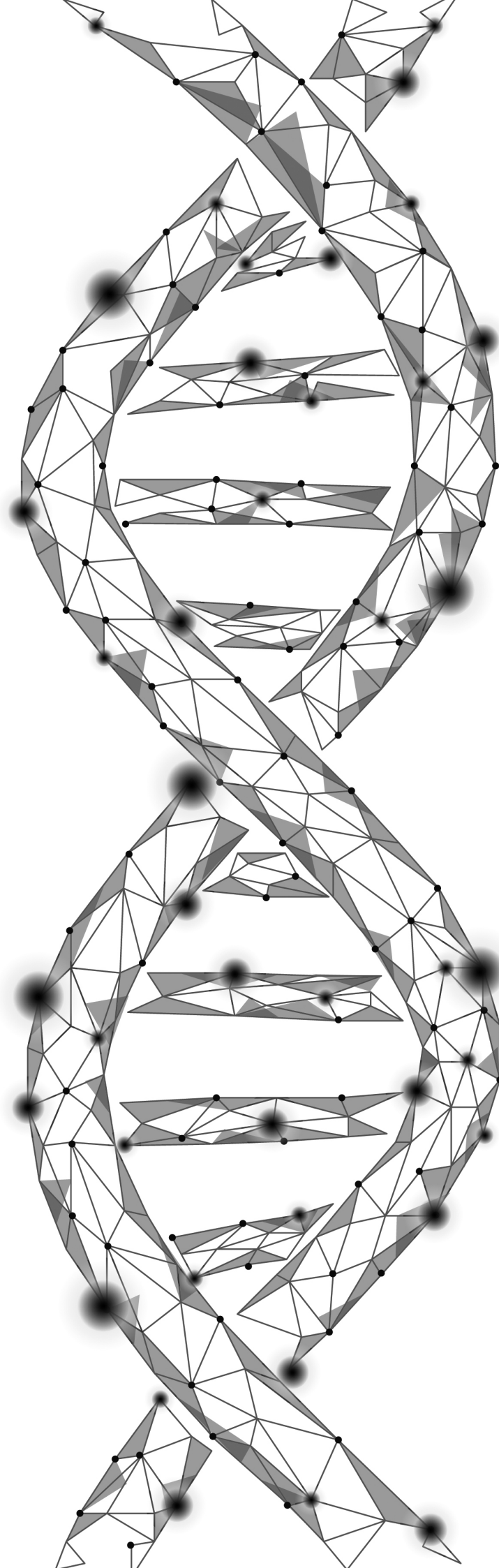


PROCEDIMIENTO DE GESTIÓN DE MEDICAMENTOS



MARZO 2019





AUTORES

LISTA DE AUTORES POR ORDEN ALFABÉTICO:

