



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas**Pharmacotherapeutic management of advanced therapy medicinal products**

José Luis Poveda-Andrés¹, María José Ruiz-Caldes¹,
María José Carreras-Soler², Ana Clopés-Estela³, Sandra Flores-Moreno⁴,
Javier García-Pellicer¹, Míriam Giráldez-Quiroga⁵, Eduardo López-Briz¹,
Ana Lozano-Blázquez⁶, Juan Eduardo Megías-Vericat¹, María Tordera-Baviera¹,
Silvia Valero-García¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario i Politècnic La Fe, Valencia, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona, España. ³Institut Català D'Oncologia. Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España. ⁴Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁵Servicio de Farmacia. Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona (Navarra), España. ⁶Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias), España.

Autor para correspondencia

María José Ruiz-Caldes
Av. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, España.

Correo electrónico:
ruiz_marcal@gva.es

Recibido el 15 de octubre de 2021;
aceptado el 3 de noviembre de 2021.
Early Access date (01/26/2022).
DOI: 10.7399/fh.13036

Cómo citar este trabajo

Poveda-Andrés JL, Ruiz-Caldes MJ, Carreras-Soler MJ, Clopés-Estela A, Flores-Moreno S, García-Pellicer J; et al. Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas. *Farm Hosp.* 2022;46(2):88-95.

Resumen

Los medicamentos de terapia avanzada han emergido en los últimos años como nuevas estrategias farmacoterapéuticas. En este contexto, los servicios de farmacia hospitalaria nos hemos tenido que adaptar al nuevo reto que ha supuesto su inclusión en nuestra cartera de servicios dentro del complejo proceso farmacoterapéutico en el que están inmersos los pacientes.

Todas las actividades que se desarrollan en los servicios de farmacia hospitalaria cumplen con una base legal establecida en nuestra legislación y garantizan la calidad y seguridad tanto de los pacientes atendidos como de todos y cada uno de los medicamentos que se gestionan.

Los medicamentos de terapia avanzada tienen unas características especiales a considerar que van desde las fases iniciales de selección y evaluación de los pacientes candidatos y su modelo de financiación, basado en riesgo compartido, hasta una fragilidad en su manipulación que requiere de una adecuada y adaptada formación del personal implicado en la logística para mantener su viabilidad, al necesitar unas condiciones de conservación, en ocasiones, a temperaturas de menos 180 °C, en el caso de las células T con receptores quiméricos de antígenos.

Además, la utilización clínica de los medicamentos de terapia avanzada ha necesitado de documentos de consenso de las sociedades científicas

Abstract

Advanced therapy medicinal products have emerged in recent years as new pharmacotherapeutic strategies. In this context, hospital pharmacy services have had to adapt to the new challenges posed by the inclusion of advanced therapies in their roster of services against the background of the complex pharmacotherapeutic process patients typically go through.

All the activities carried out in the hospital pharmacy services must abide by the rules established in the Spanish legislation and ensure both the quality of the different drugs they manage and the safety of every single patient.

Advanced therapy medicinal products are associated certain peculiarities, including the need to select and evaluate potential candidates to receive them; recourse to financing mechanisms based on risk sharing; and their extreme fragility, which means that the personnel in charge of handling them must be properly trained to maintain their viability and that special storage conditions, involving temperatures below 180 °C in the case of chimeric antigen receptor T cell therapies, must be maintained.

In addition, use of advanced therapy medicinal products in the clinical setting has made it necessary for scientific societies to produce consensus

PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia celular adoptiva; Terapia CAR-T;
Terapia génica; Criopreservación; Evaluación resultados pacientes.

KEYWORDS

Adoptive cellular immunotherapy; CAR-T cell therapy;
Gene therapy; Cryopreservation; Patient outcomes assessment.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

que pongan en valor el posicionamiento del farmacéutico hospitalario, como miembro indispensable dentro del equipo multidisciplinar asistencial, y que garanticen, como en cualquier otro medicamento, la trazabilidad, la correcta conservación y custodia y el seguimiento farmacoterapéutico asociado a una adecuada atención farmacéutica de nuestros pacientes, sin olvidar la importancia de la creciente investigación clínica, necesaria e imprescindible para una incorporación segura de nuevas dianas terapéuticas.

