



# 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*<sup>1</sup> (LGS 14/1986), *Real Decreto Legislativo 1/2015*<sup>2</sup>, 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 Hospitalaria<sup>3</sup>, los medicamentos de terapia avanzada están sujetos al *Reglamento 1394/2007*<sup>4</sup>, 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*<sup>5</sup> 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*<sup>6</sup>, 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*<sup>7</sup>, 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”<sup>8</sup>.

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 Fabricación<sup>9</sup>. 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](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](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](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 (LN<sub>2</sub>) 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 °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 LN<sub>2</sub> (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 LN<sub>2</sub>.

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 (LN<sub>2</sub>)

Se dispone de un tanque principal de nitrógeno, que consiste en un tanque fijo de nitrógeno líquido (LN<sub>2</sub>) 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  $-180^{\circ}\text{C}$ .

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  $-180^{\circ}\text{C}$ .

#### 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 (LN<sub>2</sub>) 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 LN<sub>2</sub> 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 LN<sub>2</sub> 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 LN<sub>2</sub> 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 LN<sub>2</sub> 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 LN<sub>2</sub>. 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  $-180^{\circ}\text{C}$  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 criopreservación 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](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](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](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](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.