JOSÉ MARÍA ALONSO HERREROS

MIGUEL ÁNGEL CALLEJA HERNÁNDEZ

MARÍA JOSÉ CARRERAS SOLER

ANA MARÍA CORDERO CRUZ

JAVIER GARCÍA PELLICER

GARBIÑE LIZEAGA CUNDIN

ANA LOZANO BLÁZQUEZ

SILVIA MARTÍN PRADO

M^a ESTELA MORENO MARTÍNEZ

CARMEN MUÑOZ SÁNCHEZ

MARÍA JOSÉ OTERO LÓPEZ

MONTSERRAT PÉREZ ENCINAS

JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS

XOSÉ MANUEL REY PIÑEIRO

JOAN LLUÍS VINENT GENESTAR



EDITA: SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

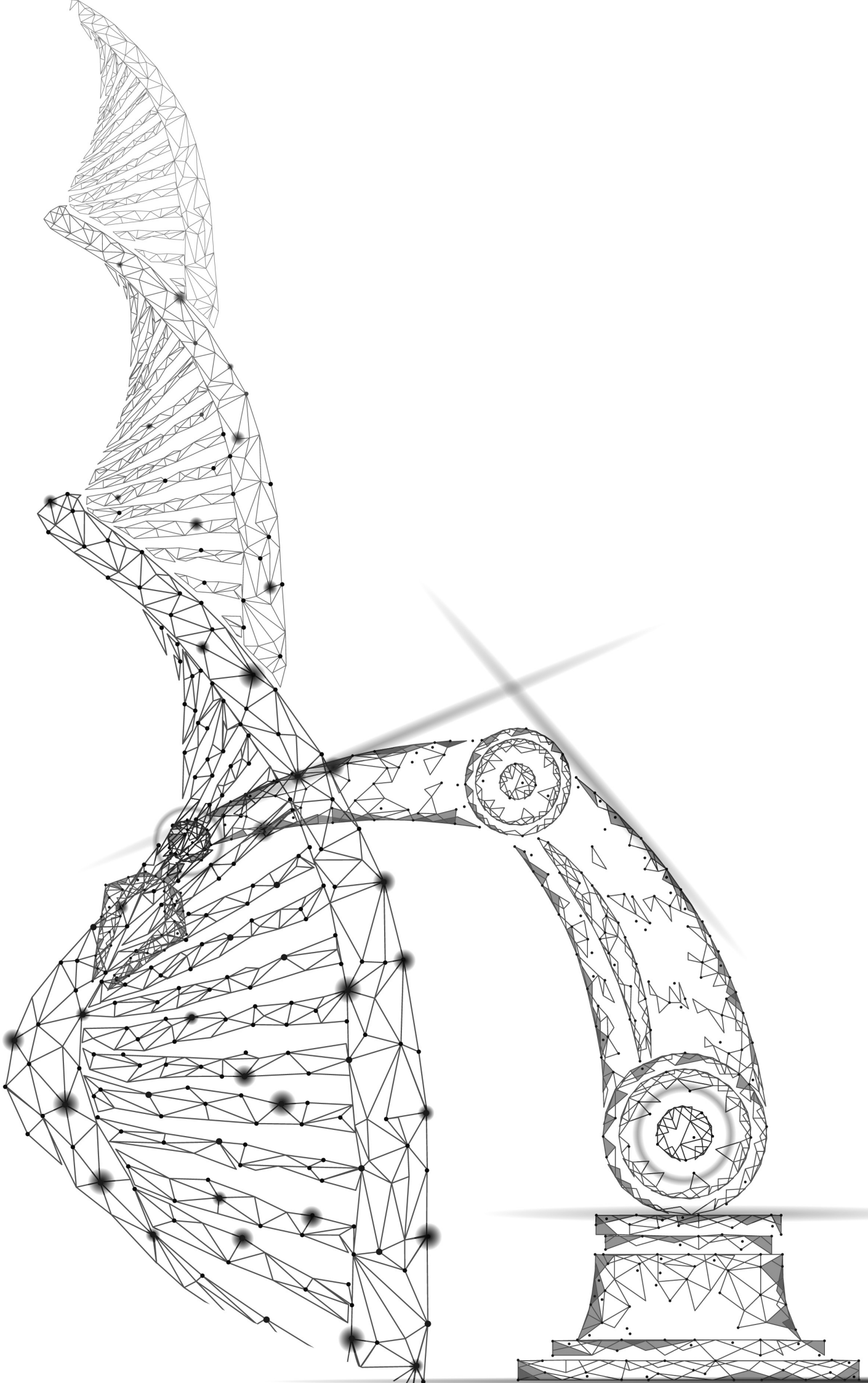
DEPÓSITO LEGAL: M. 12483-2019

ISBN: 978-84-09-10185-6

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CAR-T	7
3. RESPONSABILIDAD DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA EN LA GESTIÓN DE LOS MEDICAMENTOS	8
3.1. Funciones de los Servicios de Farmacia Hospitalaria	9
3.2. La Gestión de compras y la gestión clínica (Comisión de Farmacia y Terapéutica)	13
3.3. Regulación de los Servicios de Farmacia	15
3.4. Regulación de la figura del farmacéutico de los Servicios de Farmacia Hospitalaria	15
4. GESTIÓN DE MEDICAMENTOS CAR-T	16
4.1. Selección	17
4.2. Adquisición	17
4.3. Recepción	19
4.4. Conservación	20
4.5. Dispensación	20
4.6. Administración	22
4.7. Seguimiento de las reacciones adversas	23
4.8. Gestión de residuos	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXO I	29
Tabla 1. Lista de verificación del procedimiento por el farmacéutico.	29





1. INTRODUCCIÓN

Los progresos científicos en biotecnología celular y molecular de los últimos 15 años han llevado al desarrollo de la terapia con las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T), que se han convertido en la principal terapia inmunocelular contra el cáncer. La Comisión Europea ha autorizado recientemente la comercialización de los dos primeros medicamentos con células CAR-T: *Kymriah*® (tisagenlecleucel), titular de la autorización *Novartis Europharm Limited*, y *Yescarta*® (axicabtagén ciloleucel), titular de la autorización *Kite Pharma EU B.V. grupo Gilead*.

2. DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CAR-T

Las células CAR-T consisten en linfocitos T del propio paciente (autólogos) o de donantes (alogénicos) modificados genéticamente *in vitro* para expresar un receptor de antígeno quimérico que les confiere una especificidad de antígeno para su unión y posterior destrucción de las células malignas. La modificación genética la realiza el fabricante utilizando un vector viral derivado de un retrovirus o un lentivirus que lleva un nuevo gen que codifica para el receptor del antígeno quimérico.

En los últimos años se han desarrollado CAR-T en múltiples centros académicos con constructos contra diferentes antígenos. Los dos medicamentos CAR-T comerciales actualmente disponibles, *Kymriah*® y *Yeskarta*®, son células CAR-T de segunda generación, en los que el vector es un lentivirus (*Kymriah*®) o un retrovirus (*Yeskarta*®) que lleva un gen que codifica para el punto de unión del anticuerpo específico para CD19, un dominio coestimulador de linfocitos T y un dominio intracelular para iniciar la señalización de la célula T. Todas las células CAR-T llevan el mismo receptor, por lo que son específicas para el mismo antígeno. Estas células CAR-T se dirigen a los tumores de células B, como la leucemia aguda linfoblástica de células B (LAL-B), el linfoma difuso de células B grandes (LBDCG) y el linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPCG). Muchos otros antígenos tumorales se



consideran también diana de la terapia CAR-T en numerosos ensayos clínicos en fase de desarrollo, que están mayoritariamente dirigidos a neoplasias hematológicas, debido a las dificultades para utilizar células CAR-T en tumores sólidos.

3. RESPONSABILIDAD DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA EN LA GESTIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

La Farmacia Hospitalaria es la especialidad en ciencias de la salud que se ocupa de proporcionar una prestación farmacéutica efectiva, segura y eficiente, a los pacientes atendidos en el hospital y en su ámbito de influencia, en colaboración con todos los profesionales implicados en el proceso asistencial. Se organiza en Servicios de Farmacia Hospitalaria que son las estructuras específicas responsables de realizar sus funciones.

Los Servicios de Farmacia Hospitalaria, tal y como recoge la legislación vigente a nivel nacional y las leyes de ordenación farmacéutica de las distintas Comunidades Autónomas, constituyen una estructura de soporte para el uso racional de los medicamentos, garantizando y asumiendo la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia y dispensación de los medicamentos. Además, deben establecer un sistema eficaz y seguro de distribución y tomar las medidas para garantizar su correcta administración, así como el seguimiento y monitorización de la eficacia y seguridad del medicamento.

