



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE FARMACIA
Grado en Farmacia

**Regulación y acceso a terapias CAR-T
en la Unión Europea: evaluación de
incentivos para medicamentos
huérfanos y barreras en la
autorización.**

Memoria de Trabajo de Fin de Grado
Sant Joan d'Alacant

Autor: Tomas Jatuzis
Tutor: Enrique Barraón Catalán
Modalidad: Revisión bibliográfica

Índice de contenidos

1.	Resumen	1
2.	Introducción	3
2.1.	Contextualización general.....	3
2.2.	Problemas principales.....	6
2.3.	Marco regulatorio y medicamentos huérfanos	7
2.4.	Relevancia del tema.....	8
3.	Objetivos.....	9
4.	Material y métodos	10
4.1.	Diseño del estudio.....	10
4.2.	Fuentes de información.....	11
4.3.	Procedimiento	12
5.	Resultados.....	13
5.1.	Marco regulatorio de las CAR-T en la Unión Europea	13
5.2.	Evaluación acelerada.....	17
5.3.	Autorización condicional	19
5.4.	Designación PRIME	21
5.5.	Designación de medicamentos huérfanos e incentivos	23
5.6.	Producción y regulación de CAR-T en el entorno hospitalario	29
6.	Discusión	31
7.	Conclusiones	35
8.	Bibliografía.....	36

1. Resumen

Las terapias CAR-T, que consisten en modificar genéticamente linfocitos T para tratar ciertos tipos de cánceres hematológicos resistentes a tratamientos convencionales, suponen un avance transformador dentro de la medicina personalizada. No obstante, su alto coste, la complejidad técnica y las particularidades de su regulación presentan retos importantes para su desarrollo, aprobación y posterior acceso en la Unión Europea (UE).

Este trabajo se plantea analizar el marco normativo que rige actualmente las terapias CAR-T en la UE, examinando especialmente los incentivos regulatorios —como los asociados a la designación de medicamento huérfano—, y proponiendo vías para mejorar su accesibilidad y viabilidad en el mercado. Para ello, se ha realizado una revisión crítica y cualitativa de documentos oficiales, incluyendo reglamentos europeos, guías de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) e informes técnicos.

Los resultados muestran que, si bien el sistema regulador europeo cuenta con herramientas como la autorización condicional, la evaluación acelerada, la designación PRIME o los incentivos dirigidos a medicamentos huérfanos, siguen existiendo barreras estructurales que retrasan la aprobación. Asimismo, se evidencian importantes carencias normativas en la fase posterior a la comercialización, especialmente en lo relativo a garantizar la producción y distribución equitativa de estos tratamientos. También se observa un aprovechamiento desigual de los incentivos por parte de grandes farmacéuticas frente a pequeñas y medianas empresas (PYMEs), además de una notable disparidad en la aplicación de la exención hospitalaria entre los distintos Estados miembros.

Como conclusión, se propone reforzar el apoyo a desarrolladores con menor capacidad, armonizar el uso de la exención hospitalaria y establecer mecanismos regulatorios que aseguren el acceso real, equitativo y sostenible a estas terapias en toda la Unión Europea.

Palabras clave: CAR-T, regulatoria, medicamentos huérfanos, PRIME.

ABSTRACT:

CAR-T therapies, which consist of genetically modifying T lymphocytes to treat certain types of hematological cancers resistant to conventional treatments, represent a transformative advancement in personalized medicine. However, their high cost, technical complexity, and specific regulatory requirements pose significant challenges for their development, approval, and subsequent access within the European Union (EU).

This study aims to analyze the current regulatory framework governing CAR-T therapies in the EU, with particular emphasis on regulatory incentives—such as those associated with orphan drug designation—and to propose strategies to improve their accessibility and market viability. To this end, a critical and qualitative review of official documents was conducted, including European regulations, EMA (European Medicines Agency) guidelines, and technical reports.

The results show that, although the European regulatory system includes tools such as conditional marketing authorization, accelerated assessment, PRIME designation, and incentives for orphan drugs, structural barriers still delay approval. Moreover, significant regulatory gaps persist in the post-marketing phase, particularly regarding the equitable production and distribution of these therapies. An unequal use of incentives is also observed between large pharmaceutical companies and small and medium-sized enterprises (SMEs), along with notable disparities in the application of the hospital exemption across different Member States.

In conclusion, this work proposes strengthening support for developers with limited capacity, harmonizing the use of the hospital exemption, and establishing regulatory mechanisms to ensure real, equitable, and sustainable access to these therapies throughout the European Union.

Keywords: CAR-T, regulatory, orphan drugs, PRIME.

2. Introducción

2.1. Contextualización general

La terapia de células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*) ha transformado el campo de la inmunoterapia, ofreciendo una nueva esperanza a pacientes con neoplasias hematológicas refractarias a tratamientos convencionales. Este enfoque innovador consiste en la modificación genética de linfocitos T del propio paciente para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), que les permite reconocer y destruir células tumorales, al dirigirse contra antígenos específicos como CD19 y BCMA. Aunque representa un avance crucial en la medicina de precisión, su alta complejidad y coste plantean importantes retos para la industria farmacéutica, las instituciones sanitarias y el ámbito clínico.

Las neoplasias hematológicas constituyen un grupo heterogéneo de cánceres que afectan la sangre, la médula ósea y el sistema linfático. Estas enfermedades surgen por la proliferación descontrolada de células hematopoyéticas, lo que interrumpe la producción y función normal de los componentes sanguíneos. Se clasifican en leucemias, linfomas y mielomas, cada una con características clínicas y biológicas específicas, que se diversifican en múltiples subtipos.

Se estima que en 2025 el 10% de los nuevos diagnósticos de cáncer corresponderán a neoplasias hematológicas (1). A lo largo de las últimas décadas, los tratamientos convencionales han evolucionado significativamente, incorporando estrategias como la quimioterapia, la inmunoterapia, los inhibidores de tirosina quinasa y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), lo que ha mejorado las tasas de remisión y prolongado la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, su eficacia sigue estando limitada por la toxicidad acumulativa, la resistencia al tratamiento y la recurrencia de la enfermedad. La supervivencia global entre 2009 y 2018 fue del 62,1%, lo que refleja que estas patologías siguen siendo responsables de una elevada morbilidad y mortalidad, especialmente en casos refractarios.

La búsqueda de nuevas opciones terapéuticas es clave para mejorar el pronóstico de los pacientes. En este contexto, la terapia CAR-T surge como una alternativa revolucionaria para tratar neoplasias hematológicas, proporcionando

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

un enfoque personalizado y altamente específico en casos donde las estrategias convencionales han resultado insuficientes.

El procedimiento terapéutico de las terapias CAR-T es altamente personalizado, complejo y consta de varias fases críticas, por lo que se requiere la coordinación entre múltiples equipos médicos, laboratorios y centros de producción. El proceso comienza con la leucoféresis (véase **Figura 1**), técnica mediante la cual se extraen linfocitos T del paciente. Durante la leucoféresis, la sangre se canaliza a un dispositivo especializado que separa los linfocitos del resto de los componentes sanguíneos, que son devueltos inmediatamente a la circulación del paciente. La cantidad y calidad de los linfocitos recolectados influyen directamente en el éxito del tratamiento.

Tras su recolección, las células T se envían a un laboratorio especializado, donde se modifica su material genético para que expresen el receptor de antígeno quimérico (CAR). Para ello, se utilizan comúnmente vectores virales que insertan el gen correspondiente en el ADN de estas células (2).

Una vez modificadas, las células T pasan por un proceso de expansión, hasta alcanzar la cantidad adecuada para su administración. Esta etapa resulta esencial para asegurar que las células mantienen su viabilidad, funcionalidad y persistencia. Para estimular su crecimiento y actividad, se emplean compuestos como las interleucinas 2, 7 y 15, junto con anticuerpos estimulantes anti-CD3 y anti-CD28 (2,3).

Antes de la infusión de las células CAR-T, el paciente recibe un régimen de linfodepleción, basado en la administración de quimioterapia de baja intensidad. Este régimen reduce la cantidad de linfocitos normales en el organismo, creando espacio para las células CAR-T e induciendo un entorno inmunológico favorable para su expansión y persistencia tras la infusión.

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

La infusión de las células CAR-T es la fase final del proceso y se administra como una única dosis intravenosa, bajo estricta supervisión médica. Durante esta fase, existe el riesgo de complicaciones importantes, como el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS), que requieren una monitorización constante. Una vez en el organismo, las células CAR-T proliferan, detectan las células tumorales y las destruyen de manera específica, iniciando una respuesta inmunitaria potente y sostenida.

