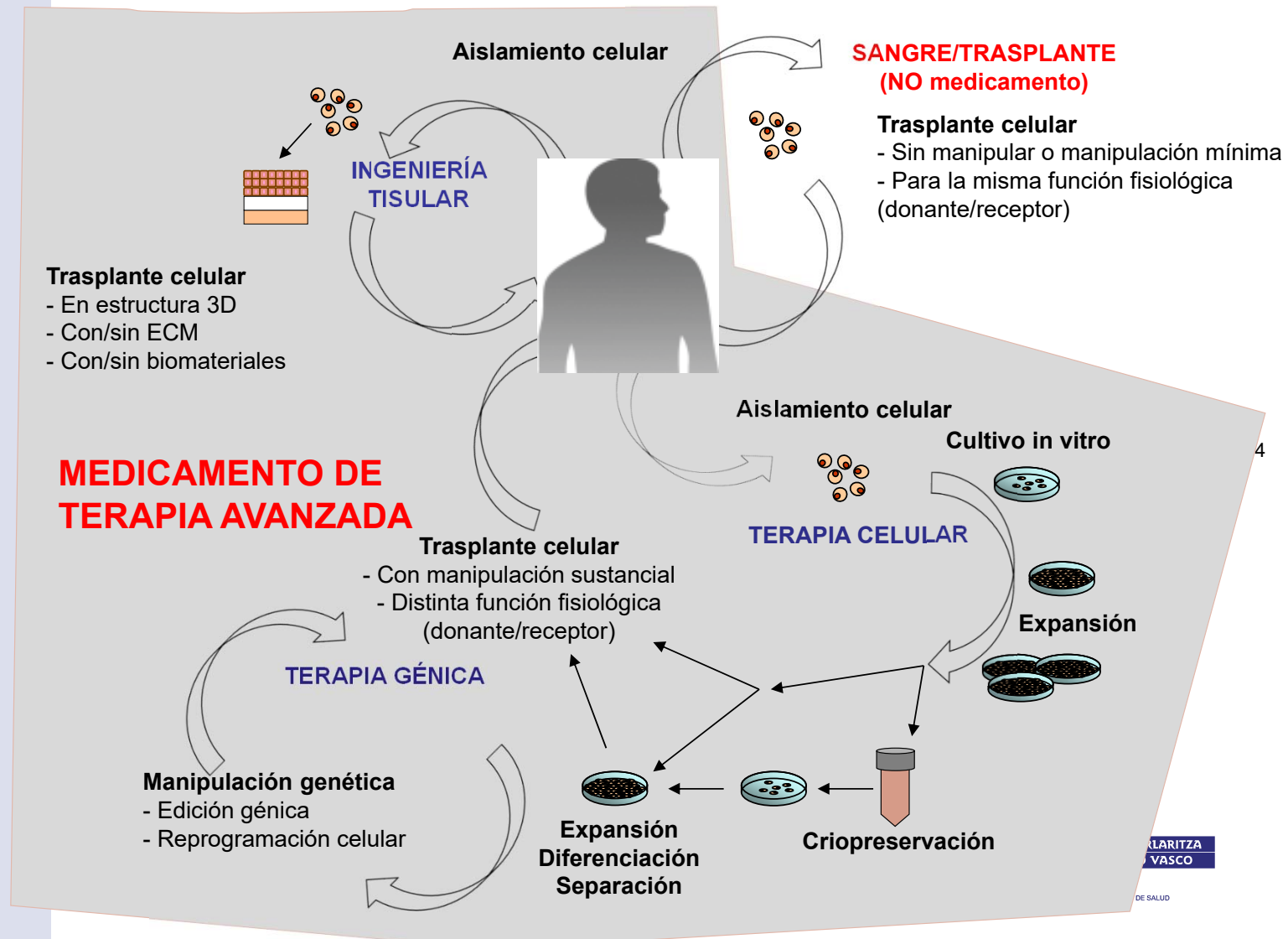
# **Terapias avanzadas: introducción**

## Medicamentos de terapia avanzada

- Medicamentos de uso humano:
  - un medicamento de **terapia celular** somática, tal como se define en el anexo I, parte IV, de la Directiva 2001/83/CE,
  - un medicamento de **terapia génica**, tal como se define en el anexo I, parte IV, de la Directiva 2001/83/CE,
  - un producto de **ingeniería tisular**, definido así:
    - que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y
    - del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.
- Un producto de ingeniería tisular:
  - podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos.
  - Las células o tejidos podrán ser viables o no.
  - Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

