

13

2020



MONOGRAFÍAS DE FARMACIA HOSPITALARIA Y DE ATENCIÓN PRIMARIA

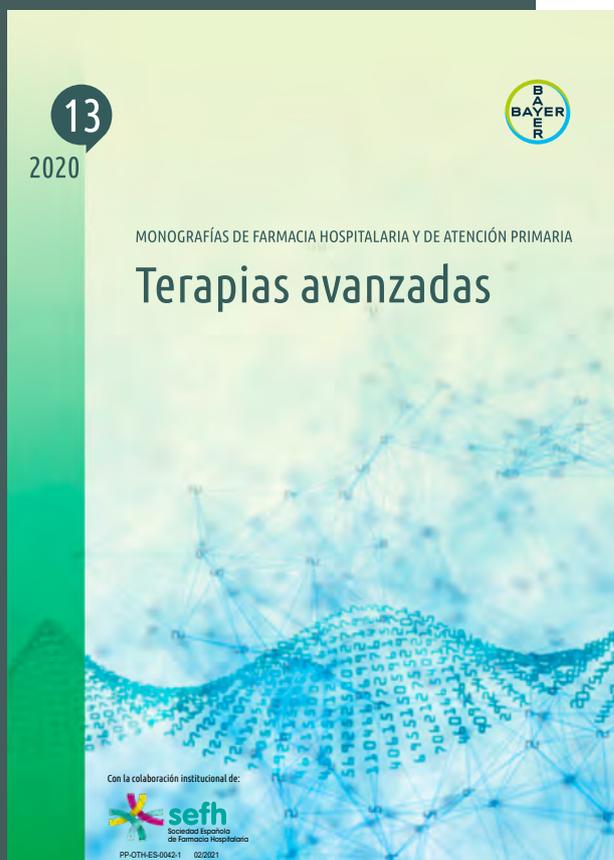
Terapias avanzadas

Con la colaboración institucional de:



Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria

Año 2020 Número 13



Edita:
BAYER HISPANIA, S.L.
Sociedad Unipersonal
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
C.I.F. Nº B08193013

ISBN: 978-84-09-23195-9
DL: B 17594-2020

Cómo citar esta obra
VV.AA. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Terapias avanzadas (nº 13). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2020.

Reservados todos los derechos. Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcial, por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, reimpresión, etc.) sin autorización expresa del editor.

Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores.

Terapias avanzadas

Número coordinado por:

José Luis Poveda Andrés

Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

Consejo editorial

Miguel Ángel Calleja Hernández

Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Virgen Macarena de Sevilla.

Olga Delgado Sánchez

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Son Espases. Palma.
Presidenta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Alicia Herrero Ambrosio

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Guadalupe Piñeiro Corrales

Jefe de Servicio de Farmacia. Area de Xestión Integrada Vigo. Vigo.

José Luis Poveda Andrés

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

SUMARIO

Presentación

Olga Delgado Sánchez

Prólogo

Patricia Lacruz Gimeno

10

El marco normativo de los medicamentos de terapia avanzada

César Hernández García
María Jesús Lamas Díaz

1. Introducción
2. El Reglamento (EC) N.º 1394/2007
3. Normas de correcta fabricación adaptadas a los medicamentos de terapia avanzada
4. Similitud entre dos medicamentos de terapia avanzada
5. La cláusula de exención hospitalaria
6. La regulación de la cláusula de exención hospitalaria en España
7. La investigación de medicamentos de terapia avanzada
8. Perspectivas de los medicamentos de terapia avanzada en España



28

Investigación académica con medicamentos de terapia avanzada en hematooncología pediátrica

Isabel Mirones
Alicia Herrero
Antonio Pérez Martínez

1. Introducción
2. Inmunoterapia con células CAR-T
3. Las células CAR-T son medicamentos de terapia avanzada
4. Terapia con células CAR-T en una unidad hospitalaria
5. Fabricación de células CAR-T por grupos académicos
6. Limitaciones y futuro de las células CAR-T
7. Conclusión
8. Bibliografía



48

Desarrollo clínico, posicionamiento y evaluación: aspectos diferenciales

Laila Abdel-Kader Martín
Sandra Flores Moreno

1. Introducción
2. Desarrollo
3. Procedimientos: obtención del producto celular de linfoaféresis, recepción, dispensación y administración de CART
4. Eficacia de las terapias avanzadas
5. Seguridad de las terapias avanzadas
6. Evaluación crítica: necesidad y aspectos diferenciales
7. Evaluación económica
8. Aspectos relacionados con la financiación
9. Bibliografía



72

Farmacia hospitalaria y atención farmacéutica con terapias avanzadas

José Luis Poveda Andrés
Ana Lozano Blázquez
María José Ruiz Caldes
Javier García Pellicer

1. Introducción
 2. Responsabilidad de los servicios de farmacia en la gestión de los medicamentos de terapia avanzada
 3. De los ensayos clínicos a la práctica habitual
 4. Bibliografía
- Ejemplo. Procedimiento normalizado de trabajo de la Unidad Logística de Terapias Avanzadas del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Presentación



Olga Delgado Sánchez

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Son Espases. Palma. Presidenta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Uno de los retos más importantes a los que se enfrenta la farmacia hospitalaria es la incorporación de la terapéutica personalizada y de precisión de forma eficiente a la terapéutica de los pacientes. Esto se ha manifestado de forma explícita en el año pasado con la aprobación por la Comisión Europea de las primeras terapias celulares industriales y la incorporación de los medicamentos receptores de antígeno quimérico (CAR), que se engloban en el Plan Estratégico de Medicina de Precisión del Sistema Nacional de Salud.

Los medicamentos de terapia avanzada son los medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular somática) y tejidos (ingeniería tisular). Son medicamentos de alto impacto económico y sanitario, no exentos de elevado riesgo para el paciente, que requieren la coordinación de muchos servicios clínicos y de la industria. Aunque su gestión se realiza básicamente en hospitales de referencia, el seguimiento posterior de los pacientes se da en todos los hospitales, por lo que se requie-

re definir y difundir estrategias terapéuticas y de seguimiento, así como equipos multidisciplinares formados que implican a muy diferentes profesionales.

Las terapias avanzadas constituyen un reto para las organizaciones sanitarias y para todos los servicios implicados en su manejo, a los que la farmacia hospitalaria no es ajena, por lo que se ha considerado su abordaje y actualización en este nuevo número de las *Monografías de Farmacia Hospitalaria*.

El reto se debe a aspectos de concepto, pero también de procedimientos, y lo que conlleva de adaptación de los sistemas, funciones, responsabilidades y procedimientos de la farmacia hospitalaria a las características de estos medicamentos.

Quizás la primera pregunta es establecer de forma definitiva la calificación de medicamento de estas células modificadas, a caballo entre la terapia celular, la genética y la inmunología. Esta respuesta encuentra una

regulación que la responde en el Reglamento 1394/2007, que regula los medicamentos de terapias avanzadas, considerando medicamento a los productos celulares o tejidos "parcialmente manipulados" o de "diferente función entre donante y receptor" y que incluye la terapia celular, la terapia génica y la ingeniería de tejidos.

En cuanto a la asunción de las responsabilidades de los servicios de farmacia, constituye todo un reto la gestión propia de los medicamentos, requiriendo nuevos circuitos, nuevos equipamientos en la gestión logística.

Es importante tomar decisiones y medidas ya, pues este campo no ha hecho más que empezar, siendo el inicio de un largo camino para los lanzamientos de las terapias génicas y celulares que se esperan en los próximos años. Esperamos que este monográfico ayude a definir procedimientos y pasos que son claves establecer hoy, para una adecuada implantación y su abordaje en el futuro inmediato.

Prólogo



Patricia Lacruz Gimeno

Directora general de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.

El título de la monografía claramente refleja su objetivo, que entiendo que es desvelar, desgranar y compartir con los lectores el apasionante tema de las terapias avanzadas. Antes de abordar la monografía, me gustaría reseñar que, ahora y siempre, es necesaria la lectura crítica de los resultados y la presentación rigurosa y objetiva de los datos. La utilización de los recursos públicos, lo que es de todas las personas, se debe realizar en base a la mejor evidencia y conocimiento científico disponible, con transparencia en sus sesgos y limitaciones si los hubiera. Todo ello, porque todas las inversiones en salud serán siempre insuficientes y no debemos emplear recursos en aquello que no aporta valor.

Volviendo a la monografía, quiero destacar, en especial, el rigor de los autores para abordar cada uno de los temas, ya que así hemos disfrutado de un recorrido único que enriquece nuestro conocimiento, el motor fundamental en el mundo sanitario. Este recorrido se inicia con la génesis del proceso regulatorio, del marco legislativo de las terapias avanzadas, y como comentan muy acertadamente los autores, tras una década de travesía por el desierto, ya empezamos a vislumbrar los frutos de este nuevo abordaje terapéutico. No podemos dejar de mencionar, con gran ilusión, las grandes perspectivas que se vislumbran a nivel nacional en terapias avanza-

das, ya que, como destacan los autores, existe un soporte normativo, un excelente tejido investigador y el Plan Nacional de Terapias Avanzadas, fruto del trabajo conjunto con las comunidades autónomas, las sociedades científicas y las asociaciones de pacientes. Es un plan de todas las personas que fortalece el Sistema Nacional de Salud con un objetivo único: el paciente.

En el segundo tema, los autores nos ayudan a descubrir el apasionante mundo de la investigación académica en hematooncología pediátrica. El primer y fundamental aspecto que los autores resaltan es la necesidad de la investigación académica, de la participación de todos los profesionales en el circuito, desde la solicitud de tratamiento hasta la administración y el seguimiento de resultados en los pacientes. Se abren grandes oportunidades para seguir avanzando. La semilla está plantada y existen excelentes grupos de investigación nacional que, sin lugar a dudas, darán sus frutos.

El tercer tema, clave, es el pilar que constituye el/la farmacéutico/a de hospital en la gestión de las terapias avanzadas. Es un medicamento. Sus autores resaltan, como no podía ser de otra manera, el liderazgo del/de la farmacéutico/a de hospital en la evaluación, selección y posicionamiento de estos tratamientos, así como la necesidad de la evalua-

ción crítica y de la evaluación económica, con rigor y generando conocimiento a través del seguimiento de los resultados en salud. Resalto en este apartado la necesaria consolidación de VALTERMED, como herramienta para medir el valor terapéutico de los medicamentos en la práctica clínica.

Por último, se aborda la farmacia hospitalaria y la atención farmacéutica con terapias avanzadas, donde destacan el importante papel del/de la farmacéutico/a en el circuito asistencial, su predisposición a la formación y a la implicación tanto en la gestión como en la participación en todos los comités pluridisciplinarios. Debemos seguir avanzando y buscando nuevos caminos que trasladen de manera satisfactoria todo el conocimiento de la investigación a la práctica habitual, garantizando efectividad, seguridad y eficiencia en este apasionante mundo de las terapias avanzadas.

La monografía, sin lugar a dudas, es una herramienta de gran utilidad en esta área de continuo desarrollo y avance, y proporciona una amplia visión de este tsunami de las terapias avanzadas, por lo que doy mi agradecimiento y felicitación a los autores y mi recomendación es su lectura. Finalizo con una frase de Helen Keller: "Solos podemos hacer muy poco, juntos podemos hacer mucho".



1

El marco normativo de los medicamentos de terapia avanzada

César Hernández García
María Jesús Lamas Díaz



César Hernández García

Jeefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano,
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid.



María Jesús Lamas Díaz

Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid.

Índice

1. Introducción
2. El Reglamento (EC) N.º 1394/2007
3. Normas de correcta fabricación adaptadas a los medicamentos de terapia avanzada
4. Similitud entre dos medicamentos de terapia avanzada
5. La cláusula de exención hospitalaria
6. La regulación de la cláusula de exención hospitalaria en España
7. La investigación de medicamentos de terapia avanzada
8. Perspectivas de los medicamentos de terapia avanzada en España

1. Introducción

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA), que incluyen los productos de terapia génica, terapia celular somática e ingeniería de tejidos, fueron regulados en la Unión Europea (UE) dentro del ámbito de los medicamentos en 2007 con la publicación del Reglamento (EC) N.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre Medicamentos de Terapia Avanzada¹. No fue una decisión exenta de polémica por cuanto, por un lado, es cierto que ofrecía un marco regulatorio armonizado para este tipo de tratamientos con un alto estándar de protección para los pacientes, pero por otro lado, se temió que la aplicación de un alto estándar regulatorio supusiera un freno al desarrollo de estas terapias que habían crecido más cerca de la legislación de células y tejidos.

Se cumplen ahora 10 años de la entrada efectiva en vigor del Reglamento (EC)

N.º 1394/2007² y es un buen momento para revisar sus efectos. Una década después, y tras una cierta travesía por el desierto (Tabla 1), la regulación de los MTA ha empezado a dar frutos con la autorización de medicamentos que no representan ya solo meras ilusiones—como ocurrió al inicio de este periodo con algunos como ChondroCelect o Glybera—, sino pasos decisivos hacia el desarrollo, la autorización y la comercialización de productos que suponen avances decisivos en el tratamiento de enfermedades humanas.

En este capítulo se repasa el marco legislativo de los MTA (tanto en la UE como en el ámbito nacional), se revisan algunas claves de la legislación y se comentan algunos de los logros y de los problemas encontrados durante su aplicación.

Año	Autorizado	Autorizado y retirado posteriormente	Retirado antes de autorizar
2009		ChondroCelect®	
2010			Cerepro®
2011			
2012		Glybera®	
2013		Maci® Provenge®	Hyalograft C autograft® OraNera®
2014			
2015	Holoclar® Imlygic®		Heparesc®
2016	Strimvelis® Zalmoxis®		
2017	Spherox®		
2018	Alofisel® Kymriah® Yescarta®		Raligize®

Tabla 1.

2. El Reglamento (EC) N.º 1394/2007

Como ya se ha mencionado, los dos objetivos principales del denominado Reglamento de Terapias Avanzadas fue dotar a su desarrollo de un alto nivel de protección de la salud humana y, al mismo tiempo, asegurar que toda la UE se beneficiaba de un desarrollo común de los MTA, armonizado y con garantías, para que los productos pudieran moverse libremente en la UE.

Para ello, como elementos clave, el Reglamento somete a los MTA, por un lado, a los mismos principios que al resto de los medicamentos: autorización previa a la comercialización del medicamento; necesidad de demostrar calidad, seguridad y eficacia, con un balance beneficio-riesgo positivo; y vigilancia posautorización. Por otro lado, para garantizar esos requerimientos y una evaluación armonizados en toda la UE, establece que los MTA tienen que seguir el procedimiento de autorización centralizado que coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y que concede, para toda la UE al mismo tiempo, la Comisión Europea. Con ello se pretendía garantizar un acceso directo y uniforme a

todo el mercado de la UE. Mientras que este acceso uniforme se ha conseguido en la autorización, la variabilidad en la toma de decisiones nacionales en materia de financiación y precio hace que quede mucho recorrido hasta asegurar que el acceso es uniforme en toda la UE.

El Reglamento establece la necesidad de crear un Comité de Terapias Avanzadas (CAT, por sus siglas en inglés), dada la necesidad de requerir conocimientos y experiencia muy específicos que iban más allá del ámbito farmacéutico tradicional en aquel momento. El CAT está formado por 27 expertos que representan a las autoridades competentes en materia de medicamentos de los Estados miembros, cinco miembros del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA, dos representantes de pacientes y dos representantes de profesionales sanitarios. Cada uno de los representantes de los Estados miembros tiene su correspondiente *alternate*, con lo que, en la práctica, se conforma un grupo numeroso.

Las tareas básicas que recaen en el CAT son evaluar, certificar y clasificar los MTA, además de proporcionar asesoría científica en el marco de los MTA, elaborar y publicar directrices, interactuar con las partes interesadas y dar soporte a los comités (CHMP, Huérfanos, Pediátricos) en todos los aspectos relacionados con los MTA. El CAT se reúne durante varios días todos los meses desde enero de 2009, y tanto las agendas como sus resultados son públicos en la página web de la EMA³.

Volviendo a las tareas básicas, evaluar hace referencia a la evaluación científica que tiene lugar en el proceso de autorización o de asesoría. Sin embargo, los conceptos de clasificación y certificación son menos conocidos.

Las fronteras entre los MTA y otros tipos de tratamientos con células y tejidos no son siempre obvias. La legislación da poderes a la EMA para que, a través del CAT, sea quien dirima estas cuestiones. Dicho de otro modo, cuando un producto se presta a dudas, es la EMA quien tiene la potestad de decidir si se trata de un medicamento (y por lo tanto de un MTA) o de otro tipo de tratamiento. Clasificar un tratamiento a base de células como un medicamento u otro tipo de terapia se

basa en el grado de manipulación que sufra y en que la función que ejerce sea o no la que inicialmente tenían esas células. El primer concepto, la manipulación sustancial, se ha podido ir acotando a luz del conocimiento científico. Sin embargo, decidir si una célula, que muchas veces es pluripotencial, ejerce o no la misma función esencial en el receptor que en el donante, en ocasiones resulta bastante difícil. Pues bien, como se ha dicho, esta es una de las tareas del CAT que publica la EMA en su página web.

El procedimiento de certificación que aparece en la legislación es, realmente, un instrumento desarrollado como incentivo a las pequeñas y medianas empresas que a menudo están involucradas en las primeras fases de desarrollo de los MTA, pero que carecen de los recursos para llevar a cabo ensayos clínicos. Esta certificación garantiza de alguna manera que el desarrollo preclínico y la calidad del producto están correctamente alineados con lo que se esperaría que fuera el desarrollo regulatorio de un producto. Sería esperable que un producto, en estas condiciones, tuviera una transferencia más fácil a una compañía de mayor tamaño que continuara su desarrollo y tuviera la capacidad de llevarlo hasta la autorización de comercialización.

3. Normas de correcta fabricación adaptadas a los medicamentos de terapia avanzada

La fabricación de cualquier medicamento tiene que cumplir con las normas de correcta fabricación (NCF, o GMP por sus siglas en inglés), por supuesto en su comercialización, pero también a lo largo de su desarrollo clínico. En 2018 se publicaron las NCF para ATM, que el artículo 5 del Reglamento establecía que debían ser desarrolladas por la Comisión Europea.

Son los fabricantes de los MTA los responsables de que se establezcan las medidas apropiadas para salvaguardar la calidad de los productos a través de un sistema de calidad farmacéutico. Este sistema es la suma de las medidas puestas en marcha con el objetivo de asegurar que la calidad del producto es la requerida para el uso que se le va a dar. En conjunto, el sistema debe garantizar:

- Que el **personal** está debidamente entrenado y que hay una clara delimitación de las responsabilidades.
- Que **las instalaciones y el equipamiento** son apropiados al uso y que se mantienen adecuadamente.
- Que hay un **sistema de documentación** que asegura que se establecen especificaciones para materiales, productos intermedios, productos a granel y producto terminado, que el proceso de producción se entiende claramente y que se mantienen registros apropiados.
- Que el **proceso de fabricación** es adecuado para garantizar una producción consistente (de acuerdo con la etapa de desarrollo), la calidad del producto y el cumplimiento de las especificaciones pertinentes.
- Que existe un **sistema de control de calidad** que es operacionalmente independiente de la producción.
- Que existen disposiciones para la **evaluación prospectiva de los cambios** planificados y su aprobación antes de la implementación, teniendo en cuenta los requisitos reglamentarios.
- Que los **defectos de calidad** y las desviaciones del proceso se identifican

lo antes posible, que las causas son investigadas y que se toman las **medidas correctivas o preventivas** apropiadas.

- Y que se implementan sistemas adecuados para garantizar la **trazabilidad** de los ATMP y de sus materias primas iniciales y críticas.

4. Similitud entre dos medicamentos de terapia avanzada

En 2018, la Comisión Europea publicó el Reglamento (UE) 2018/781 de la Comisión de 29 de mayo de 2018 por el que se modifica el Reglamento (CE) N.º 847/2000 en lo relativo a la definición del concepto de "medicamento similar"⁴. Este Reglamento hace referencia a los MTA y tiene el interés de plasmar qué se considera un medicamento similar, lo cual tiene repercusión en el momento de permitir la autorización de medicamentos dentro de un mismo nicho o tipo terapéutico. Para los MTA que contienen células no se considerarán medicamentos similares si existen diferencias en los materiales de partida o en la composición final del producto que afectan de manera significativa a las características

biológicas o a la actividad biológica relevantes para el efecto terapéutico esperado o los atributos relativos a su seguridad. En relación con los medicamentos de terapia génica, no se considerarán similares dos productos cuando existan diferencias en la secuencia terapéutica, el vector vírico, el sistema de transferencia, las secuencias reguladoras o la tecnología de fabricación que afecten de manera significativa a las características biológicas o a la actividad biológica relevantes para el efecto terapéutico esperado o los atributos relativos a su seguridad. Finalmente, para las células modificadas genéticamente, como las CART (*Chimeric Antigen Receptor T-cells*), son de aplicación ambos elementos.