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, en su artículo 103 establece:

- a) La custodia, conservación y dispensación de medicamentos corresponderá:
- b) A los Servicios de Farmacia de los hospitales, de los Centros de Salud y de las estructuras de Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud para su aplicación dentro de dichas instituciones o para los que exijan una particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinario de atención a la salud.



El art. 3.6 del *Real Decreto Legislativo 1/2015 por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios*, establece:

“La custodia, conservación y dispensación de medicamentos de uso humano corresponderá exclusivamente:

- a) A las oficinas de farmacia abiertas al público, legalmente autorizadas.
- b) A los Servicios de Farmacia de los hospitales, de los centros de salud y de las estructuras de atención primaria del Sistema Nacional de Salud para su aplicación dentro de dichas instituciones o para los medicamentos que exijan una particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinar de atención a la salud, de conformidad con la calificación otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para tales medicamentos.
- c) En el ámbito del Sistema Nacional de Salud, además de los medicamentos especificados en el párrafo b), corresponderá a los Servicios de Farmacia de los hospitales la custodia, conservación y dispensación de los medicamentos de uso humano en los que el Ministerio de Sanidad y Consumo y Bienestar Social, acuerde establecer reservas singulares, limitando su dispensación sin necesidad de visado a los pacientes no hospitalizados.

3.1. FUNCIONES DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA

Las funciones de los Servicios de Farmacia Hospitalaria están contempladas en el artículo 84 de dicho *Real Decreto Legislativo 1/2015* que, al ser legislación básica en la materia, debe ser aplicado por todas las Administraciones del Estado español (artículo 149.1.16ª de la Constitución). Las Comunidades Autónomas pueden desarrollar sus propios preceptos, siempre que no contradigan lo dispuesto en dicha legislación básica nacional en la materia.

De acuerdo con el vigente art. 84 del *Real Decreto Legislativo 1/2015*, son funciones de los Servicios de Farmacia Hospitalaria:



- a) **Garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, preparación** de fórmulas magistrales o preparados oficinales **y dispensación** de los medicamentos precisos para las actividades intrahospitalarias y de aquellos otros para tratamientos extrahospitalarios, conforme a lo establecido en el artículo 3.6.
- b) **Establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos, tomar las medidas para garantizar su correcta administración, custodiar y dispensar los productos en fase de investigación clínica** y velar por el cumplimiento de la legislación sobre medicamentos de sustancias psicoactivas o de cualquier otro medicamento que requiera un control especial.
- c) Formar parte de las comisiones hospitalarias en que puedan ser útiles sus conocimientos para la selección y evaluación científica de los medicamentos y de su empleo.
- d) **Establecer** un servicio de información de medicamentos para todo el personal del hospital, **un sistema de farmacovigilancia intrahospitalario**, estudios sistemáticos de utilización de medicamentos y actividades de farmacocinética clínica.
- e) Llevar a cabo actividades educativas sobre cuestiones de su competencia dirigidas al personal sanitario del hospital y a los pacientes.
- f) Efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otras unidades o servicios y participar en los ensayos clínicos con medicamentos.
- g) Colaborar con las estructuras de atención primaria y especializada de la zona en el desarrollo de las funciones señaladas en el artículo 83.
- h) Realizar cuantas funciones puedan redundar en un mejor uso y control de los medicamentos.
- i) Participar y **coordinar la gestión de las compras** de medicamentos y productos sanitarios del hospital a efectos de asegurar la eficiencia de la misma.



Las funciones definidas en los párrafos c) a h) del apartado anterior serán desarrolladas en colaboración con farmacología clínica y demás unidades o servicios clínicos del hospital.

Además entre las funciones de los Servicios de Farmacia también destaca la de manipulación y adecuación de preparaciones de medicamentos, tal y como se recoge en el artículo 7 del *Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones*:

1. **Con el fin de mejorar la eficacia en el uso de los medicamentos en el ámbito hospitalario**, las comunidades autónomas podrán acreditar a los **Servicios de Farmacia Hospitalaria de su territorio para que en los mismos se puedan llevar a cabo operaciones de fraccionamiento, personalización de dosis y otras operaciones de remanipulación y transformación de medicamentos**.
2. La acreditación prevista en el apartado anterior se efectuará de modo que se garantice el cumplimiento de las guías técnicas de buena práctica aplicables al caso por los Servicios de Farmacia Hospitalaria donde se vayan a efectuar las operaciones señaladas.
3. Las guías de manipulación, fraccionamiento y dosificación personalizada se elaborarán bajo la tutela de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, recabando al efecto la colaboración de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de expertos de reconocido prestigio.

Esta función también queda recogida en la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria*, publicada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en junio de 2014, como resultado del trabajo en común de expertos de reconocido prestigio y de profesionales de la función pública que prestaban servicio en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y en la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, en colaboración con expertos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

En relación a los ensayos clínicos, de acuerdo con el art. 84 del *Real Decreto Legislativo 1/2015*, corresponde a los Servicios de Farmacia hospitalaria la responsabilidad de “Establecer un



sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos, tomar las medidas para **garantizar su correcta administración, custodiar y dispensar los productos en fase de investigación clínica** y velar por el cumplimiento de la legislación sobre medicamentos de sustancias psicoactivas o de cualquier otro medicamento que requiera un control especial”. Igualmente, el mismo art. 84 establece que es una función propia de dichos servicios “Efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otras unidades o servicios y **participar en los ensayos clínicos con medicamentos.**”

Igualmente, el art. 3.6.c) del mismo *Real Decreto Legislativo 1/2015* establece un claro marco legal sobre la gestión de los medicamentos sometidos a ensayo clínico en el Sistema Nacional de Salud (SNS):

“En el ámbito del Sistema Nacional de Salud, además de los medicamentos especificados en el párrafo b), corresponderá a los Servicios de Farmacia de los hospitales la custodia, conservación y dispensación de los medicamentos de uso humano en los que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad acuerde establecer reservas singulares, limitando su dispensación sin necesidad de visado a los pacientes no hospitalizados.