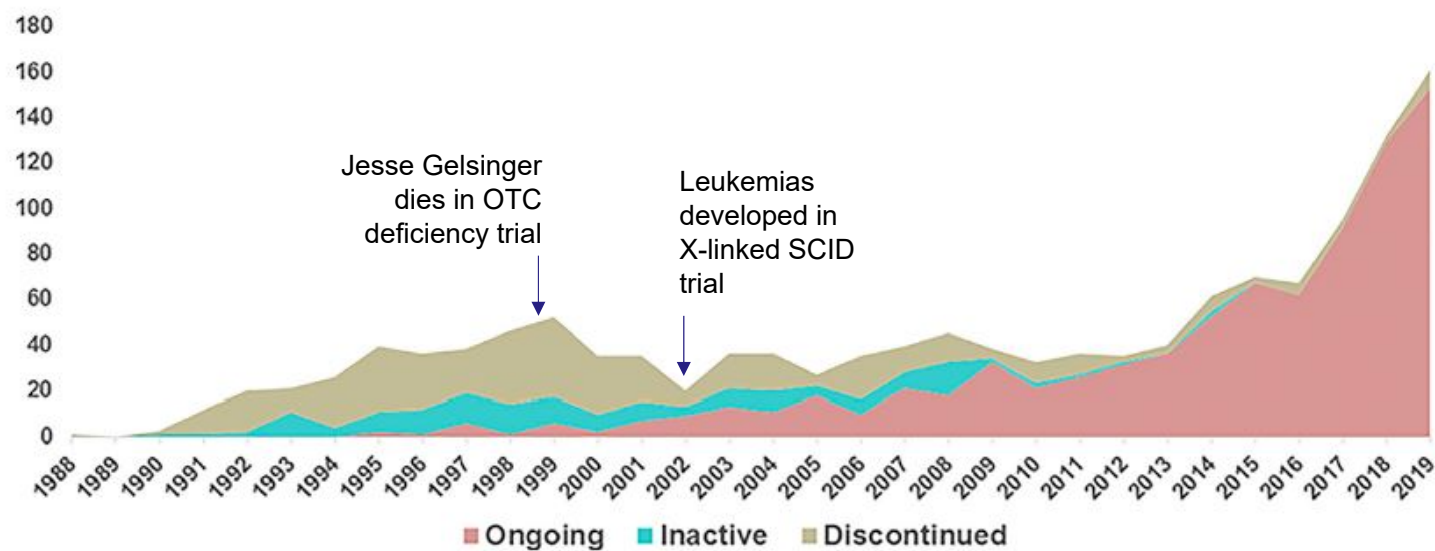
# 1

## Terapias avanzadas: ¿trasplante o medicamento?



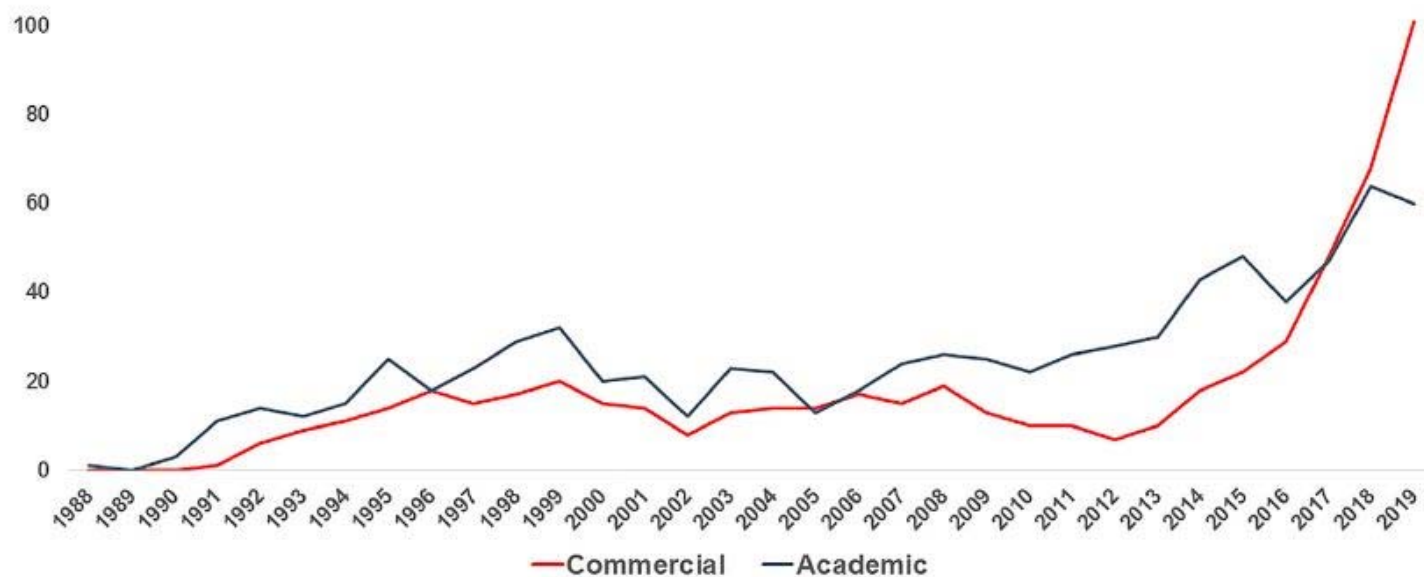
# 1

## Aplicaciones a la FDA – productos de terapia génica (1988–2019)



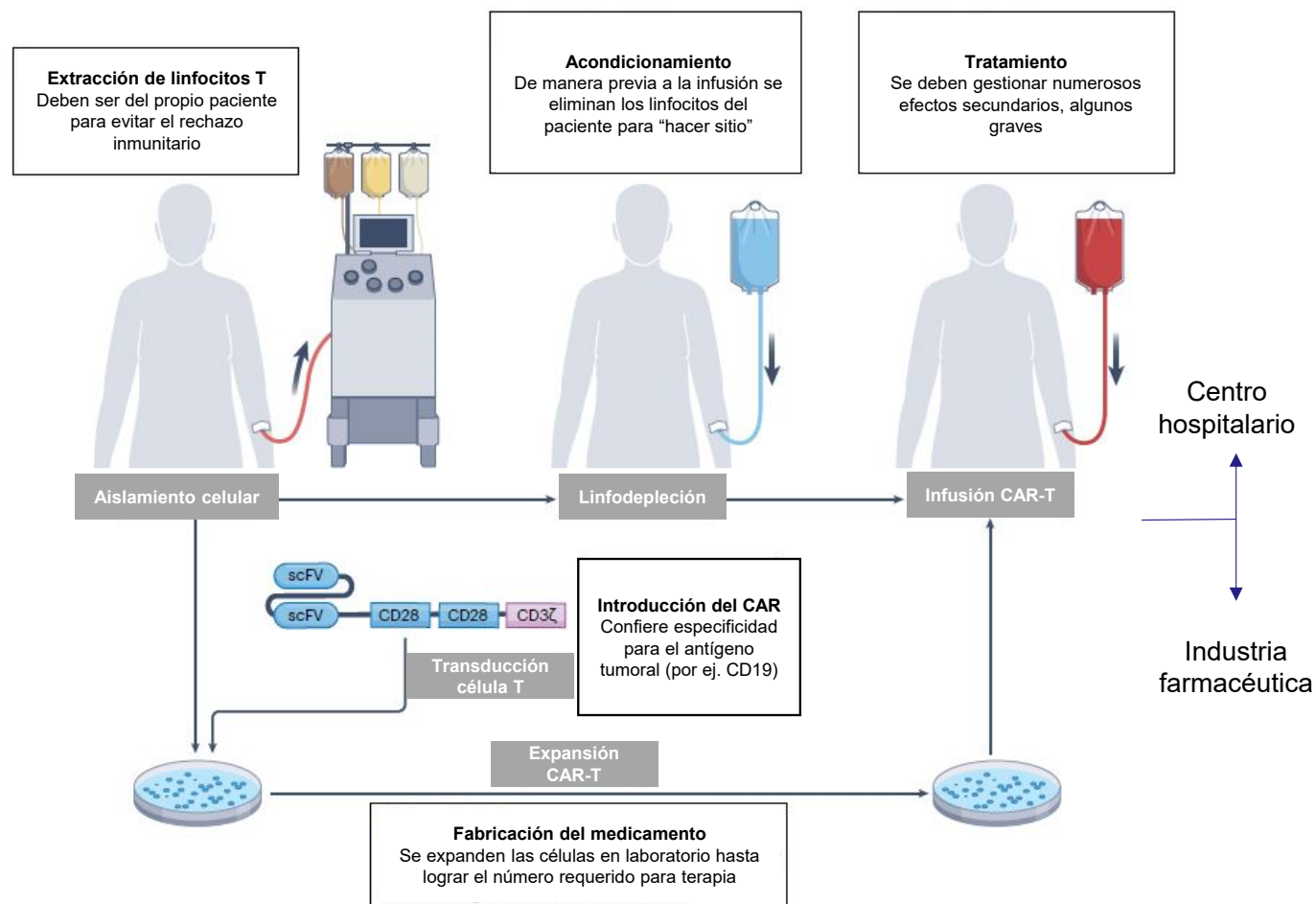
# 1

## Aplicaciones FDA: academia vs industria



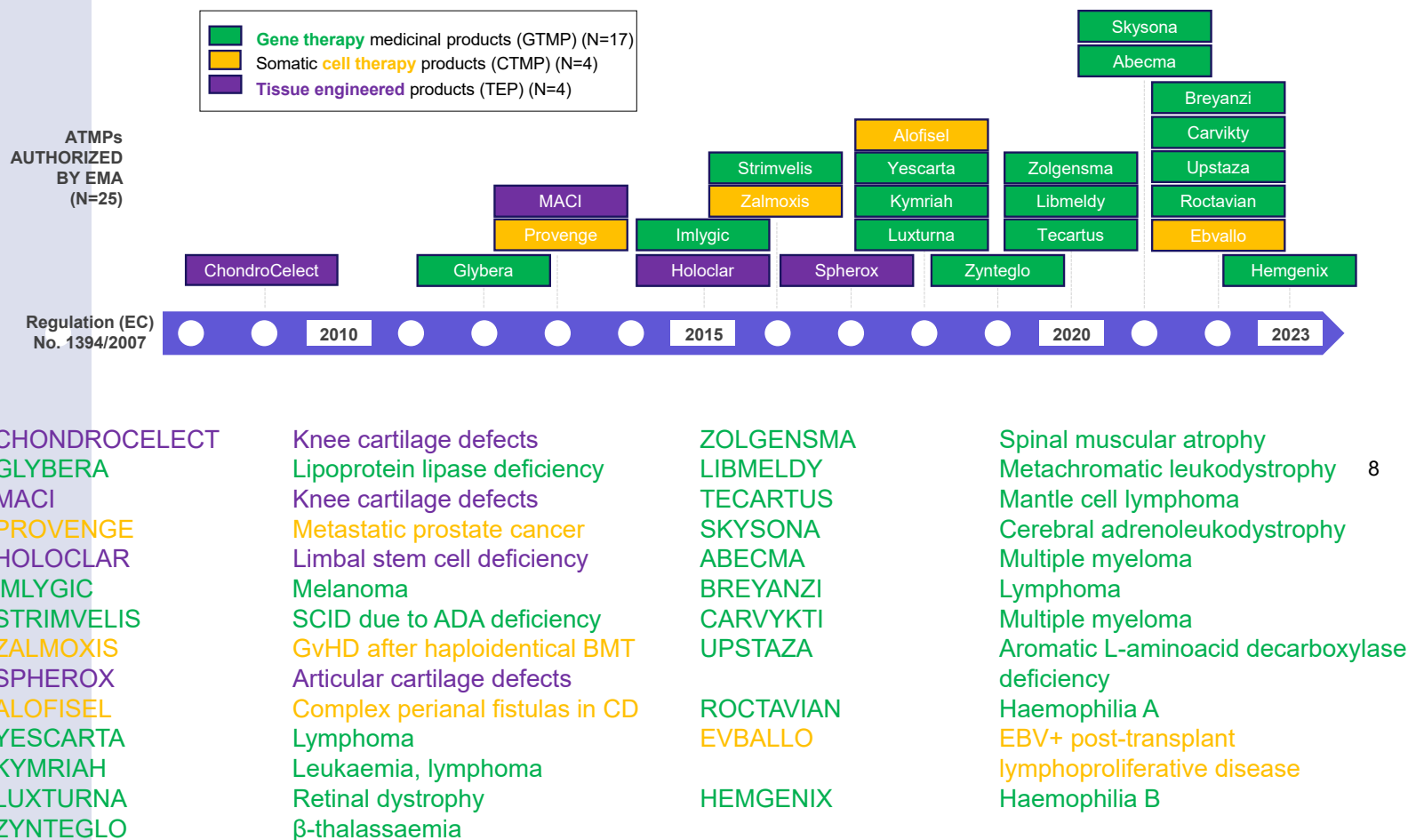
# 1

## Proceso de generación de una célula CAR-T



# 1

## Approved ATMPs in Europe: product types & indications



Izeta & Cuende, 2023. *Cell Stem Cell*



Osakidetza



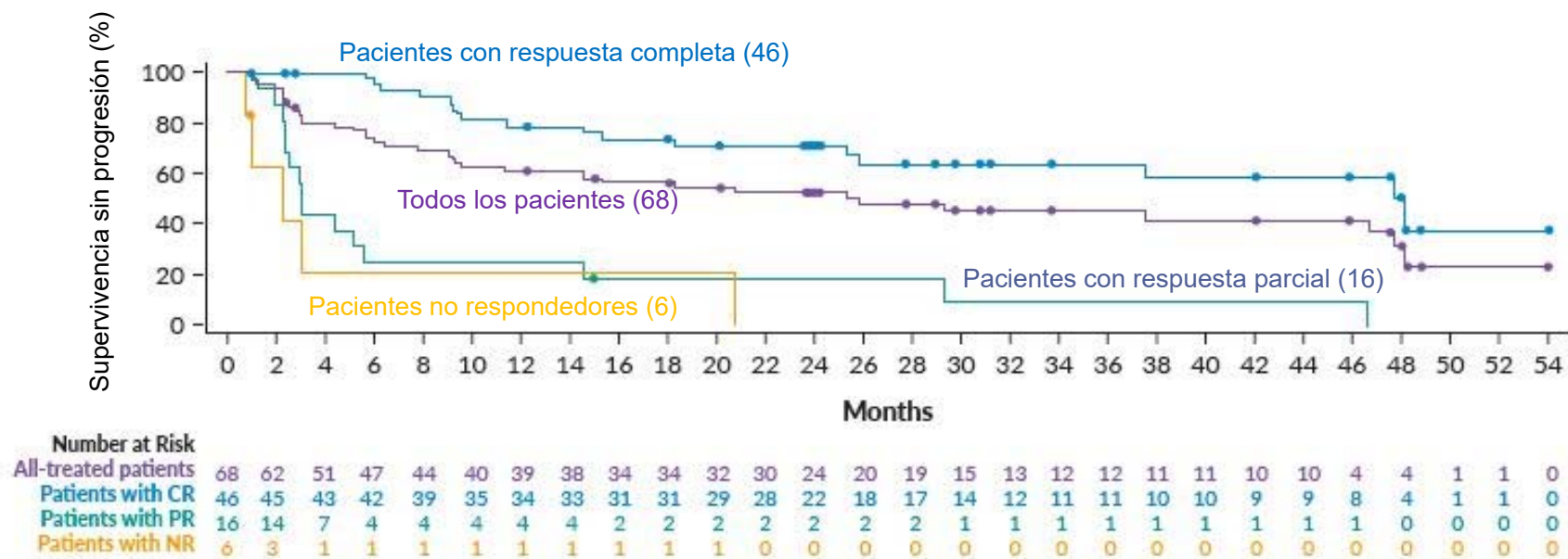
OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD



A large, white, stylized number '2' is centered in the background of the slide. It has a thick, rounded top and a solid rectangular base.

# **Terapias avanzadas: resultados en salud**

## Supervivencia post-tratamiento CAR-T a los 54 meses



# 2

## Supervivencia post-tratamiento con CAR-T: paciente 1



Emily Whitehead




# 2

## Health benefits (incremental QALYs) of recent FDA-approved drugs

- All US-approved drugs (2011-2021) (n=483); of which 21 are C&GT
- With available cost-effective analyses (n=252); of which 7 are C&GT

**Table 1.** Average health benefits (incremental QALYs) by FDA therapeutic area, and cell and gene therapy status.

FDA Therapy Area	Total Treatments	CEA Studies Found (n)	Average QALYs	
<b>Cell and Gene Therapy Status</b>				