5. La cláusula de exención hospitalaria

El ámbito de aplicación del Reglamento (EC) N.º 1394/2007 son los MTA que están dirigidos a ser puestos en el mercado de los Estados miembros y que son preparados industrialmente o son fabricados por un método que supone un proceso industrial (Título II de la Directiva 2001/83). Sin embargo, la propia regulación excluye de este ámbito a los MTA que son preparados de forma no sistemática, de acuerdo con estándares de calidad específicos, usados dentro del mismo Estado miembro en un hospital, bajo la exclusiva responsabilidad profesional de un facultativo para hacer frente a una prescripción médica individual de un producto a medida para un paciente concreto. Esto es lo que se conoce como la cláusula de exención o exclusión hospitalaria, que da origen a la regulación nacional de los MTA de fabricación no industrial.

Como puede verse, se trata de una cláusula de exclusión que está formulada en términos bastante restrictivos (un Estado miembro, un hospital, un médico, una prescripción y un paciente). Además, los productos fabricados y administrados al amparo de la exención hospitalaria no están exentos de cumplir las normas de calidad; más bien al contrario, el

Reglamento dice taxativamente (*shall*) que este tipo de productos deben ser autorizados por la autoridad competente de cada Estado miembro y que deben (de nuevo *shall*) asegurar la trazabilidad nacional y los requerimientos de farmacovigilancia, así como cumplir unos estándares específicos de calidad que sean equivalentes a los que se ofrecen en la UE para los MTA que siguen el procedimiento centralizado de autorización regulado en el Reglamento (EC) N.º 726/2004.

La diferente utilización que se ha hecho en los Estados miembros generó dudas en algún momento sobre la intención de la Comisión Europea de proponer normas comunes a este respecto. Sin embargo, parece claro, a fecha de hoy, que la intención no es proponer un nuevo desarrollo normativo, y que lo que se discute en el seno del Comité Farmacéutico es la aplicación de unas buenas prácticas que abarcan aspectos como la existencia de números máximos de pacientes por MTA para hablar de exención hospitalaria, los criterios de farmacovigilancia unificados, la necesidad de bases de datos comunes o normas referentes a la no publicidad de este tipo de productos, entre otros.

6. La regulación de la cláusula de exención hospitalaria en España

A la entrada en vigor del Reglamento europeo de terapias avanzadas en 2007, que animaba el desarrollo y la autorización de este tipo de productos dentro de la legislación de medicamentos, existían ya algunos desarrollos e incluso algunos productos que estaban en uso o cerca de iniciarlo. Ello hizo necesario canalizar su utilización a ensayos clínicos o al uso compasivo inicialmente, pero también que fuera posible encontrar un modo alternativo de uso dentro de la cláusula de exención del Reglamento. La respuesta en España fue la publicación del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de MTA de fabricación no industrial.

Como ya se ha comentado, el Reglamento europeo define la exención hospitalaria de manera muy restrictiva, de modo que su desarrollo en el ámbito nacional tiene necesariamente que mantener ese espíritu restrictivo y equiparar las normas de calidad, trazabilidad y farmacovigilancia a las que son aplicables a los productos autorizados de acuerdo con dicha regulación. Para ello, se articula la autorización de este tipo de productos en

torno a una denominada “autorización de uso” que permite su utilización (artículo 3) en el ámbito y con las condiciones que se especifiquen en la propia autorización, que a su vez garantiza que el medicamento autorizado satisface las garantías exigibles referentes a su calidad, seguridad, eficacia, identificación e información. Circunscribe la utilización del medicamento a la institución hospitalaria que haya obtenido la autorización de uso (siguiendo el Reglamento) y establece que no puede ser exportado.

El procedimiento para la solicitud de una autorización de uso no es diferente del de la presentación de cualquier otro dossier para la autorización de un medicamento, y debe acreditar —con las especificidades propias de los MTA— los elementos preclínicos, clínicos y de calidad que permitan evaluar que el balance beneficio/riesgo es positivo. Aunque la autorización de uso tiene una validez inicial de 3 años y puede ser renovada periódicamente, en la práctica es muy probable que las autorizaciones de uso contengan un elemento de condicionalidad que haga que los

hospitales autorizados tengan que presentar datos anualmente.

La autorización, como se ha mencionado, se otorga a un hospital (en la figura de su gerente), pero el medicamento no tiene por qué ser fabricado en ese hospital por cuanto se permite la fabricación por terceros. Ello quiere decir que el centro titular de la autorización de uso es aquel donde se administra la terapia, pero la fabricación puede ser en ese mismo centro o en otro siempre y cuando este haya cedido los datos de calidad del producto al hospital que presenta la solicitud de autorización.

Los centros titulares están obligados a establecer y mantener un sistema que permita la trazabilidad de cada producto y de sus materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con los tejidos o células que contenga, a lo largo del abastecimiento, la fabricación, el almacenamiento o cualquier actuación relativa a estos, y que permita así mismo la trazabilidad hasta el paciente. Además, la institución hospitalaria debe conservar los datos para garantizar la trazabilidad del medicamento durante al menos 30 años después de la fecha de caducidad del producto. Igualmente, la responsabilidad de la farmacovigilancia recae en la institución hospitalaria titular de la autorización de uso, que debe tener un responsable de esta actividad. El sistema de farmacovigilancia debe recopilar, tratar y evaluar la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas, que tienen que ser comunicadas lo más rápido posible al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente a su ámbito asistencial, mediante cualquiera de las vías que este ponga a su disposición. Asimismo, es obligatorio presentar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS) los informes periódicos de seguridad requeridos.

Además de cumplir con los requisitos del Reglamento, la exención hospitalaria facilita la investigación y el desarrollo de ATMP por parte de organizaciones sin ánimo de lucro (como instituciones académicas y hospitales), y puede ser una herramienta valiosa para obtener información antes de solicitar una autorización de comercialización. No se trata de que la exención hospitalaria pueda disuadir de la presentación de solicitudes de autorización de comercialización, ni que se convierta en la ruta normal para comercializar terapias avanzadas, sino que pueda servir para el desarrollo de estas encontrando un equilibrio entre la necesidad de garantizar que los MTA estén disponibles para los pacientes solo después de que se haya demostrado adecuadamente su calidad, eficacia y seguridad, y la necesidad de facilitar el acceso temprano para nuevos tratamientos en caso de necesidades médicas no cubiertas.

La situación en España es algo distinta a la del resto de la UE, precisamente por la estructura del Sistema Nacional de Salud y la gran inversión pública que se realizó en infraestructura para este tipo de productos. En nuestro país, el desarrollo de estos productos está sobre todo en manos de promotores independientes con base en centros asistenciales públicos o privados, cuyo objetivo no está tanto en la comercialización en toda la UE sino en el uso local. Por este motivo, la transferencia es quizá un poco más difícil que cuando se encuentra en manos de pequeñas y medianas empresas que tienen su objetivo en el procedimiento centralizado. Por este motivo, la cláusula de exención hospitalaria tiene mucha relevancia para España, y por ello también es importante que la Comisión

Europea haya renunciado, al menos temporalmente y a la espera de un ejercicio de comparación de buenas prácticas entre los Estados miembros, a entrar a regular de manera más exhaustiva esta cláusula de exclusión.

La intención de la AEMPS es posibilitar que aquellos desarrollos en manos, sobre todo, de grupos académicos y que sean exitosos después de los primeros ensayos clínicos puedan continuar su desarrollo al amparo de esta cláusula de exclusión; también, que aquellos productos que no tienen un desarrollo viable en primera instancia, pero que pueden beneficiar a pacientes concretos, puedan utilizarse en el contexto del Sistema Nacional de Salud al amparo de esta regulación. Por último, debe ser posible que esta vía sirva como acceso a determinados tratamientos que de otra manera no serían accesibles.

La fórmula en la que se articula la autorización de uso es mediante la presentación de un dossier con la información que avala el uso de la terapia avanzada, incluyendo los datos de calidad, preclínicos y clínicos. La cláusula de exención

hospitalaria gira en torno a la solicitud de un hospital, de modo que no puede utilizarse fuera del marco de la institución hospitalaria que haya obtenido la autorización de uso ni puede ser exportado. El solicitante de la autorización de uso es el responsable de la institución hospitalaria donde se utilice el medicamento, y el titular de la misma es esa institución hospitalaria. El proceso de fabricación puede realizarse en otra institución hospitalaria o en otra entidad, previo acuerdo entre la institución hospitalaria solicitante de la autorización y las entidades fabricantes, pero la autorización no se otorga al fabricante. Esto quiere decir que un mismo fabricante puede poner a disposición de varios hospitales un mismo producto cuyo proceso de fabricación sea similar.

La AEMPS ha concedido hasta la fecha la autorización de uso a unas células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea para el tratamiento de las secuelas de lesiones traumáticas de médula espinal (llamado NC1, del Hospital Universitario Puerta de Hierro). Además, existen varios dossiers en estudio, todos ellos de terapia celular.

7. La investigación de medicamentos de terapia avanzada

La legislación de investigación clínica^{5,6} no contiene previsiones específicas para los MTA más allá de conceder, en algunos casos, plazos más amplios para la autorización. Sin embargo, existen numerosos ensayos clínicos autorizados en la UE y específicamente en España. En Europa, una buena parte de la investigación es llevada a cabo por pequeñas compañías o en el ámbito académico. Hasta un 70% de los promotores de ensayos clínicos con MTA son promotores académicos (frente a un promedio del 20% para el resto de los medicamentos). Esta situación se reproduce en España con cifras tradicionalmente aún mayores de promotores académicos. De hecho, España era líder en 2012 en el desarrollo de ensayos clínicos con promotores académicos⁷, y lo sigue siendo a fecha de hoy⁸.

Hay varios motivos que explican esta posición de liderazgo. En primer lugar, hubo una decidida inversión pública en la construcción de un buen número de salas blancas en la primera década de este siglo. Estas salas, debidamente acreditadas, son la base para la fabricación de los MTA. La Comisión Europea

publicó en 2017, después de una larga discusión, las Directrices de Normas de Correcta Fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada⁹. La Comisión quedó mandatada por la legislación a publicar estas normas específicas que, como ya se ha dicho, son de aplicación no solo a los productos que van a ser fabricados industrialmente, sino también a aquellos que pudieran ser fabricados bajo la cláusula de exención hospitalaria y a los medicamentos utilizados en ensayos clínicos. El largo periodo de tiempo ver la búsqueda de la flexibilidad necesaria para no frenar desarrollos, pero encontrar, al mismo tiempo, ese marco que garantice la seguridad para los pacientes. Las salas blancas existentes en España que fabrican MTA en cualquiera de los contextos legales existentes cumplen este tipo de normas, lo que constituye una enorme fortaleza para el sistema.

Además de contar con la infraestructura necesaria para fabricar MTA, entre 2008 y 2010 hubo una línea de financiación a la investigación clínica independiente, y específicamente a la investigación clínica independiente con

MTA. Esta financiación nutrió el trabajo de redes como la Red de Terapia Celular (TERCEL) del Instituto de Salud Carlos III, que promovió un gran número de ensayos clínicos con MTA. Aunque es cierto que en esta primera fase muchos de los ensayos clínicos fueron estudios pequeños que no tuvieron la continuidad necesaria por la disminución de la financiación en medio de la crisis económica, también hay que llamar la atención sobre el hecho de que aquella semilla fue el germen de productos como Alofisel®, que ha sido autorizado por procedimiento centralizado, o el NC1, que ha obtenido la primera autorización de uso al amparo de la cláusula de exención hospitalaria.

Aunque el mérito de este éxito es de los investigadores y de quienes han financiado la estructura y la investigación clínica, no hay que olvidar que la AEMPS incluyó en su plan

estratégico para 2009-2012 acciones para fomentar en particular el desarrollo de terapias avanzadas. La Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente, inicialmente, y la Oficina de Apoyo a la Innovación y Conocimiento sobre Medicamentos, más tarde, han supuesto un punto de inflexión en el apoyo al desarrollo regulador de los MTA en España. Ahora, después de una disminución —no cese, en ningún caso— en la actividad investigadora y desarrolladora de MTA en España, después de algunas lecciones aprendidas y del desarrollo de nuevas terapias, quizá nos encontremos en otra fase de bonanza en cuanto al desarrollo de MTA, impulsada también por un posicionamiento del Gobierno apoyado en una nueva convocatoria pública de ayuda a la investigación clínica independiente que cuenta entre sus áreas prioritarias con los MTA¹⁰.

8. Perspectivas de los medicamentos de terapia avanzada en España

La situación actual en España con respecto a las terapias avanzadas puede resumirse en tres ejes:

- En primer lugar, existe un **soporte normativo** adecuado para todos los aspectos regulatorios que tienen relación con los MTA. Básicamente, todo ello queda recogido en la regulación de ensayos clínicos, de acceso a los medicamentos en situaciones especiales, en la regulación de la autorización de los ATMP en Europa para la autorización por procedimiento centralizado y en la regulación de la cláusula de exclusión de ámbito nacional. Además, todo ello tiene un marco de desarrollo con diferentes directrices y guías europeas que posteriormente son aplicadas en los países y que abarcan todos los aspectos del desarrollo de este tipo de productos, desde la fabricación hasta la farmacovigilancia.
- En segundo lugar, existe un **tejido investigador** potente con una infraestructura de salas blancas adecuada para

la producción de MTA muy distribuida por todo el territorio nacional. Esta infraestructura no solo puede (y debe) proveer al sistema de ensayos clínicos, sino también dar soporte a la producción de MTA con autorización de uso por la cláusula de exclusión.

- En tercer lugar, estamos en un momento en el que empiezan a llegar al mercado MTA relevantes, como son las primeras terapias génicas con CART industriales (Kymriah® y Yescarta®). Ello ha abierto una ventana de oportunidad, con el **Plan Nacional de Terapias Avanzadas**, para ordenar el sistema asistencial de manera que pueda absorber la entrada de estas terapias minimizando en la medida de lo posible su impacto y preparando al sistema para ello.

Este momento dulce nos ofrece una perspectiva esperanzadora, pero no debemos obviar que existen retos a los que debemos hacer frente. De entrada, hay que evitar el fraude. La evaluación de si un producto cae bajo cual-

quiera de las categorías de MTA puede implicar juicios científicos complejos. En concreto, la cuestión de si la manipulación de un material vivo debe considerarse como sustancial puede ser difícil de responder; e incluso la pregunta de si las células o los tejidos están destinados a cumplir la misma función en el donante y en el receptor es compleja. Además, las terapias avanzadas son un campo sujeto a un progreso científico rápido, y existen nuevos productos que no están claramente recogidos por las disposiciones actuales. Ello deja lugar a zonas grises que algunos operadores aprovechan para ofrecer servicios de terapia celular con poca base científica. Son necesarios todos los esfuerzos en este sentido para que no se generen en la sociedad expectativas falsas que pongan en riesgo los desarrollos sólidos.

Es prioritario seguir fomentando la investigación. En el momento actual, con los primeros productos realmente impactantes recién llegados, es muy importante mantener el tejido investigador tanto para ensayos clínicos comerciales como para ensayos clínicos no comerciales. Potenciar el tejido investigador no comercial puede permitir, vía cláusula de exclusión, que existan productos accesibles que constituyan alternativas, y que se basan en ensayos clínicos y garantías equivalentes a los de los productos autorizados.

Al mismo tiempo, será necesario concentrar los esfuerzos en menor número de estudios, pero con más pacientes. Una parte de la producción científica española, aunque numerosa, se ha basado en la realización de estudios

con pocos pacientes y a menudo en un solo centro. Si queremos, y parece deseable, que el desarrollo de estos productos pueda ser transferido a procedimiento centralizado para obtener una autorización de comercialización y así hacerlos disponibles para más pacientes, o que, si no llegan, puedan ser utilizados sin riesgo dentro de la cláusula de exclusión hospitalaria, debemos concentrar los esfuerzos.

Desde el punto de vista de la asesoría, hay que orientar los desarrollos a que, eventualmente, puedan canalizarse hacia el procedimiento centralizado. Proyectos como las células mesenquimales para las lesiones medulares del Hospital Puerta de Hierro, que ya tienen autorización de uso, deben orientarse a generar evidencia de la máxima calidad que permita su transferencia y desarrollo para finalizar en un procedimiento centralizado. Para ello será necesario implementar la cláusula de exclusión como una vía de desarrollo que combine la generación de evidencia sólida con el acceso, pero renunciar a la autorización como procedimiento centralizado no sería bueno para nuestro país porque, con seguridad, nos encontraremos con proyectos desarrollados en otros países que opten por esta vía, y porque una fabricación industrial supone, en definitiva, una mayor disponibilidad para los pacientes. Para conseguir esto, la AEMPS mantiene su soporte a través de la Oficina de Apoyo a la Innovación y Conocimiento de los Medicamentos como vía de asesoría hasta que los productos estén suficientemente maduros y se establezca la conexión con la EMA y sus procedimientos (Prime, asesoría, etc.).

Referencias

1. Reglamento (CE) N.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) N.º 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 324, 10 de diciembre de 2007.
2. En realidad, la entrada en vigor del Reglamento fue a finales de 2008, pero se previó un periodo transitorio para los medicamentos de terapia celular somática y los de terapia génica hasta diciembre de 2011, y para los de ingeniería de tejidos hasta diciembre de 2012.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>. Consultado el 28-10-2019.
4. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0781&from=EN>. Diario Oficial de la Unión Europea, L 132, 30 de mayo de 2018.
5. Reglamento (UE) N.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L 158, 27 de mayo de 2014.
6. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE-A-2015-14082.
7. Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L, Schneider CK. Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive. *Mol Ther*. 2012;20(3):479-82.
8. Boráñ T, Menezes-Ferreira M, Reischl I, et al. Clinical development and commercialization of advanced therapy medicinal products in the European Union: how are the product pipeline and regulatory framework evolving? *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2017;28(3):126-35.
9. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf. Consultado el 28-10-2019.
10. Extracto de la Resolución de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III O.A., M.P., por la que se aprueba la convocatoria de concesión de subvenciones para Proyectos de Investigación Clínica Independiente de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020. BOE-B-2019-35361.



2

Investigación académica con medicamentos de terapia avanzada en hematooncología pediátrica

Isabel Mirones
Alicia Herrero
Antonio Pérez Martínez



Isabel Mirones

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Unidad de Terapias Avanzadas.
Hospital Universitario La Paz, Madrid



Alicia Herrero

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario La Paz, Madrid.



Antonio Pérez Martínez

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Unidad de Terapias Avanzadas.
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Índice

1. Introducción
2. Inmunoterapia con células CAR-T
3. Las células CAR-T son medicamentos de terapia avanzada
4. Terapia con células CAR-T en una unidad hospitalaria
5. Fabricación de células CAR-T por grupos académicos
6. Limitaciones y futuro de las células CAR-T
7. Conclusión
8. Bibliografía

1. Introducción

Los continuos logros en el tratamiento del cáncer en las últimas décadas se asientan en los avances de la investigación básica, y su consecuente traslación a la investigación clínica. En este momento, herramientas diagnósticas como la secuenciación masiva (NGS, *Next Generation Sequencing*), estrategias basadas en la medicina de precisión y tratamientos basados en la inmunoterapia, están permitiendo caracterizar los diferentes tipos de cáncer con mayor profundidad y desarrollar tratamientos basados en alteraciones moleculares o inmunitarias.

La inmunoterapia constituye actualmente el quinto pilar del tratamiento del cáncer junto con la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y las terapias dirigidas. Se define como una modalidad terapéutica basada en el aprovechamiento del sistema inmunitario del propio individuo para combatir determinadas enfermedades, como el cáncer. El aprovechamiento del sistema inmunitario como herramienta terapéutica está siendo el foco del desarrollo de nuevos tratamientos.