Por todo ello, consideramos necesario el presente documento, en donde se ponen de manifiesto los retos o necesidades, desde el punto de vista farmacéutico, en cada una de las etapas o procesos a considerar en la utilización de los medicamentos de terapia avanzada dentro de nuestro amplio arsenal terapéutico.

Introducción

La reciente irrupción de los nuevos medicamentos de terapia avanzada (MTA) de uso humano han supuesto un nuevo reto para los farmacéuticos hospitalarios, profesionales expertos en la seguridad y calidad de los medicamentos, y con funciones en todas las etapas del proceso farmacoterapéutico: selección, elaboración, adquisición, conservación, custodia, dispensación, seguimiento clínico e investigación.

Estos MTA presentan unas características intrínsecas que los hacen especiales y diferentes del resto de medicamentos de estructura química: son medicamentos de alto impacto económico y sanitario, financiación con modelo de riesgo compartido, pago por resultados y condiciones de conservación especiales, que van desde situaciones de refrigeración (o temperatura ambiente) hasta temperaturas más extremas (criopreservación), que han supuesto una adaptación para la farmacia hospitalaria.

Actualmente son cinco los MTA (exceptuando vacunas) que han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA): tisagenlecleucel, axicabtagen ciloleucel, darvadstrocel, voretigien neparovvec y onasemnogen abeparvovec.

El objetivo de este artículo es describir todos y cada uno de los aspectos que se deben considerar en la gestión farmacoterapéutica de los MTA y que hemos desarrollado en los siguientes apartados: definiciones y marco legal de actuación, desarrollo de la investigación y comercialización posterior, selección de pacientes y evaluación de las terapias, logística hospitalaria, evaluación de resultados en salud y pago por resultados, y elaboración y futuro en la farmacia hospitalaria (FH).

Definiciones y marco legal de actuación

Los MTA son un grupo de fármacos autorizados para unas terapias específicas: terapia génica (basada en genes), terapia celular somática (basada en células) o ingeniería tisular (basada en tejidos)¹. Por definición, estas terapias corresponden a las siguientes situaciones:

- Terapia génica: producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, *in vivo* o *ex vivo*, un gen a células humanas para su posterior expresión *in vivo*, y con la utilización de vectores de origen viral o no viral.
- Terapia celular somática: la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, autólogas, alogénicas o xenogénicas, cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de una manipulación para obtener unos efectos deseados.

Dentro del grupo de terapia celular se encuentran dos tipos de tratamientos:

- Células mesenquimales: células madre multipotenciales que, por sus características regeneradoras tras un proceso de expansión, son importantes terapéuticamente para la fabricación y reparación de tejidos dañados.
- Células CART: linfocitos propios de los pacientes a los que mediante vectores virales se les incorpora receptores quiméricos específicos que identifican, atacan y destruyen células malignas tumorales.
- Terapia de ingeniería tisular: productos que contienen o están formados por células o tejidos manipulados por ingeniería, aunque también pueden contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

documents recognizing the pivotal role of hospital pharmacists as indispensable members of the multidisciplinary healthcare team and ensuring the same traceability, conservation, custody and pharmacotherapeutic monitoring standards imposed on other drugs to provide for adequate pharmaceutical care. Scientific societies have also highlighted the importance of intensifying clinical research, an essential requirement for the safe incorporation of new therapeutic targets.

The present document is intended to describe the challenges pharmacists may face when using advanced therapy medicinal products at the different stages or processes in the patient's clinical journey.

Los MTA están regulados en la Unión Europea según el Reglamento 1394/2007¹ del Parlamento Europeo y del Consejo, que introduce disposiciones adicionales a las establecidas en la Directiva 2001/83/CE. Este Reglamento somete la autorización de los MTA a los mismos principios que el resto de medicamentos, es decir, autorización previa a la comercialización, garantías de calidad, seguridad, eficacia, y balance beneficio-riesgo positivo, así como vigilancia postautorización², además de cumplir con la normativa de productos farmacéuticos genéticamente modificados^{3,4}.