Cellular/Gene Therapy	21	7	4.13	
Non-Cellular/Gene Therapy	462	245	0.96	

CEA indicates cost-effectiveness analysis; FDA, Food and Drug Administration; QALY, quality-adjusted life-year.

# 2

## Incremental QALYs of recent FDA-approved drugs

**Table 2.** Top 20 FDA-approved treatments within the past decade (2011-2021).

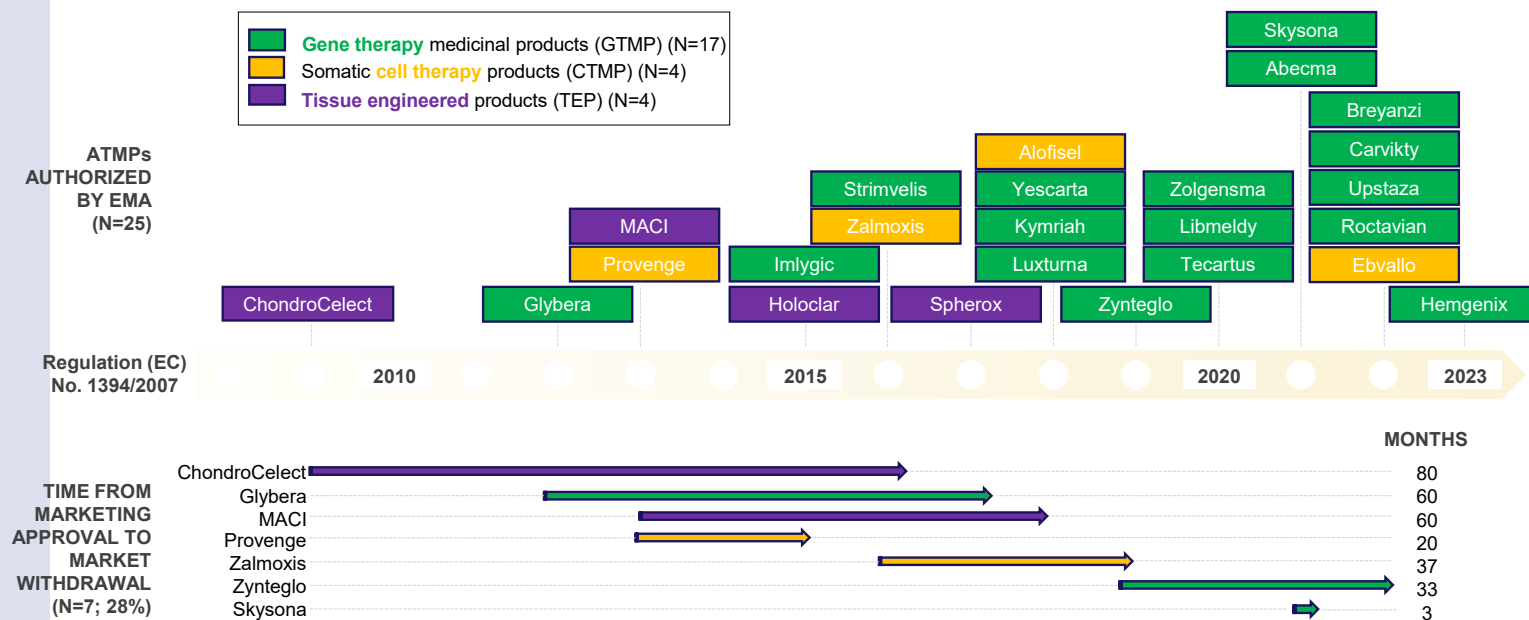
Rank	Treatment	Therapeutic Area	Drug Classification	Incremental QALY gain	
1	Asfotase alfa	Endocrinology/Metabolism/Bone	Other	14.13	
2	Eteplirsen	Neurology	RNA	12.42	
3	Pembrolizumab	Oncology	Immuno-oncology	11.97	
4	Cerliponase Alfa	Neurology	Other	10.19	
5	Voretigene neparvovec-rzyl	Ophthalmology	Cell and Gene Therapy	9.40	Luxturna
6	Tisagenlecleucel	Oncology	Cell and Gene Therapy	7.18	Kymriah
7	Ivacaftor	Pulmonary	Other	6.80	
8	Nusinersen	Neurology	RNA	6.70	
9	Axicabtagene ciloleucel	Oncology	Cell and Gene Therapy	6.54	Yescarta
10	Olaparib	Oncology	Other	6.02	
11	Burosumab-Twza	Hematology/Coagulation	Other	5.78	
12	Reslizumab	Pulmonary	Other	5.17	
13	Ponatinib	Oncology	Other	4.01	
14	Patisiran	Endocrinology/Metabolism/Bone	RNA	3.76	
15	Cemiplimab-Rwlc	Oncology	Immuno-oncology	3.74	
16	Brexucabtagene autoleucel	Oncology	Cell and Gene Therapy	3.74	Tecartus
17	Acalabrutinib	Oncology	Other	3.44	
18	Pertuzumab	Oncology	Other	3.30	
18	Deutetrabenazine	Dermatology	Other	3.30	
20	Rucaparib	Oncology	Other	3.25	