Estos nuevos tratamientos son de especial relevancia en el paciente pediátrico (niños y adolescentes), en los que la curación debe acompañarse de una minimización de los efectos secundarios. Por ello, la inmunoterapia podría suponer un beneficio en la calidad de vida del superviviente al cáncer infantil, al impactar directamente en las complicaciones a medio-largo plazo, la morbilidad, el estado de cronicidad, el aspecto físico, la continuidad académica, las relaciones sociales, etc. En concreto, el número de estudios sobre inmunoterapia registrados en www.clinicaltrials.gov se cuadruplicó en el periodo 2015-2017, alcanzando casi los 800 ensayos clínicos solo en los Estados Unidos, y en 2019 la cifra se ha duplicado.

Uno de los enfoques de la inmunoterapia consiste en modificar las células inmunitarias del paciente para que reconozca y ataque sus propias células tumorales. Esta modalidad de inmunoterapia se conoce como inmunoterapia adoptiva o transferencia adoptiva de linfocitos T (ACT, *adoptive cell transfer*). Dentro de ella se distinguen al menos tres tipos: lin-

focitos infiltrantes del tumor (TIL, *tumor-infiltrating lymphocyte*), receptor de linfocitos T (TCR, *T cell receptor*) y receptor de antígeno quimérico (CAR, *chimeric antigen receptor*).

A pesar de ser un tratamiento reciente, la estrategia basada en CAR se remonta a las últimas décadas del siglo pasado. Fueron sus pioneros el Dr. Steven Rosenberg, del National Cancer Institute de los Estados Unidos, quien desarrolló la aproximación terapéutica de la *adoptive cell transfer* con las células llamadas LAK (*lymphocyte activated killer*), y el Dr. Zelig Eshhar, en el Weizmann Institute

of Science de Tel Aviv (Israel), quien desarrolló el primer CAR en los linfocitos T (CAR-T)¹. Posteriormente, entre los grupos multidisciplinarios de pediatras e investigadores, han sido decisivas las aportaciones de los grupos de los doctores Stefan Grupp (SickChildren, Philadelphia, EE.UU.), Carl June (Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, EE.UU.)² y Darío Campana (Saint Jude Children Research Hospital, Memphis, EE.UU.)³, en el desarrollo de los CAR-T de segunda generación, y Katy Rezvani y Dean Lee (MD Anderson, Houston, Texas, EE.UU.) en el desarrollo de CAR en células *natural killer* (CAR-NK)⁴.

2. Inmunoterapia con células CAR-T

Tras varias décadas de desarrollo, la efectividad antitumoral de estas estrategias ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos para formas agresivas y en recaída de ciertos tipos de linfoma no Hodgkin^{5,6}, leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) en adultos^{7,8} y niños^{9,10}, y leucemia linfocítica crónica¹¹. La terapia CAR-T consiste en dotar a los linfocitos T de la capacidad para reconocer y eliminar las células tumorales mediante una modificación genética para que en su superficie expresen una fracción de un anticuerpo o un receptor que reconoce a su diana a través del antígeno específico contra el que se ha diseñado.

Tanto la diana tumoral como la fuente de linfocitos T (autóloga o alogénica) pueden variar al desarrollar una terapia CAR-T, como por ejemplo la utilización de dominios de reconocimiento de anticuerpos, como CD22, CD30, CD33, CD171, CD123 y GD2, o receptores como NKG2D y B7-H3¹². Así mismo, se está ensayando la utilización de otras células inmunitarias diferentes de los linfocitos T, como las células NK^{13,14}.

A finales de 2017 y principios de 2018 se aprobaron en los Estados Unidos y en Europa las dos primeras terapias CAR-T comerciales^{15,16}: tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) y axicabtagén ciloleucel (Yescarta®, Gilead/KitePharma), respectivamente. Ambas se fabrican a partir de linfocitos T del propio paciente (autólogas) y van dirigidas contra el CD19 expresado en leucemias y linfomas de tipo B (CAR-T19). En este momento, solo el tisagenlecleucel tiene indicación en la población pediátrica; está indicado para el tratamiento de niños y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con LLA-B en segunda recaída o refractariedad, y también tiene indicación en el tratamiento del linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento en pacientes adultos. Por otra parte, el axicabtagén ciloleucel tiene indicación en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de célula grande refractario o en recaída, y en aquellos con linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Ambos productos han adquirido tal relevancia que están modificando tanto el escenario científico como el manejo clínico, alcanzando una gran trascendencia social y económica. Fundamentalmente, la importancia de estas nuevas estrategias terapéuticas reside en las tasas de remisión, superiores al 80% a los 3 meses, que se han descrito con tisagenlecleucel en pacientes pediátricos con LLA-B refractaria, y que al año se mantienen alrededor del 50%^{2,15-17}. Con respecto a los tumores sólidos en pacientes

pediátricos, su desarrollo es más incipiente y los resultados preliminares son menos impactantes; se encuentran todos ellos en fase de investigación. Algunos grupos académicos pediátricos están desarrollando terapias CAR-T para tumores sólidos como el neuroblastoma (CART-GD2, CART-L1CAM)¹⁸, el osteosarcoma (CART-NKG2D)¹², los tumores cerebrales (CART-B7-H3)¹⁹ y los tumores hematológicos como la leucemia aguda linfoblástica T (CART-CD1a)²⁰ y la LLA-B (CART-19)²¹.

3. Las células CAR-T son medicamentos de terapia avanzada

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA) constituyen una categoría de agentes innovadores que se dividen en medicamentos de terapia celular somática, terapia génica e ingeniería tisular. Son técnicamente complejos en cuanto a diseño y fabricación, lo que comporta unos costes elevados. Además, presentan variabilidad en la respuesta entre individuos debido a su naturaleza biológica, y se caracterizan por su baja estabilidad y corta caducidad. Desde el año 2008, estas terapias avanzadas disponen de un marco regulatorio propio que se adapta a sus singularidades, acotando y distinguiendo los MTA de los procedimientos médicos que implican trasplante de células o tejidos con una manipulación mínima, cuyas exigencias de fabricación son menos estrictas. Actualmente, el 3-4% de los

ensayos clínicos en España son con MTA. Con independencia de su finalidad (ensayo clínico o comercialización), los MTA, como cualquier medicamento de uso humano, deben fabricarse bajo un sistema de calidad que incluye las normas de correcta fabricación (NCF; en inglés GMP, *good manufacturing practice*). Las NCF son un conjunto de medidas y actuaciones de obligado cumplimiento para todas las actividades que se desarrollan en torno a la fabricación y el control de calidad de los medicamentos. Para poder fabricar un MTA de uso humano, incluidos los medicamentos en fase de investigación, es preciso seguir este sistema de calidad y obtener la correspondiente acreditación de cumplimiento de dichas normas por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²².

4. Terapia con células CAR-T en una unidad hospitalaria

En noviembre de 2018, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social publicó el *Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS)* para los medicamentos CAR²³. Este plan tiene como objetivo organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de los medicamentos CAR 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. El modelo organizativo que se propone se basa en dos estructuras: la red de centros para el uso de medicamentos CAR (académicos e industriales) y los centros de fabricación propia.

En marzo de 2019, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social designó 11 hospitales como centros de referencia para el uso y la administración de la terapia con células CAR-T19 (comerciales disponibles y en el ámbito de los ensayos clínicos comerciales), más tres centros adicionales por si la actividad sobrepasa a los centros designados (Ta-

bla 1). De los 11 centros de referencia, tres son para el tratamiento de pacientes pediátricos (y uno adicional como reserva). En este sentido, es importante destacar la necesidad de que el eje central del proceso asistencial sea conducido por oncólogos pediatras como especialistas en el manejo del paciente oncológico pediátrico, muy diferente al del adulto. Los centros designados deben poseer unidades multidisciplinarias de terapia avanzada especializada en medicamentos CAR-T e integradas por todos los profesionales que intervengan en el proceso asistencial (hematólogos, oncólogos, intensivistas, inmunólogos, farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, personal de enfermería, etc.), si bien la composición y la coordinación de estas unidades serán propias de cada centro. La designación de los centros autorizados será reevaluada por el ministerio cada 6 meses con el objetivo de adecuar el número de centros a la actividad asistencial.

La aféresis de células y su biovigilancia, el procesamiento, el acondicionamiento y la administración, así como su manejo y el segui-

T01

Tabla 1.

Centros de referencia en España designados por el Sistema Nacional de Salud para el uso y la administración de medicamentos CART comercializados (marzo de 2019).

Adultos con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria o con linfoma difuso de células grandes B recidivante o refractario		Niños con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria	
Centros de referencia	Centros adicionales	Centros de referencia	Centros adicionales
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid	Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona	Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid	Hospital Universitario La Paz, Madrid
Hospital Clínic, Barcelona		Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona	
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona		Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona	
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona			
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia			
Hospital Clínic Universitario de Valencia			
Complejo Asistencial de Salamanca	Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)		
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla			
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria*			

*Centro designado con carácter excepcional y atendiendo a su singularidad al encontrarse en territorio insular y a sensible distancia del centro autorizado más cercano (de acuerdo con el artículo 24 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del SNS).

F01

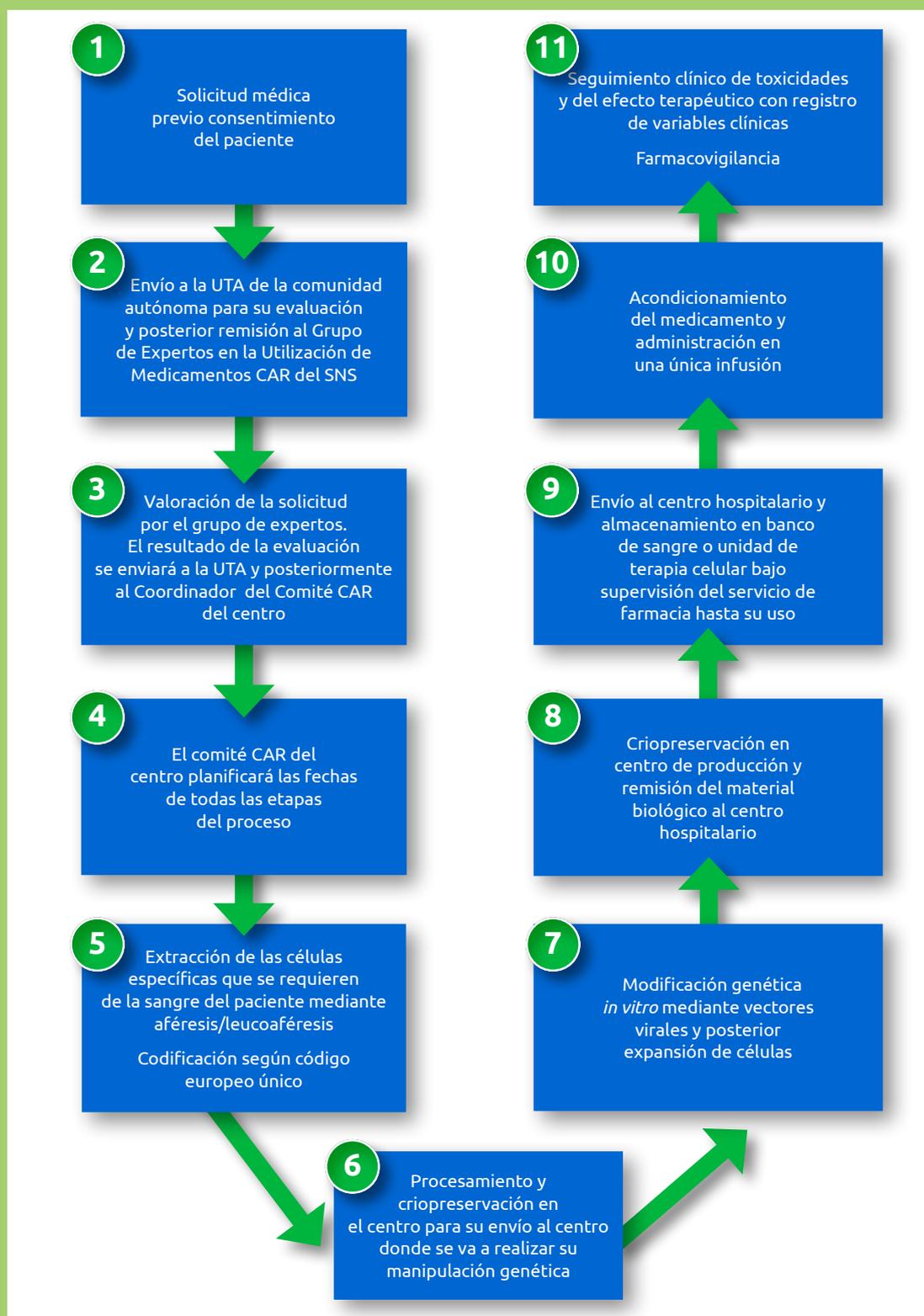


Figura 1. Proceso asistencial para la utilización de medicamentos CAR-T de fabricación industrial.

SNS: Sistema Nacional de Salud; UTA: Unidad de terapias avanzadas.

miento clínico de los pacientes, y los aspectos de trazabilidad y farmacovigilancia, es decir, el uso de los medicamentos CAR-T, conforman un proceso asistencial complejo, similar al del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos complejo.

Esta complejidad del proceso asistencial requiere experiencia, conocimiento específico y trabajo coordinado entre los diferentes

profesionales implicados. En el caso de la Comunidad de Madrid, la Estrategia Regional de Terapias Avanzadas (ERTA) ha establecido una ruta asistencial a la que deben ajustarse todos los hospitales designados de nuestra región. El algoritmo incluye equipos de expertos tanto de cada centro como de ámbito regional y nacional. En la Figura 1 se muestra el proceso asistencial para la utilización de medicamentos CAR-T.

5. Fabricación de células CAR-T por grupos académicos

El uso por parte de un hospital como centro administrador de las terapias CAR-T comerciales o en el marco de ensayos clínicos requiere la participación de sus unidades de aféresis para la obtención de las células del paciente, que a continuación serán enviadas a la planta farmacéutica o al centro fabricante. Sin embargo, la fabricación en el propio hospital requiere instalaciones y equipamiento adecuado (sala blanca para terapias avanzadas), con personal especializado, así como la implementación de la normativa de correcta fabricación.

Entre los aspectos más complejos para la adaptación a un entorno hospitalario cabe destacar²⁴:

- Instauración de un sistema de gestión de calidad: la calidad en el ámbito hospitalario generalmente se refiere a cómo ofrecer y asegurar el mejor servicio asistencial para los pacientes. Si se trata del sistema de calidad farmacéutico, este garantiza la dispensación de fármacos de manera segura, con la máxima calidad y eficacia. Sin embargo, si además se trata de un centro que va a fabricar medicamentos, las necesidades implican establecer un sistema de calidad que permita obtenerlos con unas características o atributos de calidad predefinidos.
- Personal: en el contexto académico no es fácil disponer de personal con el entrenamiento farmacéutico específico para cubrir todos los aspectos del proceso y en un número adecuado. El personal científico con experiencia en laboratorio “tradicional” también afronta un desafío importante al pasar a la fabricación bajo estándares farmacéuticos. El organigrama de una unidad de producción incluye, además del técnico de producción, un responsable técnico y un responsable de garantía de calidad.
- Instalaciones y equipo: se requieren salas clasificadas para trabajar en un ambiente controlado (humedad, temperatura, renovación de aire, presiones, etc.), garantizando los niveles más bajos posibles de contaminación ambiental.

Para el ámbito académico, es fundamental buscar soluciones que cumplan con la normativa legal manteniendo el equilibrio con los costes asociados. En este sentido, el Ministerio de Ciencia e Innovación realizó hace ya una década una importante apuesta para promover la creación y la mejora de salas blancas para la derivación, la producción, la manipulación y la utilización de células con fines terapéuticos, en el marco del Subprograma de Fomento de la Cooperación Científica Internacional: actuaciones dentro del marco del *Plan E para la Dinamización de la Economía y el Empleo* (ACI-PLAN E; Boletín Oficial del Estado de 3 de junio de 2009). Además, la industria, consciente de las nuevas necesidades en este sentido por parte de la Academia, ha desarrollado tecnologías que permiten fabricaciones en sistemas cerrados de producción, facilitando así el trabajo con respecto a los sistemas abiertos, como por ejemplo los dispositivos automatizados cerrados basados en separación celular inmunomagnética de Miltenyi Biotec (CliniMacs Prodigy System®) o ThermoFisher (CTS Dynamag®), lo que permite simplificar la complejidad de la instalación en cuanto a diseño, necesidades, costes, etc.

Por otra parte, la puesta en marcha y el mantenimiento de una instalación que cumpla las NCF, sus operaciones y su cualificación, requieren una especialización técnica que generalmente no puede ser cubierta con el personal de mantenimiento de la propia institución, por lo que se externalizan estos servicios especializados.

De especial importancia es la función de la farmacia hospitalaria en el proceso de fabri-

cación, considerando su experiencia en el manejo y la preparación de medicamentos, así como en la recepción, la dispensación y la correcta administración, garantizando la trazabilidad del producto en todo momento. Igualmente, tiene responsabilidad en la disponibilidad del tratamiento de soporte y de los fármacos necesarios para tratar los efectos adversos tras la infusión; según la ficha técnica de los CAR-T comerciales, es obligatorio que la farmacia hospitalaria disponga de un *stock* mínimo de cuatro dosis de tocilizumab por paciente previamente a la infusión de células CAR-T. El tocilizumab es un anticuerpo anti-IL6R cuya indicación ha sido ampliada, tanto por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos como posteriormente por la Agencia Europea de Medicamentos²⁵, para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas inducido por la terapia CAR-T.

El farmacéutico de hospital, junto con el resto del equipo asistencial, también tiene un papel importante en el seguimiento clínico de las toxicidades y del efecto terapéutico o de los resultados en salud obtenidos en el paciente.

Por tanto, la fabricación hospitalaria de MTA conlleva una serie de esfuerzos considerables por parte de la institución, no solo en cuanto a reestructurar o construir instalaciones, salas blancas apropiadas y dotarlas de personal, sino también porque es importante tener muy presente que la inversión en tiempo es considerable: el proceso completo hasta obtener los permisos por las autoridades regulatorias para fabricar puede durar 2 años. El compromiso de la dirección y gerencia del centro es fundamental para la consecución del objetivo.

Nuestro propósito en el Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital La Paz es ofrecer los mejores tratamientos disponibles a cada uno de nuestros pacientes pediátricos según su enfermedad, y en este sentido las inmunoterapias celulares desempeñan un papel fundamental. El cáncer infantil, en términos epidemiológicos, es una enfermedad rara, por lo que los fármacos con indicación pediátrica son muy limitados en comparación con los de adultos, como causa y consecuencia del discreto interés por parte de la industria en su desarrollo. Si además hablamos de medicamentos basados en células, cuya fabricación no contempla lotes de producto en las cantidades que habitualmente se manejan en la síntesis química y la fabricación industrial, así como la complejidad y la variabilidad de fabricación que dispara sus costes, la situación ciertamente no es alentadora para el tratamiento del cáncer infantil.

Es necesario aprovechar la extensa investigación académica presente en los hospitales para el desarrollo de terapias propias, facilitando su acceso a los pacientes que las requieran, sea en el marco de ensayos clínicos o bajo la cláusula de exención hospitalaria, establecida a tal efecto en la regulación específica para los MTA (EC 1394/2007)²⁶. La autorización de medicamentos de acuerdo con esta cláusula de exención hospitalaria corresponde a las autoridades nacionales competentes que, en el caso de España, es la AEMPS. Esto se establece en el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio²⁷, que tiene por ob-

jeto la regulación de los requisitos y garantías que deben cumplir los MAT de fabricación no industrial para obtener la correspondiente autorización de uso por la AEMPS, y que establece los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia de estos medicamentos una vez autorizados.

En nuestro Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital La Paz utilizamos terapias con células inmunoefectoras generadas a partir de la investigación preclínica de nuestro grupo²⁸⁻³⁰, desde hace más de 10 años, cuando nuestros pacientes pediátricos lo precisan. Hemos realizado cuatro ensayos clínicos con células NK estimuladas con interleucina 15 (NK-IL15), células NK activadas y expandidas (NKAE) para el tratamiento de tumores sólidos refractarios, leucemias y linfomas T, y en breve tenemos previsto abrir tres más para el tratamiento de neoplasias hematológicas, sarcomas y tumores cerebrales. Respecto a la terapia CAR-T, hemos desarrollado un CAR-T académico, CART45RA-NKG2D^{12,31}, cuyos resultados preclínicos conducirán a su aplicación clínica dentro de unos meses en el marco de dos ensayos clínicos académicos para el tratamiento de leucemias, sarcomas y tumores cerebrales pediátricos y de adultos jóvenes.