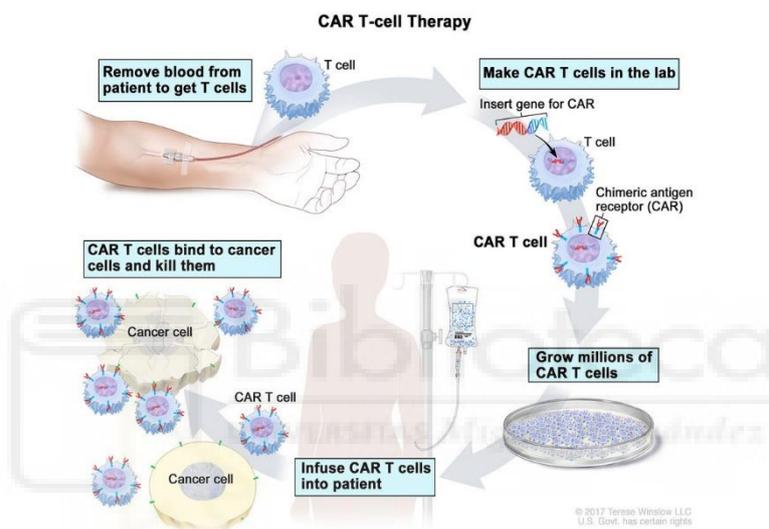


Figura 1. Proceso de fabricación y administración de terapias CAR-T. Fuente: Terese Winslow LLC. Disponible en: <https://www.teresewinslow.com/>

Esta innovadora herramienta terapéutica abre nuevas posibilidades más allá de las neoplasias hematológicas, y se perfila como una opción futura para tratar tumores sólidos, enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas y complicaciones vinculadas a trasplantes de órganos (2). No obstante, su desarrollo aún debe superar importantes retos, como la necesidad de armonizar los procesos de producción y asegurar que los tratamientos cumplan con los estándares de calidad, seguridad y eficacia en cada paciente.

2.2. Problemas principales

El desarrollo y la implementación clínica de las terapias CAR-T se enfrentan a desafíos significativos en los ámbitos regulatorio, económico y logístico. Estas dificultades han limitado su disponibilidad y ponen de manifiesto la necesidad de adoptar estrategias coordinadas que garanticen un acceso equitativo a estos tratamientos innovadores en toda Europa.

En cuanto a la regulación, el proceso de aprobación de estas terapias en Europa se enmarca en un sistema normativo exigente. Son clasificadas como Medicamentos de Terapia Avanzada (ATMP) bajo el Reglamento (CE) n.º 1394/2007, que establece criterios estrictos orientados a asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia. Esto implica la realización de ensayos clínicos rigurosos, adaptados a la complejidad particular de este tipo de medicamentos, y alineados con los estándares de buenas prácticas clínicas (GCP).

Por otro lado, el desarrollo y la fabricación de terapias CAR-T son procesos extremadamente costosos. El precio de una sola administración puede superar los 400.000 euros, lo que representa un desafío significativo para la sostenibilidad de los sistemas de salud pública (4). Estos altos costos están asociados principalmente a la necesidad de personalización del tratamiento, la tecnología avanzada requerida y el largo proceso de fabricación (5). Por ello, la solicitud de una terapia CAR-T implica un procedimiento administrativo complejo, donde diversos órganos institucionales del ámbito sanitario deben de valorar su aprobación.

A estos desafíos se suman importantes problemas logísticos. La logística de las terapias CAR-T es compleja por su naturaleza biológica, autóloga y personalizada. Todo este proceso puede durar varias semanas y está sujeto a posibles retrasos relacionados con la disponibilidad de centros acreditados, el transporte de las células, su conservación y los controles de calidad (4,6).

Todas estas barreras conllevan a un elevado tiempo de espera desde la solicitud de la terapia hasta su administración. Según el Informe de seguimiento del Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

español (SNS), el tiempo medio total entre la solicitud y la administración del tratamiento es de $65,59 \pm 26,19$ días (7).

Las prolongadas esperas afectan directamente a los resultados del tratamiento y su pronóstico. Esto obliga a los profesionales sanitarios a utilizar diversas **terapias puente**, diseñadas específicamente con el fin de mejorar el estado clínico y controlar la progresión de la enfermedad durante el máximo tiempo posible hasta que puedan recibir la terapia CAR-T (8). Aunque estas terapias puente son necesarias, también presentan el riesgo de incrementar la toxicidad acumulativa y reducir el estado funcional de los pacientes, haciéndolos más susceptibles a reacciones graves tras la infusión del CAR-T.

Por otro lado, las diferencias en el acceso a las terapias CAR-T reflejan una significativa brecha del sistema de salud en la Unión Europea, cuyos objetivos de centralización y equidad se disipan en la autonomía de cada Estado Miembro. Factores como la capacidad económica de cada país, la disponibilidad de centros especializados y las políticas nacionales de financiación contribuyen a estas disparidades. Mientras que países como Alemania y Francia han integrado rápidamente las terapias CAR-T en sus sistemas de salud, otros Estados miembros enfrentan dificultades para financiar y establecer la infraestructura necesaria (4,6).

2.3. Marco regulatorio y medicamentos huérfanos

Las terapias CAR-T suelen recibir la designación de medicamento huérfano debido a que muchas de sus indicaciones están dirigidas a enfermedades raras.. Esta designación busca fomentar la investigación y desarrollo de tratamientos para enfermedades con una baja prevalencia, asegurando que las compañías farmacéuticas y los centros académicos reciban apoyo para su producción y comercialización.

La designación de medicamento huérfano, regulada por el Reglamento (CE) No 141/2000, permite incentivar el desarrollo de tratamientos CAR-T para enfermedades raras a través de beneficios regulatorios y financieros (9). Si bien

estos incentivos han sido fundamentales para promover la investigación en terapias innovadoras, su impacto en la accesibilidad real de los medicamentos CAR-T sigue siendo cuestionado. Aunque la designación de medicamento huérfano fomenta su desarrollo, los altos costos de producción y las barreras regulatorias pueden limitar su disponibilidad.

La Cláusula de Exención Hospitalaria, recogida en el Artículo 28 del Reglamento 1394/2007, permite que determinados hospitales y centros académicos elaboren terapias CAR-T sin necesidad de contar con una autorización comercial completa, siempre que se destinen a un uso no industrial y se fabriquen en el mismo país donde se administran (10). Esta vía ha facilitado el desarrollo de **CAR-T académicos**, con un alto potencial para sortear algunas de las barreras actuales. No obstante, esta exención presenta limitaciones importantes en cuanto a su escalabilidad y sostenibilidad, lo que plantea la necesidad de valorar si estas iniciativas pueden sustituir a la producción industrial o si, por el contrario, requieren ajustes normativos adicionales.

Ante este escenario, resulta pertinente cuestionar si los incentivos regulatorios existentes son realmente suficientes para fomentar el desarrollo y garantizar un acceso equitativo a estas terapias. A pesar de que han contribuido al avance científico, la presencia de múltiples barreras sugiere la necesidad de revisar y reforzar tanto las estrategias regulatorias como los modelos de financiación, con el fin de maximizar el impacto de estas terapias dentro del sistema sanitario europeo.

2.4. Relevancia del tema

Las terapias CAR-T se perfilan como una de las innovaciones más relevantes dentro del campo de las terapias avanzadas. Sin embargo, su desarrollo y acceso continúan condicionados por obstáculos regulatorios, retos económicos y dificultades logísticas, lo que limita tanto su disponibilidad como los resultados clínicos que pueden ofrecer. Por ello, resulta esencial revisar de forma crítica el marco normativo actual y los incentivos disponibles, con el fin de mejorar la

accesibilidad y asegurar la sostenibilidad de estos tratamientos en la Unión Europea.

La complejidad de los procesos regulatorios no solo repercute en la rapidez con la que estas terapias llegan a los pacientes, sino que también influye directamente en la capacidad de innovación del sector biofarmacéutico. Un sistema regulador eficaz debe garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos sin convertirse en una barrera para su entrada al mercado o su sostenibilidad financiera en los sistemas públicos de salud. Optimizar estos procesos es crucial para alcanzar un equilibrio entre accesibilidad, viabilidad económica e impulso a la investigación.

En un contexto marcado por el avance acelerado de la biotecnología y la creciente demanda de tratamientos personalizados, resulta más necesario que nunca llevar a cabo un análisis crítico y actualizado del estado de la regulación de las terapias CAR-T. Solo desde una visión integral que contemple simultáneamente las necesidades de los pacientes, la sostenibilidad del sistema sanitario y los intereses del sector farmacéutico será posible diseñar estrategias que consoliden su aplicación clínica y garanticen su acceso en el futuro.

3. Objetivos

El presente trabajo tiene tres objetivos principales:

1. Evaluar los procesos regulatorios que afectan a la autorización y acceso de las terapias CAR-T en la Unión Europea. Para ello:
 - 1.1. Se examinará la normativa vigente en la UE para la aprobación de terapias CAR-T, diferenciando productos industriales y CAR-T académicos.
 - 1.2. Se identificarán las principales barreras regulatorias que prolongan el tiempo de aprobación y comercialización de terapias CAR-T.
2. Analizar la influencia de los incentivos regulatorios en el desarrollo y comercialización de CAR-T. Para tal fin:

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

- 2.1. Se revisarán los incentivos regulatorios y económicos existentes en la Unión Europea.
3. Proponer estrategias para la optimización de los procesos regulatorios e incentivos actuales para mejorar la accesibilidad y viabilidad comercial de las terapias CAR-T. De manera específica:
 - 3.1. Se presentarán posibles modificaciones en los esquemas regulatorios y de incentivos.
 - 3.2. Se analizará la viabilidad y escalabilidad de CAR-T académicos como alternativa a la producción industrial.

4. Material y métodos

4.1. Diseño del estudio

Este trabajo presenta un diseño metodológico documental, cualitativo y crítico, cuyo enfoque permite abordar con profundidad el procedimiento regulatorio y los incentivos aplicables a las terapias CAR-T en la Unión Europea.