QALY indicates quality-adjusted life-year; RNA, ribonucleic acid.



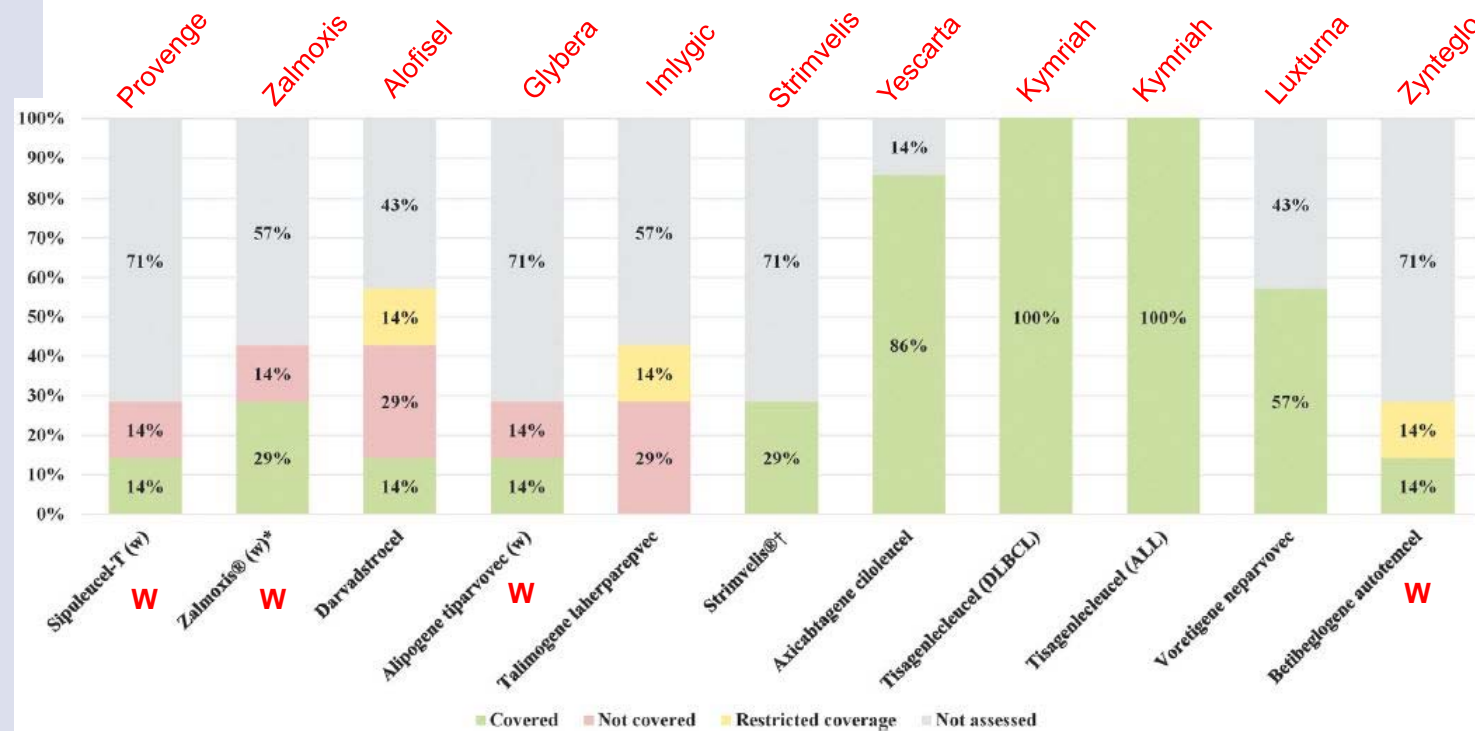
# **Acceso a los medicamentos de terapia avanzada**

## Timeline of ATMP approval and withdrawal in Europe



## Coverage restrictions in the EU5 and Canada

- 17 US commercial payer medical policies
- HTA reports from EU5 (France, Germany, Spain, Italy, UK) & Canada

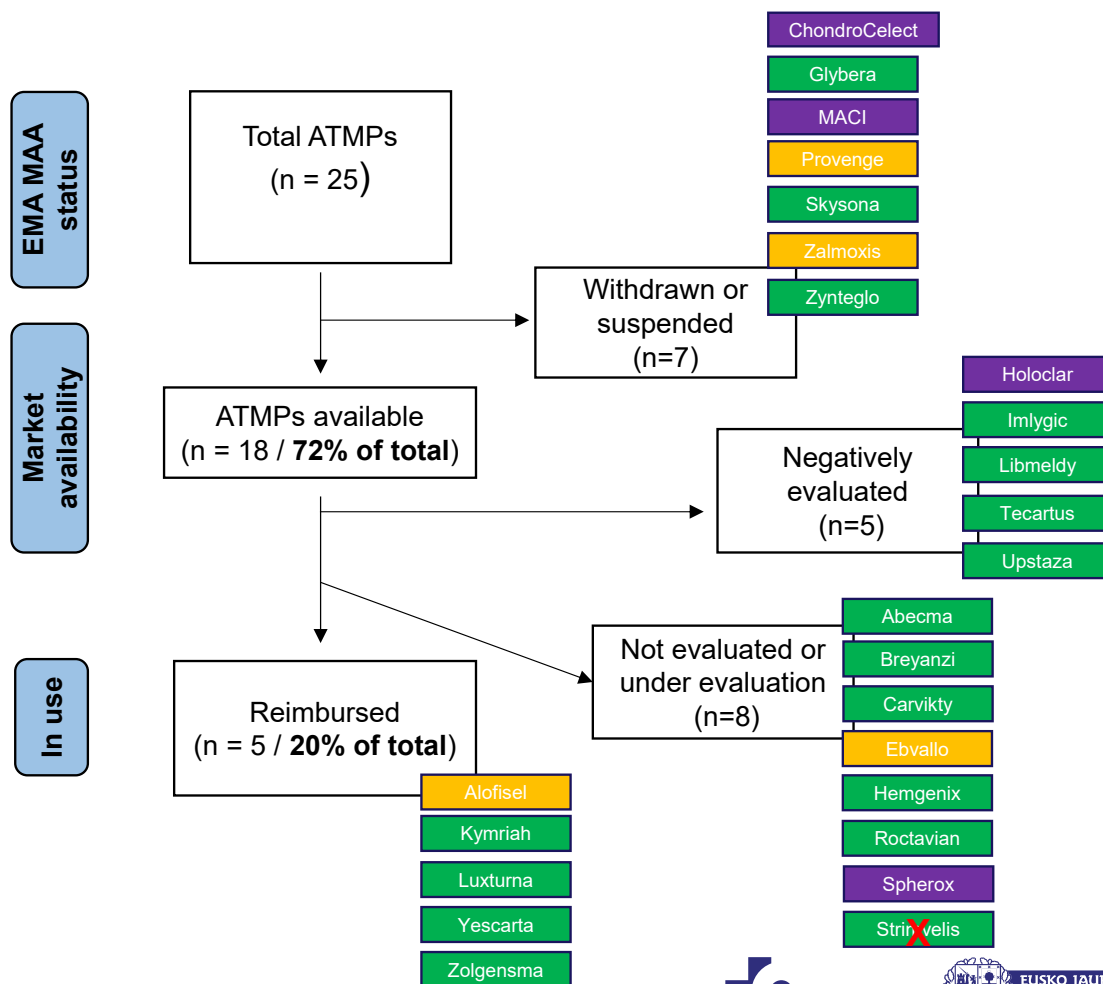


Tunis et al., 2021. *Health Policy*



3

## ATMP reimbursement by the National Health Service in Spain



17



Izeta & Cuende, 2023. *Cell Stem Cell*



OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

# 3

## Aplicación de las terapias avanzadas en Euskadi

### Hematooncología

Yescarta

HUD. Junio 2022: centro designado CAR-T, Ministerio de Sanidad  
Cualificación: Kite-Gilead, Novartis

