



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

INDICE

1. INTRODUCCION	2
2. OBJETIVO	2
3. ACCIONES APROBADAS EN EL SNS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS DEFINIDOS EN EL PLAN	3
4. ANALISIS DE LA GESTION EN EL SNS DE LOS CASOS REMITIDOS AL GRUPO DE EXPERTOS	6
5. ANALISIS DE LA COBERTURA ASISTENCIAL CON LOS CENTROS DESIGNADOS	25
6. RESULTADOS PRELIMINARES DEL TRATAMIENTO	29
7. CONCLUSIONES	31

26 de mayo de 2020



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: 15 meses)
- Análisis de la gestión en el SNS de los casos clínicos remitidos al grupo de expertos (periodo analizado: 12 meses)
- Análisis de la cobertura asistencial con los centros designados (periodo analizado: 10 meses)

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.



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 8 de marzo de 2020, tras 15 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.

3.2. Objetivo “impulsar la investigación pública”

Como parte del reto en salud, cambio demográfico y bienestar del Plan Estatal de I+D+I 2017-2020, la Acción Estratégica en Salud (AES) tiene como finalidad contribuir a fomentar la salud y bienestar de los ciudadanos, con la vocación de situar a España en un escenario de vanguardia en el que la salud actúe como eje fundamental de desarrollo económico y social.

Con este objetivo, el 12 de agosto de 2019 se aprobó por la Dirección del Instituto de Salud Carlos III la [convocatoria de concesión de subvenciones para Proyectos de Investigación Clínica Independiente de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020](#) dirigida a 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 convocatoria, tiene como antecedentes la convocatoria de proyectos de investigación en terapias avanzadas de 2018 (con dotación de 5 millones de €) y la anterior convocatoria de proyectos de investigación clínica independiente de 2014 (con dotación de 3 millones de €).

La dotación de esta convocatoria, con una cuantía máxima 15.000.000 €, representa un significativo cambio en la tendencia de anteriores ejercicios, mostrando la decisión de potenciar la transferencia y aplicación del conocimiento científico-técnico a la mejora en el tratamiento de las enfermedades.

La 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 Sistema Nacional de Salud.



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, cuya inclusión en la prestación farmacéutica del SNS fue efectiva 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 en el SNS, el 14 de octubre se aprobó en el plano 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.](#)

Asimismo, el 30 de octubre de 2019 se aprobó por la Comisión Permanente de Farmacia 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.

A continuación se presenta gráficamente las acciones desarrolladas para el cumplimiento de los objetivos del Plan (Gráfico 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 pasado 8 de marzo de 2020, es decir, comprende un periodo de análisis de aproximadamente 12 meses. Cabe destacar que desde la designación de centros el periodo transcurrido es de 10 meses.

4.1. SOLICITUDES RECIBIDAS

Durante el período analizado se han recibido 214 solicitudes: 174 con diagnóstico de linfoma (160 con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), se incluyen 9 reevaluaciones, y 14 de linfoma primario mediastínico (LPM)) y 40 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 12 meses la mediana de solicitudes fue de 16 (5-30) y la media de 14,67. El pico mayor de solicitudes fue durante el mes de febrero de 2020 con 30 solicitudes, seguido de noviembre y julio de 2019 con 25 y 23 solicitudes respectivamente, y enero de 2020 con 20 solicitudes.

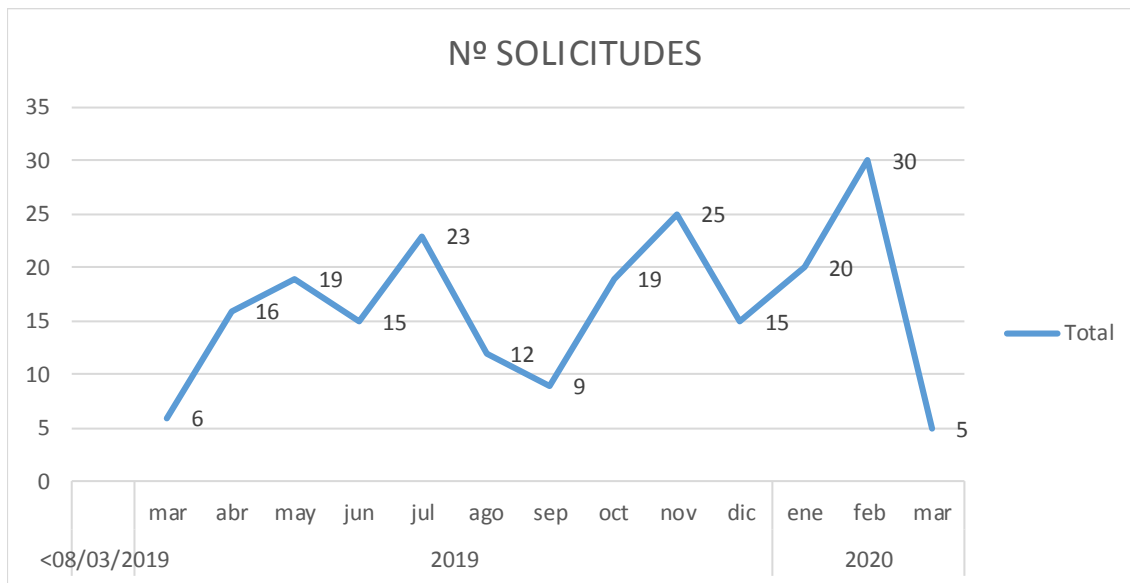


Figura 2. Nº solicitudes por mes (08/03/2019-08/03/2020).

Fuente: Elaboracion propia. Direccion General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

4.2. NUMERO DE SOLICITUDES REALIZADAS POR COMUNIDAD AUTONOMA

Se recibieron solicitudes de 17 Comunidades Autónomas (CCAA).

Estas son: Andalucía (40, de 12 hospitales), Aragón (9, de 4 hospitales), Asturias (6, de 4 hospitales), Baleares (2, de 1 hospital), Comunidad Valenciana (18, de 7 hospitales), Canarias (6, de 3 hospitales), Cantabria (1), Castilla La Mancha (12, de 5 hospitales), Castilla y León (12, de 4 hospitales), Cataluña (45, de 6 hospitales), Extremadura (1), Galicia (12, de 6 hospitales), La Rioja (3, de 1 hospital), Madrid (31, de 16 hospitales), Murcia (9, de 4 hospitales), Navarra (1), y País Vasco (6, de 4 hospitales).