No obstante, en el caso de ensayos clínicos que se realicen en centros de investigación que no posean Servicios de Farmacia será posible el envío de los medicamentos en investigación por el promotor al centro de investigación, asumiendo el investigador de dicho centro las responsabilidades relativas a la correcta administración, custodia y entrega de dichos medicamentos de acuerdo con lo especificado en el protocolo del estudio.”

En el mismo sentido, evidenciando las funciones legales de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en las labores de preparación y acondicionamiento de medicamentos en ensayos clínicos, se expresa el *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*, cuando en su art. 34 establece:

1. La fabricación e importación de medicamentos en investigación para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico únicamente podrá realizarse por



aquellos fabricantes e importadores de medicamentos que dispongan de la correspondiente autorización de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.

2. **No se exigirá la citada autorización para el reetiquetado o el reacondicionamiento, en caso de que se realice en un Servicio de Farmacia autorizado de un centro participante, siempre que los medicamentos en investigación estén destinados a ser utilizados únicamente en hospitales, centros de salud o clínicas que participen en el mismo ensayo clínico.**
3. Cuando en el contexto de un ensayo clínico específico cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores un Servicio de Farmacia autorizado de un centro participante desee realizar una operación de fabricación distinta de las contempladas anteriormente, deberá solicitar una autorización previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y únicamente se podrá utilizar el medicamento en el ensayo clínico concreto. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acordará con las comunidades autónomas los procedimientos de verificación de las normas de correcta fabricación de medicamentos aplicables en estos casos.

3.2. LA GESTIÓN DE COMPRAS Y LA GESTIÓN CLÍNICA (COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA)

El artículo 84 del vigente *Real Decreto Legislativo 1/2015* añade una nueva función que consolida una competencia histórica de los Servicios de Farmacia Hospitalaria: “Participar y coordinar la gestión de compras de medicamentos y productos sanitarios del hospital a efectos de asegurar la eficiencia de la misma. (letra i)”.

Esta referencia explícita a la gestión de compras supone la presencia y participación activa del Servicio de Farmacia en los procedimientos de adquisición de todos los medicamentos y productos sanitarios del hospital, por cualquiera de los procedimientos previstos en la



legislación en materia de contratación pública. Esta implicación va más allá de la responsabilidad técnica de la adquisición de los medicamentos, entendida como la realización de pedidos periódicos a la industria o a los centros de distribución, en base al control de existencias de unos principios activos que han sido previamente autorizados para su uso por la Comisión de Farmacia y Terapéutica. La gestión de compras significa seleccionar y evaluar los medicamentos de entre todos los que se encuentran comercializados para cada principio activo y forma farmacéutica, y los proveedores, de entre los laboratorios farmacéuticos y centros de distribución, aportando los farmacéuticos especialistas sus conocimientos técnicos para la toma de acuerdos en los órganos de decisión del hospital.

Una gestión de compras eficiente se apoya en una acertada gestión clínica de la terapia farmacológica, que previamente permita seleccionar y posicionar los nuevos principios activos. A estos efectos, es de vital importancia la actividad que desarrolla la Comisión de Farmacia y Terapéutica de cada centro, la cual continúa regulada por la *Orden Ministerial de 1 de febrero de 1977*, aplicable tanto a hospitales públicos como privados y que hace preceptiva la presencia del Servicio de Farmacia Hospitalaria en la misma. Por otra parte, el *Real Decreto 521/1987 por el que se aprueba el Reglamento sobre Estructura, Organización, y Funcionamiento de los hospitales* gestionados por el desaparecido INSALUD, de aplicación en hospitales de la Seguridad Social en ausencia de normativa autonómica específica, en su artículo 22 establecía la obligatoriedad de la constitución de la Comisión de Farmacia y Terapéutica dependiente de la Comisión Central de Garantía de Calidad, de la cual es miembro nato el Servicio de Farmacia Hospitalaria.

La Comisión de Farmacia y Terapéutica tiene como actividades principales seleccionar los medicamentos disponibles en el hospital de acuerdo a criterios de calidad, seguridad, eficacia y coste, elaborar la Guía Farmacoterapéutica y promover la elaboración de los protocolos de utilización de todos los medicamentos (independientemente de su tipología) del centro hospitalario, y establecer medidas para prevenir las reacciones adversas por medicamentos y efectuar un seguimiento de las mismas.

Por consiguiente, para alcanzar una gestión de compras eficiente es necesario coordinar las



áreas de decisión clínica y económica; de ahí la obligada presencia del farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. Carecen de validez y verosimilitud aquellas previsiones de gasto que previamente no contemplen estudios fármaco-económicos, con la repercusión que tendrá cada nuevo medicamento o tratamiento que se introduzca en el hospital y su influencia en el consumo de otros medicamentos. Ello supone que sin una gestión clínica de la terapéutica farmacológica, verificando el uso racional de los medicamentos para las indicaciones aprobadas y en la duración y vías de administración correctas, no será posible controlar los costes.

3.3. REGULACIÓN DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA

El artículo 85 del *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*, tiene también la condición de normativa básica al amparo del artículo 149.1.1ª y 16ª de la Constitución, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de bases y coordinación general de la sanidad, pudiendo las Comunidades Autónomas desarrollar sus preceptos.

3.4. REGULACIÓN DE LA FIGURA DEL FARMACÉUTICO DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA

El artículo 85 del *Real Decreto Legislativo 1/2015* establece la exigencia de que todos los farmacéuticos de un Servicio de Farmacia Hospitalaria hayan cursado la correspondiente especialidad en Farmacia Hospitalaria y que en cada servicio haya, al menos, un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria que asumirá su titularidad y responsabilidad. Igualmente, dicho precepto **establece la obligación de que la prestación farmacéutica en los centros se preste con la presencia y actuación profesional** del o de los farmacéuticos necesarios para una correcta asistencia.