Como en cualquier otro medicamento, se debe cumplir con las buenas prácticas clínicas, según consta en la "Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria"⁵, con el interés de la fragilidad de estos medicamentos que los hace diferentes a los de los productos farmacológicos y biotecnológicos tradicionales^{6,7}.

La legislación vigente de los servicios de farmacia hospitalarios (SFH) y las leyes de ordenación farmacéutica de las comunidades autónomas constituyen una estructura de soporte para el uso racional de los medicamentos, garantizando y asumiendo la responsabilidad técnica, además de establecer un sistema eficaz y seguro de distribución que garantice la correcta administración, seguimiento y monitorización de la eficacia y la seguridad de los medicamentos administrados^{8,9}.

Entre las funciones de los SFH destaca la manipulación y adecuación de preparaciones, 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 prestaciones¹⁰. Es por ello que los SFH, bajo la tutela de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, podrán realizar operaciones de manipulación, fraccionamiento, dosificación y transformación de medicamentos.

Estas funciones de manipulación quedan recogidas también en el artículo 47.3 del Real Decreto Legislativo 1/2015, donde se establecen criterios y exigencias generales, así como la normativa europea relativa a la autorización, que serán de aplicación a los medicamentos de terapia avanzada de fabricación industrial.

En los MTA hay que considerar aspectos importantes en la trazabilidad dentro del proceso farmacoterapéutico y que son clave: adquisición, conservación, dispensación en los propios SFH, seguimiento de los pacientes y la correspondiente farmacovigilancia.

Por último, en el caso de los medicamentos CART se debe tener en cuenta también que el Plan de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS): medicamentos CAR⁵, establece la participación del SFH en el proceso asistencial, tanto en el Grupo de expertos para la designación de centros como en el de utilización de medicamentos CAR, a nivel del SNS.

Por tanto, los SFH disponemos de una regulación adecuada para los MTA y son unos medicamentos más dentro del amplio arsenal terapéutico en los que realizar todas nuestras funciones como profesionales responsables del medicamento.

Desarrollo de la investigación y comercialización posterior

En una revisión sistemática realizada por Hanna *et al.* en 2016, se identificaron 939 ensayos clínicos (EC) con MTA¹¹, si bien en los últimos años se ha observado un crecimiento importante de la investigación con MTA, sobre todo en áreas oncohematológicas y, más concretamente, en la utili-

Tabla 1. Ensayos clínicos realizados con células mesenquimales en 2020 por patologías

Ensayos clínicos registrados con células mesenquimales en el mundo Año 2020		
Patologías	Número	Porcentaje (%)
Pulmonares (COVID)	120	40
Ortopédicas	39	13
Neurológicas	36	12
Heridas	27	9
Inmunológicas	15	5
Cardíacas	15	5
Otras (< 5%)	48	16
Total	300	100

zación de medicamentos CART. Hay que destacar que durante 2020 ha habido un auge de la investigación con células mesenquimales (300 EC) frente a 2019 (156 EC) en terapias dirigidas a tratar otras patologías no cancerígenas como es el caso de la fibrosis post-COVID, los traumatismos, las heridas y las enfermedades cardiovasculares y neurológicas, entre otras¹².

En la tabla 1 se muestran los EC realizados con células mesenquimales y sus patologías asociadas durante el año 2020.

Seguendo el acuerdo de Alliance for Regenerative Medicine (<https://alliancerm.org>), y considerando las fases de investigación y el tipo de terapia avanzada utilizada en la investigación, podemos decir que en 2020 se han llevado a cabo 1.220 EC con MTA¹³. De ellos, 549 han correspondido a medicamentos del área oncohematológica (un 45% de los casos). Los EC realizados por fase de investigación durante 2020 fueron un total de 1.220: 787 de terapia celular, 423 de terapia génica y 10 de terapia celular.

Por otro lado, según consta en la web de la American Society of Gene + Cell therapy, en la actualidad podemos hablar de 3.080 ensayos con MTA, más de la mitad de ellos en fases de desarrollo I-III¹⁴. En la tabla 2 se muestran desglosados los EC de MTA realizados en 2020 por fase de desarrollo.