La figura 3 muestra el número de solicitudes (incluyendo reevaluaciones) por Comunidad Autónoma (CA) de origen.

Se han recibido solicitudes para valoración de tratamiento con CAR-T de 80 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 rojo las que no han solicitado tratamiento.

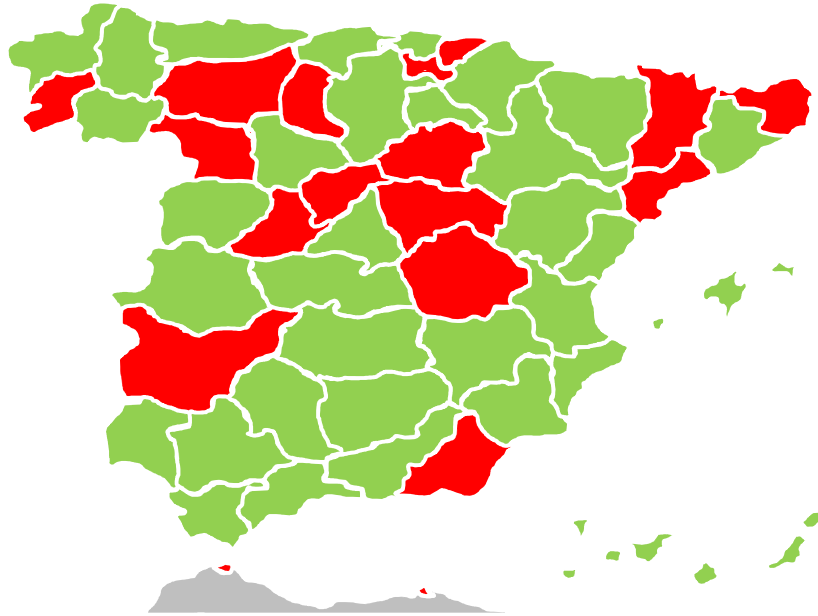


Figura 4. Provincias que han realizado solicitudes

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 LINFOMA

A efectos de los datos de los pacientes no se computan las reevaluaciones, por lo que dado que en este período hubo 9, el número de pacientes con linfoma fue de 165 (151 de LBDCG y 14 de LPM)

a. Edad

En el caso de los 165 pacientes con diagnóstico de **linfoma**, la media de edad fue de 56,23 ($\pm 13,13$) años, siendo la mediana de 59 años (22-78).

b. Sexo

El 61,82% de estos pacientes fueron varones y el 38,18% fueron mujeres.



c. ECOG

El 47,88% (79) de los pacientes con linfoma presentaban ECOG 0, el 46,67% (77) ECOG 1 y en el 5,45% (9) ECOG 0-1.

d. Urgencias vitales

Se solicitaron como urgencia vital el 34% de los casos de linfoma.

e. Criterios de inicio

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

En LBDCG (151 pacientes):

- El 47% (71) de los pacientes fueron refractarios a al menos 2 líneas de tratamiento y no eran candidatos a autoTPH.
- El 53% (80) restante se repartió de la siguiente manera:
 - o 14 pacientes (18%) fueron refractarios tras al menos dos líneas de tratamiento y no habían respondido a autoTPH,
 - o 30 pacientes (38%) habían recaído tras al menos 2 líneas de tratamiento y no habían respondido a autoTPH
 - o 34 pacientes (43%) habían recaído tras al menos 2 líneas de tratamiento y no eran candidatos a autoTPH.
 - o 1 paciente presentó linfoma folicular transformado y otro LLC, y transformación de Richter.

En LPM (14 pacientes), 13 pacientes fueron refractarios a al menos 2 líneas de tratamiento y no eran candidatos a trasplante autólogo. Un paciente presentó recaída tras al menos dos líneas de tratamiento y sin respuesta a trasplante autólogo.

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

Tabla 1. Características de los pacientes con linfoma

Características pacientes	LBDCG (N=151)	LPM (N=14)	TOTAL (N=165)
Varones	63,58% (96)	42,86% (6)	61,82% (102)
Mujeres	36,42% (55)	57,14% (8)	38,18% (63)
Edad, años (mediana)	61 (23-78)	35 (22-61)	59 (22-78)



Características pacientes	LBDCG (N=151)	LPM (N=14)	TOTAL (N=165)
Edad, años (media)	58,21 ($\pm 11,54$)	34,85($\pm 9,76$)	56,23 ($\pm 13,13$)
ECOG 0	49,01% (74)	35,71% (5)	47,88% (79)
ECOG 1	45,03% (68)	64,29% (9)	46,67% (77)
ECOG 0-1	5,96% (9)	--	5,45% (9)
Urgencia vital	34,44% (52)	28,57% (4)	33,94% (56)

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

4.3.2. PACIENTES CON LLA-B

En la tabla 2 se presentan las características de los pacientes con **LLA-B**.

a. Edad

La media de edad fue de $21,42 \pm 17,14$ años y la mediana de 17 (0,75-66) años.

b. Sexo

El 62,50% fueron varones y el 37,50% mujeres.

c. Estado funcional

El estado funcional presentó gran diversidad.

d. Urgencias vitales

El 40% de los casos fueron de urgencia vital.

e. Criterios de inicio

En nueve casos (23%) habían sufrido al menos dos recaídas, en otros cuatro (10%) habían sufrido al menos dos recaídas y recaída a alo-TPH, en 16 casos (40%) recaídas tras alo-TPH, un paciente (3%) no era candidato a alo-TPH, en 4 (10%) recaída/refractario- sin respuesta completa tras el primer ciclo de quimioterapia, 6 (15%) recaída/refractario a segundo ciclo.

En la siguiente tabla (tabla 2) se presentan los datos de forma diferenciada.