En nuestro país son pocos los centros que desarrollan inmunoterapias celulares en el campo de la hematooncología infantil, si bien la Academia es la principal fuerza impulsora de estos avances terapéuticos (Tabla 2).



Tabla 2.

Centros nacionales con inmunoterapia celular propia en el área de la hematooncología pediátrica.

Hospital	Tipo de inmunoterapia	Tipo de cáncer infantil
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona	Células dendríticas Virus oncolíticos	Tumores cerebrales y osteosarcomas
Hospital Clínic, Barcelona	Células CART-19	Neoplasias hematológicas
Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid	Células mesenquimales Virus oncolíticos	Leucemias y tumores sólidos (neuroblastoma)
Hospital Universitario La Paz, Madrid	Células NKIL15 Células NKAE Células CART-NKG2D	Tumores sólidos refractarios, leucemias y linfomas T Sarcomas y tumores cerebrales

6. Limitaciones y futuro de las células CAR-T

Desde la International Society for Cell and Gene Therapy se está trabajando con la industria privada y la Academia para estimular el desarrollo de células CAR-T y productos relacionados para generar un mercado competitivo y una posible regulación a la baja de sus precios. El precio de salida al mercado de las dos terapias CAR-T comerciales se ha situado en torno a los 350.000 euros, sin contar con los costes asociados del tratamiento, hospitalización, quimioterapia puente previa a la infusión de células CAR-T, tratamiento de efectos adversos, etc., frente a los aproximadamente 50.000 euros que cuesta la fabricación propia.

En los últimos años, la investigación preclínica y los ensayos clínicos han aumentado exponencialmente, y la mayoría de las grandes compañías farmacéuticas de todo el mundo están desarrollando células CAR-T. En este sentido, se están investigando nuevas versiones de CAR para ampliar sus indicaciones con nuevos tipos de ligandos contra diversas dianas antitumorales, con el fin de aumentar su eficacia incrementando su potencia, expansión y supervivencia, o para disminuir sus efectos secundarios^{32,33}.

Actualmente, los tratamientos con inmunoterapia CAR-T son autólogos. Esto significa que la cantidad y la calidad de los linfocitos T del paciente son determinantes para la producción y para la eficacia de la terapia. Se ha descrito que los pacientes con leucemia mieloide aguda presentan deficiencias funcionales en los linfocitos T y las células NK, por lo que se sugiere el desarrollo de CAR para esta patología a partir de linfocitos T alogénicos.

La especificidad del CAR frente a su diana desempeña un papel fundamental en cuanto a la toxicidad que se desarrolle en el paciente (*on target, off tumor*). En el caso de los CAR-T19, la diana son las células leucémicas y de linfoma B, pero también los linfocitos B sanos, por lo que la aplasia de linfocitos B es una consecuencia del tratamiento e implica que el paciente reciba tratamiento prolongado con inmunoglobulinas. En la actualidad, el desarrollo de la estrategia terapéutica CAR persigue identificar nuevas dianas exclusivamente tumorales, así como universalizar las células efectoras mediante el desarrollo de nuevas células efectoras fundamentalmente alogénicas^{34,35}.

7. Conclusión

Estamos en un momento trascendente en la hematooncología y en especial en el manejo del paciente pediátrico con cáncer. La inmunoterapia se está incorporando a los tratamientos convencionales con un importante impacto en la supervivencia, fundamentalmente en situaciones clínicas muy desfavorables. Hasta la fecha, la terapia CAR-T19 ha sido la inmunoterapia más exitosa y ya se encuentra aprobada para niños y adultos jóvenes de hasta 25 años con LLA-B refractaria o en segunda recaída. Por el momento, dos compañías tienen aprobado el uso de la terapia CAR-T19, aunque solo una de ellas con indicación para la edad pediátrica (LLA-B), y tendrá que establecerse y consolidarse un modelo logístico bajo los estándares farmacéuticos para su fabricación y distribución global a un gran número de pacientes, cuya idoneidad se comprobará con la experiencia.

Sin embargo, la estrategia CAR es una oportunidad para el desarrollo de nuevos medica-

mentos a partir de la investigación generada en instituciones académicas que buscan nuevas estrategias en diferentes situaciones clínicas desfavorables, y con propuestas económicamente menos costosas, que podrían ser una alternativa a los altos precios de los medicamentos hasta ahora comercializados.

Por otra parte, además de la fabricación y la distribución, los tratamientos puente previos a la administración de la terapia CAR-T, y el manejo de las complicaciones clínicas, requerirán una curva de aprendizaje, de tal manera que cada centro establecerá los estándares propios sobre el uso de este tipo de productos. En esta temprana fase de poscomercialización ya se están desarrollando ensayos clínicos para evaluar el momento más apropiado de la enfermedad para la administración de estas terapias, estrategias combinadas que sin duda contribuirán a mejorar su eficacia.

8. Bibliografía

1. Kochenderfer JN, Feldman SA, Zhao Y, Xu H, Black MA, Morgan RA, *et al.* Construction and preclinical evaluation of an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Immunother.* 2009;32:689-702.
2. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, *et al.* Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:439-48.
3. Mehta RS, Rezvani K. Chimeric antigen receptor expressing natural killer cells for the immunotherapy of cancer. *Front Immunol.* 2018;9:283.
4. Maus MV, Grupp SA, Porter DL, June, CH. Antibody-modified T cells: CAR stake the front seat for hematologic malignancies. *Blood.* 2014;123:2625-35.
5. Aleksandrova K, Leise J, Priesner C, Melk A, Kubank F, Abken H, *et al.* Functionality and cell senescence of CD4/ CD8-selected CD20 CAR T cells manufactured using the Automated CliniMACS Prodigy Platform. *Transfus Med Hemother.* 2019;46:47-54.
6. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, *et al.* Immunotherapy of non-Hodgkins lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med.* 2016;8:355ra116.
7. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, *et al.* Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2014;6:224ra25.
8. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, *et al.* Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science.* 2006;314:126-9.
9. Graham C, Jozwik A, Pepper A, Benjamin R. Allogeneic CAR-T cells: more than ease of access? *Cells.* 2018;7(10).
10. Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Rivière I, Sadelain M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCR ζ /CD28 receptor. *Nat Biotechnol.* 2002;20:70-5.
11. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365:725-33.
12. Fernández L, Metais JY, Escudero A, Vela M, Valentín J, Vallcorba I, *et al.* Memory T cells expressing an NKG2D-CAR efficiently target osteosarcoma cells. *Clin Cancer Res.* 2017;23:5824-35.
13. Hu Y, Tian ZG, Zhang C. Chimeric antigen receptor (CAR)-transduced natural killer cells in tumor immunotherapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39:167-76.
14. Parihar R, Rivas C, Huynh M, Omer B, Lapteva N, Metelitsa LS, *et al.* NK cells expressing a chimeric activating receptor eliminate MDSCs and rescue impaired CAR-T cell activity against solid tumors. *Cancer Immunol Res.* 2019;7:363-75.
15. U.S. Food & Drug Administration; 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm606540.htm>
16. U.S. Food & Drug Administration; 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm581222.htm>
17. European Medicines Agency. Draft qualification opinion on Cellular therapy module of 5 the Euro-

- pean Society for Blood & Marrow Transplantation 6 (EBMT) Registry, 2018. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2018/06/WC500251193.pdf
18. Richards RM, Sotillo E, Majzner RG. CAR T cell therapy for neuroblastoma. *Front Immunol.* 2018;9:2380.
 19. Majzner RG, Theruvath JL, Nellan A, Heitzeneder S, Cui Y, Mount CW, *et al.* CAR T cells targeting B7-H3, a pan-cancer antigen, demonstrate potent preclinical activity against pediatric solid tumors and brain tumors. *Clin Cancer Res.* 2019;25:2560-74.
 20. Sánchez-Martínez D, Baroni ML, Gutiérrez-Agüera F, Roca-Ho H, Blanch-Lombarte O, González-García S, *et al.* Fratricide-resistant CD1a-specific CAR T-cells for the treatment of cortical T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2019;133:2291-304.
 21. Castella M, Boronat A, Martín-Ibáñez R, Rodríguez V, Suñé G, Caballero M, *et al.* Development of a novel anti-CD19 chimeric antigen receptor: a paradigm for an affordable CAR T cell production at academic institutions. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018;12:134-44.
 22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Parte IV. Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para medicamentos de terapia avanzada. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/normas-correcta-fabricacion/nueva-guia-NCF-ATMPs.pdf>
 23. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS) para los medicamentos CAR. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid; noviembre de 2018.
 24. Viga OM, Giordano R, Lazzari L. (n.d.). Challenges of running a GMP facility for regenerative medicine in a public hospital. *Regen Med.* 2017;12:803-13.
 25. European Medicines Agency. RoActemra. 2018. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/roactemra>
 26. European Medicines Agency. Legal framework: advanced therapies. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapies/legal-framework-advanced-therapies>
 27. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. "BOE" núm. 144, de 14 de junio de 2014, páginas 45068 a 45078 Referencia:BOE-A-2014-6277
 28. Pérez-Martínez A, Fernández L, Valentín J, Martínez-Romera I, Corral MD, Ramírez M, *et al.* A phase I/II trial of interleukin-15-stimulated natural killer cell infusion after haplo-identical stem cell transplantation for pediatric refractory solid tumors. *Cytotherapy.* 2015;17:1594-603.
 29. Fernández L, Leivas A, Valentín J, Escudero A, Corral D, de Paz R, *et al.* How do we manufacture clinical-grade interleukin-15-stimulated natural killer cell products for cancer treatment? *Transfusion.* 2018;58:1340-7.
 30. Vela M, Corral D, Carrasco P, Fernández L, Valentín J, González B, *et al.* Haploidentical IL-15/41BBL activated and expanded natural killer cell infusion therapy after salvage chemotherapy in children with relapsed and refractory leukemia. *Cancer Lett.* 2018;422:107-17.
 31. Fernández L, Fernández A, Mirones I, Escudero A, Cardoso L, Vela M, *et al.* (2019). GMP-compliant manufacturing of NKG2D CAR memory T cells using CliniMACS Prodigy. *Frontiers in Immunology*, section Cancer Immunity and Immunotherapy. Manuscript ID: 478303. Publication in process.
 32. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.* 2018;379:64-73.
 33. Gee AP. GMP CAR-T cell production. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31:126-34.
 34. Quintarelli C, Locatelli F, Caruana I, De Angelis B. Overcoming challenges in CAR T-cell product CGMP release. *Mol Ther.* 2016;24:845-6.
 35. Sánchez-Escamilla M, Yáñez San Segundo L, Urbano-Ispizua A, Perales MA. CAR T cells: the future is already present. *Med Clin (Barc).* 2019;152:281-6.





3

Desarrollo clínico, posicionamiento y evaluación: aspectos diferenciales

Laila Abdel-Kader Martín
Sandra Flores Moreno



Laila Abdel-Kader Martín

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.



Sandra Flores Moreno

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Índice

1. Introducción
2. Desarrollo
3. Procedimientos: obtención del producto celular de linfoaféresis, recepción, dispensación y administración de CART
4. Eficacia de las terapias avanzadas
 - 4.1. Leucemia linfocítica aguda de células B en pediatría y adultos jóvenes
 - 4.2. Linfomas no Hodgkin
 - 4.3. Situación de la investigación de la terapia con CART en diferentes indicaciones
5. Seguridad de las terapias avanzadas
 - 5.1. Síndrome de liberación de citocinas
 - 5.2. Neurotoxicidad
 - 5.3. Aplasia de células B
6. Evaluación crítica: necesidad y aspectos diferenciales
 - 6.1. Análisis y valoración de las variables
7. Evaluación económica
 - 7.1. Otras consideraciones en la evaluación de las terapias con CART
8. Aspectos relacionados con la financiación
9. Bibliografía

1. Introducción

Se definen como “medicamentos de terapia avanzada” los medicamentos de terapia génica, los medicamentos de terapia celular somática, los productos de ingeniería tisular y los medicamentos combinados de terapia avanzada.

Se considera “medicamento de terapia celular somática” la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto de origen autólogo (procedentes del propio paciente) como alogénico (procedentes de otro ser humano) o xenogénico (procedentes de animales). Entre los productos de terapia celular existe una familia de medicamentos que se denominan de forma genérica medicamentos CAR (*Chimeric Antigen Receptor*). Cuando las células que se emplean son linfocitos T modificados de los pacientes, se conocen como CART (*Chimeric Antigen Receptor T-cells*)¹.

Las CART se consiguen modificando genéticamente los linfocitos T para expresar anticuerpos de forma estable en su superficie. Para ello, se añade un gen que codifica un re-

ceptor con capacidad de unión a las proteínas de las células tumorales del paciente. Estos linfocitos se unen a las células que expresan el antígeno diana (generalmente CD19) de las células tumorales, pero también a los linfocitos B normales, de manera que la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a las células CD19+, así como la expansión y la persistencia *in vivo* de CART²⁻⁶. Por lo tanto, las CART son una mezcla de terapia celular y terapia génica, con todo lo que esto lleva implícito desde el punto de vista regulatorio y clínico.

La proteína CD19 ha sido elegida como el antígeno diana más frecuente por varias razones: primero, por su frecuente expresión en leucemias y linfomas de células B; segundo, por su mayor expresión en comparación con otros objetivos potenciales, como CD20 y CD22; y tercero, por su confinamiento al tejido sano del linaje de las células B. Por otro lado, CD19 no se expresa en las células madre hematopoyéticas, lo cual es fundamental para preservar la hematopoyesis del pacien-

te. Por lo tanto, la focalización inmunológica de CD19 conlleva un riesgo mínimo de autoinmunidad y de toxicidad de médula ósea^{2,7}.

Hay dos tipos de células tumorales que habitualmente no expresan CD19: las de los pacientes con linfoma de Hodgkin y con mieloma múltiple; por ello, se están investigando dianas alternativas para estas neoplasias.

En agosto de 2018, la Comisión Europea aprobó los primeros medicamentos CART: tisagenlecleucel (Kymriah[®], Novartis) y axicabtagén ciloleucel (Yescarta[®], Gilead). El primero está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B refractaria o en recaída en pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años, y para el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en adultos. El segundo está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con LDCGB refractario o en recaída, o con linfoma B primario mediastínico de células grandes, tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Ambos tienen como antígeno diana a CD19, expresado en la gran mayoría de las neoplasias linfoides de estirpe B. En la actualidad hay, además, numerosas iniciativas académicas para el desarrollo de CART.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), el 15 de noviembre de 2018, aprobó el "Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos

CAR". En él se definen, entre otras iniciativas, el establecimiento de los criterios para la designación de los centros que administrarán las terapias CAR, o el establecimiento de protocolos farmacoclinicos para la selección y la evaluación de los pacientes candidatos a recibir estos tratamientos, así como para la valoración de la seguridad¹.

La aféresis de células, su biovigilancia, el procesamiento, el acondicionamiento y la administración, así como su manejo, seguimiento clínico, trazabilidad y farmacovigilancia, son procesos esenciales en el uso de medicamentos CAR. Todo ello conforma un proceso asistencial complejo que requiere el trabajo coordinado de todos los agentes implicados y una necesaria especialización. Además, precisa que el SNS disponga de un modelo organizativo y de un modelo asistencial para la utilización óptima de estos medicamentos, garantizando el acceso equitativo, seguro y eficiente a todas las personas en las que está indicado. El modelo organizativo que se ha propuesto para la utilización de los medicamentos CAR en el SNS es el de la designación de centros de referencia⁸, tal como se detalla en otro artículo de esta monografía. Dado que todas las terapias avanzadas son medicamentos, la responsabilidad de su gestión, desde el proceso de selección hasta la adquisición, la conservación y la dispensación, es del servicio de farmacia hospitalaria.

2. Desarrollo

Las CART son híbridos genéticamente modificados de anticuerpos y células T. Constan de un dominio de superficie similar a un anticuerpo, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. La parte extracelular consiste en cadenas pesadas y ligeras derivadas de un anticuerpo para formar un fragmento variable de cadena sencilla. Esto dirige la especificidad del receptor para reconocer los antígenos tumorales, con independencia del complejo mayor de histocompatibilidad. El dominio transmembrana, que conecta las partes extracelular e intracelular, se construye típicamente a partir de moléculas CD8 o IgG4. La activación de células T se debe a un dominio de señalización intracelular que consiste en un dominio coestimulador y la cadena CD3 ζ .

En resumen, una CART está compuesto por cuatro dominios o componentes fundamentales:

- Un dominio de reconocimiento antigénico (fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo, o scFv).
- Un dominio transmembrana.
- Dos dominios de señalización, de los que normalmente uno es CD3 ζ y el otro varía entre CD28 y 4-1BB, aunque también se están probando otros alternativos.

El motivo por el cual se emplean dos dominios de señalización es que los medicamentos CAR iniciales solo poseían uno y tenían una eficacia muy escasa.

Con el desarrollo de la ingeniería genética, la tecnología CART ha ido experimentando numerosas innovaciones en sus procesos de fabricación. Los medicamentos CAR de primera generación contienen clásicamente solo un dominio de señalización, en general el dominio de señalización citoplasmático de la cadena CD3 TCR ζ . Los medicamentos CAR de segunda generación incorporan un dominio más de señalización de los receptores coestimuladores CD28, 4-1BB u OX-40, entre otros. El acoplamiento con dominios de señalización coestimuladores adicionales (por ejemplo, CD28 o 4-1BB) condujo a una

mejor activación y una mayor persistencia de las CART en el paciente⁹. Estos receptores de segunda generación son la base de las terapias con CART actualmente aprobadas. Los medicamentos CAR de tercera generación combinan el potencial de señalización de al menos dos dominios coestimuladores: clásicamente el dominio CD28 seguido por los dominios de señalización 4-1BB u OX-40. Los medicamentos CAR de cuarta generación incluyen, entre otros, transgenes adicionales para la secreción de citocinas (por ejemplo, interleucina [IL] 12) o ligandos coestimuladores adicionales (es decir, 4-1BBL)^{5,7}.

sicamente el dominio CD28 seguido por los dominios de señalización 4-1BB u OX-40. Los medicamentos CAR de cuarta generación incluyen, entre otros, transgenes adicionales para la secreción de citocinas (por ejemplo, interleucina [IL] 12) o ligandos coestimuladores adicionales (es decir, 4-1BBL)^{5,7}.

3. Procedimientos de obtención del producto celular de linfoaféresis, recepción, dispensación y administración de CART

El procedimiento se establece en tres etapas (Figura 1): 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucoaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral (terapia génica) y expansión celular; y 3) infusión del producto al paciente⁶.

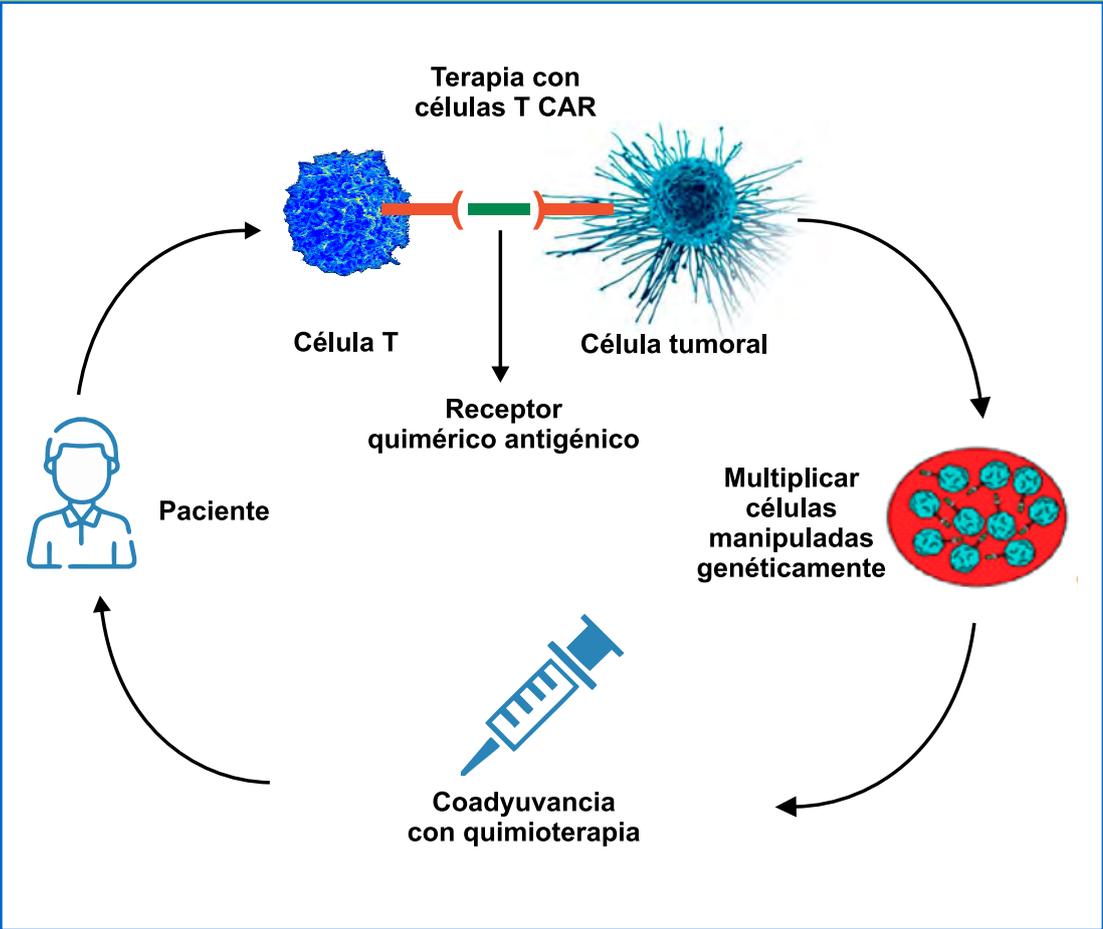
La fabricación de CART es un procedimiento complejo y cuidadosamente controlado. Comienza con la recolección de leucocitos mediante leucoaféresis. La separación de las células T puede lograrse de varias maneras: los gradientes de densidad eliminan los glóbulos rojos y las plaquetas; otros dispositivos dividen las células por tamaño y densidad, eliminan monocitos y aíslan linfocitos. Un paso adicional permite una mayor separación en los subconjuntos de células T CD4, CD8, CD25 o CD62L.