4. GESTIÓN DE MEDICAMENTOS CAR-T

Las células CAR-T son medicamentos de terapia avanzada, por lo que están sujetos al *Reglamento 1394/2007*, 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 al uso racional de los mismos, asumiendo la responsabilidad técnica de la adquisición, recepción, custodia, conservación y dispensación, así como estableciendo un sistema eficaz y seguro que garantice una correcta administración al paciente.

Mención aparte requieren los medicamentos CAR-T en ensayo clínico, en los que el Servicio de Farmacia tendrá que desarrollar las funciones que legalmente están establecidas en el *Real Decreto 1090/2015*.

El tratamiento con medicamentos CAR-T se debe administrar en centros cualificados para este tipo de terapia y se debe indicar y supervisar por un médico con experiencia en el tratamiento de neoplasias hematológicas y formado para la administración y manejo de los pacientes tratados con este tipo de terapias. La autorización de comercialización de las células CAR-T obliga a cumplir con un plan de gestión de riesgos que incluye estrategias para controlar las reacciones adversas que se describen en la información del medicamento. Además, obliga a registrar a todos los pacientes tratados en un registro europeo centralizado para monitorizar la seguridad y eficacia a largo plazo de estas terapias.

El Servicio de Farmacia elaborará el Protocolo Normalizado de Trabajo (PNT) del proceso de gestión de los medicamentos CAR-T que deberá conocer el resto del equipo multidisciplinar implicado y cuyas etapas se describen a continuación:



4.1. SELECCIÓN

En el *Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR*, aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS el 15 de Noviembre de 2018, se establece como estructura para garantizar la equidad en el acceso a los medicamentos CAR-T y la cohesión en la toma de decisiones, el “Grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR” entre cuyas funciones está la de valorar las solicitudes realizadas por los/las especialistas del SNS y cuyo informe favorable será preceptivo para la utilización del medicamento.

Para la selección y evaluación de medicamentos CAR-T se deben cumplir 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*, publicado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en marzo de 2019. En este documento se indica que la Comunidad Autónoma de origen, previa valoración del caso en las estructuras que se corresponda en cada comunidad (Servicios de Farmacia Hospitalaria, comisiones de farmacia y terapéutica hospitalarias y/o autonómicas), 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 Subdirección de Calidad y Medicamentos de la Dirección General de Cartera de Servicios del SNS y Farmacia.

4.2. ADQUISICIÓN

El Servicio de Farmacia ha de garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición de los medicamentos CAR-T, siendo el objetivo primordial asegurar la disponibilidad de estos medicamentos para el tratamiento de los pacientes.

Se seguirá el mismo procedimiento que para el resto de medicamentos, teniendo en cuenta las especificaciones propias de las células CAR-T que implica:



4.2.1. VERIFICACIÓN DE LA IDONEIDAD DEL PACIENTE

El Servicio de Farmacia previamente a la adquisición de los medicamentos CAR-T verificará que se han realizado los siguientes procesos:

- Acreditación del centro por parte del Ministerio de Sanidad para infusión.
- Acreditación del centro por el laboratorio fabricante. Existencia de contrato específico.
- Valoración de la indicación del paciente por el comité multidisciplinar del medicamento CAR-T solicitado, en el que deberá participar el farmacéutico:
 - Revisión de datos demográficos y clínicos del paciente.
 - Revisión de datos administrativos.
 - Cumplimiento de criterios tratamiento.

En caso positivo tras su valoración por el órgano competente el Servicio de Farmacia procederá a:

- Confirmar alta del medicamento en los sistemas informáticos del hospital.
- Realizar el pedido al laboratorio, lo que incluye el pedido clínico vinculado a la prescripción médica y su posterior validación farmacéutica.
- Comprobar la aceptación del pedido por parte del laboratorio con fecha probable de fabricación.
- Formalizar la orden de compra después de aceptarse las condiciones de fecha del laboratorio.

4.2.2. OBTENCIÓN DE LOS LINFOCITOS T AUTÓLOGOS DEL PACIENTE

A diferencia de los medicamentos convencionales, en este caso la obtención del material de partida, el medicamento derivado de un procedimiento de aféresis, es un proceso clínico que generalmente se realiza en el Servicio de Hematología, bajo licencia de la Organización Nacional de Trasplantes.

El Servicio de Farmacia y la Comisión de Farmacia deben disponer del Protocolo Normalizado de Trabajo del procedimiento de aféresis e identificación del medicamento.



4.2.3 PREPARACIÓN

El Servicio de Farmacia Hospitalaria y, por tanto, los farmacéuticos especialistas de hospital podrán colaborar en la preparación de los medicamentos CAR-T, tal y como establece la legislación vigente y antes se ha mencionado en el apartado 3.1. Funciones de los Servicios de Farmacia Hospitalaria, considerando su experiencia en el manejo y preparación de medicamentos especialmente complejos. Como todo medicamento, la preparación debe ser realizada en instalaciones adecuadas y contando con la autorización para fabricar este tipo de medicamentos cumpliendo normas de correcta fabricación (GMP).

4.3. RECEPCIÓN

El Servicio de Farmacia debe recepcionar el medicamento en el área que se explicate previamente en el PNT del centro. La recepción debe ajustarse a las condiciones específicas de los medicamentos CAR-T, lo que incluye verificar la integridad del medicamento que se recepciona y el número de identificación único del paciente. Para realizar este proceso es preciso conocer:

- Las condiciones de conservación de las células CAR-T que se conservan y transportan por debajo de -120°C (*Kymriah*®) o -150°C (*Yescarta*®) en un contenedor criogénico en nitrógeno fase vapor.
- Los riesgos del almacenamiento en nitrógeno en fase vapor y procedimiento de manipulación segura.