La investigación clínica con medicamentos debe realizarse con estudios metodológicos robustos, es decir, aleatorizados, controlados y cegados, pero hay aspectos que nos hacen plantearnos situaciones especiales relacionadas con la investigación:

- Los periodos de seguimiento no son lo suficientemente extendidos para capturar la eficacia a largo plazo; por ello, para algunos MTA las comparaciones indirectas y las extrapolaciones pueden ser particularmente relevantes, principalmente en dos situaciones: cuando el comparador no representa el estándar de tratamiento o cuando consideraciones éticas reclaman un ensayo de un solo brazo¹⁵. Además, se han aprobado y comercializado dos MTA con EC de un solo brazo y control histórico, concretamente en el caso de tisagenlecleucel y axicabtagen cileleucel, lo que ha obligado a planificar e iniciar ensayos controlados en la fase de postaprobación¹⁶.
- Los rangos de dosis de los estudios son difíciles de identificar, ya que los clásicos estudios de farmacocinética de búsqueda de dosis son problemáticos o incluso imposibles en este tipo de pacientes por gravedad y patología asociada.
- La determinación de la eficacia, como es el caso de estudios de terapia génica, depende de tres aspectos importantes: la eficiencia de transferencia génica realizada, la capacidad del vector para alcanzar las células diana y del nivel de expresión del gen de interés, por no olvidar la existencia de partículas inactivas que impacten en la eficiencia de la transducción y en su potencia, y la muy posible mutagénesis que se puede producir por inserción o la alteración inadvertida de la expresión génica, que puede suponer *a priori* un problema grave, que ya se puso de manifiesto en el pasado con la utilización de este tipo de terapia génica o de terapia celular¹⁷.

Tabla 2. Ensayos clínicos de medicamentos de terapia avanzada (MTA) realizados en 2020 por fase de desarrollo

Ensayos clínicos MTA en 2020	
Fases de desarrollo	N.º estudios
I	1.136
II	721
III	168
IV	15
I/II	793
II/III	46
Sin especificar	201
Total	3.080

- Las poblaciones de estudio de cohortes son pequeñas, por baja prevalencia de enfermedad o baja capacidad de fabricación, comparadores no adecuados para aleatorización, cegamientos imposibles o placebos no justificados éticamente.

En definitiva, existen una serie de aspectos metodológicos como la situación del paciente, eficiencia del injerto o de la transducción que, si bien deben estar justificados en el protocolo del ensayo y estar ampliamente avalados por los datos existentes del manual del investigador⁷, nos aportan un nuevo marco metodológico que implica nuevos retos en la investigación, y que van ligados inexcusablemente a la comercialización posterior.

Selección de pacientes y evaluación de las terapias

La irrupción de las terapias avanzadas en terapéutica ha supuesto un importante desafío para las agencias reguladoras y también para los profesionales implicados en la evaluación de medicamentos. Consciente de ello, la EMA estableció en 2009 el Committee for Advanced Therapies (CAT) para la evaluación inicial de los MTA. Este comité está compuesto por expertos en terapia génica, terapia celular, terapia tisular, biotecnología, ética, farmacovigilancia, gestión de riesgos, dispositivos médicos o cirugía¹⁷. Aunque sorprende que ningún experto farmacéutico en evaluación de medicamentos forma parte del citado comité.

Los aspectos clave para los SFH son: la evidencia, la evaluación económica y la ética.

Evidencia

Según datos de 2021, 11 son los MTA presentados a la EMA para su autorización, de los cuales 4 fueron rechazados¹⁶. En la tabla 3 se muestran los medicamentos con su nombre comercial, área terapéutica, principio activo y estado de la autorización.

Elslabb *et al.* valoraron las evidencias enviadas a la EMA para la autorización de un MTA, y observaron que había más presencia de ensayos no aleatorizados, no enmascarados y con menor número de pacientes. Además, los tamaños de efecto en general son pequeños en el resultado primario y se recurre con frecuencia a los secundarios, a subrogados o a análisis de subgrupos para demostrar la eficacia¹⁶. Esto ha llevado a algunas agencias reguladoras a instar a los fabricantes de MTA a que generen evidencias adicionales postaprobación por urgencia y necesidades no cubiertas de los pacientes.