Tabla 2. Características de los pacientes con LLA-B

Características pacientes	LLA-B (N=40)
Varones	62,50% (25)
Mujeres	37,50% (15)
Edad, años (mediana)	17 (0,75-66)
Edad, años (media)	21,42 (± 17,14)
Lansky 100%	20% (8)
Lansky 90%	25% (10)
Lansky 70%	2,50% (1)
Lansky 50%	2,50% (1)
Karnofsky 90%	7,50% (3)
Karnofsky 50%	2,50% (1)
Lansky 70-80%	2,50% (1)
ECOG 0	30% (12)
ECOG 1	7,50% (3)
Urgencia vital	40% (16)

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 siguiente tabla:

VALORACIÓN GRUPO EXPERTOS SNS	LBDCG	% vs total LBDCG	LPM	% vs total LPM	LLA-B	% vs total LLA-B	TOTAL	% vs total
FAVORABLES	135	84,38%	13	92,86%	36	90%	184	85,98%
FAVORABLES	125	78,13%	13	92,86%	24	60%	162	75,70%
FAVORABLE FUERA DE FICHA TÉCNICA (CAR-T ACADÉMICO)	2	1,25%	-	-	12	30%	14	6,54%
FAVORABLES CONDICIONADAS (SOLICITUD DE PRUEBAS ADICIONALES)	8	5,00%	-	-	-	0,00%	8	3,74%
NO FAVORABLES	23	14,38%	1	7,14%	4	10%	28	13,08%
DESESTIMADO	2		-		-		2	
TOTAL	160		14		40		214	

Tabla 3. Resolución de las solicitudes remitidas al grupo de expertos del SNS. Se han incluido las 4 reevaluaciones

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



De las solicitudes recibidas, 184 (85,98%) han sido favorables (considerando las condicionadas y en las fuera de ficha técnica) por el grupo de expertos del SNS y el 13,08% (28) han sido no favorables.

4.4.1 Pacientes con linfoma

LBDCG:

En el 84,38% de los casos (135) la valoración fue favorable. Dos de estos casos fueron desestimados tras la valoración en el centro de destino, dos pacientes entraron en ensayo clínico industrial y se produjo un éxito.

En 8 casos (5,00%) fue favorable condicionada (solicitud de pruebas adicionales), en un caso se obtuvo respuesta completa con el tratamiento previo, en otro caso se espera respuesta y se produjo un éxito.

Dos casos fueron no favorables a tratamiento industrial pero favorables a uso compasivo de CAR-T académico. En 23 casos (14,38%) la decisión fue de no favorable.

LPM: En 13 casos de LPM la valoración final fue favorable, uno de estos casos obtuvo respuesta completa con tratamiento previo, por lo que 12 casos fueron susceptibles de tratamiento con CAR-T. En un caso se solicitó analítica actualizada.

Un caso fue no favorable.

4.4.2. Pacientes con LLA-B

De las 40 solicitudes que se han valorado, el 90% de los casos (36) fueron favorables.

Cuatro casos fueron no favorables para ningún tipo de CART (10%). 12 casos fueron no favorables para tratamiento industrial, siendo peticiones fuera de ficha técnica (30%). De estos, en dos casos si fueron favorables para ensayo del CAR-T académico y en los otros 10 casos para uso compasivo del CAR-T académico.



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

La información que se traslada es referente a los casos que se dispone de información relativa a que se ha realizado la aféresis y/o administración de tratamiento, tanto industrial como académico.

De 184 solicitudes favorables, se dispone de información de 155 (84% de las solicitudes favorables).

De los 155 casos contabilizados, en el 57% (89) de los casos la CA destino fue Cataluña, Madrid atendió 23 casos (15%), Andalucía atendió 19 casos (12%) Castilla y León atendió al 10% (16) y la Comunidad Valenciana 8 casos (5%). En la figura 5 se puede visualizar el numero de pacientes atendidos por CA destino.

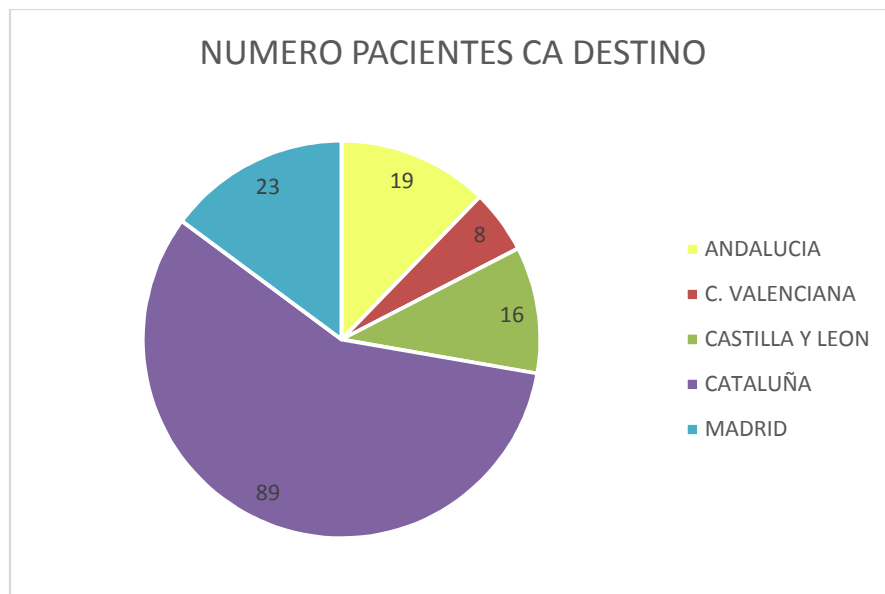


Figura 5. Número pacientes por CA destino

Fuente: Elaboracion propia. Direccion General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

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



CCAA	TOTAL DE SOLICITUDES FAVORABLES	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	26	19	7	73,08%	26,92%
ARAGON	5	0	5	0,00%	100,00%
ASTURIAS	6	0	6	0,00%	100,00%
BALEARES	2	0	2	0,00%	100,00%
C. VALENCIANA	14	8	6	57,14%	42,86%
CANARIAS	3	0	3	0,00%	100,00%
CANTABRIA	1	0	1	0,00%	100,00%
CASTILLA LA MANCHA	9	0	9	0,00%	100,00%
CASTILLA Y LEON	12	9	3	75,00%	25,00%
CATALUÑA	32	32	0	100,00%	0,00%
EXTREMADURA	1	0	1	0,00%	100,00%
GALICIA	8	0	8	0,00%	100,00%
LA RIOJA	1	0	1	0,00%	100,00%
MADRID	22	19	3	86,36%	13,64%
MURCIA	7	0	7	0,00%	100,00%
NAVARRA	1	0	1	0,00%	100,00%
PAIS VASCO	5	0	5	0,00%	100,00%
TOTAL	155	87	68	56,13%	43,87%

Tabla 4. Solicitudes y CA origen y destino

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

4.6. TIEMPO DE RESPUESTA DEL GRUPO DE EXPERTOS DEL SNS

Se solicitaron como de **urgencia vital** 56 casos de linfoma (34%) y 16 de LLA-B (40%). En 6 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).