El PNT de recepción de las terapias celulares debe incluir:

- Revisión y validación de los sistemas de monitorización de temperatura que acompañan a los contenedores.
- Verificación de la integridad del medicamento, etiquetado, certificado de análisis detallado.
- Tiempo máximo que pueden 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, incluyendo la verificación de los criterios clínicos y de facturación del medicamento.
- Registro de la recepción en el sistema de gestión de compras de farmacia.



4.4. CONSERVACIÓN

Los medicamentos CAR-T se almacenarán en el lugar que se especifique en el PNT del centro.

En cualquier caso, se dispondrá de:

- Sistema 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 y correctamente identificada para almacenar el medicamento en caso de desvío de temperatura. En esta zona deberá permanecer el medicamento hasta que se autorice su uso o su destrucción.
- Plan de contingencia en el caso que haya alguna anomalía de funcionamiento de los dispositivos de conservación.
- Condiciones de seguridad de bioalmacenamiento celular criogénico en contenedores de nitrógeno fase vapor.

4.5. DISPENSACIÓN

Previo a la dispensación de los medicamentos CAR-T, el farmacéutico deberá validar la prescripción del régimen completo de acondicionamiento del paciente.

4.5.1. ACONDICIONAMIENTO DEL PACIENTE PREVIO A LA INFUSIÓN DE LAS CÉLULAS CAR-T

La mayoría de los medicamentos CAR-T se administran previa linfodepleción del paciente que se consigue mediante la administración de un régimen de acondicionamiento antes de la infusión.

Será necesario:

- Disponer del protocolo de acondicionamiento para CAR-T en el sistema de prescripción, preparación y administración de quimioterapia del hospital.
- Verificar la disponibilidad de las células y que la fecha de caducidad del contenedor no exceda la duración del acondicionamiento.
- Registrar la preparación y dispensación de los fármacos del acondicionamiento.
- Disponer del protocolo de disponibilidad y utilización de tocilizumab u otros tratamientos de soporte.



4.5.2. DISPENSACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CAR-T

El farmacéutico debe asegurarse de que se ha completado la fase de acondicionamiento en caso de que fuera necesario y de que el paciente está preparado para la infusión del medicamento.

La dispensación de los medicamentos CART-T por parte del farmacéutico junto con el equipo de terapia celular implica las siguientes actuaciones:

- Realizar una doble verificación del nombre del paciente y del medicamento en la etiqueta.
- Retirar el medicamento del tanque de nitrógeno y registrar la hora de retirada.
- Asegurar un correcto procedimiento de descongelación del medicamento:
 - Coordinar la descongelación con el momento de la infusión.
 - El Servicio de Farmacia dispondrá de equipos adecuados para la descongelación rápida de Bolsas criopreservadas con células CAR-T. Se debe aplicar una técnica aséptica para evitar la contaminación del medicamento.
 - La bolsa de perfusión debe colocarse en una segunda bolsa estéril durante la descongelación para que las conexiones queden protegidas de contaminación en caso de fuga .
 - En caso de medicamentos cuya estabilidad descongelado sea breve, se deberá entregar el medicamento criopreservado en el contenedor al área clínica para que se descongele en el punto de la administración y se administre inmediatamente.
 - En caso de medicamentos con estabilidad suficiente, se descongelará en farmacia y se entregará descongelado a temperatura ambiente (20-25°C) a la unidad de hospitalización.
 - En caso de tratarse de varias bolsas, cada bolsa sucesiva no debe ser descongelada hasta que el contenido de la anterior bolsa haya sido perfundido.
 - Registrar hora de finalización del proceso de descongelación.



- Transportar los medicamentos CAR-T, según el PNT de transporte en hielo seco
 - Dewar fase vapor al área clínica.
- Confirmar que se dispone de un carro de parada en la unidad de hospitalización donde se va a administrar el medicamento, así como la disponibilidad de las dosis de tocilizumab o de otro medicamento similar necesarios tanto en la unidad de hospitalización como en el Servicio de Farmacia.

4.6. ADMINISTRACIÓN

La correcta administración de los medicamentos CAR-T será responsabilidad del equipo de enfermería. Se considera necesario la existencia de un registro, a ser posible en formato electrónico, que refleje la administración de los medicamentos y tratamientos de soporte de la terapia celular al paciente, integrado en el sistema informático de prescripción del centro.

Para dicha administración se recomienda:

- Recordar los puntos clave de la administración:
 - Premedicación con paracetamol y difenhidramina.
 - No deben utilizarse corticoides excepto en caso de emergencia vital.
 - Infusión intravenosa mediante un equipo sin látex sin filtro de depleción de linfocitos.
 - Velocidad de infusión por flujo de gravedad (aproximadamente 10-20 mL por minuto), completando la administración en un período de 30 minutos.
 - Debe infundirse todo el contenido de la bolsa.
 - Utilizar suero fisiológico para purgar el equipo antes de la infusión y para limpiarlo después de la infusión.
 - Cuando el volumen de la dispersión de células CAR-T ha sido infundido, la bolsa debe ser lavada con 10-30 mL de suero fisiológico mediante retropurgado para asegurar que se infunden el máximo número de células.
 - Manipular la bolsa con los equipos de protección individual necesarios para evitar el riesgo potencial de contagio de enfermedades infecciosas.



- Registrar la hora de inicio y de finalización de la infusión.
- Tener disponible un carro de parada en la unidad.
- Comprobar la existencia de las dosis necesarias de tocilizumab o de otro tratamiento de soporte establecido en el protocolo, tanto en la unidad de hospitalización como en el Servicio de Farmacia.
- Disponer y tener conocimiento del PNT de gestión de residuos y derrames específico por ser células sanguíneas genéticamente modificadas.