Kymriah

Antes de la cualificación se derivaron 46 pacientes desde la CAV a centros CAR-T

Desde junio 22: 14 pacientes valorados, 9 aferizados, 7 infundidos (primera infusión: 2022).

### Oftalmología

Luxturna

HUD. CSUR distrofias retina. Julio 2021: centro designado para el uso de Luxturna, Ministerio de Sanidad  
Cualificación: Novartis

Desde la acreditación: 4 pacientes tratados, 8 tratamientos en total (uno por cada ojo)  
(primera infusión: 2021).

18

### Digestivo

Alofisel

HUD: Cualificación: Takeda  
6 pacientes tratados (primera infusión: 2020).

### Enfermedades Neurodegenerativas

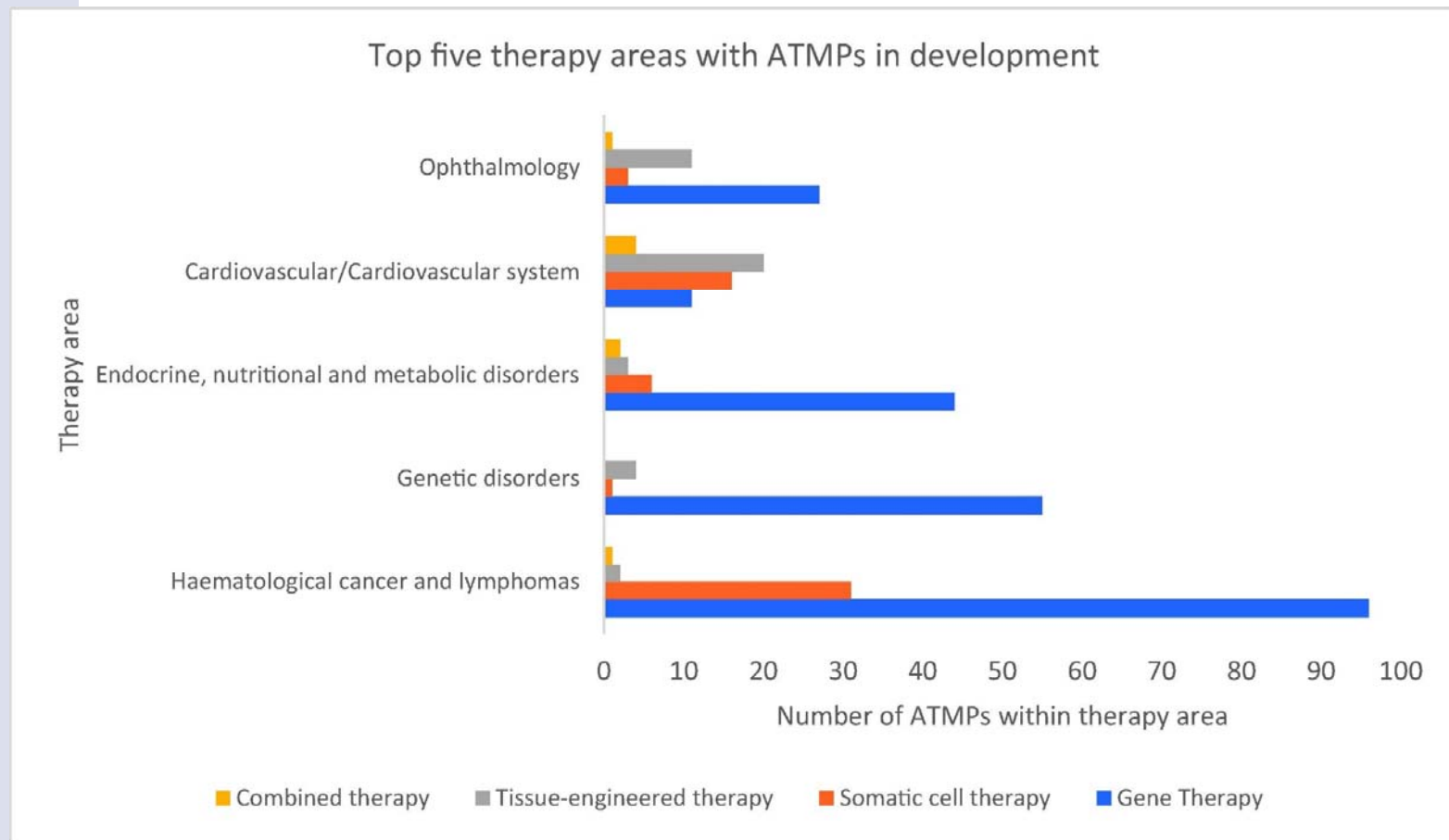
Zolgensma

HUC: Cualificación: Novartis  
2 pacientes tratados (primera infusión: marzo 2022).

# **4**

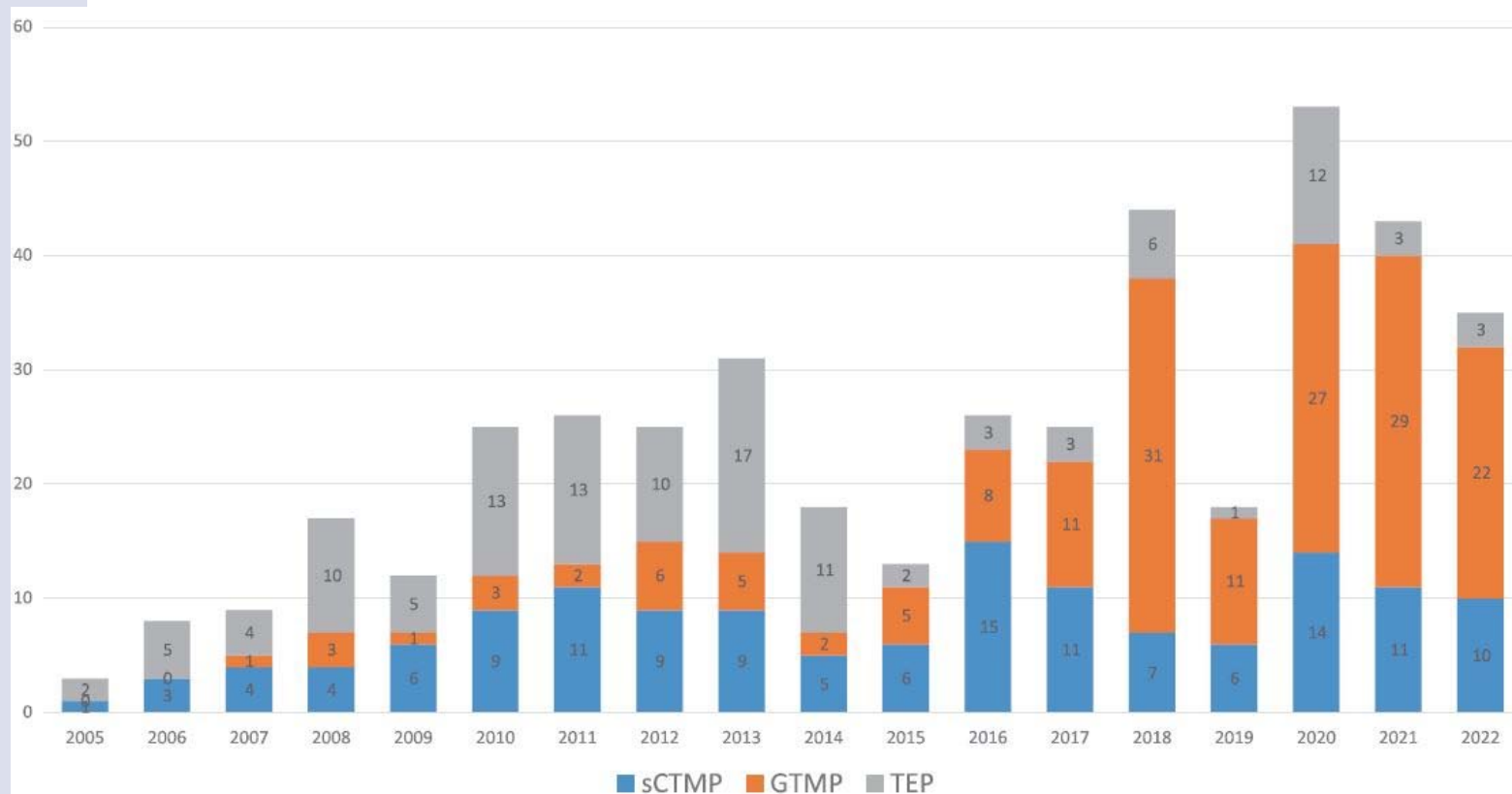
## **Investigación en terapias avanzadas**