4.6.1. Tiempo de respuesta en pacientes con linfoma

El tiempo de respuesta para las solicitudes marcadas como de urgencia vital en los pacientes con linfoma fue de 24 horas hábiles en el 91% de los casos (51), en 2 casos fue de 48 horas hábiles y en 1 de 72 horas hábiles. En un caso fue de menos de 24 horas y en un caso fue de más de 72 horas hábiles.

En un caso indicado como de urgencia vital, tras solicitar información complementaria esta fue recibida 21 días después.

Para las 113 solicitudes consideradas como de no urgencia vital, en el 79% de los casos la respuesta fue \leq 72 horas hábiles (en 2 casos el tiempo de respuesta fue de menos de 24 horas, en 22 casos fue de 24 horas, 27 casos en 48 horas y 38 en 72 horas). En 24 casos el tiempo fue superior a 72 horas.

4.6.2. Tiempo de respuesta en pacientes con LLA-B

El tiempo de respuesta para las solicitudes de urgencia vital de pacientes con LLA-B fue de 24 horas hábiles en todos los casos de LLA-B desde el momento en que se disponía de toda la información (sólo en un caso se pidió información adicional). Para las 25 solicitudes no urgentes de LLA-B la respuesta fue \leq 72 horas hábiles en 21 casos (4 casos en 24 horas, 5 en 48 horas, 12 en 72 horas).

En 4 casos se superaron los 3 días hábiles.

4.7. PETICIÓN DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

En 64 casos hubo que solicitar información complementaria, 46 en LBDCG, 6 en LPM y 12 en LLA-B.

Además, en 8 casos se solicitó que se rellenara adecuadamente el documento de solicitud.



4.8. AFÉRESIS Y ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

4.8.1. Aféresis realizadas

Se conoce la fecha de realización de la **aféresis** en 125 pacientes de los 174 pacientes susceptibles de tratamiento (ver figura 6), lo que supone un 72%.

Por patología: 94 con diagnóstico de LBDCG (75%), 7 con LPM (58%) y 24 con LLA-B (67%).

4.8.2. Administraciones realizadas

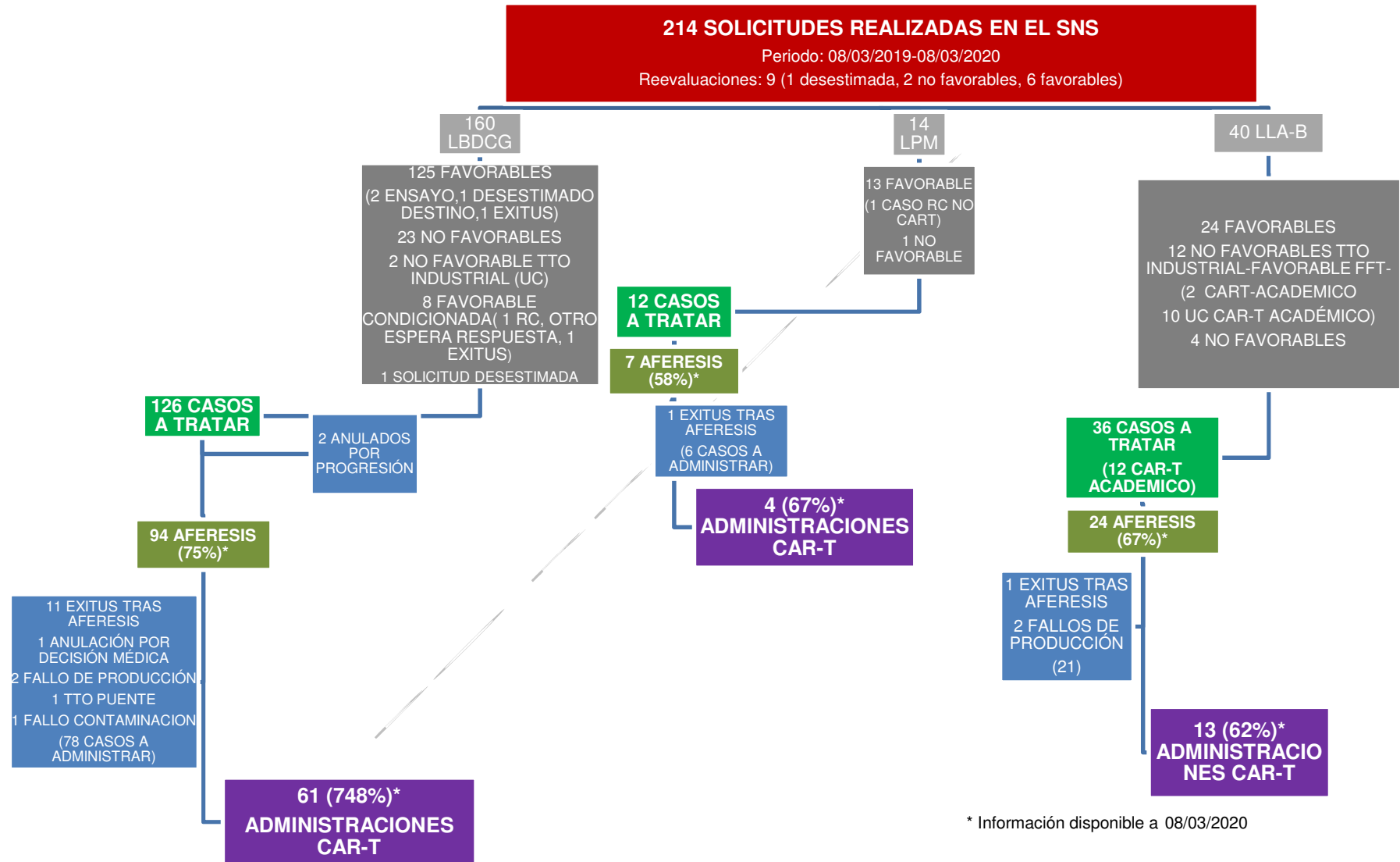
Tras la aféresis y antes de la administración se han comunicado las siguientes incidencias:

- En LBDCG: 16 casos en los que no se ha realizado la administración dado que 11 fueron éxitos, en 1 caso se anuló por decisión médica, se produjeron 2 fallos de producción, 1 fallo por contaminación y 1 paciente estaba con tratamiento puente.
- En LPM: 1 caso fue éxitus.
- En LLA-B: 1 caso fue éxitus y se produjeron 2 casos de fallo de producción.