El carácter documental del estudio se justifica por la necesidad de revisar la normativa vigente en materia de autorización, producción, comercialización y de acceso a las terapias CAR-T. La investigación se fundamenta principalmente en el análisis directo de documentos normativos europeos, informes institucionales oficiales, guías regulatorias y publicaciones especializadas.

El trabajo adopta un enfoque cualitativo, centrado en el análisis interpretativo y crítico de textos legislativos, normativos y guías técnicas, con el propósito de identificar los factores que condicionan la accesibilidad, sostenibilidad y desarrollo de las terapias CAR-T. Se trata de comprender de qué manera las regulaciones e incentivos vigentes influyen en su implementación efectiva dentro del contexto europeo.

Asimismo, la metodología presenta un carácter crítico, al enfocarse en examinar y valorar el marco normativo actual de la Unión Europea aplicado a estas terapias. A partir de la identificación de barreras y del análisis de los incentivos disponibles, se pretende proponer estrategias de mejora que permitan optimizar,

de forma integral, el proceso de comercialización de las terapias CAR-T, en línea con los objetivos del estudio.

4.2. Fuentes de información

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda y análisis crítico de la normativa europea vigente relativa a las terapias avanzadas, y en particular a las terapias CAR-T. Entre los principales documentos revisados se encuentran el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada, el Reglamento (CE) n.º 141/2000 sobre medicamentos huérfanos, la Directiva 2009/120/CE relativa al uso humano de ATMPs, y la Directiva 2004/23/CE sobre calidad y seguridad en la manipulación de células y tejidos humanos. Estos textos, consultados a través de la plataforma Eur-Lex¹, constituyen la base normativa para abordar los aspectos regulatorios del estudio.

Además, se revisaron guías técnicas publicadas por la EMA que abordan los criterios de calidad, eficacia, seguridad y farmacovigilancia aplicables a los medicamentos de terapia avanzada. También se incluyeron en el análisis informes recogidos en EudraLex² en materia de medicamentos huérfanos, relevantes para este tipo de productos.

Para completar la evaluación del marco normativo y valorar la eficacia de los incentivos aplicables a medicamentos huérfanos y terapias avanzadas en el ámbito de las CAR-T, se utilizaron documentos específicos elaborados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Asimismo, se consultaron los procedimientos especiales de autorización acelerada, autorización condicional, la designación PRIME y la designación de medicamento huérfano.

¹ Plataforma oficial de la Unión Europea que proporciona acceso actualizado al Derecho de la UE, incluyendo tratados, reglamentos, directivas, decisiones, actos delegados y jurisprudencia.

² Compendio oficial de normas y directrices de la Unión Europea sobre medicamentos de uso humano y veterinario, que incluye la legislación farmacéutica aplicable, guías sobre buenas prácticas (como GMP y GCP) y procedimientos regulatorios armonizados dentro del Espacio Económico Europeo.

4.3. Procedimiento

Con el fin de cumplir adecuadamente los objetivos del trabajo, se realizó una búsqueda documental sistemática basada en las fuentes previamente descritas, aplicando una metodología estructurada que permitiera identificar y seleccionar información relevante sobre las terapias CAR-T, su marco regulador, los incentivos disponibles y los procesos de autorización. Este enfoque buscó asegurar una revisión exhaustiva y reducir al mínimo los posibles sesgos en la selección de los documentos analizados.

La obtención de documentación oficial —como reglamentos, directivas y guías regulatorias— se ha realizado mediante consultas directas en las plataformas institucionales correspondientes. En particular, se ha utilizado Eur-Lex para acceder a documentos legislativos actualizados, así como la página oficial de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y EudraLex para obtener guías técnicas complementarias y directrices específicas relacionadas con medicamentos de terapia avanzada.

Los documentos recuperados han sido sometidos a un proceso de selección basado en los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Documentos normativos y guías regulatorias vigentes.
- Informes institucionales relevantes de la EMA.
- Relevancia directa con los objetivos del estudio (regulación, incentivos y acceso de terapias CAR-T).

Criterios de exclusión:

- Estudios clínicos centrados exclusivamente en resultados terapéuticos o aspectos biomédicos.
- Documentación desactualizada o no vigente.
- Fuentes procedentes de territorios ajenos al ámbito de estudio.

Una vez seleccionados, los documentos han sido analizados mediante una lectura crítica y un análisis de contenido, en función de los ejes definidos por los objetivos del estudio. Las referencias seleccionadas se organizarán y gestionarán mediante el software bibliográfico Zotero, para facilitar su análisis y correcta citación.

5. Resultados

5.1. Marco regulatorio de las CAR-T en la Unión Europea

Las terapias con células T con receptores de antígenos quiméricos están formalmente reconocidas como Medicamentos de Terapia Avanzada, en el contexto normativo de la Unión Europea. Esta clasificación implica su inclusión dentro de un mecanismo regulador altamente especializado y técnico, cuyo marco jurídico se construye sobre el Reglamento (CE) n.º 1394/2007. Este reglamento es reforzado y complementado por otras disposiciones clave, entre las que destacan el Reglamento (CE) n.º 726/2004, que establece el procedimiento de autorización centralizada, así como las directivas 2001/83/CE, 2004/23/CE y 2009/120/CE, que desarrollan aspectos esenciales relativos a la calidad, seguridad y eficacia de estos productos.

En conjunto, estas disposiciones configuran el modelo europeo de aprobación y seguimiento para los medicamentos de terapia avanzada, estableciendo un proceso armonizado. Este modelo tiene como objetivos garantizar, por un lado, la calidad y seguridad del medicamento, y por otro, una evaluación científica rigurosa y uniforme antes de su entrada en los mercados nacionales del Espacio Económico Europeo. Asimismo, este enfoque contribuye a reducir la fragmentación regulatoria entre los Estados miembros, un aspecto especialmente relevante en terapias de alta complejidad como las CAR-T (8,16).

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

5.1.1. Reglamento (CE) n.º 1394/2007

El Reglamento (CE) n.º 1394/2007 establece un conjunto de requisitos técnicos, científicos y operativos que deben cumplir los desarrolladores de medicamentos de terapia avanzada. Entre ellos, destaca la obligación de implementar sistemas de farmacovigilancia sólidos, capaces de realizar un seguimiento continuo y sensible tras la autorización del producto. Este seguimiento tiene como finalidad detectar de forma temprana posibles eventos adversos o alteraciones en el perfil beneficio-riesgo, especialmente en situaciones de uso compasivo o con datos clínicos limitados.

Cuando se identifican riesgos conocidos o potenciales, el reglamento exige la elaboración de planes de gestión de riesgos (*Risk Management Plans, RMP*), que deben incorporar estrategias activas de minimización. Además, contempla la posibilidad de solicitar estudios adicionales tras la autorización, ya sea de seguridad (*Post-Authorization Safety Studies, PASS*) o de eficacia (*Post-Authorization Efficacy Studies, PAES*), con el objetivo de ampliar la evidencia clínica y asegurar un control adecuado en su uso asistencial (10).

Otro pilar fundamental de esta normativa es la trazabilidad completa del producto. Esto implica que el fabricante debe poder registrar e identificar cada lote de células o materiales biológicos desde su obtención —como la recolección del material biológico del paciente— hasta su transformación y administración final. Esta trazabilidad es clave para preservar la integridad y seguridad del tratamiento, y resulta esencial para una farmacovigilancia efectiva y la gestión rápida de cualquier incidente relacionado con la calidad.

5.1.2. Reglamento (CE) n.º 726/2004

El Reglamento (CE) n.º 726/2004 dispone que los medicamentos biológicos destinados al tratamiento de enfermedades de elevada gravedad —como el cáncer hematológico, principal indicación actual de las terapias CAR-T—, así como aquellos que han obtenido la designación de medicamento huérfano, deben obligatoriamente someterse al procedimiento de autorización

centralizada. Esta vía implica que la evaluación científica y la decisión final sobre la autorización del medicamento se realiza a nivel comunitario, con validez automática en todos los Estados miembros.

Este enfoque no solo garantiza la homogeneidad en los criterios científicos aplicados, sino que también promueve la equidad en el acceso a los tratamientos innovadores. Al tratarse de una única autorización válida para todos los países de la UE, las compañías farmacéuticas no pueden limitar la disponibilidad de sus terapias a mercados con mayor poder adquisitivo. Por el contrario, se ven obligadas a ponerlas a disposición de todos los Estados miembros por igual, lo que refuerza el principio de solidaridad y cohesión territorial dentro de la política farmacéutica europea. Esto adquiere especial relevancia en terapias de alto coste y gran impacto clínico como las CAR-T, donde las desigualdades económicas entre países podrían traducirse fácilmente en desigualdades en el acceso, de no existir un marco regulador común (11).

5.1.3. Directiva 2009/120/CE

Esta Directiva constituye el cuerpo normativo de referencia para establecer los criterios técnicos que deben cumplirse en la evaluación de los medicamentos de terapia avanzada. Estas disposiciones exigen una documentación detallada sobre la caracterización fisicoquímica, biológica y genética del producto. Se incluye aquí la identificación de todas las impurezas relevantes, los procesos de producción utilizados, los métodos de control de calidad, así como la evaluación de los productos intermedios y finales, caracterizando los puntos críticos presentes en las diferentes etapas por las que pasa el medicamento, desde su fabricación hasta su administración (12).