## Top therapy areas for ATMPs currently in clinical trials (global)



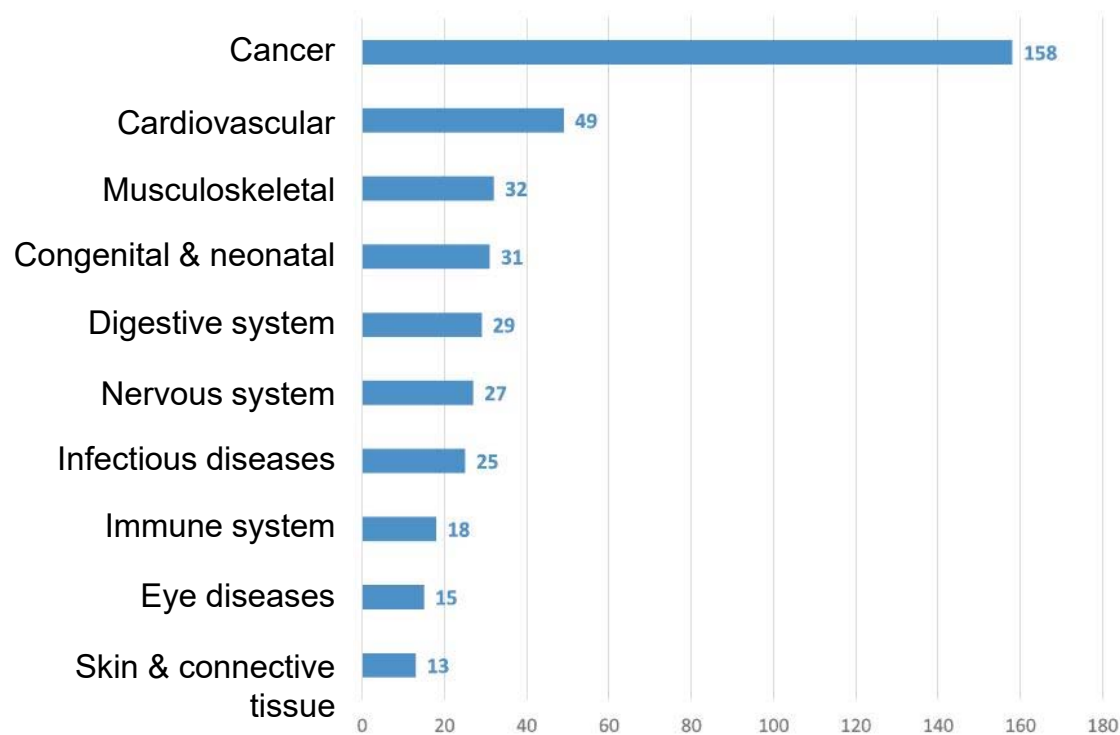
# 4

## Authorized clinical trials in Spain per ATMP type (2004-2022)



# 4

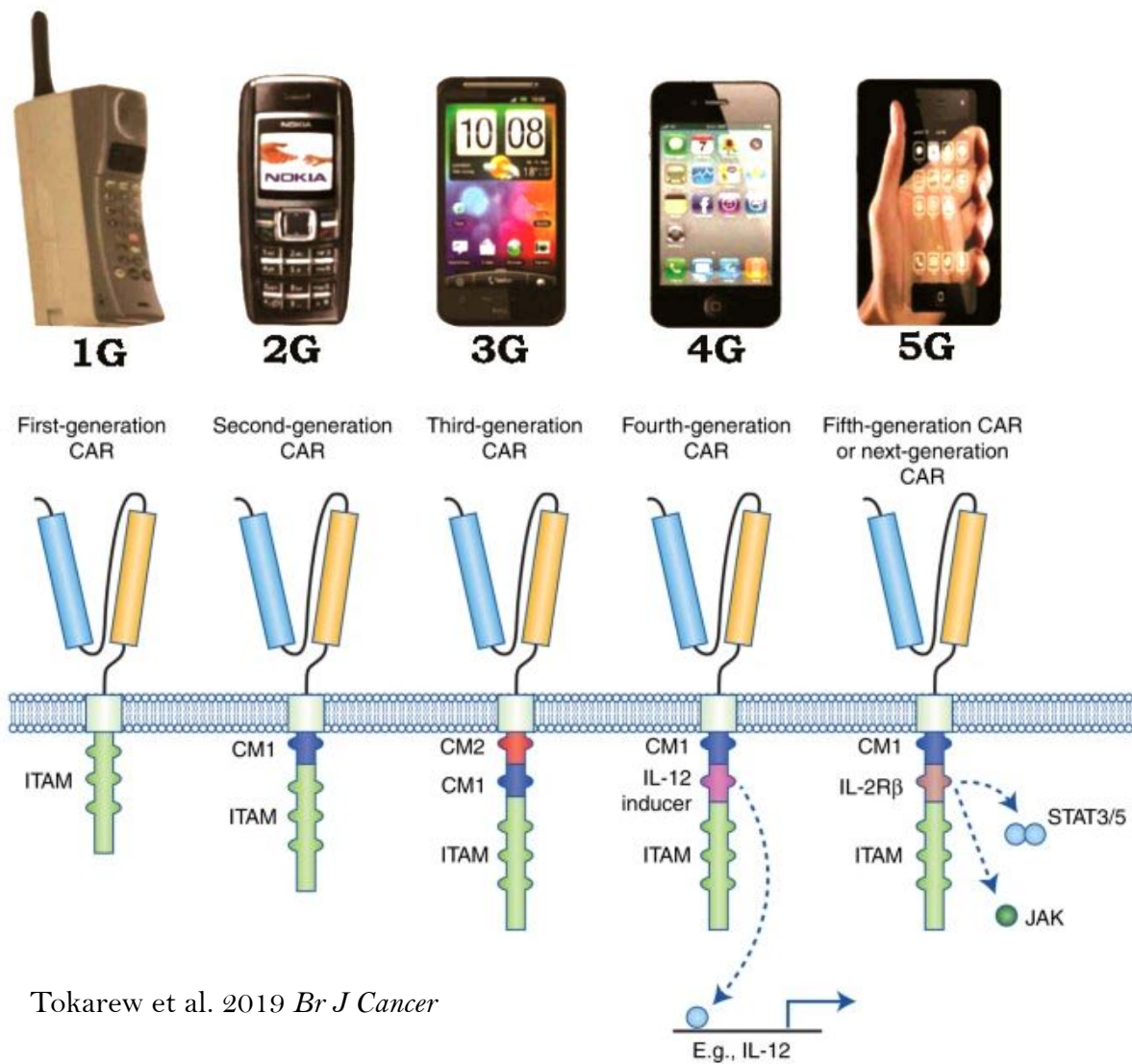
## Top 10 therapy areas for ATMPs in clinical trials in Spain (2004-2022)