Por tanto de los 125 pacientes de los que se conoce que se hizo la aféresis, 20 casos (16%) no se produjo la administración por los motivos anteriormente expuestos.

Por lo que, con la información disponible y hasta la fecha de 8 de marzo de 2020, se han tratado en el SNS el 74% de los pacientes susceptibles a recibir tratamiento tras la aféresis realizada (105 pacientes).

Se ha comunicado la administración de 78 tratamientos: 61 en pacientes con LBDCG, 4 en pacientes con LPM y 13 en pacientes con LLA-B. (ver figura 6).



* Información disponible a 08/03/2020

Figura 6. Flujograma de los casos valorados

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 tratamiento.

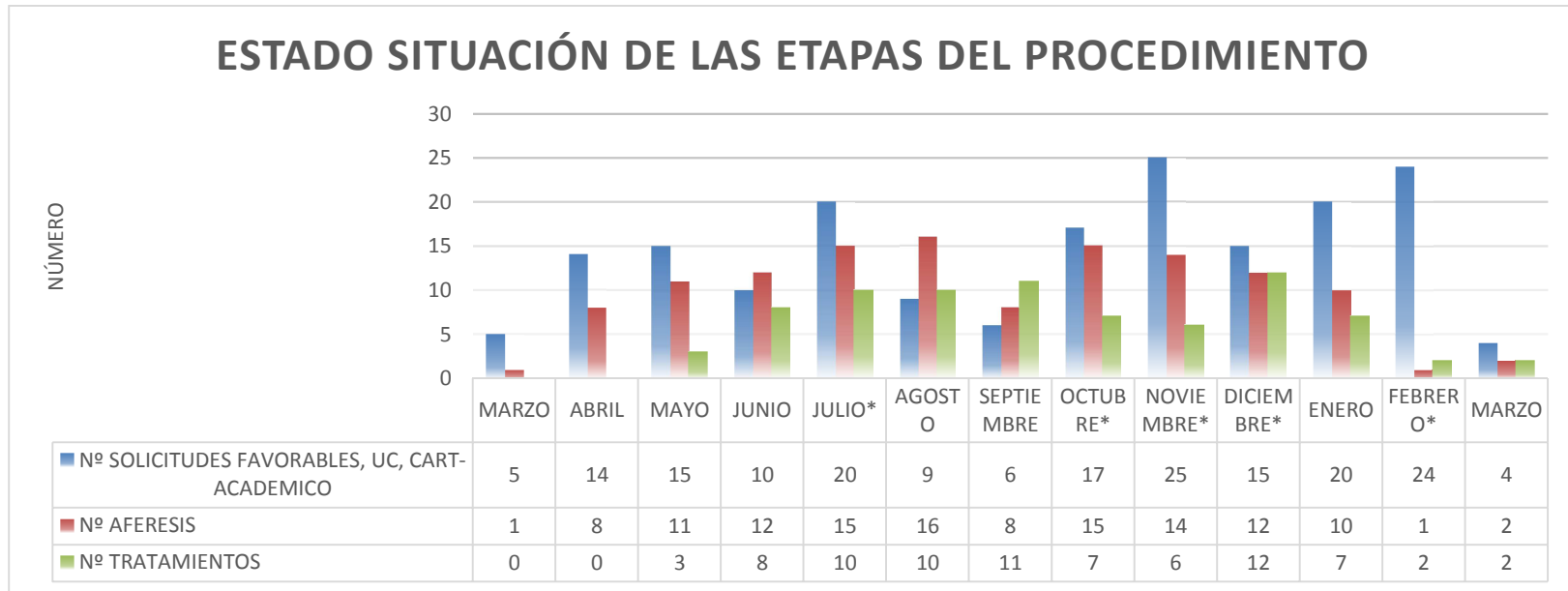


Figura 7. Situación mensual de las distintas etapas del procedimiento. *Con reevaluaciones
Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

4.8.3. Tiempo desde la realización de la aféresis hasta la administración

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.

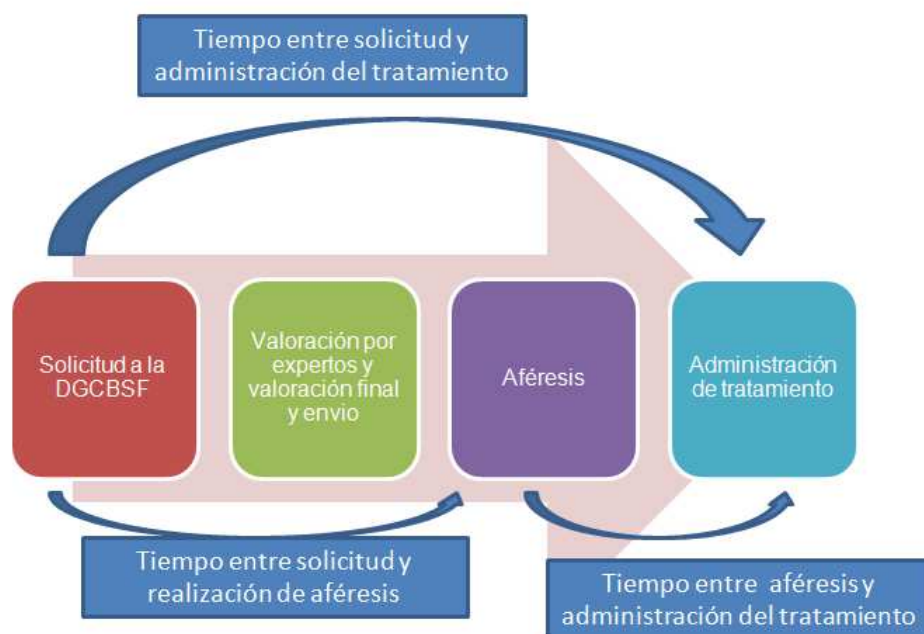


Figura 8. Proceso desde la solicitud hasta la administración del tratamiento

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 42 y 119 días, siendo la media de 65,13 días y la mediana de 66,50 días..