Además, cuando por la naturaleza del producto no sea factible realizar ciertos ensayos directamente sobre el producto final (por ejemplo, por razones de viabilidad celular o estabilidad), el desarrollador debe justificar científica y técnicamente la elección de métodos alternativos. También se exige una caracterización detallada de las células modificadas genéticamente que

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

componen el medicamento CAR-T, incluyendo los vectores virales empleados, los sistemas de transducción genética, los procedimientos de cultivo celular y los mecanismos de control del producto antes de su liberación clínica, conforme a lo dispuesto en el anexo, parte IV de la Directiva 2009/120/CE, donde se definen los requisitos específicos aplicables a los medicamentos de terapia génica (13,14).

5.1.4. Directiva 2004/23/CE

La Directiva 2004/23/CE establece las bases técnicas y legales para la gestión segura y eficaz de los tejidos y células humanos utilizados como materias primas en la fabricación de medicamentos biológicos. En el contexto de las terapias CAR-T, esta directiva resulta de aplicación en las fases iniciales del proceso, particularmente durante la recolección, procesamiento y almacenamiento del material celular del paciente.

La norma exige que todos los centros responsables de la manipulación de tejidos y células estén acreditados por la autoridad competente y que apliquen sistemas documentados de control de calidad, trazabilidad, validación de procedimientos, y formación continua del personal. También regula aspectos relativos a la elegibilidad de los donantes, los criterios de exclusión por riesgo infeccioso o genético, y las condiciones de transporte y conservación del material biológico, factores todos ellos determinantes para la calidad del producto final y la seguridad del paciente (5).

5.1.5. Incentivos regulatorios y exención hospitalaria

Las terapias CAR-T suelen estar indicadas para patologías de baja prevalencia, como determinados subtipos de linfomas y leucemias refractarias, lo que hace que a menudo reúnan los requisitos necesarios para su designación como medicamentos huérfanos. Esta designación otorga un conjunto de beneficios regulatorios diseñados para fomentar la investigación y el desarrollo de

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

medicamentos destinados a enfermedades raras, que por definición afectan a menos de 5 de cada 10.000 personas en la Unión Europea.

Entre los incentivos más relevantes se encuentra la exclusividad comercial durante un periodo de diez años, durante el cual no pueden autorizarse productos similares para la misma indicación salvo excepciones justificadas. También se incluye la exención del pago de tasas regulatorias, así como el acceso preferente a procedimientos de asesoramiento científico por parte de la EMA. Estos incentivos tienen como finalidad compensar los menores retornos económicos asociados a mercados de nicho, haciendo viable la inversión en áreas terapéuticas de escasa rentabilidad, pero alta necesidad clínica no cubierta (6).

Además, el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 introduce la denominada cláusula de exención hospitalaria, la cual permite a determinados centros hospitalarios fabricar y utilizar medicamentos de terapia avanzada sin necesidad de una autorización centralizada de comercialización, siempre que se cumplan estrictas condiciones. Esta disposición, se aplica exclusivamente en el ámbito nacional, bajo la supervisión de las autoridades competentes del Estado miembro correspondiente, y está restringida al uso personalizado en pacientes individuales, sin fines comerciales.

5.2. Evaluación acelerada

La evaluación acelerada es un procedimiento excepcional previsto en el artículo 14, apartado 9, del Reglamento (CE) n.º 726/2004. Permite reducir el plazo estándar de evaluación de una solicitud de autorización de comercialización de 210 a 150 días (11). Terapias CAR-T como Kymriah® (tisagenlecleucel), Yescarta® (axicabtagene ciloleucel), Abecma® (idecabtagene vicleucel), Carvykti® (ciltacabtagene autoleucel) y Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel) se beneficiaron de evaluaciones aceleradas.

5.2.1. Criterios de admisión y solicitud

El solicitante debe demostrar que el medicamento cumple con los criterios establecidos por la EMA para optar al procedimiento de evaluación acelerada. Para ello, debe argumentar que la terapia responde al menos a una de las siguientes condiciones: cubrir una necesidad médica no satisfecha, ofrecer una mejora terapéutica significativa o tener un impacto relevante en la salud pública. Esta justificación debe sustentarse en datos clínicos preliminares de calidad, junto con un análisis del perfil beneficio-riesgo, una caracterización de la población objetivo y datos epidemiológicos. La solicitud debe presentarse entre 60 y 90 días antes del envío formal del expediente, de manera que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) pueda valorar su admisión y organizar la revisión técnica correspondiente. La EMA recomienda acompañar esta fase con reuniones de presolicitud o sesiones de asesoramiento científico, a fin de garantizar la calidad del proceso (15).

Una vez recibida, el CHMP examina la solicitud con el apoyo de ponentes y componentes, quienes analizan los aspectos relativos a la calidad, seguridad y eficacia del medicamento. La decisión se comunica formalmente al solicitante y se registra en el expediente de evaluación. Si es aceptada, se activa el calendario abreviado; en caso contrario, la evaluación continúa por el procedimiento estándar.

Es importante señalar que acogerse a la evaluación acelerada no implica una reducción en los requisitos científicos, particularmente en lo relativo a la evidencia clínica, la calidad del producto o la caracterización de la población diana (16).

5.2.2. Barreras y motivos de anulación

En la práctica, no todos los procedimientos de evaluación acelerada logran completarse dentro del plazo previsto de 150 días. Diversos factores pueden llevar al CHMP a revertir este proceso y retomar el calendario estándar. Entre las causas más frecuentes se encuentran la aparición de objeciones científicas que

no pueden resolverse en un plazo tan ajustado, la acumulación de cuestiones críticas sin respuestas adecuadas, la falta de datos clínicos lo suficientemente sólidos para confirmar el beneficio terapéutico, o la existencia de dudas relevantes sobre el proceso de fabricación o la caracterización del producto. También se han registrado dificultades en la interpretación de los resultados clínicos en determinados subgrupos de pacientes o la ausencia de consenso respecto a la magnitud del efecto observado. Cada caso se evalúa de forma individual, y si se determina que estos problemas comprometen la calidad del dictamen, el CHMP puede optar por continuar la evaluación bajo el procedimiento estándar, garantizando así un análisis más completo (17).

5.3. Autorización condicional

La autorización condicional de comercialización (CMA, por sus siglas en inglés) es una herramienta regulatoria diseñada para permitir el acceso temprano de los pacientes a medicamentos que abordan necesidades médicas no cubiertas, especialmente en contextos de enfermedades graves, potencialmente mortales o sin alternativas terapéuticas satisfactorias. Esta modalidad fue introducida mediante el Reglamento (CE) n.º 726/2004 y desarrollada más específicamente en el Reglamento (CE) n.º 507/2006 (11,18).

La autorización condicional de comercialización (CMA) puede concederse en aquellos casos donde los datos clínicos aún no están completamente disponibles, siempre que se cumplan de forma simultánea cuatro condiciones: que la relación beneficio-riesgo sea positiva, que el solicitante se comprometa a presentar los datos completos en un plazo razonable, que el medicamento cubra una necesidad médica no satisfecha y que los beneficios de su disponibilidad inmediata superen los riesgos asociados a la falta de información completa. Esta modalidad se reserva para medicamentos dirigidos al tratamiento, prevención o diagnóstico de enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales, así como para aquellos que responden a amenazas sanitarias urgentes o han sido designados como medicamentos huérfanos.

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

La autorización condicional es válida durante un año, y debe renovarse anualmente tras evaluación de los avances en el cumplimiento de las obligaciones específicas (specific obligations, SOs). Estas pueden incluir, de forma general, la finalización de ensayos clínicos confirmatorios de fase III, la entrega de análisis actualizados de datos de eficacia y seguridad, el envío de informes periódicos de seguridad (PSURs), la presentación de información adicional sobre el proceso de fabricación (por ejemplo, validación de la consistencia entre lotes), y medidas específicas de farmacovigilancia. Las SOs deben ser proporcionales a las lagunas de evidencia identificadas y deben contar con plazos definidos para su cumplimiento, evaluados anualmente por el CHMP. Si las SOs se cumplen satisfactoriamente, el CHMP puede recomendar la conversión de la CMA en una autorización de comercialización completa. Según la EMA, esta transición se produce cuando se han completado los compromisos posautorización previstos, se ha verificado que el perfil beneficio-riesgo sigue siendo favorable y se ha alcanzado un nivel de evidencia adecuado que sustente la autorización sin condiciones adicionales (19,20).

En el ámbito de las terapias CAR-T, varios medicamentos han recibido una CMA. Entre ellos se encuentra Carvykti® (ciltacabtagene autoleucel), autorizado condicionalmente en 2022 para el tratamiento de adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario. Su aprobación se basó en datos preliminares del estudio CARTITUDE-1, y la autorización fue convertida en completa en 2024 (21). Otro ejemplo es Tecartus® (brexucabtagene autoleucel), que recibió una CMA en 2020 para el tratamiento de linfoma de células del manto en recaída o refractario, siendo uno de los primeros CAR-T aprobados mediante esta vía (22).