22

# 4

## Mejora continua de la tecnología CAR



Tokarew et al. 2019 *Br J Cancer*

# 4

## El caso de Alyssa

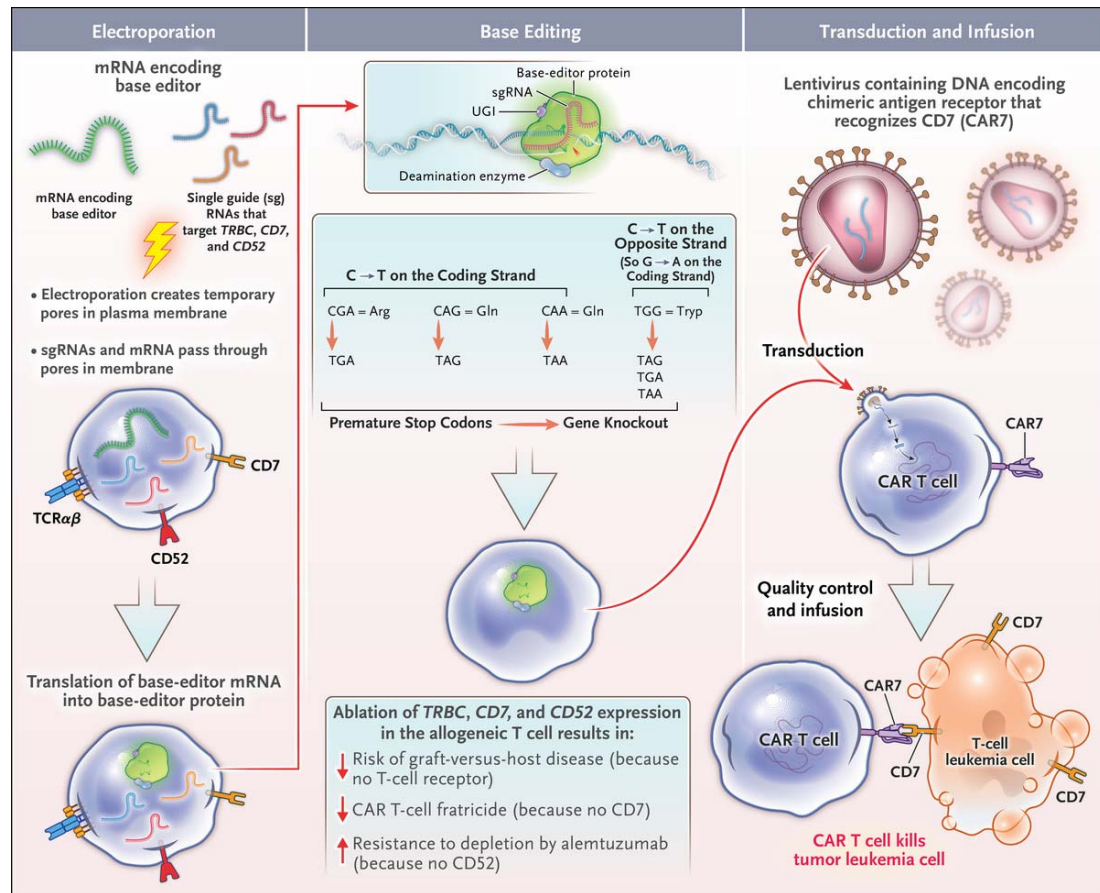


Diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda (T-ALL) No responde al tratamiento



# 4

## Base-Editing Donor T Cells to Target T-Cell Leukemia



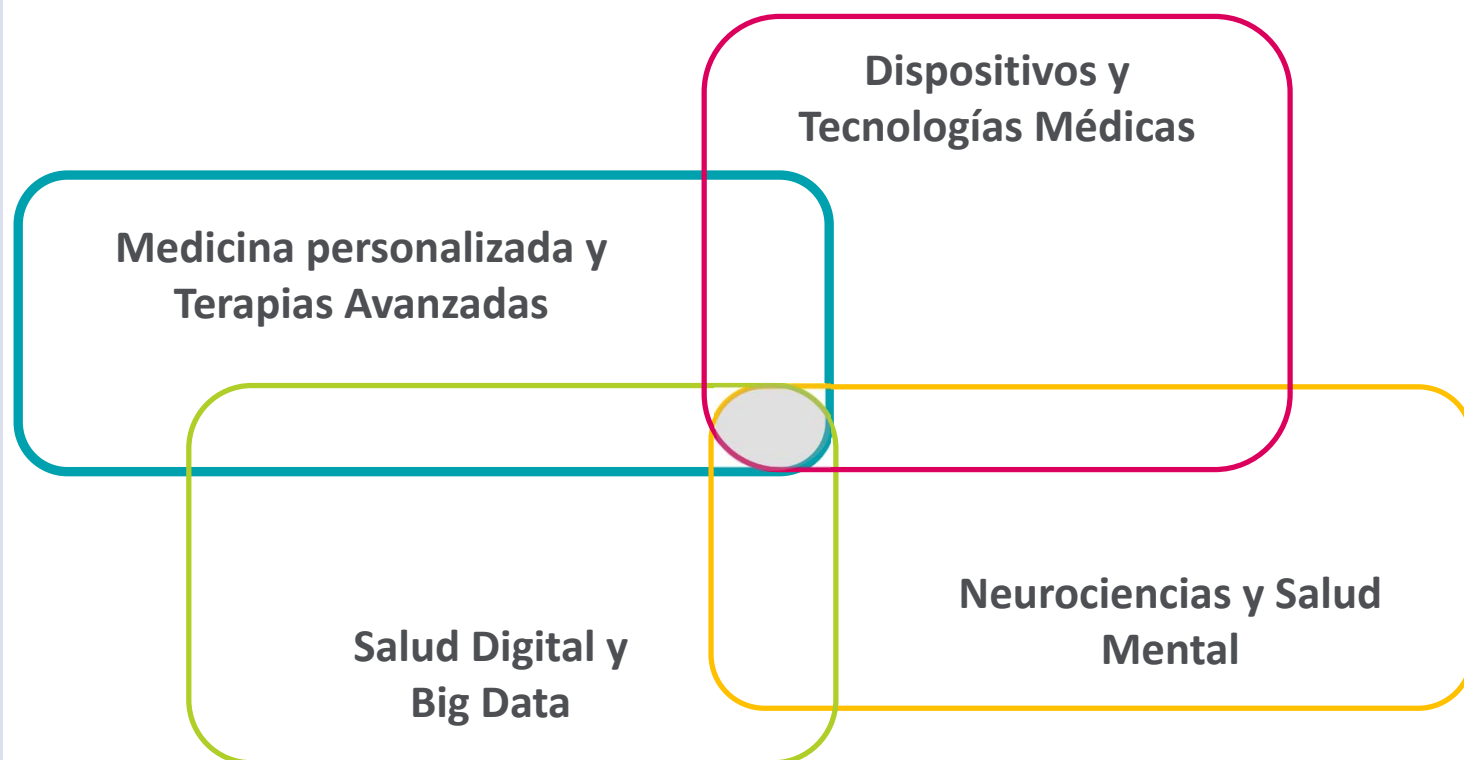
25

R Chiesa et al. N Engl J Med 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2300709



# **Investigación vasca en terapias avanzadas**




## Área priorizada en RIS3 Euskadi - Salud Personalizada y en PCTI 2030



## Proyectos de investigación clínica activos en Euskadi

Área	Investigadores	Ensayo	Promotor
Oftalmología	 Cristina Irigoyen	Terapia génica en <b>degeneración macular</b> relacionada con la edad (AMD)	Janssen-Cilag
Enfermedades neurodegenerativas	 Fermín Moreno	Terapia génica en <b>Demencia Frontotemporal</b>	Prevail Therapeutics (Eli Lilly)
	 Itxaso Martí	Terapia génica en <b>paraplejía espástica 50 - SPG50</b>	Fundación Columbus 28
Hematooncología	 Carlos Panizo	CAR-T alogénico anti-CD19 para <b>linfomas/leucemias B</b>	Allogene Therapeutics
		CAR-T alogénico anti-CD20 para <b>linfomas/leucemias B</b>	Adicet Bio