4.8.3.1. Tiempos desde la solicitud de valoración de tratamiento con CAR-T hasta la realización de la aféresis

Considerando las 125 aféresis de las cuales se dispone de información, la media de tiempo \pm DE desde la solicitud hasta la aféresis fue $16,43 \pm 13,28$, siendo la mediana de



19 (1-72) días. Tras la aféresis, 13 pacientes fallecieron después de la aféresis y hubo 4 fallos de producción y un fallo de contaminación.

- **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 40% 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 13,32 \pm 14,59 días, siendo la mediana de 21,5 (2-50) días.

- **Datos en linfoma**

En el caso de linfoma la media de tiempo desde la solicitud a la aféresis fue de 17,23 \pm 13,03 días y la mediana de 19 (1-72).

En dos pacientes hubo que realizar una segunda aféresis, en un paciente debido a que la primera no cumplía con las especificaciones del laboratorio y en otro paciente no se obtuvo muestra suficiente para tisagenlecleucel y se realizó otra para axicabtagen ciloleucel.

4.8.3.2. Tiempos desde la realización de la aféresis hasta la administración del tratamiento

A fecha de 8 de marzo de 2020 tenemos información disponible sobre la administración de CAR-T a 78 pacientes.

En estos 78 tratamientos la mediana de tiempo desde la realización de la aféresis hasta la administración del tratamiento fue de 48 (31-83) y la media de tiempo \pm DE fue de 47,63 \pm 11,87.

La media de tiempo desde el envío del material de la leucoaféresis a la recepción del medicamento fue de 31,97 \pm 6,55 días, siendo la mediana de 30 días (25-61), en los 53 casos de los que se dispone de información.



- **Datos en LLA-B**

La mediana de tiempo desde la realización de la aféresis hasta la administración del tratamiento, en 13 pacientes con LLA-B, fue de 47 (33-83) y la media de tiempo \pm DE fue de 48,13 \pm 13,31. En este caso los tiempos son ligeramente superiores a los del global. Una posible explicación 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).

- **Datos en linfoma**

La media de tiempo desde la aféresis al tratamiento fue de 47,53 \pm 11,66 y la mediana de 48 (31-77).

4.8.3.3. Tiempos desde la solicitud de valoración de tratamiento con CAR-T hasta la administración del tratamiento

De los 78 tratamientos administrados la media de tiempo \pm DE desde la solicitud hasta la administración del tratamiento fue de 65,13 \pm 17,02 días y la mediana de 66,5(42-119).

Como se ha comentado, la media de tiempo desde el envío del material de la leucoaféresis a la recepción del medicamento fue de 31,97 \pm 6,55 días, siendo la mediana de 30 días (25-61).

- **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 66 (42-92), y media 63,30 \pm 14,20.

- **Datos en linfoma**

En los pacientes con linfoma (n=65), la media de tiempo desde la solicitud al tratamiento fue de 65,52±17,56 y la mediana de 67 (42-119).

A modo de 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.

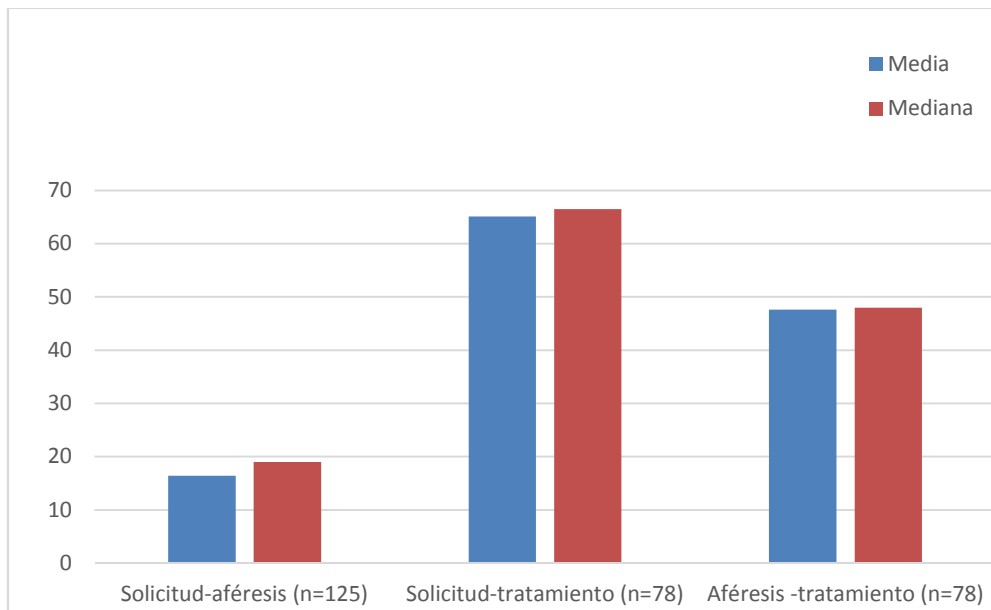


Figura 9. Medias y medianas de tiempo desde la solicitud a la aféresis, desde la solicitud a la administración del tratamiento y desde la aféresis a la administración del tratamiento.