La solicitud de una CMA puede ser propuesta por el solicitante desde el inicio o ser sugerida por el CHMP durante la evaluación del expediente. En cualquier caso, debe presentarse una justificación técnica detallada, incluyendo:

- Datos clínicos preliminares (frecuentemente de estudios fase II o III abiertos).
- Plan de desarrollo que incluya los estudios complementarios.

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

- Razonamiento que evidencie la mejora terapéutica y la relevancia para la salud pública.
- Información sobre el cumplimiento de los requisitos legales definidos en el art. 4 del Reglamento 507/2006 y directrices complementarias de la EMA (18,23).

El CHMP, con apoyo del CAT, evalúa el cumplimiento de los criterios y, en caso de recomendación positiva, formula una opinión dirigida a la Comisión Europea, que adopta la decisión final de concesión.

5.4. Designación PRIME

La designación PRIME (*Priority Medicines*) es una iniciativa impulsada por la EMA cuyo propósito es optimizar el desarrollo de medicamentos innovadores dirigidos a necesidades médicas no cubiertas, facilitando tanto su evaluación como su acceso temprano para los pacientes. Está orientada a fármacos con un alto potencial terapéutico, especialmente aquellos que actúan mediante mecanismos innovadores en el tratamiento de enfermedades graves, debilitantes o sin opciones terapéuticas efectivas.

Para ser considerados elegibles, estos medicamentos deben demostrar un beneficio clínico relevante basado en datos preliminares. En el caso de pequeñas y medianas empresas (PYMEs) o instituciones académicas, la EMA permite que la solicitud se fundamente en datos preclínicos prometedores, complementados con resultados iniciales en humanos que evidencien una exposición adecuada³, un perfil de seguridad aceptable y una señal preliminar de eficacia (24,25).

Los medicamentos de terapia avanzada (ATMP), como las CAR-T, pueden acogerse a esta designación, que ofrece una serie de beneficios regulatorios:

³ Es decir, que el fármaco ha sido administrado en una dosis suficiente y a un número representativo de sujetos para obtener datos preliminares sobre su seguridad, farmacocinética y posible eficacia.

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

- Asignación temprana de un ponente del CAT, que actúa como referente y proporciona orientación continua durante el desarrollo (26).
- Apoyo por parte de especialistas de calidad de la EMA y otros expertos pertinentes.
- Organización de una reunión de inicio con el ponente y un grupo multidisciplinar para revisar el plan de desarrollo y estrategia regulatoria (25).
- Acceso prioritario a asesoramiento científico en puntos clave del desarrollo (27).
- Evaluación acelerada garantizada si se mantienen los criterios de elegibilidad al presentar la solicitud de autorización.

Este acompañamiento proactivo ha demostrado ser especialmente beneficioso para productos complejos como las terapias CAR-T, al facilitar un desarrollo más estructurado y reducir significativamente los tiempos regulatorios. En particular, se ha observado una disminución media de hasta el 67% en la duración de los “*clock-stops*”, lo que representa una ventaja importante en términos de eficiencia y acceso temprano al mercado (28).

El procedimiento comienza con la solicitud de designación PRIME, cuya evaluación está a cargo del grupo de trabajo del *Scientific Advice Working Party* (SAWP)⁴, el CAT y finalmente el CHMP, quien adopta la decisión final. Las convocatorias para presentar solicitudes se publican de forma regular, con un calendario preestablecido de fechas para su evaluación (29).

Alrededor del 44% de los productos que han recibido la designación PRIME son terapias avanzadas, entre ellas varias CAR-T, debido al interés de la EMA en fomentar el desarrollo de estos medicamentos innovadores. Este enfoque acompañado resulta especialmente relevante en el caso de las CAR-T, que

⁴ Grupo de trabajo del CHMP, encargado de proporcionar asesoramiento científico a los desarrolladores de medicamentos durante las etapas clave del desarrollo clínico.

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

presentan desafíos adicionales en cuanto a calidad, consistencia de fabricación y evaluación clínica (27).

La designación no solo mejora el diálogo entre desarrolladores y la EMA, sino que también permite detectar problemas regulatorios de forma anticipada, lo que refuerza la preparación del expediente de autorización. En esta línea, la EMA propone incorporar reuniones adicionales antes de la presentación del dossier regulatorio para anticipar posibles deficiencias (28). No obstante, la EMA señala que algunos productos que accedieron al esquema PRIME no lograron mantener su elegibilidad por no cumplir los estándares de calidad esperados, lo que resalta la importancia de una planificación desde el inicio.

Adicionalmente, las terapias con designación PRIME pueden acceder a otras vías regulatorias favorables, como la autorización condicional o la evaluación acelerada, lo que genera una sinergia que puede acortar significativamente el tiempo hasta la comercialización. Un caso representativo es Abecma® (idecabtagene vicleucel), una terapia CAR-T para el tratamiento del mieloma múltiple refractario, que obtuvo tanto la designación PRIME como una autorización condicional (30).

5.5. Designación de medicamentos huérfanos e incentivos

La Unión Europea estableció en el año 2000 un marco legislativo específico para incentivar el desarrollo de medicamentos destinados a enfermedades raras, caracterizadas por su baja prevalencia y el escaso interés comercial que suelen suscitar. La designación de un medicamento como huérfano implica la concesión de una serie de beneficios regulatorios, técnicos y financieros que buscan estimular su investigación, facilitar su desarrollo clínico y garantizar su acceso final al mercado.

5.5.1. Marco legal y criterios de designación

La legislación aplicable parte del Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, que establece los criterios para declarar un medicamento como huérfano y que detalla el procedimiento de solicitud. Este marco se complementa con el Reglamento (CE) n.º 847/2000 de la Comisión (9,31). Estos reglamentos establecen criterios armonizados para toda la UE y se alinean con el objetivo de garantizar que los pacientes afectados por enfermedades raras tengan acceso a tratamientos eficaces y seguros.

Según el Reglamento (CE) n.º 141/2000, un medicamento puede ser designado como huérfano si:

- Está destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad que ponga en peligro la vida o provoque una incapacidad crónica, y que afecte a no más de 5 personas por cada 10.000 en la UE;
- o bien, si la prevalencia es superior, la comercialización del medicamento no generaría ingresos suficientes para justificar la inversión necesaria sin incentivos específicos.

Además, debe demostrarse que no existe ningún tratamiento previo satisfactorio autorizado en la UE, o que el medicamento propuesto aportará un beneficio clínico considerable respecto a las alternativas disponibles. Este beneficio puede manifestarse en mayor eficacia, mejor tolerabilidad, administración más conveniente o un impacto positivo significativo en la calidad de vida del paciente (32,33).

La evaluación de la prevalencia debe basarse en principios epidemiológicos sólidos, considerando la frecuencia estimada de la condición en la población europea, posibles variaciones geográficas y temporales, así como la calidad y actualidad de las fuentes de datos utilizadas (34).

5.5.2. Procedimiento de designación

El procedimiento para solicitar la designación se regula en el Reglamento (CE) n.º 141/2000. La solicitud debe presentarse ante la EMA a través del portal IRIS⁵, antes de la solicitud de autorización de comercialización. El proceso de designación como medicamento huérfano consta de varias etapas: validación administrativa, evaluación científica, adopción de la opinión por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) y decisión final de la Comisión Europea. El COMP evalúa el cumplimiento de los criterios y emite una opinión, que es posteriormente ratificada por la Comisión Europea (35). Una vez aprobada la designación, el medicamento se inscribe en el Registro Comunitario de Medicamentos Huérfanos, gestionado por la EMA.

Tras ello, durante el desarrollo clínico y al momento de la autorización de comercialización, la EMA reevalúa si el medicamento sigue cumpliendo los criterios de designación, especialmente en cuanto al beneficio significativo frente a tratamientos existentes. Esta reevaluación se realiza conforme a lo dispuesto en el Reglamento (CE) n.º 141/2000 y puede derivar en la pérdida del estatus huérfano si se determina que ya no se justifica su mantenimiento (36,37).

En términos cuantitativos, entre los años 2000 y 2024 se presentaron 4.586 solicitudes de designación, de las cuales 3.012 fueron finalmente designadas como huérfanas. Sin embargo, solo 261 de ellas llegaron a obtener una autorización de comercialización, lo que representa una tasa de conversión aproximada del 8,6% (38). Este dato ilustra tanto el interés como las dificultades inherentes al desarrollo de tratamientos para enfermedades raras.

Actualmente, existen seis terapias CAR-T autorizadas en la Unión Europea, todas ellas con designación de medicamento huérfano: Kymriah® (tisagenlecleucel), Yescarta® (axicabtagene ciloleucel), Tecartus® (brexucabtagene autoleucel), Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel), Abecma® (idecabtagene vicleucel) y Carvykti® (ciltacabtagene autoleucel). Representan

⁵ Portal digital de la EMA utilizado para gestionar electrónicamente procedimientos regulatorios.

aproximadamente un 2,3% del total de medicamentos huérfanos autorizados por la EMA hasta 2024.