## Proyectos de investigación clínica activos en Euskadi (II)

Área	Investigadores	Ensayo
Oftalmología	 Jaime Echevarría	Terapia con células troncales mesenquimales en <b>conjuntivitis cicatriciales</b> .
Trastornos congénitos del metabolismo	 Javier de las Heras	Terapia Génica mediada por AAV- fenilalanina-hidroxilasa en <b>fenilcetonuria</b>
		Terapia Génica mediada por AAV8- OTC en deficiencia de <b>ornitina-transcarbamilasa</b>
	 Leticia Ceberio	Terapia con MIRNA 3705 en <b>acidemia metilmalónica</b>
Medicina perinatal	 María J. Martínez	Terapia con SH-RNA en <b>Leucodistrofia metacromática infantil tardía</b>
Enfermedades neurodegenerativas	 Juan C. Gomez	Terapia con ASO anti HTT en <b>Enfermedad de Huntington</b>
		Terapia con ASO antiLRRK2 en <b>Enfermedad de Parkinson</b>
Hematología	 Juan J. Mateos	Células NK o Linfocitos T de memoria como terapia adoptiva en <b>pneumonia y/o Linfopenia por Coronavirus</b>

## Proyectos de investigación traslacional activos en Euskadi

Área	Investigadores	Proyecto
Hematooncología	   Carla Solé   Charles Lawrie   Damien Dupin	<b>nanoCART</b> Sistema de nanopartículas, basadas en lipopolíplejos, para la entrega del transposón SB que permita la generación de células CD19-CAR-T para el tratamiento del <b>linfoma de Burkitt</b>
Oncología	   Asís Palazón   María M. Caffarel   Amaia Cipitria	<b>Zelula Biopharma</b> Terapia CAR-T dirigida al microambiente tumoral (Siglec-15), para el tratamiento del <b>Cáncer de Mama Triple Negativo</b> y el <b>osteosarcoma</b>
ORL	   Carlos Chiesa Estomba   Ander Izeta   Ainhoa Irastorza   Koro de la Caba   Pedro Guerrero	<b>TMS</b> Terapia de ingeniería tisular dirigida a <b>perforaciones crónicas de la membrana timpánica</b> .

## Proyectos de investigación traslacional activos en Euskadi (II)

Área	Investigadores	Proyecto
Hematooncología	 Cristina Eguizabal	<b>CAR NK</b> Generación de células CD19-CAR-NK para el tratamiento de <b>leucemia en recaída</b>
Oncología/Enf. autoinmunes	 Paco Borrego Guillermo Irastorza	<b>Células NK-memory like</b> Células NK de memoria para el tratamiento de distintos <b>tumores hematológicos y sólidos</b> <b>Células NK en enfermedades autoinmunes</b>
Enf. raras	 Clara I. Rodríguez	<b>Células madre y Terapia celular</b> Células estromales mesenquimales modificadas / secretoma en el tratamiento de la <b>osteogenesis imperfecta</b>
	 Virginia Arechavala	<b>Terapias ARN</b> Terapias de modificación de la expresión génica en <b>Distrofias y enfermedades raras</b>

31



5

## Área con alto impacto mediático

### Osakidetza aplicará la primera terapia génica para distrofias hereditarias de retina

El hospital Donostia es uno de los cinco seleccionados en el Estado para poder aplicar este tratamiento

EP

Deia 29 de julio 2021

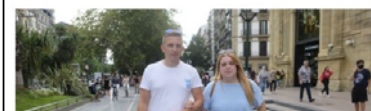
Bilbao | 29/07/21 | 14:51



EL DIARIO VASCO  
12 de octubre 2021

### «Me dijeron que me iba a quedar ciega. Y ahora veo ciertas cosas. Es como un milagro»

La pasilara Unia Eusebio es la segunda paciente del Estado que se somete a un tratamiento de terapia génica, realizado en el Hospital Donostia



EL DIARIO VASCO  
12 de octubre 2021

### Cristina Irigoyen: «Las terapias génicas son el inicio de una nueva era para tratar enfermedades»

Oftalmóloga del Hospital Donostia



EL DIARIO VASCO  
12 de octubre 2021

Enfermedades raras, una cifra similar a la que la covid-19 en la pandemia. No obstante, el análisis ministerial revela que en las comunidades autónomas donde no hay centros especializados se derivan muchos pacientes que en las que sí cuentan con centros especializados. Para Debra la diferencia que refleja el informe es la de la que se trata a priori, "sin duda, hay un mayor número de casos en una situación de enfermedad muy grave, se sienten desamparados por tener que desplazarse para recibir el tratamiento. Es un hecho que llama la atención, porque estos afectados una opción con posibilidad curativa, pero, incluso sabiendo eso, lo hacen desde antes de la pandemia".



Diario Médico  
Marzo 2022

EL CORREO  
21 de mayo 2022

### Un bebé de 3 meses es el primer vasco que recibe el medicamento más caro del mundo

El fármaco, valorado en dos millones, ha sido administrado en Cruces y evita la muerte por atrofia muscular espinal



Euskadi | europapress  
El Hospital Donostia, incluido en la red de centros de terapias avanzadas del SNS contra enfermedades graves



Europa Press  
9 de junio 2022

DIARIO MÉDICO  
22 de septiembre 2022

### La terapia CAR-T llega a nuevos centros hospitalarios en España (I)

En junio, Sanidad anunció la incorporación de 15 hospitales a la red de terapias avanzadas del SNS. Iniciamos una serie de reportajes sobre estos equipos de punta.



### Osakidetza aplica por primera vez en Euskadi una novedosa terapia anticáncer

El tratamiento CAR-T cuenta "con resultados comprobados" en "algunas enfermedades oncológicas para las que hasta hace poco existían pocas opciones de curación"

EP  
20/09/22 | 12:05 | Actualizado a las 12:05



El tratamiento CAR-T cuenta "con resultados comprobados" en "algunas enfermedades oncológicas para las que hasta hace poco existían pocas opciones de curación"

Noticias de Gipuzkoa  
27 de octubre 2022

EL DIARIO VASCO  
18 de noviembre 2022

### El Hospital Donostia participa en el primer ensayo de terapia génica para la demencia frontotemporal realizado en Euskadi

El tratamiento experimental se realizó «con éxito» el pasado día 9 y, de mostrarse su eficacia, «abre una puerta a la esperanza» para los pacientes vascos que sufren esta enfermedad neurodegenerativa



EL CORREO  
12 de abril 2023

### Osakidetza incorpora 4 terapias de vanguardia para tratar cánceres y enfermedades raras

A medio plazo prevé contar también con equipos de protonterapia y terapia génica contra la hemofilia



Diario Médico  
Junio 2023

La principal ventaja de esta acreditación es que todo está en negro sobre blanco: "Hay que garantizar el producto". Con indicadores de calidad y registros constantes se garantiza la seguridad del producto". Y aún hay más: "Al ser JACIE un sistema de acreditación internacional homogénea el trabajo de trasplante", explica Aguado. Este "hacer todas las cosas de la misma forma" permite, en su opinión, "un gran volumen de datos estandarizados que se pueden analizar para tomar decisiones, lo que resulta tremendamente valioso".

UN PASO MÁS. De evaluado a evaluador: una vez conseguida la acreditación en el Hospital de Donostia -que entró en la última ola de centros administradores de terapias CAR-T aprobadas por el Ministerio-, Bourantas se ha formado como inspector para JACIE. "Quiero hacerlo desde antes de la pande-



UN PASO MÁS. De evaluado a evaluador: una vez conseguida la acreditación en el Hospital de Donostia -que entró en la última ola de centros administradores de terapias CAR-T aprobadas por el Ministerio-, Bourantas se ha formado como inspector para JACIE. "Quiero hacerlo desde antes de la pande-

EL DIARIO VASCO  
15 de julio 2023

### Viralgen y el Hospital Donostia lideran en Europa un ensayo clínico con niños con una enfermedad rara

La empresa gipuzkoana produce el vector y el gen que se suministrará a ocho pequeños, dos de ellos españoles, y lo recaudado en el Real- (everkisen) irá destinado a esta causa



bto





**ESKERRIK ASKO  
MUCHAS GRACIAS  
THANK YOU**

[ANDER.IZETAPERMISAN@osakidetza.eus](mailto:ANDER.IZETAPERMISAN@osakidetza.eus)