El proceso de enriquecimiento de las células T difiere según los productos aprobados y las indicaciones clínicas. Las poblaciones iniciales cosechadas y enriquecidas con células T se modifican genéticamente con vectores virales. Los vectores lentivirales proporcionan un perfil de integración genómica más seguro que los gammaretrovirales, por lo que se han utilizado con más frecuencia.

Para generar dosis terapéuticas de CART hay varias plataformas disponibles que permiten una rápida expansión celular y un bajo riesgo de contaminación. Ambos productos comerciales se generan por estimulación inespecífica utilizando perlas CD3/CD28 y citocinas definidas; sin embargo, las compañías farmacéuticas no revelan por completo los detalles⁷. Se desconoce cuáles son los factores concretos que provocan que en determina-

F01

Figura 1.
Terapia con CART
(Chimeric Antigen Receptor T-cells).



Consiste en extraer células T del paciente, manipularlas genéticamente y añadirles el receptor antigénico quimérico para permitir que se multipliquen exponencialmente dentro del sujeto, permitiéndole una adecuada preparación para el tratamiento coadyuvante con quimioterapia. (Imagen cedida por Martínez-Sánchez *et al.*¹¹).

En algunas ocasiones este proceso no sea viable. Los acuerdos actualmente vigentes en el SNS exigen al sistema sanitario de abonar estos medicamentos si la aféresis no se ha realizado de forma correcta.

Previamente a la infusión, es necesario que el paciente reciba quimioterapia linfodepletiva. Los fármacos y las dosis recomendadas de esta quimioterapia dependen de la indicación y de los antecedentes del paciente:

- En LLA: fludarabina 30 mg/m² diario durante 4 días y ciclofosfamida 500 mg/m² diario durante 2 días. Si el paciente tiene antecedente de cistitis hemorrágica de grado 4, o la enfermedad es refractaria a la ciclofosfamida, se recomienda citarabina 500 mg/m² diario durante 2 días más etopósido 150 mg/m² diario durante 3 días.
- En LDCGB: fludarabina 25 mg/m² diario durante 3 días y ciclofosfamida 250 mg/m² diario durante 3 días. Si el paciente tiene antecedente de cistitis hemorrágica de grado 4, o la enfermedad es refractaria a la ciclofosfamida, se recomienda bendamustina 90 mg/m² diario durante 2 días^{6,10}.

El día de la infusión se descongelan las CART, siguiendo exhaustivamente el protocolo, en cada una de las bolsas que se van a infundir. Es imprescindible controlar los tiempos y las temperaturas en los diferentes subprocesos. Es habitual realizar simulacros del procedimiento durante o al finalizar los procesos de acreditación de los centros hospitalarios donde pueden infundirse CART. El paso final es la infusión única del medicamento CART. La infusión debe realizarse entre 2 y 14 días después de finalizar el tratamiento de acondicionamiento⁶.

4. Eficacia de las terapias avanzadas

A continuación se detalla la evidencia derivada de los ensayos clínicos que ha permitido la autorización de los dos medicamentos CAR anti CD-19 en sus diferentes indicaciones.

4.1. Leucemia linfocítica aguda de células B en pediatría y adultos jóvenes

El ensayo clínico ELIANA global (NCT02435849) fue un estudio de fase II que analizó el uso del tisagenlecleucel en infusión única en 75 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B. Los pacientes recibieron una mediana de 3 (1-8) terapias previas y el 61% habían recibido un trasplante de células hematopoyéticas alogénico. La tasa de respuesta global fue del 81%. Todos los pacientes que respondieron al tratamiento tuvieron enfermedad mínima residual negativa. La mediana de seguimiento fue superior a 1 año. La supervivencia libre de eventos y la supervivencia global a los 12 meses fueron del 56% y el 76%, respectivamente, con una mediana de duración de la remisión no

alcanzada. El tisagenlecleucel se detectó en los pacientes hasta 20 meses después, lo que demuestra su persistencia a largo plazo^{6,12}.

El tisagenlecleucel se convirtió en la primera terapia con CART en obtener acceso al mercado, para la LLA refractaria de células B CD19 positivas, por la Food and Drug Administration (FDA), en agosto de 2017¹³. El 27 de agosto de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó también el tisagenlecleucel para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con LLA de células B refractaria, en recaída después del trasplante o en segunda o posterior recaída. Actualmente, el tisagenlecleucel es la única terapia con CART aprobada por la FDA y la EMA para la LLA infantil⁷.

4.2. Linfomas no Hodgkin

El ensayo clínico JULIET¹⁴ fue el estudio de registro del tisagenlecleucel. Se trata de un ensayo clínico de fase 2 de un solo brazo,

abierto, multicéntrico, en pacientes adultos con LDCGB refractario o en recaída, que no eran elegibles o que estaban en progresión tras un trasplante de células hematopoyéticas autólogo. La variable principal fue la mejor tasa de respuesta global (es decir, el porcentaje de pacientes que tuvieron una respuesta completa o parcial), evaluada por un comité independiente. Recibieron la infusión 93 pacientes. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 14 meses (rango: 0,1-26). La tasa de respuesta global fue del 52%. El 40% de los pacientes presentaron respuesta completa y el 12% respuesta parcial. Las tasas de respuesta fueron consistentes en todos los subgrupos pronósticos. Al año, la tasa de supervivencia libre de recaída se estimó en el 65% (79% entre los pacientes con respuesta completa). La supervivencia global al año fue del 49%^{6,14}.

En mayo de 2018, la FDA aprobó el tisagenlecleucel (Kymriah®) para pacientes adultos con linfoma de células B grandes recidivante o refractario tras dos o más líneas de terapia sistémica, incluidos el LDCGB no especificado, el linfoma de células B de alto grado y el LDCGB derivado de linfoma folicular¹⁵. El 27 de agosto de 2018, la EMA aprobó el tisagenlecleucel para el LDCGB tras dos o más líneas de terapia sistémica¹⁶.

El axicabtagén ciloleucel (Yescarta®), como el tisagenlecleucel, es una inmunoterapia de células T autólogas, genéticamente modificada y dirigida a CD19. Sin embargo, los dos productos difieren en varios aspectos; el principal es que el axicabtagén ciloleucel usa un vector retroviral para transducir las células T y el dominio intracelular de CD28 para coestimular las células T, mientras que el ti-

sagenlecleucel usa un vector lentiviral y el dominio intracelular es 4-1BB.

En el ensayo de registro ZUMA-1 (NCT 02348216), de fase I-II, de un solo brazo, se administró axicabtagén ciloleucel a 101 pacientes adultos con linfoma no Hodgkin agresivo refractario. El 82% de los pacientes que recibieron una infusión única de axicabtagén ciloleucel respondieron a la terapia y el 54% tuvo una respuesta completa (evaluada por un comité independiente). La mediana de seguimiento fue de 15,4 meses. Al año de la infusión, el 60% de los pacientes estaban vivos y no se alcanzó la mediana de supervivencia global^{17,18}.

El axicabtagén ciloleucel fue aprobado por la FDA en octubre de 2017 para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células B grandes recidivante o refractario después de dos o más líneas de terapia sistémica, incluidos el LDCGB no especificado de otro modo, el linfoma de células grandes B primario mediastínico, el linfoma de células B de alto grado y el LDCGB derivado de linfoma folicular^{14,19-20}. Casi 1 año después, el 27 de agosto de 2018, la EMA aprobó la autorización del axicabtagén ciloleucel para pacientes adultos con LDCGB refractario o en recaída o linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico²¹.

En todo caso, como puede observarse, los ensayos clínicos que han permitido la aprobación de estos medicamentos son abiertos, sin grupo comparador y de corta duración, por lo que será necesario esperar a disponer de datos de la vida real que ayuden a disminuir la incertidumbre sobre la eficacia y la seguridad de estos tratamientos.

4.3. Situación de la investigación de la terapia con CART en diferentes indicaciones

La eficacia y la seguridad de las terapias con CART en las distintas indicaciones en las cuales se han llevado a cabo estudios han sido evaluadas en una revisión sistemática que incluyó 60 estudios de intervención, con un total de 913 pacientes evaluados.

El 32% (n = 19) de los estudios se realizaron en LLA, el 30% (n = 18) en tumores malignos sólidos (por ejemplo, metástasis hepáticas, glioblastoma), el 18% (n = 11) en linfoma no Hodgkin, el 3% (n = 2) en leucemia mieloide aguda, el 2% (n = 1) en leucemia linfocítica crónica, el 2% (n = 1) en linfoma de Hodgkin y el 13% (n = 8) en pacientes con más de un tipo de neoplasia hematológica. El 57% fueron estudios de fase I, el 22% fueron de fase I-II, el 3% fueron de fase II y el 3% fueron de fase 0. Los periodos de seguimiento fueron muy variables (rango: 20 días a 77 meses). La mayoría de los estudios se realizaron en los Estados Unidos (41 estudios, 68%) y China (13 estudios, 22%).

El 57% de los estudios investigaron CD19 y el 43% se centraron en otros antígenos alternativos. El 82% investigaron CART autólogas y el 12% CART alogénicas. La dosis de CART que se administró varió considerablemente (2×10^5 a 1×10^{10} células/kg). El 41,7% de los estudios usó un dominio coestimulador 4-1BB y 33,3% un dominio coestimulador CD28.

Los resultados del metaanálisis muestran la eficacia de la terapia con CART dirigida a CD19 en pacientes con neoplasias hematológicas, aunque con un alto grado de heterogeneidad. En los estudios de terapia con CART

no CD19 se observa una mayor variabilidad y una menor eficacia. La tasa de respuesta completa en los pacientes tratados con CART dirigidas a CD19 fue del 54% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 43-66). En los pacientes con respuesta completa, el 53% lograron la ausencia de enfermedad mínima residual. En los pacientes tratados con CART no CD19, la prevalencia de respuesta completa fue del 24% (IC95%: 9-50).

Las tasas de respuesta global oscilaron entre el 67% (IC95%: 56-76) en los pacientes que recibieron CART dirigidas a CD19 y el 48% (IC95%: 32-63) en los que recibieron CART no CD19.

En cuanto al riesgo de recaída, la prevalencia fue del 37% (IC95%: 29-45) en los que recibieron CART dirigidas a CD19 y del 76% (IC95%: 56-88) en los que recibieron CART no CD19.

No se llevó a cabo un metaanálisis para la variable de supervivencia global dada la variabilidad en el tiempo de seguimiento entre los distintos ensayos. En los estudios con CART dirigidas a CD19, la supervivencia global varió del 5% al 95%, mientras que en los estudios con CART no CD-19 la supervivencia global varió del 74% al 97%.

El análisis de subgrupos por tipo de neoplasia hematológica CD19+ muestra que los pacientes con LLA tienen una mejor respuesta completa en comparación con aquellos con leucemia linfocítica crónica o linfoma, con unas tasas de respuesta completa del 77% (IC95%: 63-87), el 26% (IC95%: 14-42) y el 44% (IC95%: 34-55), respectivamente.

En las patologías CD19+ no se observaron diferencias en cuanto a respuesta completa entre las terapias con CART autólogas y alo-

génicas, ni entre la edad pediátrica y la adulta. En cambio, sí se observaron diferencias en la tasa de respuesta completa por tipo de dominio coestimulador (4-1BB vs. CD28). La respuesta completa es mejor con el constructo 4-1BB ($p < 0,05$), incluso después de controlar por el tipo de enfermedad²². Los pacientes que reciben acondicionamiento con quimioterapia tienen tasas de respuesta significativamente más altas que aquellos que no lo reciben.

Actualmente no existe ninguna terapia avanzada con indicación aprobada para el tratamiento de tumores sólidos. Sin embargo,

se han llevado a cabo estudios en distintas neoplasias, aunque los resultados no son tan prometedores como en los tumores hematológicos. Según la revisión sistemática y metaanálisis de Grigor *et al.*²², la tasa de respuesta completa en pacientes tratados con CART no CD19 fue del 4% (IC95%: 2-11), la tasa de respuesta objetiva fue del 10% (IC95%: 5-19) y la tasa de supervivencia global fue del 34% (IC95%: 16-58), con un rango entre los estudios que varía del 7% al 92%. La tasa de recaída se indica en un solo estudio de neoplasia sólida (tres pacientes evaluables), y todos los pacientes recayeron en un plazo inferior a 1 año.

5. Seguridad de las terapias avanzadas

Las CART, a diferencia del trasplante alogénico, no se asocian a enfermedad del injerto contra el huésped (a excepción de las CART alogénicas, en las que se ha descrito una prevalencia del 23%)²², por lo que no se requiere la administración concomitante de inmunosupresores. Sin embargo, tienen otros efectos tóxicos muy característicos que es necesario conocer y saber manejar.

5.1. Síndrome de liberación de citocinas

La prevalencia del síndrome de liberación de citocinas en los pacientes con neoplasias hematológicas tratados con CART es del 55% (IC95%: 40-69), y en los pacientes con neoplasias sólidas es del 5% (IC95%: 1-30%). Se ha especulado que su desarrollo está asociado con la eficacia, pero el análisis de los datos de Grigor *et al.*²² no demuestra asociación entre este evento adverso y la respuesta completa; esta relación deberá explorarse más a fondo utilizando datos de pacientes individuales. En cambio, se ha observado que la probabili-

dad de desarrollar un síndrome de liberación de citocinas grave está estrechamente relacionada con la carga tumoral^{3,23}. Este efecto adverso se ha descrito como probablemente relacionado con un proceso inflamatorio sistémico progresivo iniciado y mantenido por las CART activadas *in vivo* en el momento de unirse con el antígeno CD19. Como consecuencia del síndrome de liberación de citocinas se produce fiebre, que comienza unas 24 horas después de la infusión y puede persistir durante varios días, acompañada de una liberación de citocinas que puede producir, además, efectos secundarios hemodinámicos (hipotensión, hipoxia) o cardíacos y trastornos neurológicos que requieren intervención médica urgente⁴ (Tabla 1). En ocasiones se manifiesta sutilmente, con dificultad para nombrar objetos, desorientación temporoespacial o dificultad para realizar cálculos matemáticos, y en casos más graves con pérdida de la consciencia y coma. La patogenia completa es desconocida, pero parece que están implicadas las citocinas IL-6 y sobre todo IL-1. El tratamiento de elección son los corticoides, a menos que el síndrome sea grave, en cuyo

T01

Tabla 1.

Síntomas del síndrome de liberación de citocinas²³

Órgano o sistema	Síntomas
Constitucional	Fiebre, malestar, fatiga, anorexia, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, dolor de cabeza
Piel	Exantema
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, diarrea
Respiratorio	Taquipnea, hipoxemia
Cardiovascular	Taquicardia, hipotensión, incremento del gasto cardiaco (temprano), disminución del gasto cardiaco (tardío)
Coagulación	Elevación del dímero D, hipofibrinogenemia ± sangrado
Renal	Azotemia
Hepático	Hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia

caso se recomiendan el bloqueo del receptor de IL-6 (con tocilizumab), vasopresores, anti-epilépticos, antipiréticos y ventilación mecánica administrada en la unidad de cuidados intensivos. También se está evaluando el empleo de anticuerpos anti-IL-1 (anakinra) tras el fracaso con tocilizumab.

5.2. Neurotoxicidad

La prevalencia de neurotoxicidad es de aproximadamente el 35% en los pacientes con tumores hematológicos y del 12% en aquellos con tumores sólidos. Este efecto no difiere en función de los tipos de neoplasias hematológicas, los dominios coestimuladores ni el tipo de ensayo clínico realizado. La toxicidad neurológica consiste en confusión, obnubilación, convulsiones o afasia. El mecanismo subyacente a esta respuesta no está claro^{3,23}. La toxicidad neurológica también se observa con terapias que utili-

zan conjugados de proteínas biespecíficas CD19/CD3 ζ (blinatumumab).

5.3. Aplasia de células B

La aplasia de células B es un resultado directo del tratamiento, pues los linfocitos B normales también expresan CD19. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de este efecto. No obstante, la aplasia de células B fue originalmente una razón para seleccionar el CD19 como objetivo, porque un déficit en la producción de anticuerpos puede manejarse con la administración intravenosa de inmunoglobulina. Además, la aplasia de células B es reversible cuando las CART desaparecen o cuando los pacientes se someten a un trasplante de células madre hematopoyéticas³. La persistencia de la aplasia de células B varía de 1 mes a 4 años según los estudios²². La aplasia de células B solo es una preocupación en aquellos pocos pacientes que retienen las CART CD19 a largo plazo.

6. Evaluación crítica de la evidencia: necesidad y aspectos diferenciales

Existe una extensa y detallada normativa, así como recomendaciones por parte de las agencias reguladoras en terapias avanzadas, sobre directrices de investigación y evaluación de estas terapias. Su principal objetivo es intentar encontrar el equilibrio entre una autorización temprana de los medicamentos, que permita un precoz acceso a ellos por parte de los pacientes, y asegurar a su vez que este acceso se produce con suficientes garantías de eficacia y seguridad. Sin embargo, las propias agencias son conocedoras de las actuales limitaciones para lograr este equilibrio en determinadas terapias, especialmente las avanzadas.

En el caso de la EMA, existe un Comité para la Evaluación de Terapias Avanzadas cuya principal responsabilidad es elaborar un informe para cada una de las solicitudes de terapias avanzadas presentadas a la EMA, antes de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano emita una opinión final sobre la autorización de comercialización del medicamento en cuestión. Entre otras actividades de este comité se incluye el asesoramiento científico

en el seguimiento de la eficacia, la farmacovigilancia o los sistemas de gestión de riesgos para las terapias avanzadas. Este comité señala que las principales incertidumbres sobre la eficacia de las terapias avanzadas se relacionan fundamentalmente con la falta de evidencia de su efectividad en la vida real a largo plazo. Ello se debe fundamentalmente a:

- Los potenciales cambios en las características del material vivo en las terapias avanzadas a lo largo del tiempo que pueden afectar la eficacia.
- Las CART, al ser un tratamiento único en la vida, precisan un seguimiento a largo plazo para demostrar la sostenibilidad de la eficacia.
- La eficacia puede depender en gran medida de la calidad del procedimiento de administración (por ejemplo, acondicionamiento del paciente, trasplantes, etc.). Esto puede diferir entre los ensayos clínicos y la práctica habitual²⁴.

Más allá de estas incertidumbres, una evaluación exhaustiva y de calidad de la eficacia, la seguridad y la eficiencia de una nueva terapia avanzada está sujeta a numerosas limitaciones²⁵⁻²⁷. Algunas publicaciones, la mayor parte de ellas elaboradas por agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, coinciden en que en la evaluación crítica de la evidencia sobre la eficacia, la seguridad y la eficiencia de los medicamentos CAR los principales retos *a priori* son la incertidumbre a medio y largo plazo, el valor social frente al beneficio de salud incremental esperado con este tipo de terapias, el impacto presupuestario, la tasa de descuento a aplicar, la evidencia en la vida real, la seguridad y los aspectos éticos (acceso a terapias sin alternativas terapéuticas, de elevado coste y gran incertidumbre). No obstante, a pesar de las limitaciones expuestas, a continuación se indican los aspectos clave que pueden ayudar a evaluar críticamente y posicionar este tipo de terapias.