5.5.3. Incentivos regulatorios

Los medicamentos designados como huérfanos acceden a un conjunto de incentivos regulatorios establecidos en el Reglamento (CE) n.º 141/2000 y desarrollados a través de normativa secundaria (reglamentos complementarios y guías técnicas):

- **Exclusividad de mercado:** durante un periodo de 10 años tras la autorización de comercialización, no se puede aprobar un medicamento similar para la misma indicación, salvo excepciones previstas en el artículo 8(3) del Reglamento n.º 141/2000 (9,31). Estas excepciones incluyen: que el titular del medicamento huérfano existente consienta la autorización; falta de suministro del producto; o que el nuevo medicamento aporte una superioridad clínica significativa. Asimismo, la exclusividad de mercado se puede reducir a seis años si durante el quinto año se demuestra que el tratamiento ha dejado de cumplir los requisitos mínimos inherentes a los medicamentos huérfanos, y si la rentabilidad es lo suficientemente alta como para no continuar la exclusividad comercial, según lo establecido en el artículo 8(2) del Reglamento n.º 141/2000.
- **Reducción o exención de tasas:** los medicamentos con designación huérfana pueden acogerse a importantes reducciones de tasas regulatorias ante la EMA. Para las pequeñas y medianas empresas (PYMEs), estas exenciones pueden alcanzar el 100% y aplicarse a tasas de designación, asesoramiento científico, autorización de comercialización, inspecciones y procedimientos post-autorización, de acuerdo con lo previsto en el Reglamento (UE) 2024/568 y el Reglamento (CE) n.º 2049/2005 (35,34,39). En el caso de las grandes empresas, aunque no pueden acogerse a exenciones totales, sí pueden beneficiarse de reducciones parciales cuando desarrollan medicamentos con

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

designación huérfana (40). La Comisión Europea ha estimado que el valor acumulado de estas exenciones regulatorias entre 2000 y 2017 fue de aproximadamente 160 millones de euros, financiados directamente por fondos públicos europeos.

- Asistencia en el desarrollo clínico: según el Reglamento n.º 141/2000, el titular puede recibir asesoramiento específico sobre el desarrollo del medicamento, en particular para el diseño de estudios clínicos y metodologías adaptadas a poblaciones reducidas (36,39).
- Acceso al procedimiento centralizado: obligatorio para medicamentos huérfanos según el Reglamento (CE) n.º 726/2004, garantiza una única autorización válida en toda la UE (11).
- Exclusividad pediátrica: el artículo 37 del Reglamento (CE) n.º 1901/2006 establece que la exclusividad de mercado se amplía dos años si se cumplen las obligaciones de un Plan de Investigación Pediátrica (PIP)⁶ aprobado (41). Un ejemplo de CAR-T que se benefició de una extensión de protección comercial por el desarrollo de un PIP es Kymriah® (tisagenlecleucel).
- Asistencia para PYMEs: conforme al artículo 7 del Reglamento (CE) n.º 2049/2005, la EMA ofrece apoyo administrativo y técnico adicional a las pequeñas y medianas empresas. Esto incluye reuniones informativas personalizadas, traducción de documentos y acceso preferente a programas de apoyo al desarrollo clínico como PRIME (39).

Diversos análisis institucionales indican que la exclusividad comercial es el incentivo más valorado por las compañías farmacéuticas, considerada como "muy importante" por el 95% de los desarrolladores encuestados (40). Asimismo, se estima que el volumen total de ventas adicionales generado por la existencia del Reglamento sobre medicamentos huérfanos alcanzó aproximadamente

⁶ Documento obligatorio que describe cómo se estudiará un medicamento en la población pediátrica para garantizar que los datos sobre su uso en niños estén disponibles y se obtengan de forma científica y ética.

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

19.100 millones de euros entre 2000 y 2017. De este total, cerca del 45% se atribuye directamente a medicamentos que fueron desarrollados gracias a los incentivos del Reglamento y que posiblemente no se habrían creado sin estos estímulos regulatorios. Otro 44% corresponde a medicamentos que habrían sido desarrollados igualmente, pero cuya llegada al mercado se vio significativamente acelerada por la existencia de estos incentivos regulatorios.

Desde el punto de vista del sistema sanitario, el análisis económico estima que se han ganado entre 210.000 y 440.000 años de vida ajustados por calidad (QALY⁷) gracias al Reglamento (CE) n.º 141/2000, con un coste medio estimado por QALY de entre 58.000 y 118.000 euros. Además, la evaluación identificó beneficios adicionales no monetarios como la mejora en la calidad de vida, formulaciones más adecuadas a la edad, reducción en el uso fuera de indicación y un aumento en la precisión de la dosificación pediátrica. En términos económicos globales, el análisis coste-beneficio llevado a cabo desde una perspectiva socioeconómica mostró que, para muchos medicamentos huérfanos evaluados, los beneficios monetizados, como la reducción en hospitalizaciones o los QALY, fueron inferiores a los costes totales invertidos en su desarrollo y comercialización, indicando una rentabilidad negativa a nivel agregado.

Los incentivos regulatorios han desempeñado un papel clave en la promoción del desarrollo de tratamientos para enfermedades raras. Entre 2000 y 2017, aproximadamente el 16% de los medicamentos huérfanos autorizados fueron desarrollados directamente gracias a los incentivos del Reglamento (CE) n.º 141/2000. Además, se estima que la exclusividad de mercado proporcionó en promedio 3,4 años adicionales de protección efectiva más allá de la duración de las patentes y certificados complementarios de protección (SPC⁸), teniendo en cuenta que la exclusividad de mercado y la protección por patentes son mecanismos diferentes que operan en simultáneamente y en paralelo. Esto refleja que, a diferencia de la comercialización estándar, en la que el periodo real

⁷ Medida que combina cantidad y calidad de vida en una sola unidad; se usa para evaluar el beneficio sanitario de una intervención

⁸ Extensión del derecho de exclusividad de una patente farmacéutica que puede otorgarse hasta por 5 años adicionales, para compensar el tiempo transcurrido entre la solicitud de la patente y la autorización de comercialización del medicamento.

de protección se ve reducido por el largo proceso de desarrollo, la exclusividad otorgada a los medicamentos huérfanos garantiza un periodo adicional sustancial de comercialización sin competencia directa, incluso una vez agotadas otras formas de protección legal.

5.6. Producción y regulación de CAR-T en el entorno hospitalario

Las terapias CAR-T desarrolladas en el entorno hospitalario siguen una dinámica regulatoria diferente a la de aquellas producidas industrialmente. Estos tratamientos se acogen a la denominada exención hospitalaria, una vía legal que permite el uso de medicamentos de terapia avanzada sin necesidad de una autorización de comercialización centralizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Regulada por el Reglamento (CE) n.º 1394/2007, la exención hospitalaria permite el uso de ATMPs de forma no convencional en un mismo Estado Miembro, siempre que se administren en un hospital, bajo la responsabilidad de un médico colegiado, estén fabricados a medida para un paciente concreto y cumplan con normas específicas de calidad, como las establecidas en la guía de buenas prácticas de fabricación (GMP) del marco legislativo europeo, incluyendo controles de esterilidad, trazabilidad del producto, validación de procesos y cualificación de instalaciones (10). Además, la fabricación debe estar autorizada por la autoridad competente del Estado Miembro.

Este procedimiento regulatorio especial está concebido para permitir el acceso a terapias innovadoras cuando no existe una alternativa comercial disponible o viable. Esto resulta relevante en casos donde la urgencia clínica, la rareza del subtipo de la enfermedad o las características del paciente hacen inviable recurrir a una CAR-T industrial. El modelo hospitalario puede ofrecer una solución más ágil, personalizada y accesible, especialmente cuando el desarrollo industrial no cubre determinadas indicaciones o perfiles clínicos.

No obstante, existe una heterogeneidad considerable en su aplicación entre Estados miembros. Algunos países limitan su uso si ya existe un ATMP aprobado

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

centralmente; otros no imponen restricciones. También varía la duración de las licencias, los centros autorizados, el número de pacientes tratados y la cobertura de costes (42).

Las terapias CAR-T desarrolladas bajo el régimen de exención hospitalaria carecen del componente industrial que caracteriza a los productos comerciales, lo que conlleva una serie de limitaciones tanto a nivel regulatorio como estructural. Estos tratamientos no disponen de una autorización centralizada de comercialización, están restringidos al ámbito hospitalario del país donde se producen, su fabricación debe ser puntual y cumplir con estándares de calidad certificados, y no pueden ser distribuidos a otros Estados miembros ni comercializados a gran escala.

Este modelo ofrece ventajas como una mayor flexibilidad y reducción de costes, aunque también conlleva limitaciones significativas en términos de escalabilidad, sostenibilidad y armonización regulatoria.

El Hospital Clínic de Barcelona ha sido pionero en el desarrollo de terapias CAR-T bajo la vía de exención hospitalaria:

- ARI-0001 (varnimcabtagene autoleucel) fue aprobado por la AEMPS en 2021 para el tratamiento de pacientes mayores de 25 años con leucemia linfoblástica aguda CD19+ en recaída o refractaria, tras un mínimo de dos líneas de tratamiento. Aunque existen CAR-T comerciales autorizados para esta indicación (como Kymriah®), ARI-0001 se desarrolló para dar respuesta a un grupo de pacientes adultos excluidos por criterios clínicos. Se trata del primer producto CAR-T académico en recibir la designación PRIME por la EMA (43).
- ARI-0002h (cesnicabtagene autoleucel) fue autorizado en 2024 por la AEMPS para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios tras al menos dos líneas de tratamiento. Al igual que en el caso anterior, su desarrollo respondió a la necesidad de cubrir perfiles clínicos no atendidos por las alternativas comerciales existentes (43).