4.7. SEGUIMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Tal y como se indicó en el apartado 3.1. Funciones de los Servicios de Farmacia Hospitalaria, el vigente artículo 84 del *Real Decreto Legislativo 1/2015* establece la Farmacovigilancia como función del Servicio de Farmacia, por lo que se hace necesario su implicación directa en la monitorización post-administración de los medicamentos CAR-T.

En cumplimiento de la normativa vigente, se deberán registrar y comunicar las sospechas de reacciones adversas graves ocurridas al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde ejerza su actividad el profesional sanitario.

El plan de gestión de riesgos de los medicamentos CAR-T comercializados requiere que el farmacéutico integrado en el equipo asistencial con responsabilidades clínicas sobre el paciente tenga experiencia en el reconocimiento y en el manejo de los efectos adversos, particularmente el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), el síndrome de lisis tumoral y encefalopatía relacionada con la infusión de las células CAR-T. Además, éste deberá garantizar que en el hospital estén disponibles las dosis necesarias del tratamiento de soporte, según el protocolo aceptado para el tratamiento del SLC.

4.7.1. MONITORIZACIÓN POST ADMINISTRACIÓN CAR-T

El SLC es uno de los efectos adversos más graves y consiste en una respuesta sistémica de la activación y proliferación de las células CAR-T, con liberación masiva y rápida de citoquinas en sangre.



Se manifiesta inicialmente con fiebre y síntomas gripales, como náusea, cefalea y dolor corporal. Estos síntomas leves se consideran grado 1 o 2 y se manejan con terapia de soporte, incluido fluidoterapia intravenosa, antibióticos, analgésicos y antipiréticos.

Se debe monitorizar cualquier signo de empeoramiento como hipotensión que requiere múltiples dosis altas de vasopresores e hipoxia que requiere de oxigenoterapia y que puede requerir ventilación mecánica. El tocilizumab u otro medicamento similar deben estar disponibles para iniciar rápidamente y prevenir un daño orgánico irreversible.

El síndrome de la encefalopatía relacionada con la células CAR-T (CRES, *CAR-T cell Related Encephalopathy Syndrome*) es otro efecto adverso grave que se manifiesta con cambios marcados en el estado mental, afasia, estupor, confusión, temblores, convulsiones e inconsciencia. A veces la fisiopatología del SLC y del CRES se solapa, aunque son efectos adversos distintos que se deberán saber reconocer y tratar.

Se recomienda:

- Monitorización diaria los primeros 10 días de signos o síntomas de:
 - Síndrome de liberación de citoquinas:
 - ♦ Fiebre.
 - ♦ Síntomas gripales: náusea, cefalea y dolor corporal.
 - ♦ Signos empeoramiento.
 - Hipotensión.
 - Hipoxia.
 - Síndrome de la encefalopatía relacionada con los medicamentos CAR-T:
 - ♦ Cambio marcado estado mental.
 - ♦ Afasia.
 - ♦ Estupor.
 - ♦ Confusión.
 - ♦ Temblores.
 - ♦ Convulsiones.
 - ♦ Inconsciencia.



- Manejo síntomas leves:
 - Fluidoterapia intravenosa.
 - Antibióticos.
 - Analgésicos.
 - Antipiréticos.
- Manejo síntomas graves:
 - Dosis altas vasopresores.
 - Oxigenoterapia.
 - Ventilación mecánica.
 - Tocilizumab u otro medicamento similar.
- Registro de la toxicidad del paciente.
- Alta del paciente tras los primeros 10 días post infusión, pero se aconseja que resida en un alojamiento a menos de 2 horas del centro los primeros 28 días desde la infusión.

4.7.2. DISPONIBILIDAD DEL TRATAMIENTO DE SOPORTE

Se debe asegurar la disponibilidad de al menos 2-4 dosis de tocilizumab u otro tratamiento de soporte cuando se inicia el acondicionamiento y hasta 28 días después de la infusión, que es el tiempo en que es más probable que el paciente desarrolle un SLC.

Se recomienda que, una vez se notifique que el paciente ha sido ingresado para la infusión con células CAR-T, se calcule la dosis necesaria de tocilizumab u otro medicamento similar y se separen/predispensen el número de viales necesarios para cubrir al menos 2-4 dosis, identificándolos con una etiqueta que incluya: nombre del paciente, número de historia clínica, día de infusión de CAR-T, número de viales por dosis y día que se pueden devolver al stock general, en caso de no ser utilizados.



4.7.3. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Es obligación del farmacéutico participar en el plan de seguimiento a largo plazo del paciente y conocer las recomendaciones de actuación en caso de:

- Hipogammaglobulinemia:
 - Valorar la utilización de antibióticos profilácticos.
 - Sustitución de inmunoglobulinas según edad y pautas estándar.
- Citopenias prolongadas:
 - Aumenta el riesgo de infección.
 - No se recomienda la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas durante las 3 primeras semanas, ya que puede empeorar los síntomas del síndrome de liberación de citoquinas.
- Neoplasias secundarias.
- Vacunas vivas: no se recomienda la administración hasta la recuperación inmunológica.

4.8. GESTIÓN DE RESIDUOS

Los residuos derivados de la terapia con medicamentos CAR-T deben eliminarse con las precauciones necesarias para evitar riesgos para el medio ambiente, según su normativa específica, por tratarse de células modificadas genéticamente.