6.1. Análisis y valoración de las variables

Uno de los principales aspectos que hay que tener en cuenta al evaluar cualquier medicamento es la relevancia de las variables de resultado medidas en los ensayos. En el caso de las CART, al igual que en el resto de los medicamentos oncohematológicos, las variables finales deberían ser clínicamente relevantes y estar ya validadas o aceptadas. La supervivencia global continúa siendo la variable final objetivo. Las variables subrogadas, de forma análoga a lo que ocurre con el resto de los medicamentos, son aceptables siempre que hayan demostrado estar correlacionadas con un resultado clínicamente relevante (supervivencia global o calidad de vida). Como se ha visto, la duración de los ensayos no va a

permitir en muchos casos disponer de este dato, por lo que la variable final debería evaluarse a largo plazo (mediante autorizaciones condicionadas, puesta en marcha de estudios posautorización, etc.).

Un aspecto diferencial importante de este tipo de medicamentos para su evaluación respecto a los medicamentos convencionales es que es necesario disponer de datos de seguimientos prolongados y de manera fidedigna, ya que el resultado previsto del tratamiento es la persistencia y la funcionalidad a largo plazo del producto de expresión transgénica, y esto necesariamente debería reflejarse con una adecuada duración del seguimiento. El futuro parece que va a depender de la adecuada integración de datos de los ensayos clínicos junto con los de la vida real.

Otra dificultad adicional en la evaluación crítica de los ensayos con terapias avanzadas es la valoración de la adecuación del comparador, ya que habitualmente se van a incluir pacientes con escasas o nulas opciones terapéuticas disponibles, de pronóstico fatal, y el uso de un grupo control no sería ético. Por tanto, a pesar de los numerosos sesgos asociados a los estudios de un solo brazo, a menudo será este el nivel de evidencia máximo del que se disponga. En tales circunstancias, disponer de evidencia con datos de la vida real es de nuevo una verdadera necesidad^{25,28-29}.

Al igual que ocurre con la inmunoterapia, en este tipo de medicamentos, con los que se observa una proporción de pacientes con supervivencias a largo plazo, las técnicas estadísticas tradicionales empleadas en los análisis de supervivencia pueden subestimar los resultados de estas terapias o al menos no dar una imagen real de su beneficio neto. Esto es así porque el modelo de riesgos pro-

porcionales de Cox no cumple el supuesto de proporcionalidad y, por tanto, la estimación de la eficacia basándose en el *hazard ratio* no es adecuada. La mediana de la función de supervivencia obtenida a partir del estimador de Kaplan-Meier tampoco es representativa de los resultados, porque hay una proporción de pacientes que progresan rápidamente y otra proporción que son largos supervivientes. Para esta situación se han propuesto diferentes soluciones, tales como la estimación de la media en lugar de la mediana, la comparación de áreas bajo la curva de supervivencia o el método Milestone^{30,31}.

En el caso de las CART, la evaluación de su seguridad a largo plazo es un área de gran incertidumbre, y debe ser evaluada y contrastada de forma periódica. De este modo, aunque se realice una evaluación de la seguridad similar a la del resto de los medicamentos, hay que

tener en cuenta algunas particularidades. Sería deseable disponer de datos del riesgo del procedimiento terapéutico en su conjunto, incluido el riesgo asociado a:

- La adquisición de células en un entorno autólogo.
- Los procedimientos de administración.
- Cualquier terapia concomitante requerida, por ejemplo el uso de inmunosupresores o de linfodepleción.
- Las reacciones adversas tardías y la disminución de la eficacia para las células genéticamente modificadas (se sabe que están relacionadas con el vector utilizado para la modificación genética de la célula, la naturaleza del producto génico, la vida útil de las células modificadas y la biodistribución)²⁸.

7. Evaluación económica

Una de las principales características de este tipo de medicamentos, que va a influir claramente en la evaluación económica llevada a cabo, es que se trata de una tecnología que requiere una gran inversión en un momento concreto (el coste no se produce a lo largo de un periodo, como con otro tipo de terapias, sino con una sola dosis), mientras que el beneficio, además de incierto, debido a todas las limitaciones antes comentadas, se produce a muy largo plazo. Este hecho provoca, sobre todo, desconocimiento en cuanto a la tasa de descuento que debe aplicarse en los modelos económicos. ¿Es la tasa de descuento habitual la adecuada (que de por sí no está exenta de pros y contras) o habría que modificarla teniendo en cuenta la asimétrica distribución de los costes y de los beneficios?²⁶.

Debido a la gran incertidumbre sobre la efectividad, las evaluaciones habituales de coste-eficacia o *coste-QUALY* estarán también sujetas a múltiples limitaciones, si bien será preciso llevar a cabo modelos que intenten minimizar dicha incertidumbre. No se han localizado recomendaciones claras sobre el

horizonte temporal ideal que debe aplicarse en los modelos de evaluación económica llevados a cabo con terapias avanzadas.

7.1. Otras consideraciones en la evaluación de las terapias con CART

Tal como dijo la Dra. Ana Clopés en las jornadas de evaluación de medicamentos de terapias avanzadas en el año 2019³², uno de los retos en la evaluación de este tipo de tratamientos es incorporar a la evaluación, y posteriormente a la toma de decisiones, el valor social frente al beneficio en salud incremental esperado. De este modo, se plantea la posibilidad de incorporar a las evaluaciones de las terapias avanzadas, que servirán para la toma de decisiones, elementos adicionales no incluidos habitualmente en las evaluaciones de coste-utilidad: aspectos tales como considerar que nos encontramos ante enfermedades sin alternativas terapéuticas, a menudo huérfanas y que los resultados esperables en determinadas ocasiones son la curación del enfermo.

8. Aspectos relacionados con la financiación

En el artículo ya citado de Jönsson *et al.*²⁶ se propone que, ante la situación descrita a lo largo de este capítulo, cuando se realiza una evaluación de este tipo de terapia, parece conveniente valorar opciones de financiación diferentes a las habituales. Plantean medidas como:

- Llevar a cabo contratos basados en resultados o cobertura condicional, entendiendo además que los datos aportados disminuirán parte de las incertidumbres. Esta ha sido la fórmula utilizada hasta el momento en el SNS para financiar los dos medicamentos CAR actualmente disponibles, en todas sus indicaciones. El tipo de resultados que deben medirse y el momento de hacerlo han diferido entre ambas opciones terapéuticas.
- Crear registros de resultados a largo plazo de las terapias avanzadas, que deberían ser idealmente independientes e inclusivos para todas las tecnologías, poblaciones e indicaciones.
- Establecer un consenso internacional respecto al impacto del factor tiempo (en la medida de la eficacia, la seguridad y las evaluaciones económicas).

9. Bibliografía

1. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf
2. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;365:725-33.
3. Sadelain M. Terapia CAR: el paradigma CD19. *J Clin Invest*. 2015;125:3392-400.
4. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6:224ra225.
5. Brentjens RJ, Curran KJ. Nuevas terapias celulares para la leucemia: células T modificadas con CAR dirigidas al antígeno CD19. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:143-51.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>
7. Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Humpe A. Chimeric antigen receptor T cells: a race to revolutionize cancer therapy. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:15-24.
8. Red de centros designados para el uso de medicamentos CAR-T en el SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Terapias avanzadas. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm
9. Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat Med*. 2015;21:581-90.
10. Roberts ZJ, Better M, Bot A, Roberts MR, Ribas A. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:1785-96.
11. Martínez-Sánchez L, Álvarez-Hernández L, Roldán-Isaza M. Células T CAR: proeza que traspasa los avances en el tratamiento de las hemopatías malignas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2018;34(4).
12. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439-48.
13. Rose S. First-ever CAR T-cell therapy approved in U.S. *Cancer Discov*. 2017;7:OF1.
14. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse Large C-cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380:45-56.
15. Food and Drug Administration. KYMRIA (tisagenlecleucel). Disponible en: <https://www.fda.gov/>

- vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymriah-tisagenlecleucel
- ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat
16. Agencia Europea de Medicamentos. Kymriah. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf
 17. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM. Phase 1 results of ZUMA-1: a multi-center study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther*. 2017;25:285-95.
 18. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, *et al*. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-44.
 19. Food and Drug Administration. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/yescarta-axicabtagene-ciloleucel>
 20. Zachary JR, Better M, Bot A, Roberts MR, Ribas A. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:1785-96.
 21. Agencia Europea de Medicamentos. Yescarta. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf
 22. Grigor EJM, Fergusson D, Kekre N, Montroy J, Atkins H, Seftel MD, *et al*. Risks and benefits of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2019;33:98-110.
 23. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, *et al*. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188-95.
 24. European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>
 25. Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, *et al*. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-204.
 26. Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, Schunenburg J, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Econ*. 2019;20:427-38.
 27. Brixner DI, Egami M, Garrison LP, Jonsson B, Newmann PJ, Kamae I. Regenerative medicine and health technology assessment: vision and challenges. *J Regen Med*. 2016;1:014.
 28. European Medicines Agency. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified_en.pdf
 29. Marsden G, Towse A. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: is the NICE approach fit for purpose? London: Office of Health Economics; 2017.
 30. Ferrara R, Pilotto S, Caccesse M, Grizzi G, Sperduti I, Giannarelli D, *et al*. Do immune checkpoint inhibitors need new studies methodology? *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 13):S1564-80.
 31. Chen TT. Milestone survival: a potential intermediate endpoint for immune checkpoint inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(9).
 32. Clopés A. Evaluación de medicamentos de terapias avanzadas. 2019. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhjornadas/77_07_evaluacion_de_medicamento.pdf





4

Farmacia hospitalaria y atención farmacéutica con terapias avanzadas

José Luis Poveda Andrés
Ana Lozano Blázquez
María José Ruiz Caldes
Javier García Pellicer



José Luis Poveda Andrés

Director del Área de Medicamentos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia;
Grupo de Expertos en la utilización de medicamentos CAR del
“Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR”.

Ana Lozano Blázquez

Directora de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Central
de Asturias, Oviedo; Grupo de Expertos en la utilización de medicamentos CAR
del “Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR”.

María José Ruiz Caldes

Farmacéutica Adjunta. Unidad de Gestión Funcional de Logística y Gestión del Conocimiento,
Servicio de Farmacia, Área de Medicamentos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Javier García Pellicer

Jefe de Sección de la Unidad de Gestión Funcional de Logística y Gestión del Conocimiento,
Servicio de Farmacia, Área de Medicamentos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Índice

1. Introducción
2. Responsabilidad de los servicios de farmacia en la gestión de los medicamentos de terapia avanzada
3. De los ensayos clínicos a la práctica habitual
4. Bibliografía

Ejemplo: Procedimiento normalizado de trabajo de la Unidad Logística de Terapias Avanzadas del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

1. Introducción

Los medicamentos de terapia avanzada son fármacos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular somática) o tejidos (ingeniería tisular). Entre los medicamentos de terapia celular existe una familia llamada de forma genérica CAR (*Chimeric Antigen Receptor*), y cuando se emplean linfocitos T modificados de los pacientes se denomina CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*).

Hasta ahora han recibido la autorización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) dos fármacos CAR-T anti-CD19 de fabricación industrial: el tisagenlecleucel y el axicabtagene ciloleucel. Así mismo, existen diferentes iniciativas públicas hospitalarias que bajo la norma de exención hospitalaria (*in house*) posibilitan el proceso de fabricación en los hospitales, que denominados “CAR-T académicos” y se encuentran en diferentes estadios de investigación.

Sin duda, la terapia CAR-T, una terapia disruptiva, es una ventana de esperanza para pacientes con neoplasias avanzadas y refractarias, cuyas posibilidades reales para la mayor

parte de los tumores apenas empezamos a vislumbrar. En efecto, hay en estos momentos 403 ensayos activos en todo el mundo, que sin duda confieren un nuevo escenario terapéutico para la práctica clínica futura en el abordaje de tumores sólidos y hematológicos.

Estas terapias innovadoras confluyen en un mismo concepto de terapia celular, inmunoterapia y terapia génica, se elaboran específicamente para cada paciente e implican un cambio de planteamiento al planificar todo el proceso desde la fabricación hasta la administración y el seguimiento. En este sentido, y conscientes del reto que supone para el Sistema Nacional de Salud desde el punto de vista clínico, organizativo y económico, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social está ejerciendo el liderazgo en la construcción de un modelo conjunto con participación activa de las comunidades autónomas, organizaciones y sociedades científicas, y profesionales con la mayor experiencia.

En este “tsunami” terapéutico que empezamos a sentir en los hospitales es importante

aprovechar las estructuras de soporte al uso racional de los medicamentos que el Sistema Nacional de Salud tiene establecidas para dar las máximas garantías de efectividad, seguridad y eficiencia al proceso farmacoterapéutico de las terapias avanzadas, con una visión de trabajo en equipo, multidisciplinario y colaborativo.

En este contexto, la predisposición de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha sido de máxima colaboración y participación en los grupos de trabajo en los que se ha estimado la aportación de valor del farmacéutico de hospital. De hecho, la terapia CAR-T está definida como medicamentos de terapia avanzada, y por lo tanto, al tratarse de medicamentos, los farmacéuticos de hospital tienen la responsabilidad y la obligación legal de contribuir a su uso racional, garantizando la técnica de adquisición, la recepción, la custodia, la conservación y la dispensación, así como estableciendo un sistema eficaz y seguro que garantice una correcta administración al paciente y la trazabilidad del proceso farmacoterapéutico.

Estos aspectos que necesitan una normalización de procedimientos en los hospitales son abordados en la reciente guía elaborada por farmacéuticos de hospital. Sin duda, su implementación y desarrollo específico en el seno de los comités multidisciplinarios de cada uno de los hospitales donde se aplique contribuirán a la garantía y la excelencia del circuito asistencial. Así mismo, la necesidad de medir la efectividad de los resultados para el pago de las terapias y la realización de una farmacovigilancia activa para el manejo complejo de los efectos adversos asociados

a estos medicamentos son ámbitos de actuación en los que el farmacéutico puede y debe aportar valor junto al resto del equipo asistencial. Todas estas cuestiones se han puesto de manifiesto en el documento de procedimientos técnicos para la obtención de la muestra para la fabricación de medicamentos que contienen células CAR-T anti-CD19, que ha sido elaborado por el grupo de expertos designados por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social dentro del plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud.

Vivimos un momento apasionante, no solo terapéutico, sino también asociado a la construcción de un nuevo modelo que debe dar respuesta al reto de un acceso financieramente sostenible en el tiempo. Es un reto que precisa la colaboración de todos, organismos, instituciones e industria, y que implica a numerosos profesionales sanitarios con diferentes ámbitos de actuación para el éxito de todo el proceso asistencial. Sin duda, estamos ante un nuevo tipo de medicamentos, con una gestión más compleja que requiere la máxima formación científica, para aportar valor al proceso farmacoterapéutico, que lleva implícita nuestra contribución a la obtención de resultados de salud óptimos en los pacientes. Como en tantas ocasiones, y las hemerotecas contienen pruebas fehacientes de lo realizado, cada vez que el sistema sanitario nos ha puesto a prueba, y ha necesitado del profesionalismo del farmacéutico de hospital, la respuesta ha sido satisfactoria para los pacientes, los profesionales sanitarios y el Sistema Nacional de Salud. Así ha sido y así será también con las terapias avanzadas.

2. Responsabilidad de los servicios de farmacia en la gestión de los medicamentos de terapia avanzada

El servicio de farmacia hospitalaria es un servicio central clínico integrado funcional y jerárquicamente en la estructura hospitalaria, cuya finalidad es garantizar la calidad, el soporte y el beneficio máximo del proceso farmacoterapéutico de los pacientes atendidos. Los servicios de farmacia han evolucionado en su labor, y han pasado de ser gestores de la selección, la adquisición, la conservación, la preparación y la dispensación de medicamentos a involucrarse además de forma activa en las actividades clínicas, colaborando y dando soporte al proceso de toma de decisiones farmacoterapéuticas. Por ello, se puede considerar al servicio de farmacia como una unidad funcional de varios contenidos, gestión de recursos (compras, gestión de *stocks*, almacén, etc.), asistencial (integración en actividades relacionadas con el cuidado del paciente), docente e investigadora, que además tiene una función muy relevante de apoyo y asesoramiento a los equipos directivos en la gestión logística, clínica y farmacoterapéutica de los recursos destinados a medicamentos.

Lógicamente, estas actividades deben llevarse a cabo sin olvidar que el servicio de farmacia debe cumplir las funciones especificadas en la *Ley General de Sanidad*¹ (LGS 14/1986), *Real Decreto Legislativo 1/2015*², de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la *Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, y las leyes de ordenación farmacéutica de las distintas comunidades autónomas. En esta legislación se establece que los servicios de farmacia hospitalaria constituyen una estructura de soporte para el uso racional de los medicamentos, garantizando y asumiendo la responsabilidad técnica de la adquisición, la calidad, la correcta conservación, la cobertura de las necesidades, la custodia y la dispensación de los medicamentos. Además, tienen que establecer un sistema eficaz y seguro de distribución, y tomar las medidas para garantizar su correcta administración, así como el seguimiento y la monitorización de la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Estas funciones deben cumplirse también para los medicamentos de terapias avanzadas.

En concreto, tal como se dice en el *Procedimiento de Gestión de Medicamentos CART* editado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria³, los medicamentos de terapia avanzada están sujetos al *Reglamento 1394/2007*⁴, que introduce disposiciones adicionales a las establecidas en la Directiva 2001/83/CE y el *Reglamento 726/2004 sobre medicamentos de uso humano*. De acuerdo con el artículo 47.3 del *Real Decreto Legislativo 1/2015*, “Los criterios y exigencias generales de esta ley, así como la normativa europea relativa a las garantías exigibles y condiciones de autorización, serán de aplicación a los medicamentos de terapia avanzada a que se refiere este artículo, siempre que se fabriquen industrialmente”. Por lo tanto, al tratarse de medicamentos, los farmacéuticos de hospital tienen la responsabilidad

de contribuir a su uso racional, asumiendo la responsabilidad técnica de su adquisición, recepción, custodia, conservación y dispensación, y de establecer un sistema eficaz y seguro que garantice una correcta administración a los pacientes.

También hay que tener en cuenta que el *Plan de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR*⁵ establece la participación del servicio de farmacia hospitalaria en el proceso asistencial y en los equipos multidisciplinares que van a participar en este proceso, y de farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria tanto en el grupo de expertos para la definición de criterios para la designación de centros como en el grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR.

3. De los ensayos clínicos a la práctica habitual

La incorporación de las terapias avanzadas en la práctica clínica proporciona una conexión directa entre la investigación básica y la investigación clínica. La medicina del futuro va enfocada a una medicina personalizada en la que las terapias avanzadas van a desempeñar sin duda un papel muy importante.

La experiencia en los ensayos clínicos por parte de los servicios de farmacia hospitalaria debe servirnos como base para la práctica habitual y el manejo de estas terapias avanzadas, cuando no se producen industrialmente. La investigación clínica exige la constitución de equipos interdisciplinarios que permitan conseguir un desarrollo más eficaz del ensayo clínico. El servicio de farmacia contribuye al desarrollo de los ensayos clínicos en el hospital a través de la gestión de las muestras para el ensayo, desarrollando e implementando procedimientos de calidad en los servicios de farmacia hospitalaria como mejor garantía para asegurar que se realiza correctamente nuestra actividad profesional. En el caso de los ensayos clínicos, esta exigencia es doble, realizando las funciones que el marco legal

define en la *Ley de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios* para los servicios de farmacia y en el *Real Decreto 1090/2015*⁶, pero también proporcionando apoyo logístico a los investigadores y promotores, garantizando la correcta utilización de los medicamentos del ensayo, colaborando en la monitorización de los estudios y dando soporte al Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos en el seguimiento de los ensayos, cumpliendo así el compromiso de garantizar la idoneidad, la transparencia y el respeto a los postulados éticos de toda investigación efectuada en seres humanos.