6. Discusión

Los resultados muestran que el proceso regulatorio de las terapias CAR-T en la Unión Europea está estructurado en torno a un procedimiento complejo, cuya complejidad está justificada por la necesidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos antes de su comercialización. Esta estructura se articula a través de múltiples reglamentos, directivas y normativas complementarias, que definen de manera detallada los requisitos técnicos y procedimentales aplicables. Además, esta complejidad se refleja en la intervención de comités especializados y multidisciplinares, como el CAT y el CHMP, cuya colaboración permite abordar los desafíos científicos y regulatorios propios de estas terapias innovadoras.

Si bien este marco garantiza elevados estándares de protección para los pacientes, también puede convertirse en una barrera para el desarrollo ágil de nuevos tratamientos. Así, el marco regulador actúa como un instrumento de control necesario, pero también como un filtro que puede limitar la innovación.

Mientras que las terapias CAR-T industriales deben someterse obligatoriamente al procedimiento centralizado coordinado por la EMA, las desarrolladas en el entorno hospitalario pueden acogerse a la exención hospitalaria prevista en el Reglamento (CE) n.º 1394/2007. Esta vía, utilizada por proyectos como ARI-0001 y ARI-0002h, está diseñada para cubrir necesidades clínicas no atendidas por los productos industriales. Sin embargo, al depender exclusivamente de la regulación nacional de cada Estado miembro, las CAR-T académicas se enfrentan a una significativa variabilidad entre países. Esta heterogeneidad afecta directamente a su accesibilidad, su capacidad de expansión y su sostenibilidad a largo plazo dentro de los sistemas sanitarios, lo que pone de manifiesto la necesidad de avanzar hacia una mayor armonización europea en esta materia.

Uno de los aspectos clave identificados es la existencia de barreras dentro del propio procedimiento de autorización centralizada. Este proceso evaluativo puede extenderse considerablemente en el tiempo debido a la intervención de comités como el CAT y el CHMP, y a la necesidad de resolver posibles

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

discrepancias mediante mecanismos de conciliación. A ello se suma que la duración estándar es de 210 días, sin incluir los periodos de “clock stop”, lo que amplía aún más los plazos. Aunque existen mecanismos como la evaluación acelerada o la autorización condicional para facilitar el acceso temprano, su aplicación está sujeta a criterios restrictivos.

Asimismo, se ha detectado una carencia importante de mecanismos destinados a asegurar el suministro, la capacidad de producción y la administración efectiva de estas terapias una vez han sido autorizadas. Mientras que en la fase post-comercialización el foco se sitúa en la farmacovigilancia y la gestión de riesgos, no se exigen medidas específicas que evalúen la preparación logística del titular ni su capacidad real para satisfacer la demanda prevista. Esta omisión puede traducirse en problemas de disponibilidad práctica, incluso cuando el medicamento ya cuenta con autorización, lo que representa un punto crítico que debería abordarse desde el marco regulador.

Aunque el procedimiento centralizado otorga una autorización válida en todos los Estados miembros, no obliga a garantizar su disponibilidad en todo el territorio europeo. Esta ausencia de requisitos sobre la distribución efectiva permite que los titulares prioricen la comercialización en países con mayor capacidad adquisitiva, lo que contribuye a perpetuar desigualdades en el acceso. En consecuencia, el objetivo de homogeneizar el acceso en el Espacio Económico Europeo puede verse comprometido si no se introducen herramientas regulatorias que promuevan una distribución más equitativa.

La designación de medicamento huérfano ha sido clave para estimular la investigación en terapias CAR-T, gracias a beneficios como la exclusividad comercial por diez años, reducciones o exenciones de tasas, y acceso a asesoramiento científico especializado. La designación PRIME ha añadido un valor adicional al facilitar una interacción temprana con la EMA, la asignación de un ponente desde las primeras etapas del desarrollo y el acceso preferente a orientación científica. Estos mecanismos deben entenderse como instrumentos complementarios, capaces de actuar de forma sinérgica. Su combinación —junto con la evaluación acelerada y la autorización condicional— crea un entorno

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

regulatorio favorable que puede acompañar a los desarrolladores desde las primeras fases clínicas hasta la comercialización, reduciendo barreras, optimizando la planificación y facilitando el acceso temprano a innovaciones terapéuticas.

Sin embargo, también se han evidenciado limitaciones en la efectividad real de estos incentivos. A pesar del elevado número de designaciones huérfanas otorgadas, solo una fracción de los medicamentos ha logrado obtener autorización de comercialización, lo que cuestiona su impacto real en términos de accesibilidad y escalabilidad.

Además, el efecto de estos incentivos no es homogéneo entre los distintos tipos de desarrolladores. Aunque los marcos regulatorios contemplan apoyos adicionales para las pequeñas y medianas empresas (PYMEs), estas enfrentan dificultades significativas para completar el desarrollo clínico, cumplir los requisitos técnicos y sostener los recursos necesarios durante todo el proceso. Por el contrario, las grandes farmacéuticas, aun con menos beneficios directos, cuentan con una capacidad técnica, financiera y organizativa que les permite sacar mayor provecho de estos mecanismos regulatorios. Esta desigualdad puede convertirse en un obstáculo indirecto para la innovación por parte de actores más pequeños. Además, es común que los productos desarrollados inicialmente por PYMEs acaben licenciados a grandes compañías, lo que desvincula el beneficio del incentivo de su desarrollador original y refuerza la concentración del sector en manos de grandes laboratorios. Aunque esta dinámica favorece la llegada de medicamentos al mercado, también limita la consolidación de las PYMEs dentro del sistema farmacéutico europeo y perpetúa una estructura dependiente de las grandes empresas farmacéuticas.

En base a las limitaciones observadas, resulta prioritario considerar propuestas orientadas a optimizar el diseño y aplicación de los incentivos existentes. Sería recomendable reforzar los mecanismos de apoyo específicos para PYMEs más allá de las exenciones económicas, favoreciendo su crecimiento, desarrollo, autonomía y escalabilidad. Asimismo, podría contemplarse la creación de cláusulas de mantenimiento de titularidad para PYMEs durante un periodo

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

mínimo tras la aprobación, con el fin de garantizar que los beneficios regulatorios no se transfieran automáticamente a grandes empresas sin retorno para el desarrollador original.

De igual manera, el procedimiento centralizado otorga una autorización válida en toda la Unión Europea, pero no establece ninguna obligación para que el titular comercialice el producto en todos los Estados miembros y con las mismas garantías. Esta carencia de supervisión territorial genera un riesgo real de acceso desigual, en el que los países con menor capacidad de negociación o infraestructuras limitadas pueden quedar excluidos (al menos, temporalmente) de forma práctica. Ante esta situación, sería conveniente explorar la incorporación de planes de implementación territorial como parte del expediente regulatorio, así como la evaluación previa de la capacidad de suministro. Además, podrían desarrollarse estrategias regulatorias que incentiven la comercialización en países con menor poder adquisitivo, asegurando una distribución más equitativa en todo el territorio europeo.

En relación con las terapias CAR-T de desarrollo académico acogidas a la exención hospitalaria, los resultados evidencian su valor para cubrir necesidades clínicas que no son atendidas por las opciones industriales. Sin embargo, también ponen de manifiesto una significativa heterogeneidad entre los Estados miembros en cuanto a su implementación, condiciones de uso y viabilidad operativa. Para aumentar su impacto, sería recomendable avanzar hacia una armonización regulatoria de este mecanismo, impulsando la creación de redes europeas de centros acreditados, el reconocimiento mutuo entre países y sistemas de financiación pública o mixta que aseguren su sostenibilidad.

Estas medidas no solo permitirían ampliar la cobertura a indicaciones clínicas desatendidas por las CAR-T comerciales, sino que también podrían reducir los tiempos de administración y mejorar la equidad territorial en el acceso. En este contexto, el modelo académico puede desempeñar un papel clave en la consolidación de una red de suministro más accesible, complementaria a la producción industrial, y con capacidad para fortalecer el sistema sanitario europeo.

7. Conclusiones

Se confirma que, si bien el procedimiento regulatorio europeo es robusto y altamente especializado, su complejidad puede traducirse en retrasos considerables. Los incentivos disponibles —como la designación de medicamento huérfano, la vía PRIME, la autorización condicional y la evaluación acelerada— han demostrado ser herramientas útiles para facilitar el desarrollo de terapias innovadoras como las CAR-T. Su aplicación combinada ha sido clave para acortar los plazos y mejorar la interacción con la EMA.

No obstante, el impacto de estos mecanismos no ha sido uniforme. Las grandes farmacéuticas, por su capacidad técnica y financiera, tienden a beneficiarse más de estos instrumentos. En cambio, las pequeñas y medianas empresas (PYMEs), a pesar de contar con exenciones y apoyos específicos, enfrentan mayores dificultades para completar el proceso regulador y mantener la titularidad de sus productos.

Por otro lado, los resultados han evidenciado importantes vacíos regulatorios en la fase post-comercialización. No existen mecanismos que garanticen el suministro, la capacidad de producción ni la distribución territorial tras la autorización, lo que compromete el acceso real de los pacientes a las terapias. Además, la aplicación heterogénea de la exención hospitalaria limita la escalabilidad de las CAR-T académicas y agrava las desigualdades entre Estados miembros.