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 (n=101)	LLA-B (n=24)	GLOBAL (n=125)
Tiempo desde solicitud de tratamiento a realización de la aféresis			
Media±DE (días)	17,23±13,503	13,32±14,59	16,43±13,28
Mediana (mínimo-máximo), días	19 (1-72)	21,50 (2-50)	19 (1-72)
Tiempo desde la solicitud a la administración del tratamiento*			
Media±DE (días)	65,52±17,56	63,30±14,20	65,13±17,02
Mediana (mínimo-máximo), días	67 (42-119)	66 (42-92)	66,5 (42-119)
Tiempo desde la aféresis a la administración del tratamiento*			
Media±DE (días)	47,53±11,66	48,13±13,31	47,63±11,87
Mediana (mínimo-máximo), días	48 (31-77)	47 (33-83)	48 (31-83)

* linfomas, n=65, LLA-B, n=13 y global, n=78

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, con valoración del grupo de expertos (24-72 horas), envío de la valoración final, valoración de la situación clínica del paciente (tanto en su hospital como en el que puede haber sido derivado), realización de aféresis-envío del material de la leucoaféresis ($5,61 \pm 5,46$ días), fabricación del medicamento, envío y recepción del medicamento (este proceso dura aproximadamente $31,97 \pm 6,55$ días, siendo la mediana de 30 días (25-31) hasta la administración del medicamento (el momento de la administración va a depender de la situación clínica del paciente) tiene una duración media de unos $65,13 \pm 17,02$ días.

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. Así, desde la solicitud a la aféresis, la diferencia en la media es de 14,19 días y desde la aféresis al tratamiento de 1,54 días. Desde la solicitud a la administración del tratamiento la diferencia en la media es de 8,93 días.

Atendiendo al valor mínimo de las medianas se determina que en la etapa solicitud-aféresis la diferencia es de 2 días en el paciente que se deriva, en la etapa de aféresis-administración la diferencia es de 3 días y en global, desde la solicitud hasta la administración, la diferencia es de 1 día.

Esta diferencia, que no valora las posibles situaciones que el propio caso clínico haya requerido una dilación en alguna de las etapas, entra dentro del tiempo razonable para gestionar la derivación y que se produzca el contacto entre los equipos clínicos de ambas comunidades.

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 (N=87)	PACIENTES DERIVADOS (N=68)	GLOBAL (N=125)
Tiempo desde solicitud de tratamiento a realización de la aféresis			
Media\pmDE (días)	17,97 \pm 12,93	32,16 \pm 58,93	16,43 \pm 13,28
Mediana (mínimo-máximo), días	13,05 (1-61)	22,5 (3-72)	19 (1-72)
Tiempo desde la solicitud a la administración del tratamiento*			



	PACIENTES NO DERIVADOS (N=87)	PACIENTES DERIVADOS (N=68)	GLOBAL (N=125)
Media±DE (días)	65,04±18,09	73,97±17,20	65,13±17,02
Mediana (mínimo- máximo), días	61 (42-126)	71 (43-119)	66,5 (42-119)
Tiempo desde la aféresis a la administración del tratamiento*			
Media±DE (días)	48,69±11,87	50,23±11,11	47,63±11,87
Mediana (mínimo- máximo), días	48(31-82)	48,5 (34-83)	48 (31-83)

*Pacientes derivados, n=68; pacientes origen, n=87; global, n=125

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

Es previsible que tanto el tiempo total como el necesario para la derivación del paciente vaya disminuyendo conforme avance el tiempo por disponerse de una mayor experiencia en todos los ámbitos.

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. Vall d'Hebron, H.Clinic de Barcelona (cualificado para acceso expandido) y Complejo Universitario de Salamanca (cualificado para acceso expandido); y 5 por cualificar.

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 cualificado y el resto por 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 no. 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 Dr. Negrín, no cualificado.

5.2. SITUACION TRAS 10 MESES DE LA DESIGNACIÓN DE CENTROS

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 MSCBS se instó a los laboratorios titulares a que priorizaran la cualificación de los centros que habían sido designados en el SNS.

Pues bien, a fecha 8 de marzo de 2020 la situación de los centros es:

1. Centros designados para el tratamiento de LBDCG y LLA-B en adultos en el SNS:

- a. Hospital Clinic 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 Vall d'Hebron (actualmente cualificado para utilizar tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, firmado contrato en ambos casos).
- d. Hospital Universitari i Politècnic La Fe (cualificado para utilizar tisagenlecleucel, firmado contrato y en proceso de cualificación de axicabtagén ciloleucel).
- e. Complejo Asistencial 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-firmado contrato-).

Los dos centros adicionales, ICO Hospital Duran i Reynals e ICO Hospital Germans Trias i Pujol, ambos estaban 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. En proceso de cualificación de axicabtagén ciloleucel desde noviembre.

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 (sin considerar la excepcionalidad de Canarias) 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: 1 centro en agosto (C. Salamanca), 2 centros en Septiembre (H. Gregorio Marañón y H.Vall d´Hebrón), 1 centro en octubre (H.Clínico de Valencia) y 2 centros en noviembre (Clinic de Barcelona y H. Virgen del Rocio).

- Cualificaciones para producto comercial de Kymriah: 4 centros en junio (H.Virgen del Rocio, H.Gregorio Marañón y C. Salamanca y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), 1 centro a finales de octubre (Hospital Universitari i Polit'ecnic La Fe), 1 centro en noviembre (Hospital Clinic de Barcelona) y 1 centro en febrero (H. Clínico 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 Vall d´Hebrón (cualificado para tisegelecleucel -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, tanto diferenciándose los casos propios (el paciente es cápita de esa CA) como aquellos que son derivados de otras CA.



CCAA	SOLICITUDES FAVORABLES ATENDIDAS EN LA MISMA CA ORIGEN DEL PACIENTE	SOLICITUDES FAVORABLES ATENDIDAS EN LA CA CON CENTROS DESIGNADOS	% SOLICITUDES FAVORABLES ATENDIDAS EN LA CA CON CENTROS DESIGNADOS RESPECTO AL TOTAL
ANDALUCIA	19	19	12,3%
C. VALENCIANA	8	8	5,2%
CASTILLA Y LEON	9	16	10,3%
CATALUÑA	32	89	57,4%
MADRID	19	23	14,8%
TOTAL	87	155	

Tabla 7. Pacientes atendidos por centros designados (casos de los que se dispone información)
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 4 pacientes hayan sido tratados en los centros adicionales. La razón no atendió a que no existiera capacidad asistencial en los centros designados.

6. RESULTADOS PRELIMINARES DEL TRATAMIENTO

Sólo se dispone del resultado de la administración de CART en 14 pacientes: 9 fallecieron, 2 progresaron precozmente, 1 paciente presentó respuesta completa al mes, 1 paciente obtuvo respuesta parcial al mes y 1 paciente respuesta metabólica al mes.