En los medicamentos de terapia avanzada, la seguridad continúa siendo uno de los principales retos, e incluye la evaluación del donante, la selección del material de inicio, los procesos y los controles utilizados, no solo en el momento de la liberación del lote, sino también durante el desarrollo de los procesos. Por tanto, es lógico que sea la EMA la que clasifique estas terapias como medicamentos, y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la

que valore su aprobación cuando este medicamento no está comercializado, de acuerdo con la legislación y las normas de correcta fabricación para terapias avanzadas. Esta autorización puede ser de uso de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial según el *Real Decreto 477/2014*⁷, de un ensayo clínico o de vía de uso compasivo de medicamentos, que tiene que ir ligada a un ensayo clínico cuando el paciente no cumple los criterios de entrada en el ensayo. Esta solicitud de uso compasivo deberá realizarla el servicio de farmacia hospitalaria a través de la aplicación de “Medicamentos en situaciones especiales”⁸.

Según la normativa europea vigente en la mayoría de los casos las células para uso terapéutico tienen que ser producidas en salas blancas, cumpliendo las Normas de Correcta Fabricación⁹. Todo esto requiere unos sistemas de calidad muy estrictos que generan unos costos muy elevados. El servi-

cio de farmacia hospitalaria desempeña un papel básico en el impulso, el desarrollo y la aplicación en la práctica clínica de nuevas terapias basadas en medicamentos altamente innovadores derivados de la terapia génica (con genes), la terapia celular (con células) y la ingeniería tisular (con tejidos). Para la obtención del certificado de cumplimiento de las normas de correcta fabricación, los centros que vayan a dedicarse a la fabricación y el control de medicamentos de terapia avanzada deben presentar una carta de solicitud de inspección a la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la AEMPS, junto con la memoria técnica de las instalaciones. El farmacéutico de hospital, con su experiencia en normas de calidad y acreditación, puede ser una parte del equipo multidisciplinario que redacte los Procedimientos Normalizados de Trabajo y las Guías de Producción, y participe en la fabricación de estos medicamentos.

4. Bibliografía

1. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE núm. 102, de 29/4/1986. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1986-10499>
2. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
3. Alonso Herreros JM, Calleja Hernández MA, Carreras Soler MJ, Cordero Cruz AM, García Pellicer J, Lizeaga Cundín G, et al. Procedimiento de gestión de medicamentos CART. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019.
4. Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 324, 10 de diciembre de 2007.
5. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS): medicamentos CAR. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; noviembre de 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf
6. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>
7. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-6277
8. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2009-12002>
9. Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products. European Commission; 2017. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf

Ejemplo: Procedimiento normalizado de trabajo de la Unidad Logística de Terapias Avanzadas del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

1. Objeto

Definir el procedimiento logístico de gestión de la recepción, conservación, custodia y dispensación de las terapias avanzadas, incluidos los medicamentos CAR-T, por el Servicio de Farmacia (SF) del Hospital Universitari i Politécnic (HUP) La Fe de Valencia.

2. Alcance

Medicamentos gestionados a través de la Unidad Logística de Terapias Avanzadas del SF del HUP La Fe, y el proceso logístico completo de los mismos, desde su petición hasta su administración.

3. Personal

Propio del SF del HUP La Fe, formado y acreditado para realizar las actividades descritas en el presente procedimiento normalizado de trabajo (PNT), formado por:

- Farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, con presencia física las 24 horas.
- Adjunta de enfermería, supervisores del Área Clínica del Medicamento y otro personal de enfermería en el que se deleguen funciones.

Ante nuevas incorporaciones de personal, ya sea directamente a través del SF o bien a tra-

vés de laboratorios fabricantes de terapias avanzadas, se realizarán las correspondientes sesiones formativas de acreditación.

4. Unidad Logística de Terapias Avanzadas

La Unidad Logística de Terapias Avanzadas del SF del HUP La Fe se encuentra ubicada en el sótano de la Torre B del hospital, en un local adecuado, acondicionado y separado del resto de las instalaciones, que cumple con los requisitos técnicos de espacio y seguridad exigidos para el manejo de muestras biológicas que requieran criopreservación en nitrógeno líquido en fase gaseosa.

Dicha Unidad está equipada con el aparataje necesario para desarrollar correctamente las funciones de recepción, conservación, custodia y dispensación de terapias avanzadas, incluidos medicamentos CAR-T.

En la Figura 1 se muestra el plano de ubicación.

4.1. Requisitos técnicos del local

El local dispone de la capacidad necesaria para ubicar el aparataje utilizado para realizar la recepción, conservación, custodia y dispensación de medicamentos de terapias avanzadas, incluidos medicamentos CAR-T, y su posible Plan de Contingencia.

Las características mínimas que se deben cumplir son:

- a. Local verificado, señalizado e identificado por parte del hospital como almacenamiento de nitrógeno líquido (LN₂) en fase gaseosa.

- b. Acceso restringido con tarjeta identificativa nominativa por personal acreditado.
- c. Controles de anoxia registrados informáticamente, centralizados y con generación de alarmas en el hospital, además de presencia física de alarma sonora y luminosa de peligro, que se activan en caso necesario.
- d. Control de temperatura del tanque principal de nitrógeno registrada informáticamente, de forma centralizada y con creación de alarmas al Centro a partir de $-155\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tanque dispone de dos registros de temperaturas: registro propio en programa SPACE® de Air Liquid con acceso por parte del personal acreditado del SF, y registro centralizado en DataCare® del Centro y en tres puntos correspondientes a diferentes alturas del interior del tanque de nitrógeno líquido en fase gaseosa (*Nota 2*).
- e. Control de temperatura y humedad ambiental de la Unidad Logística de Terapias Avanzadas. Registros centralizados en el programa DataCare®.
- f. Sistema de extracción forzada de gases automático ante una alerta de anoxia.
- g. Integración de las señales de alarma de los dispositivos de control de los puntos C y D con los sistemas de mantenimiento y seguridad del hospital.
- h. Sistema de alimentación independiente para evitar cortes de suministro eléctrico en el tanque principal de nitrógeno.
- i. Zonas de trabajo, identificadas y separadas dentro del local:
 1. Zona de recepción de terapias avanzadas, incluidos medicamentos CAR-T, procedentes de los laboratorios fabricantes.

F01

Figura 1.

Ubicación (en naranja) de la Unidad Logística de Terapias Avanzadas.



2. Zona de transferencia de las terapias, desde los dispositivos de recepción al tanque de nitrógeno, y desde este al Dry-Shipper de dispensación a los servicios clínicos autorizados.
3. Zona de cuarentena destinada a terapias avanzadas, incluidos medicamentos CAR-T, que presenten discrepancias en la recepción o durante la custodia y almacenaje, y que están sujetos a un Plan de Contingencia del SF. Los medicamentos se mantendrán en esta zona, en sus recipientes de envío o de custodia, hasta la resolución de la incidencia correspondiente. Si la resolución de la incidencia es favorable para la utilización de dicha terapia, esta se transferirá de forma inmediata al tanque principal de nitrógeno líquido en fase gaseosa.

Como medida de seguridad, tanto el acceso como cualquier proceso que se realice en la Unidad Logística de Terapias Avanzadas se realizará por al menos dos personas.

Los trasvases o la manipulación de muestras que se realicen en el local requieren la utilización de equipos de protección individual (EPI) por parte del personal manipulador para el manejo de LN₂ (protección de ojos, cara, oídos, piel, manos, brazos y vías respiratorias). En el local se dispone de una zona exterior previa donde el personal del SF puede equiparse correctamente con bata, guantes, gafas, gorro y mascarilla, para asegurar su protección según el PNT y las reglamentaciones técnicas y jurídicas para la manipulación de LN₂.

Todo el personal de la Unidad Logística de Terapias Avanzadas del SF debe conocer los riesgos y las precauciones a tomar para la manipulación de nitrógeno en fase de vapor.

4.2. Requisitos técnicos del aparataje

4.2.1. Recipiente de criopreservación de nitrógeno líquido en fase gaseosa (LN₂)

Se dispone de un tanque principal de nitrógeno, que consiste en un tanque fijo de nitrógeno líquido (LN₂) en fase gaseosa con características óptimas para el almacenamiento criobiológico de terapias avanzadas, incluidos medicamentos CAR-T, modelo Espace 151, de la empresa adjudicataria del hospital, actualmente Air Liquid.

Dispone de apertura asistida de la tapa, fácil manipulación de muestras y plataforma colocada en el fondo del recipiente para evitar cualquier contacto entre el acondicionamiento interior y el nitrógeno líquido. En la Figura 2 se muestra el modelo disponible en la Unidad Logística de Terapias Avanzadas.

El tanque dispone de tres sondas de control de temperatura, en la parte superior, media e inferior, con un registro centralizado constante de la temperatura mediante sistema Data-Care® provisto por el hospital. Por otro lado, el tanque dispone de un sistema interno de registro propio y continuo de la temperatura en el programa Espace®, fácilmente accesible y con descarga de datos en formato csv.

4.2.2. Ranger

Recipiente criogénico para el suministro estático y permanente de nitrógeno líquido tanto para el tanque principal como para la recarga de nitrógeno del dispositivo Dry-Shipper utilizado para la distribución de las terapias.

En la Unidad se dispone de dos Ranger, uno conectado permanentemente al tanque de nitrógeno y otro destinado a la recarga del Dry-Shipper. En la Figura 3 se muestra el modelo de Ranger adquirido por el hospital.



F02

Figura 2.

Tanque principal
adquirido por el
hospital.

F03

Figura 3.

Modelo de Ranger
disponible en la
Unidad.



La recarga de nitrógeno líquido de los Ranger, así como su mantenimiento, los realiza la empresa adjudicataria del hospital, Air Liquid.

4.2.3. Dry-Shipper

Es el recipiente utilizado para realizar las dispensaciones de terapias avanzadas, incluidos los medicamentos CAR-T, desde el SF a los servicios clínicos autorizados. También puede utilizarse en situaciones de contingencia de desviaciones de temperatura del tanque principal de nitrógeno líquido. Según su documentación técnica, su autonomía tras una carga completa es de 6 días a -180°C .

El modelo disponible es un recipiente no presurizado para el transporte de muestras biológicas criogenizadas en fase gaseosa, modelo Gamma Voyageur Plus, de aluminio y con cierre con candado para preservar la inviolabilidad de las muestras. También dispone de un indicador de temperatura modelo Termo Tracker de la empresa para constatar el mantenimiento correcto durante el transporte de los medicamentos. En la Figura 4 se muestra el modelo de Dry-Shipper adquirido por el hospital.

Las recargas de nitrógeno en el Dry-Shipper se realizan a través de una lanza difusora que evita las salpicaduras, y con los EPI puestos por parte del personal manipulador. En la recarga, el Dry-Shipper estará vacío, y no se introducirá ningún medicamento hasta que no se asegure la ausencia de nitrógeno líquido (que se haya absorbido todo por la esponja) y muestre una temperatura estable de -180°C .

4.2.4. Rack

La Unidad Logística de Terapias Avanzadas dispone y trabaja con Rack individuales (Figura 5), numerados para la correcta gestión de medicamentos. La recepción de un medica-

mento se realiza en un Rack concreto, donde el medicamento permanece almacenado, y es trasladado en el mismo Rack al Dry-Shipper en el momento de la dispensación al servicio clínico.

4.2.5. Recipiente de hielo seco

Se utiliza, de forma excepcional y como alternativa al Plan de Contingencia establecido, para realizar las transferencias de medicamentos CAR-T, en el proceso de recepción y dispensación (de forma consecutiva), cuando no se pueda utilizar la fase gaseosa del tanque principal de nitrógeno líquido, o bien exclusivamente en la dispensación ante una avería del Dry-Shipper. Su adquisición se realiza a través de la empresa Air Liquid.

5. Proceso logístico

De forma previa al proceso logístico en sí mismo tiene lugar el proceso de autorización del tratamiento para un paciente en concreto. En el caso de los medicamentos CAR-T deben cumplirse los requisitos establecidos en el apartado 4.1, "Solicitud de valoración al grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR", incluido en el documento "*Procedimiento para la valoración de solicitudes realizadas por los/las especialistas del Sistema Nacional de Salud de medicamentos CAR-T por el grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR*".

En este documento se indica que la comunidad autónoma de origen, previa valoración del caso en las estructuras que corresponda en cada comunidad, a través de los órganos gestores que determine, remitirá la solicitud de valoración, cumplimentada en todos sus epígrafes, junto con el informe clínico del paciente, previamente anonimizado, a la

F04

Figura 4.

Modelo de Dry-Shipper disponible en la Unidad.





F05

Figura 5.
Rack individual
disponible en la Unidad.

Subdirección de Calidad y Medicamentos de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.

Tanto las normativas estatales como las autonómicas delegan en el SF la adquisición, la recepción, la custodia y la conservación de los medicamentos de uso humano. A continuación, se reflejan los aspectos característicos de estas responsabilidades aplicadas a la gestión de terapias avanzadas, incluidos los medicamentos CAR-T.

5.1. Adquisición

El SF del HUP La Fe garantiza la responsabilidad técnica y logística de la adquisición de terapias avanzadas, incluidos los medicamentos CAR-T, con objeto de asegurar su disponibilidad para los pacientes. Para ello, se siguen los mismos procedimientos que para el resto de los medicamentos, con algunas peculiaridades específicas:

- 1) Idoneidad del SF para terapias avanzadas, incluidos medicamentos CAR-T. Se verifica y mantiene:
 - Acreditación del Centro por parte del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
 - Acreditación del Centro por parte de los laboratorios fabricantes.
- 2) Valoración de la indicación del medicamento para el paciente por el Comité Multidisciplinario de CAR-T (hospitalario, de la comunidad autónoma y del ministerio): datos demográficos y clínicos, datos administrativos y criterios de tratamiento.
- 3) En caso de que se cumplan los dos anteriores criterios, el SF del HUP La Fe, en su

Unidad de Gestión Funcional de Logística y Gestión del Conocimiento (UGF-LOGICO), procede a:

- Confirmar, en el primer tratamiento, el alta del medicamento en los sistemas logísticos informáticos de adquisición del hospital (Orion Logis), y realizar, mediante este sistema, el pedido al laboratorio correspondiente, según instrucciones al respecto de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.
- Confirmar, de forma nominal, en la Plataforma Informática del Laboratorio fabricante de Pedidos en línea (PILP), la solicitud nominal de la terapia avanzada necesaria, incluidos los medicamentos CAR-T. Actualmente hay dos plataformas activas: ChainCell®, de Novartis, y Kite Konnect®, de Kite Gilead.
- Comprobar, de forma nominal, en la PILP la aceptación del pedido del medicamento por parte del laboratorio fabricante, con fecha probable de fabricación y recepción de este en el hospital.
- Realizar un seguimiento nominal en la PILP del estado de la fabricación, el envío del medicamento solicitado y el estado de la crioconservación de este, así como el registro de posibles incidencias que se detecten previamente a la recepción del medicamento de terapia avanzada, incluidos los medicamentos CAR-T.
- Contactar con el laboratorio fabricante ante cualquier discrepancia observada en el registro nominal diario en la PILP y previo a la recepción del medicamento de terapia avanzada, incluidos los medicamentos CAR-T.

- Recibir, conservar y custodiar los medicamentos de terapia avanzada, incluidos los medicamentos CAR-T, en las condiciones técnicas establecidas para ser dispensados en las mejores condiciones de calidad y seguridad a los servicios clínicos autorizados demandantes de terapias CAR-T.
- Mantener el seguimiento de la trazabilidad de terapia avanzada, incluidos los medicamentos CAR-T, tanto en los registros propios del SF como en la PILP.

5.2. Aféresis

La obtención de células del paciente y su manipulación para el desarrollo de las terapias avanzadas, incluidos los medicamentos CAR-T, se realiza bajo la dirección y el control de los protocolos correspondientes de la Unidad de Aféresis del Servicio de Hematología del HUP La Fe.

5.3. Acondicionamiento y envío

Los medicamentos utilizados en las terapias avanzadas, incluidos los medicamentos CAR-T, están sujetos a sus propias condiciones de acondicionamiento y envío, que serán consensuadas y validadas en el SF del HUP La Fe a partir de la información técnica aportada por los laboratorios fabricantes, y siempre según la descripción de la ficha técnica del medicamento.

El seguimiento completo de las condiciones de envío de cada uno de los medicamentos individualizados puede realizarse a través de la PILP de cada fabricante.

5.4. Recepción

Afectos de esta memoria se va a describir el proceso de recepción detallado correspon-

diente a un CAR-T, en concreto Kymriah® (Novartis Pharmaceutical Company), pudiendo existir detalles concretos que varíen respecto a otros medicamentos.

Los medicamentos CAR-T se reciben en la Unidad Logística de Terapias Avanzadas del SF del HUP La Fe en un recipiente rígido transportador de muestras biológicas criopreservadas (por ejemplo, Dewar; Figura 6). Este recipiente contiene nitrógeno líquido (LN₂) normalizado en fase de vapor y asegura la estabilidad del medicamento.

El Dewar incluye la siguiente información:

- 1) En la zona exterior: etiqueta del transportista. Esta contiene información sobre el pedido:
 - Número de lote del producto final.
 - Número del pedido de la terapia celular.
- 2) En la zona interior: etiqueta específica del paciente que contiene la información de este. Se encuentra tanto en la bolsa como en el propio *cassette* con el medicamento. Consta de:
 - Número de lote del producto.
 - Número de identificación del paciente en la plataforma del laboratorio.
 - Fecha de caducidad.
 - Inicial(es) del nombre y segundo nombre, si lo hubiera, del paciente.
 - Apellidos del paciente.
 - Fecha de nacimiento (DOB, por sus siglas en inglés).
 - Número de identificación del paciente en el hospital.

F06

Figura 6.

Recipiente de transporte Dewar.



- Código Nacional y descripción del medicamento.
- Prospecto del medicamento.

Además, puede contener información adicional respecto a:

- DIN: Número de Identificación de Donación.
- SEC: Código Único Europeo de identificación del tipo de células y su origen.
- DIS: Secuencia de Identificación de Donación.

5.4.1. Procedimiento de recepción

El medicamento CAR-T llega al SF del HUP La Fe mediante un servicio de mensajería, a cargo del laboratorio fabricante, en un Dewar de LN₂ en fase de vapor, según la fecha y la hora prevista de entrega que se indica en la PILP. Este servicio de transporte lo realiza la empresa Cryoport®.

En el SF se verifica la identidad del medicamento, según verificación de la etiqueta del exterior del recipiente Dewar de LN₂ y tomando como referencia el número de orden de producto obtenido en la PILP.

En la recepción se examina el embalaje de transporte en busca de indicios de daños o manipulación que puedan alertar o poner en riesgo la calidad o la seguridad del medicamento CAR-T. En caso de detectar cualquier incidencia o problema relacionado con el transporte y el embalaje se contactará de inmediato a través de la PILP para recibir instrucciones, dejando el Dewar en la zona de cuarentena de la Unidad de Terapias Avanzadas.

Si todo es correcto, se traslada con cuidado el Dewar a la zona de recepción situada junto al tanque de nitrógeno líquido en fase gaseosa. El Dewar de LN₂ utilizado no se debe inclinar ni tumbar en ningún momento.

Para extraer las muestras del Dewar se deben seguir los siguientes pasos:

- 1) Extraer las bridas de los pestillos y abrir la tapa del recipiente.
- 2) Retirar el collarín térmico.
- 3) Verificar que la tapa negra del Dewar está sujeta al recipiente con una brida verde que lleva las siglas NPC como elemento de verificación.
- 4) Extraer de la zona interna de la tapa el sobre que contiene la documentación que acompaña al medicamento (albarán e información del material recibido).
- 5) Comprobar que no han saltado las alarmas por la temperatura durante el transporte; para ello se verifica que el dispositivo de control de temperatura no presenta alarmas en la plataforma de Cryoport®.
- 6) Cumplimentar el albarán recibido con nombre completo de la persona, fecha y hora de la recepción, y temperatura del medicamento recibido.
- 7) Cualquier sospecha de no conformidad de calidad o de seguridad en el transporte debe ser comunicada en la PILP a la mayor brevedad posible. En caso de incidencias detectadas, no extraer el medicamento del Dewar y almacenarlo en la zona de cuarentena a la espera de recibir instrucciones por parte de la PILP.