En este contexto, se propone avanzar hacia una revisión del modelo actual, que contemple el refuerzo del acompañamiento a PYMEs, la armonización regulatoria de la exención hospitalaria y la introducción de herramientas que garanticen la implementación territorial efectiva de estas terapias. Solo mediante una regulación proactiva, equitativa y adaptada a las particularidades de las CAR-T será posible transformar el progreso científico en acceso real, seguro y sostenible para todos los pacientes europeos.

8. Bibliografía

1. Las cifras del cáncer sanguíneo en España: estimaciones de incidencia para 2025 y análisis de supervivencia. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Red Española de Registros de Cáncer; 2024.
2. Pinto E, Lione L, Compagnone M, Paccagnella M, Salvatori E, Greco M, et al. From ex vivo to in vivo chimeric antigen T cells manufacturing: new horizons for CAR T-cell based therapy. *Journal of Translational Medicine*. 4 de enero de 2025;23(1):10.
3. Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: What Is Next? *Cancers*. 21 de enero de 2023;15(3):663.
4. Pousette A, Hofmarcher T. Tackling inequalities in cancer care in the European Union [Internet]. Lund, Sweden: IHE - The Swedish Institute for Health Economics; Disponible en: <https://efpia.eu/media/cnygyfwo/tackling-inequalities-in-cancer-care-in-the-european-union.pdf>
5. Joy R, Phair K, O'Hara R, Brady D. Recent advances and current challenges in CAR-T cell therapy. *Biotechnol Lett*. febrero de 2024;46(1):115-26.
6. Martínez-Cibrian N, Español-Rego M, Pascal M, Delgado J, Ortiz-Maldonado V. Practical aspects of chimeric antigen receptor T-cell administration: From commercial to point-of-care manufacturing. *Front Immunol*. 27 de septiembre de 2022;13:1005457.
7. Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Informe de seguimiento del Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR. [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2022. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/>
8. Roddie C, Neill L, Osborne W, Iyengar S, Tholouli E, Irvine D, et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 27 de junio de 2023;7(12):2872-83.
9. Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 18, 22.1.2000, p. 1–5. [Internet]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32000R0141>
10. Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 324, 10.12.2007, p. 121–137. [Internet]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32007R1394>
11. Reglamento (CE) n.º 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 medicamentos de uso humano y veterinario. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 136, 30.4.2004, p. 1–33. [Internet]. 2004 mar. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32004R0726>

12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products. EMA/CBWP/404817/2010 Rev.1. London: EMA; 2013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-based-approach-according-annex-i-part-iv-directive-2001/83/ec-applied-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf
13. 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. Diario Oficial de la Unión Europea, L 311, 28.11.2001, p. 67–128. [Internet]. 2001 nov. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32001L0083>
14. Directiva 2009/120/CE de la Comisión, de 14 de septiembre de 2009, por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada. Diario Oficial de la Unión Europea, L 242, 15.9.2009, p. 3–12. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32009L0120>
15. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004. EMA/CHMP/671361/2015. London: EMA; 2016. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-and-practical-arrangements-necessary-implement-procedure-accelerated-assessment-pursuant-article-149-regulation-ec-no-7262004_en.pdf
16. European Commission. EudraLex Volume 2A – Procedures for marketing authorisation. Chapter 6: Decision Making Procedure for the Adoption of Commission Decisions. November 2005. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/document/download/a4774d9f-802d-4a71-af8b-e40b3590a84b_en?filename=vol2a_chap6_2005-11_en.pdf.
17. Palmi V, Pothet C, Schüssler-Lenz M. Accelerated assessment and conditional marketing authorisation [presentación en PowerPoint]. European Medicines Agency; 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-accelerated-assessment-and-conditional-marketing-authorisation-v-palmi-c-pothet-m-schussler-lenz_en.pdf.
18. Reglamento (CE) n.º 507/2006 de la Comisión, de 29 de marzo de 2006, sobre la autorización condicional de comercialización de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea, L 92, 30.3.2006, p. 6–9. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32006R0507>.
19. European Medicines Agency (EMA). Conditional marketing authorisation [Internet]. EMA; 2016 [citado 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> [Internet]. 2016 [citado 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation

20. European Medicines Agency (EMA). Annex I – Detailed information on conditional marketing authorisations [Internet]. EMA; 2024 [citado 30 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annex-1-detailed-information-conditional-marketing-authorisations_en.pdf
21. European Medicines Agency (EMA). Carvykti: EPAR – Product information [Internet]. EMA; 2022 [citado 4 de mayo de 2025]. [Internet]. 2022 [citado 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>
22. European Medicines Agency (EMA). Tecartus: EPAR – Product information [Internet]. EMA; 2021 [citado 4 de mayo de 2025]. [Internet]. 2021 [citado 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>
23. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use. EMA/CHMP/509951/2006 Rev.1. London: EMA; 2016.
24. European Medicines Agency (EMA). PRIME: priority medicines [Internet]. EMA; 2015 [citado 6 de mayo de 2025]. [Internet]. 2015 [citado 6 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>
25. European Medicines Agency (EMA). Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme. EMA/7872/2021. London: EMA; 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf-0
26. European Medicines Agency (EMA). Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of Priority Medicines (PRIME). EMA/CHMP/57760/2015. London: EMA; 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf.
27. European Medicines Agency (EMA). Toolbox guidance on scientific elements and regulatory tools to support quality data packages for PRIME and certain marketing authorisation applications. EMA; 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/toolbox-guidance-scientific-elements-and-regulatory-tools-support-quality-data-packages-prime-and-certain-marketing-authorisation-applications-targeting-unmet-medical-need_en.pdf
28. European Medicines Agency (EMA). PRIME: analysis of the first 5 years' experience. Findings, learnings and recommendations. EMA/587035/2021. EMA; 2022. Disponible en:

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf.

29. European Medicines Agency (EMA). PRIME eligibility requests: 2025 deadlines for submission and timetable for assessment. EMA; 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/prime-eligibility-requests-2025-deadlines-submission-timetable-assessment_en.pdf.
30. European Medicines Agency (EMA). Abecma: EPAR – Product information [Internet]. EMA; 2021 [citado 6 de mayo de 2025]. [Internet]. 2021 [citado 6 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>
31. Reglamento (CE) n.º 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen disposiciones de aplicación de los criterios previstos en el artículo 3 del Reglamento (CE) n.º 141/2000. Diario Oficial de la Unión Europea, L 103, 28.4.2000, p. 5–8. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32000R0847>.
32. European Commission. Commission notice 2016/C 424/03 on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Union, C 424, 11.11.2016, p. 3–8. Disponible en: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:JOC_2016_424_R_0003
33. European Medicines Agency (EMA). Rare diseases, orphan medicines: getting the facts straight. EMA/551338/2017. London: EMA; 2017. Rare diseases [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/rare-diseases-orphan-medicines-getting-facts-straight_en.pdf
34. European Medicines Agency (EMA). Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation. EMA/COMP/436/01. London: EMA; 2002. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/points-consider-estimation-and-reporting-prevalence-condition-orphan-designation_en.pdf
35. European Medicines Agency (EMA). Procedural advice for orphan medicinal product designation. EMA/420706/2018. London: EMA; 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-orphan-medicinal-product-designation-guidance-sponsors_en.pdf.
36. European Medicines Agency (EMA). Guidance for applicants seeking scientific advice and protocol assistance. EMA/4260/2001. London: EMA; 2001. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf.
37. European Medicines Agency (EMA). Standard operating procedure: scientific advice and protocol assistance. SOP/H/3037. London: EMA; 2023.

Regulación y acceso a terapias CAR-T en la Unión Europea: evaluación de incentivos para medicamentos huérfanos y barreras en la autorización.

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-scientific-advice-and-protocol-assistance-procedure_en.pdf.

38. European Medicines Agency (EMA). Orphan medicinal product designation: overview 2000–2024. EMA; 2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
39. European Medicines Agency, editor. European Medicines Agency (EMA). User guide for micro, small and medium-sized enterprises: on the administrative and procedural aspects of the provisions laid down in Regulation (EC) No 726/2004 and Regulation (EU) 2019/6. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2024. [Internet]. Latest revised version. Luxembourg: Publications Office; 2024. 1 p. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/user-guide-micro-small-medium-sized-enterprises_en.pdf
40. European Commission. Commission staff working document: joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 and Regulation (EC) No 141/2000. SWD(2020) 163 final, parts 4–6. Brussels: European Commission; 2020. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52020SC0163>.
41. Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico. Diario Oficial de la Unión Europea, L 378, 27.12.2006, p. 1–19. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32006R1901>.
42. Petraglia S. Hospital exemption: non-repetitive use of advanced therapy medicines. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-hospital-exemption-non-repetitive-use-advanced-therapy-medicines-spetraglia-aifa_en.pdf.
43. Calvo G. Case studies of academic development of ATMP: ARI0001 and ARI0002h. Presentation at EMA Meeting on Hospital Exemption; 2024. Hospital Clínic de Barcelona. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-case-studies-academic-development-atmp-ari0001-ari0002h-gcalvo-hospital-clinic-barcelona_en.pdf.