BIBLIOGRAFÍA

- Brown MA, Mahmoudjafari Z. CAR-T cell program development: A tale of two institutions. HOPA News. 2018; 15(3): 18-21.
- Chimeric Antigen Receptor T Cells. A briefing document for Chief Pharmacists. The ATMP Working Party -a subgroup of the Pharmaceutical QA Committee. December 2017.
- Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
- Hematopoietic Cellular Therapy Accreditation Manual. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) -Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT (JACIE). Version 7.0. March 2018.
- Immune Effector Cells Accreditation Manual. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT).First edition 1.1. March 2018.
- International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) - Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT (JACIE). Version 7.0. March 2018.
- Kymriah® Healthcare profesional training material. Novartis. September 2018.
- Mahmoudjafari Z, Hawks KG, Hsieh AA, Plesca D, Gatwood KS, Culos KA. American Society for Blood and Marrow Transplantation pharmacy special interest group survey on chimeric antigen receptor T cell therapy administrative, logistic, and toxicity management practices in the United States. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(1):26-33.
- Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo, por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada.
- Pharmacy Institutional Readiness for Marketed CAR-T Therapy: Guidance for Chief Pharmacists. NHS Specialist Pharmacy Service and Advanced Therapies Treatment Centre. 2018



- 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. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Marzo 2019
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.
- Real Decreto Ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.
- 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.
- Reglamento (CE) Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapias avanzadas.
- Standards for Immune Effector Cells. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT).First edition 1.1.March 2018.
- Yeskarta® REMS program information and resources. Gilead. 2017.



ANEXO I

Tabla 1. Lista de verificación del procedimiento por el farmacéutico.

SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO

- Selección y aprobación del medicamento con medicamentos CAR-T por parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica.
- Confirmar que se disponen en el hospital de todos los tratamientos de soporte que sean necesarios durante o post 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 multidisciplinar de CAR-T:
 - Revisión datos demográficos y clínicos del paciente.
 - Revisión datos administrativos.
 - Cumplimiento criterios tratamiento.
- Envío al Ministerio de la solicitud de autorización para el paciente.
- Confirmación alta 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 aceptarse el calendario propuesto por el laboratorio.

OBTENCIÓN DE LOS LINFOCITOS T AUTÓLOGOS DEL PACIENTE (BANCO SANGRE)

- Conocer PNT del procedimiento aféresis e identificación del producto



RECEPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CAR-T

- Área de recepción con las condiciones adecuadas para recibir el producto.
- Conocimiento de los riesgos del almacenamiento en nitrógeno en fase 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, certificado de análisis detallado.
- Registro de la hora recepción y hora transferencia al tanque de nitrógeno líquido ➡ Verificación tiempo máximo que pueden 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 CAR-T

- 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 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.
- Verificar la disponibilidad de las células y que la fecha de caducidad del contenedor No excede la duración del acondicionamiento.
- Registro de preparación y dispensación de los fármacos del acondicionamiento.
- Protocolo disponibilidad tocilizumab u otro tratamiento de soporte ►►► Verificar la disponibilidad de las dosis requeridas según protocolo, en el Servicio de Farmacia y en la unidad de hospitalización.

DISPENSACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CAR-T

- Asegurar que se ha completado la fase de acondicionamiento y el paciente está preparado para la infusión del producto.
- Doble verificación nombre paciente y nombre etiqueta del producto.
- Registro 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 la administración y se administre inmediatamente.
 - Producto con estabilidad suficiente ►►► descongelación en farmacia y entrega descongelado a la unidad de hospitalización.
- Registro hora finalización proceso descongelación.
- 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. Recomendable utilizar el sistema de prescripción electrónica del hospital.
- Puntos clave de la administración. Recomendaciones a recordar:
 - o Premedicación con paracetamol y difenhidramina.



- No deben utilizarse corticoides excepto en caso de emergencia vital.
 - Infusión intravenosa mediante un equipo sin látex sin filtro de depleción de linfocitos.
 - Velocidad de infusión por gravedad de (aproximadamente) 10-20 mL por minuto.
 - Debe infundirse todo el contenido de la bolsa.
 - Utilizar suero fisiológico para purgar el equipo antes de la infusión y para limpiarlo después de la infusión.
 - Cuando el volumen de la dispersión de células CAR-T ha sido infundido, la bolsa debe ser lavada con 10-30 mL de suero fisiológico mediante retropurgado para asegurar que se infunden el máximo número de células.
 - Manipular la bolsa con los equipos de protección individual necesarios para evitar el riesgo potencial 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 gestión de residuos y derrames para medicamentos con terapias avanzadas.

MONITORIZACIÓN POST-ADMINISTRACIÓN CAR-T

- Monitorización diaria los primeros 10 días de signos o síntomas de:
 - Síndrome de liberación de citoquinas (SLC):
 - ♦ Fiebre.
 - ♦ Síntomas gripales: náusea, cefalea y dolor corporal.
 - ♦ Signos de empeoramiento:
 - Hipotensión.
 - Hipotensión.
 - Síndrome de la encefalopatía relacionada con los medicamentos CAR-T (CRES):
 - ♦ Cambio marcado estado mental.
 - ♦ Afasia.
 - ♦ Estupor.



- ♦ Confusión.
- ♦ Temblores.
- ♦ Convulsiones.
- ♦ Inconsciencia.
- Manejo síntomas leves:
 - Fluidoterapia intravenosa.
 - Antibióticos.
 - Analgésicos.
 - Antipiréticos.
- Manejo síntomas graves:
 - Dosis altas vasopresores.
 - Oxigenoterapia.
 - Ventilación mecánica.
 - Tocilizumab.
- Registro de toxicidad por paciente.
- Alta del paciente tras los primeros 10 días post infusión. Se aconseja alojamiento a menos de 2 horas del centro los primeros 28 días de la infusión.

DISPONIBILIDAD DE TOCILIZUMAB

- Verificar disponibilidad de las dosis de tocilizumab cuando se inicia el acondicionamiento hasta 28 días después de la infusión.
- Calcular dosis de tocilizumab del paciente.
- Separar el número de viales necesarios para al menos 2-4 dosis del resto de viales.

Etiquetarlos con:

- Nombre del paciente.
- Número de historia clínica.
- Día de infusión de CAR-T.
- Número de viales por dosis.
- Día que se puede liberar y devolver al stock.