Se conocen los tiempos desde la administración del tratamiento hasta el alta hospitalaria en 36 pacientes, mediana de 13 días (8-64) y de los tiempos de estancia en UCI de 9 pacientes (mediana 7 [2-11] días).

	Estancia UCI (n=9)	Alta hospitalaria (n=36)
--	-------------------------------	-------------------------------------



Media	5,8±3,35	9,87±14,34
Mediana	7 (2-11)	13 (8-64)

Tabla 8. Días de estancia en UCI y días hasta alta hospitalaria

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

Los efectos adversos comunicados de los 17 pacientes de los que disponemos información están recogidos en la tabla 9:

PACIENTE	EFEKTOS ADVERSOS
1	SLC G2, ICANS G2
2	SLC/CONVULSIONES (UCI 9 DÍAS)
3	SLC (TOCILIZUMAB)
4	FIEBRE
5	TOCILIZUMAB
6	TOXICIDAD NEUROLOGICA (UCI 3 DÍAS)
7	DOLOR DORSAL, IRC AGUDIZADA POR NECROSIS TUBULAR AGUDA, ARTROMIALGIA GLOBAL
8	SLC G2 (TOCILIZUMAB)
9	SLC (UCI 6 DIAS), Y TOXICIDAD NEUROLOGICA (UCI 2 DIAS) TOCILIZUMAB
10	SLC (UCI 5 DIAS, TOCILIZUMAB)
11	SLC (UCI 7 DIAS)
12	SLC G2(TOCILIZUMAB)
13	SLC G1
14	SLC Y NEUROTOXICIDAD (UCI 11 DIAS, TOCILIZUMAB)
15	SHOCK SÉPTICO DE PROBABLE FOCO RESPIRATORIO (UCI 48 HORAS)
16	SLC Y NEUROTOXICIDAD (UCI 4 DIAS, TOCILIZUMAB)
17	SLC Y NEUROTOXICIDAD (UCI 11 DIAS, TOCILIZUMAB)

SLC: síndrome de liberación de citoquinas; ICANS: síndrome neurológico asociado al tratamiento con células inmunoefectoras; IRC: insuficiencia renal crónica

Tabla 9. Efectos adversos comunicados

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



7. CONCLUSIONES

- Hace 15 meses que se ha aprobado en el pleno del CISNS 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.
- A fecha de 8 de marzo, se han realizado **214 solicitudes para el tratamiento de pacientes con medicamentos CAR-T, procedentes de 17 CCAA y 80 hospitales.**
- **La CA que ha realizado el mayor número de solicitudes es Cataluña con un 21,03% del total de solicitudes (45)**, seguida por Andalucía (18,69%), Madrid con el 14,49% de las solicitudes, Comunidad Valenciana (8,41%), Castilla La Mancha (5,61%), Castilla y León (5,61%) y Galicia (5,61%).
- **El 81% de los casos fueron pacientes con diagnóstico de linfoma.** En total el 34% de las solicitudes de linfoma fueron de urgencia vital. En el caso de LLA-B el 40% de las solicitudes fueron de urgencia vital.
- **La valoración final fue favorable en el 90 % de los casos de LLA-B.**
- **La valoración final fue favorable en el 84,38% de los casos de LBDCG.**
- De las 214 solicitudes, 174 casos eran susceptibles de aféresis. Se tiene información de **125 aféresis realizadas.**
- De 125 aféresis realizadas la **media de tiempo±DE desde la solicitud a la realización de la aféresis fue 16,43±13,28 días**, la **mediana fue de 19 (1-72)**



días. Si desglosamos los tiempos por patología, en los pacientes con LLA-B son inferiores.

- De las 125 aféresis realizadas, 105 casos eran susceptibles de tratamiento. Se tiene información de **78 administraciones de tratamiento de medicamentos CAR-T**, 13 pacientes con LLA-B y a 65 pacientes con linfoma.
- En estos 78 tratamientos la **mediana de tiempo desde la aféresis al tratamiento fue de 48 días (31-83)** y la **media de tiempo \pm DE fue de 47,63 \pm 11,87 días**. En este caso los tiempos fueron ligeramente superiores en los pacientes con LLA-B.
- De los **78 tratamientos administrados** la **media de tiempo \pm DE desde la solicitud hasta el tratamiento fue de 65,13 \pm 17,02 días y la mediana de 66,5 (42-119)**. Si desglosamos por patología estos tiempos fueron ligeramente inferiores en los pacientes con LLA-B.
- **Hubo cuatro fallos de producción, dos en pacientes con LLA-B y dos en pacientes con LBDCG y un fallo de contaminación en LBDCG**. La media de tiempo desde el envío del material de la leucoaféresis a la recepción del medicamento fue de 31,97 \pm 6,55 días, siendo la mediana de 30 días (25-61).
- Atendiendo al **valor mínimo de las medianas** se determina que **la diferencia que existe entre un paciente que ha sido derivado y otro que se atiende en su propia comunidad es mínima**: en la etapa solicitud-aféresis la diferencia es de 2 días en el paciente que se deriva, en la etapa de aféresis-administración la diferencia es de 3 días y en global, desde la solicitud hasta la administración, la diferencia es de **1 día**.
- Han **fallecido 23 pacientes, 2 con LLA-B y 21 con linfoma**: 2 pacientes previo a la aféresis, 13 tras la aféresis, un paciente un mes después del tratamiento (LLA-B) y 7 pacientes tras la administración del tratamiento (LBDCG).



- El **100% de los centros designados** para el **tratamiento de LBDCG y de LLA-B en adultos** (sin considerar la excepcionalidad de Canarias) **están cualificados**, bien para un medicamento o para los dos.
- Las cualificaciones y las firmas de contrato escalonadas han conllevado que durante todos 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 **4 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 8 de marzo de 2020), **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.
- Sólo se dispone del **resultado de la administración de CART** en 14 pacientes: 9 fallecieron, 2 progresaron precozmente, 1 paciente presentó respuesta completa al mes, 1 paciente obtuvo respuesta parcial al mes y 1 paciente respuesta metabólica al mes.
- Se conocen los **tiempos desde la administración del tratamiento hasta el alta hospitalaria** en 36 pacientes, mediana de 13 días (8-64) y de los tiempos de estancia en UCI de 9 pacientes (mediana 7 [2-11] días).