En caso de que no existan incidencias en el transporte ni en la temperatura de conservación:

- 1) Sacar el soporte de poliestireno blanco y colocar el soporte cerca del congelador de LN₂ en fase de vapor. En la Figura 7 se muestra un ejemplo de recepción de un medicamento CAR-T con el Dewar abierto.
- 2) Verificar la información en la etiqueta del *cassette* específica del paciente y su concordancia con el medicamento, el albarán, los datos del Centro y la plataforma PILP.
- 3) Extraer el sobre que contiene el *cassette* con el medicamento de terapia avanzada, incluidos los medicamentos CAR-T, y verificar que la información del paciente en este sobre coincide con los datos del registro del Centro, del albarán y de la PILP. Si la información del paciente no coincide, se vuelve a colocar el *cassette* dentro del sobre y en el soporte de poliestireno blanco dentro del Dewar. Se vuelve a cerrar la tapa sobre el Dewar de vapor, se sujetan los dos pestillos, se deja en la zona de cuarentena y se contacta de inmediato con la PILP para registrar la incidencia y seguir instrucciones.
- 4) Si no hay discrepancias, se abre con cuidado el *cassette* y se verifican la etiqueta identificativa y la integridad del medicamento de terapia avanzada, incluidos los medicamentos CAR-T, por ambos lados, prestando atención a posibles grietas, desgarros, puertos rotos, etc. Si todo es correcto, se cierra definitivamente el *cassette* y se almacena en el Rack individual que se le asigne, y este a su vez dentro del tanque principal de nitrógeno LN₂. No se debe presionar la bolsa del producto dentro del *cassette*.
- 5) Se registran de forma nominal en la PILP la persona acreditada que recibe, la fecha, la hora de recepción y la temperatura del medicamento.
- 6) Se cumplimentan los albaranes y se devuelven firmados y fechados en el Dewar al servicio de transporte de Cryoport®. Deben quitarse todas las pegatinas del transporte inicial que identifican el tipo de muestra genéticamente modificada y su conservación, y se sustituyen por otra etiqueta que identifica que está vacío.
- 7) Rellenar en el impreso normalizado de trazabilidad de medicamentos de terapia avanzada, incluidos los medicamentos CAR-T (Anexo I), la fecha y la hora de recepción del medicamento y las de su trasvase al tanque principal de nitrógeno.

El Dewar vacío de medicamento es recogido por personal de la empresa de mensajería 1 o 2 días después.

5.5. Conservación y custodia

Los medicamentos de terapias avanzadas, incluyendo los CAR-T, se conservan en el tanque de nitrógeno líquido en fase gaseosa descrito en el punto 4.2.1.

La Unidad Logística de Terapias Avanzadas dispone de un procedimiento de gestión de medicamentos individualizados y distintos Rack, para evitar mezclas y errores de pacientes, y asegurar la trazabilidad de estas.

Los controles disponibles en la Unidad en esta fase son:

- Control de temperatura y humedad ambiental de la sala, conectado al sistema de seguimiento y registro centralizado



F07

Figura 7.
Recipiente Dewar
abierto en la
recepción de un
medicamento CAR-T.

del hospital, con acceso desde cualquier ordenador de este.

- Triple control de temperatura del tanque (zonas inferior, media y superior), conectado al sistema de seguimiento y registro centralizado del hospital, con acceso desde cualquier ordenador.
- Control de temperatura del registro interno del tanque, descargable a un sistema portátil.

5.6. Dispensación y verificación del producto final para la infusión

La dispensación de un medicamento de terapias avanzadas, incluyendo los CAR-T, se realiza tras la prescripción médica electrónica en PRISMA por el médico responsable del paciente del servicio clínico autorizado, y tras consensuar la fecha y la hora de la dispensación con el servicio clínico.

Los pasos para el proceso de dispensación son:

1. Verificar la prescripción electrónica y la validación farmacéutica de la prescripción del paciente.
2. Colocarse los EPI de protección y verificar que el detector de anoxia del local está en color verde.
3. Determinar en qué número de Rack se encuentra el medicamento a dispensar, y dónde está situado este dentro del tanque principal de nitrógeno.
4. Abrir el tanque principal de nitrógeno y retirar el Rack, verificando que la información de la etiqueta del *cassette* específico coincide con la del paciente.
5. Introducir el Rack con el medicamento en el Dry-Shipper para su transporte al servicio clínico. Cerrar el Dry-Shipper y cerrar el tanque de nitrógeno. El Dry-Shipper debe de estar preparado desde el día anterior con la recarga de nitrógeno necesaria, y verificada su temperatura a -180°C de forma previa a iniciar el proceso de dispensación.
6. Indicar en el impreso normalizado de trazabilidad de medicamentos de terapia avanzada, incluidos los medicamentos CAR-T (Anexo I), la fecha y la hora de la extracción del medicamento del tanque principal de nitrógeno.
7. El Dry-Shipper se dispensa al personal del servicio clínico, que acude a por él a la Unidad de Terapias Avanzadas. El servicio clínico recibe y valida la recepción mediante firma en el documento normalizado de trazabilidad (Anexo I), por personal debidamente acreditado y autorizado que documenta posteriormente en la PILP y, según los procedimientos del centro, los procesos de descongelación y administración.
8. Tras la infusión al paciente, el servicio clínico devuelve el Dry-Shipper a la Unidad de Terapias Avanzadas, donde se realiza una descarga del registro de temperaturas del Dry-Shipper.
9. El personal de la Unidad de Terapias Avanzadas confirma de forma nominal en la PILP los datos recogidos en el Documento Normalizado de Solicitud entregado al SF.
10. Se genera, en su momento, la imputación del gasto del medicamento de terapia avanzada, incluidos los medicamentos CAR-T, al servicio clínico correspondiente

en el programa de gestión del hospital (Orion Logis).

La dispensación es realizada por personal del SF (farmacéutico o enfermero) debidamente formado y acreditado.

En el impreso normalizado de trazabilidad de medicamentos de terapia avanzada, incluidos los medicamentos CAR-T (Anexo I), se hace constar, por medicamento y paciente, el nombre completo del personal implicado, su DNI, y las fechas, horas y temperaturas correspondientes a los procesos de:

- Recepción del medicamento en el SF desde el laboratorio en el Dewar.
- Trasvase del medicamento del Dewar al tanque de nitrógeno.
- Trasvase del medicamento del tanque de nitrógeno al Dry-Shipper.
- Dispensación del medicamento del Dry-Shipper al Servicio Clínico.
- Recepción del medicamento del Dry-Shipper en el Servicio Clínico.

5.7. Logística posinfusión. Síndrome de liberación de citocinas

Ante un posible síndrome de liberación de citocinas (SLC) tras la administración de los medicamentos CAR-T, se protocolizan desde la UGF-LOGICO los medicamentos necesarios para su tratamiento de la siguiente forma:

Tocilizumab:

- Verificar la disponibilidad de las dosis de tocilizumab cuando se inicia el acondicionamiento hasta 28 días después de la infusión.

- El SF dispondrá de tres kits de 16 viales de 200 mg de tocilizumab para cada paciente que reciba terapia celular CAR-T, con el objetivo de poder tratar el SLC.
- Cada kit se identifica con dos etiquetas:
 - Etiqueta de trazabilidad: código, descripción, lote, caducidad y condiciones de conservación (nevera).
 - Etiqueta de FARMIS: nombre del paciente, historia clínica y ubicación.
- El día previo a la dispensación y administración del CAR-T se dispensará un kit a la supervisora del servicio de hematología y un kit a la supervisora de la unidad de cuidados intensivos. El otro kit será custodiado en el área de dispensación del SF hasta 28 días después de la administración de la terapia CAR-T, y será dispensado ante cualquier petición urgente de cualquier servicio clínico solicitante que atienda al paciente tratado con el medicamento CAR-T.
- La dosis de tocilizumab es de 8 mg/kg, en dosis única. En caso de persistir el SLC, repetir la dosis a las 8 horas. El número total de dosis a administrar es de cuatro en intervalos de 8 horas, y la dosis máxima total es de 800 mg.
- La administración es en infusión intravenosa en 100 ml de solución fisiológica, en 1 hora.

Siltuximab:

- Escasa información de eficacia y seguridad. Su utilización es fuera de indicación autorizada.
- La dosis es de 11 mg/kg, en dosis única. Administrar en infusión intravenosa en

250 ml de solución glucosada, en 1 hora, con filtro en línea de 0,22 µm.

Anakinra:

- Sin evidencia.
- Jeringas de 100 mg para administración subcutánea, en dosis única. Se puede repetir una dosis diaria hasta la resolución.

Adicionalmente, en el Anexo II se detalla la lista de verificación completa del procedimiento por el farmacéutico.

5.8. Gestión de residuos

Los residuos derivados de cualquier tratamiento con terapias avanzadas, incluidos los medicamentos CAR-T, deberán ser tratados como si de material presuntamente contaminado se tratara, adoptando las precauciones necesarias para evitar riesgos tanto para los profesionales como para el medio ambiente.

6. Plan de contingencia

La Unidad de Terapias Avanzadas del SF dispone de un sistema de monitorización continua y registro centralizado de temperatura, con generación de alarmas las 24 horas, en los dispositivos de crioconservación de los medicamentos.

Cualquier desvío de temperatura detectado por el sistema de monitorización es notificado al Servicio de Ingeniería o de Mantenimiento del Centro, que realizará una primera actuación técnica de diagnóstico y corrección, y con el resultado de esta, el SF, en caso de necesidad, activará el Plan de Contingencia establecido.

El procedimiento de actuación ante cualquier alarma de temperatura es:

1. Inspección técnica del motivo de la avería y posibilidad de ser solucionada sin afectar a la integridad de las muestras almacenadas en el tanque principal de nitrógeno.
2. Activación del Plan de Contingencia en caso de poderse solucionar la avería sin afectar a la integridad de los medicamentos almacenados en el tanque principal de nitrógeno.
3. Preparación del Dry-Shipper y trasvase de la medicación del tanque principal de nitrógeno al Dry-Shipper. Traslado del Dry-Shipper con la medicación a la zona de cuarentena de la Unidad. El Dry-Shipper cerrado y con carga de nitrógeno suficiente tiene una autonomía de 6 días para la conservación de medicamentos criopreservados a -180 °C.
4. Si el uso del Dry-Shipper no es suficiente, ya sea por la previsión del tiempo necesario para solucionar la avería o bien por la cantidad de medicamentos almacenados, se activa el uso de un tanque de nitrógeno de criopreservación de *back-up* del Centro. A la fecha de cierre de impresión de esta monografía, el SF solo dispone de un tanque principal, por lo que mientras no se disponga de otro tanque adicional que haga funciones de *back-up* (además de conservación), hay una posible solución:
 - Trasladar los medicamentos y utilizar un tanque de nitrógeno en fase gaseosa del Centro de Transfusiones de la Comunidad Valenciana.
5. Comunicar la incidencia de desviación de temperatura al laboratorio fabricante, in-

dicando la fecha, la hora y la persona que registra la incidencia.

6. En cuanto la incidencia quede resuelta se traspasarán de nuevo los medicamentos al tanque principal de nitrógeno de la Unidad.

El SF dispone de acceso permanente y completo a los registros de temperatura informatizados de los dispositivos de crioconservación de la Unidad Logística de Terapias Avanzadas, y es informado lo antes posible de cualquier incidencia relacionada con esta custodia en condiciones de crioconservación.

7. Bibliografía

- Instituto de Investigación. Hospital Universitario La Paz. Riesgos por manipulación de nitrógeno líquido. Instrucciones de manejo y transporte. Equipos de protección individual. (Consultado en marzo de 2019.) Disponible en: [http://www.idipaz.es/ficheros/files/Que%20es/2015/RIESGOS%20POR%20MANIPULACION%20DE%20NITROGENO%20LIQUIDO\(1\).pdf](http://www.idipaz.es/ficheros/files/Que%20es/2015/RIESGOS%20POR%20MANIPULACION%20DE%20NITROGENO%20LIQUIDO(1).pdf)
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 383: Riesgo en la utilización de gases licuados a baja temperatura. (Consultado en marzo de 2019.) Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/326827/ntp_383.pdf/2a608e70-6a49-467d-a4b9-c22bd8a01cc3
- Manual de uso de recipientes criogénicos Voyageur. (Consultado en marzo de 2019.) Disponible en: <http://www.cryopal.com>
- Ministerio de Economía y Competitividad. CSIC. Procedimiento de trabajo general para la manipulación de nitrógeno líquido. (Consultado en marzo de 2019.) Disponible en: <http://www.icms.us-csic.es/sites/icms.us-csic.es/files/Procedimiento%20para%20la%20manipulacion%20de%20nitrogeno%20liquido.pdf>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; noviembre de 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf
- Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-6277
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n.º 177, de 25 de julio de 2015.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Procedimiento de gestión de medicamentos CAR-T. Marzo de 2019. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Car_T/dossier_CAR_T_VF.pdf

Anexo II. Lista de verificación del procedimiento por el farmacéutico

Selección del medicamento

- Selección y aprobación del medicamento CAR-T por parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica.
- Confirmar que se dispone en el hospital de todos los tratamientos de soporte que sean necesarios durante o tras la administración del medicamento.
- Guía de indicaciones y criterios de tratamiento con medicamentos CAR-T aprobadas por la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

Adquisición

- Acreditación del centro por parte del Ministerio de Sanidad para infusión.
- Acreditación del centro por el laboratorio fabricante. Contrato.
- Valoración de indicación/paciente por el comité multidisciplinario de CAR-T:
 - Revisión de datos demográficos y clínicos del paciente.
 - Revisión de datos administrativos.
 - Cumplimiento de criterios de tratamiento.
- Envío al Ministerio de la solicitud de autorización para el paciente.
- Confirmación de alta del producto en todos los sistemas informáticos del hospital.
- Pedido al laboratorio pedido clínico + validación farmacéutica del pedido en la plataforma del laboratorio aceptación por parte del laboratorio con fecha probable de fabricación.

- Orden de compra al aceptar el calendario propuesto por el laboratorio.

Obtención de los linfocitos T autólogos del paciente (aféresis)

- Conocer el PNT del procedimiento de aféresis e identificación del producto.

Recepción de los medicamentos

- Área de recepción con las condiciones adecuadas para recibir el producto.
- Conocimiento de los riesgos del almacenamiento en nitrógeno en fase de vapor y del procedimiento de manipulación segura.
- Revisión y validación de los sistemas de monitorización de temperatura que acompañan a los contenedores con el producto del paciente.
- Verificación de la integridad del producto, etiquetado y certificado de análisis detallado.
- Registro de la hora de recepción y la hora de transferencia al tanque de nitrógeno líquido. Verificación del tiempo máximo que puede estar a temperatura ambiente para la transferencia al tanque de nitrógeno líquido.
- Procedimiento de recepción en horario fuera del habitual.
- Acuse de recibo de la recepción. Se verificarán los criterios clínicos y la facturación del producto.
- Registro de la recepción en el sistema de gestión de farmacia.

Conservación de los medicamentos

- Procedimiento de monitorización continua de temperatura con alarma las 24 horas.
- Plan de notificación y actuación ante un desvío de la temperatura durante un breve periodo de tiempo.
- Zona de cuarentena separada para almacenar el medicamento en caso de desvío de la temperatura.
- Plan de contingencia en caso de que haya un congelador que no funcione correctamente.

Tratamiento de linfodepleción (acondicionamiento) previo a la infusión de los medicamentos CAR-T

- Protocolo de acondicionamiento para CAR-T en el sistema de prescripción, preparación y administración de quimioterapia del hospital.
- Validación de la prescripción del protocolo de acondicionamiento correspondiente a las células CAR-T.
- Verificación de la disponibilidad de las células y de que la fecha de caducidad del contenedor no excede la duración del acondicionamiento.
- Registro de preparación y dispensación de los fármacos del acondicionamiento.
- Protocolo de disponibilidad de tocilizumab u otro tratamiento de soporte □ verificación de la disponibilidad de las dosis requeridas según protocolo en el SF y en la unidad de hospitalización.

Dispensación de los medicamentos

- Asegurar que se ha completado la fase de acondicionamiento y el paciente está preparado para la infusión del producto.
- Doble verificación de nombre del paciente y nombre en la etiqueta del producto.
- Registro de la hora de retirada del producto del tanque de nitrógeno.
- Procedimiento de descongelación:
 - Producto con estabilidad descongelado muy breve: entregar el producto criopreservado en el contenedor al área clínica para que se descongele en el punto de administración y se administre inmediatamente.
 - Producto con estabilidad suficiente: descongelación en el SF y entrega descongelado a la unidad de hospitalización.
- Confirmar que se dispone de un carro de parada en la unidad y asegurar la disponibilidad de las dosis de tocilizumab necesarias en la farmacia.

Administración de los medicamentos CAR-T

- Registro de la administración de los medicamentos de terapia celular. Es recomendable utilizar el sistema de prescripción electrónica del hospital.
- Puntos clave de la administración. Recomendaciones para recordar:
 - Premedicación con paracetamol y difenhidramina.
 - No deben utilizarse corticoides excepto en caso de emergencia vital.

- Infusión intravenosa mediante un equipo de látex sin filtro de depleción de linfocitos.
- Velocidad de infusión de 10-20 ml por minuto.
- Debe infundirse todo el contenido de la bolsa.
- Utilizar solución salina fisiológica para purgar el equipo antes de la infusión y para limpiarlo después de esta.
- Cuando el volumen de la dispersión de células CAR-T ha sido infundido, la bolsa debe ser lavada con 10-30 ml de solución salina fisiológica mediante retropurgado para asegurar que se infunde el máximo número de células.
- Manipular la bolsa con los EPI necesarios para evitar el riesgo de contagio de enfermedades infecciosas.
- Disponibilidad de un carro de parada en la unidad.
- Disponibilidad de las dosis necesarias de tocilizumab en la farmacia.
- PNT de gestión de residuos y derrames para medicamentos de terapias avanzadas.
- Hipotensión.
- Hipertensión.
- Síndrome de encefalopatía relacionada con los medicamentos CAR-T (CRES):
 - Cambio marcado del estado mental.
 - Afasia.
 - Estupor.
 - Confusión.
 - Temblores.
 - Convulsiones.
 - Inconsciencia.
- Manejo de los síntomas leves:
 - Fluidoterapia intravenosa.
 - Antibióticos.
 - Analgésicos.
 - Antipiréticos.
- Manejo de los síntomas graves:
 - Dosis altas de vasopresores.
 - Oxigenoterapia.
 - Ventilación mecánica.
 - Tocilizumab.
- Registro de toxicidad por paciente.
- Alta del paciente tras los primeros 10 días desde la infusión. Se aconseja el alojamiento a menos de 2 horas del centro los primeros 28 días tras la infusión.

Monitorización posadministración de CAR-T

- Monitorización diaria los primeros 10 días de signos o síntomas de:
 - SLC:
 - Fiebre.
 - Síntomas gripales: náuseas, cefalea y dolor corporal.
 - Signos de empeoramiento.

Disponibilidad de tocilizumab

- Verificar la disponibilidad de las dosis de tocilizumab cuando se inicia el acondicionamiento hasta 28 días después de la infusión.
- ELSF dispondrá de tres kits de 16 viales de 200 mg de tocilizumab para cada paciente que reciba terapia celular CAR-T, con el objetivo de poder tratar el SLC.

- Cada kit se identificará con dos etiquetas:
 - Etiqueta de trazabilidad: código, descripción, lote, caducidad y condiciones de conservación (nevera).
 - Etiqueta de FARMIS: nombre del paciente, historia clínica y ubicación.
- El día previo a la dispensación y administración se dispensará un kit a la supervisora del servicio de hematología y un kit a la supervisora de la unidad de cuidados intensivos. El otro kit será custodiado en el área de dispensación del SF hasta 28 días después de la administración de la terapia CAR-T, y serán dispensado ante cualquier petición urgente de cualquier servicio clínico solicitante que atienda al paciente.
- La dosis de tocilizumab es de 8 mg/kg, en dosis única. En caso de persistir el SLC, repetir la dosis a las 8 horas. El número total de dosis a administrar es de cuatro

en intervalos de 8 horas. y la dosis máxima total es de 800 mg.

- La administración es en infusión intravenosa en 100 ml de solución salina fisiológica, en 1 hora.

Disponibilidad de siltuximab

- Escasa información de eficacia y seguridad. Su utilización es fuera de indicación autorizada.
- La dosis es de 11 mg/kg, en dosis única. Administrar en infusión intravenosa, en 250 ml de solución glucosada, en 1 hora, con filtro en línea de 0,22 µm.

Disponibilidad de anakinra

- Sin evidencia.
- Jeringas de 100 mg para administración subcutánea como dosis única. Se puede repetir la dosis diaria hasta la resolución.



Bayer

Bayer Hispania, S.L.

Avda. Baix Llobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí
Barcelona, Spain