Evaluación económica

Se puede presuponer que la utilización de MTA genera un alto coste para un bajo número de pacientes potenciales a tratar, con limitación de la propiedad intelectual, competencia y reembolso¹⁸.

Tabla 3. Medicamentos de terapia avanzada presentados a la Agencia Europea del Medicamento hasta junio de 2021, con su nombre comercial, área terapéutica, principio activo y estado de la autorización

Nombre comercial	Área terapéutica	Principio activo	Autorizado EMA
Zalmoxis®	Trasplante células madre hematopoyéticas (TCMH). EICH	Células T alogénicas modificadas genéticamente	No
Strimvelis®	Inmunodeficiencia severa combinada	Células CD34+ enriquecidas	Sí
Tecartus®	Linfoma, célula del manto	Células T CD4 y CD8 con expresión quimérica anti-CD-19	Sí
Provenge®	Neoplasias prostáticas	Spulecel-T	No
Yescarta®	Linfoma folicular Linfoma difuso células B grandes	Axicabtagene ciloleucel	Sí
ChondroCelect®	Enfermedad del cartílago	Células de cartílago expandidas marcadas con proteínas	No
Abecma®	Mieloma múltiple	Idecabtagene vicleucel	Sí
Maci®	Cartílago, fracturas	Condrocitos autólogos	No
Zolgensma®	Atrofia medular espinal	Onasemnogene abeparvovec	Sí
Kymriah®	Linfoma de células grandes	Tisagenlecleucel	Sí
Luxturna®	Amaurosis congénita de Leber; Retinitis pigmentosa	Voretigene neparvovec	Sí

EICH: Enfermedad injerto contra huésped.

Para llevar a cabo la evaluación económica de los MTA es necesario considerar otros aspectos claramente diferenciales del resto de medicamentos:

- La dosificación única, con beneficios potenciales a lo largo de toda la vida, genera un desafío para los pagadores a la hora de recompensar suficientemente a los fabricantes del medicamento. Se habla de beneficios a lo largo de toda la vida que no va a ser posible medir en ensayos de corta duración¹⁹. Esta ausencia de datos en los análisis económicos es suplida por asunciones que otorgan una elevada eficacia a estos MTA. Sin embargo, no se dispone de las evidencias científicas que prueben dicha asunción, lo que conduce a estimaciones sesgadas de coste-efectividad de estas terapias²⁰.
- Se acepta que el valor de un bien viene dado por la disponibilidad a pagar (perspectiva de la demanda) o por aquello a lo que se estaría dispuesto a renunciar (perspectiva de la oferta o coste oportunidad). En la práctica existen umbrales tácitos o explícitos para ayudar a definir el valor, que varían entre unas organizaciones u otras. En ocasiones se ha propuesto calcular este umbral en función del producto interior bruto por cápita (2-3 veces)².

Ética

La evaluación de MTA se plantea generalmente en contextos de incertidumbre (evidencias escasas o de baja calidad, desconocimiento de efectos a largo plazo, efectos adversos potencialmente graves y generalmente de incidencia desconocida) que obligan a considerar desde un punto de vista ético "principalista" tanto la beneficencia (maximizar los beneficios) como la no maleficencia (minimizar los riesgos) de las intervenciones. Particularmente, los MTA con exención hospitalaria, que únicamente necesitan para su autorización presentar un dossier con los ensayos que avalen la indicación terapéutica² y cuya evaluación es inexistente, ponen tanto a pacientes como a clínicos en una situación difícil.

Por otro lado, el principio de justicia, segundo de los principios éticos *prima facie* que obliga a tratar a todas las personas por igual, ha de ser también considerado, no sólo respetando el derecho de los más desfavorecidos o vulnerables a recibir el mejor tratamiento (por ejemplo, en el caso de los pacientes aquejados de enfermedades raras), sino velando también por la equidad en la asignación de recursos económicos entre la totalidad de la población.

Estos principios, que en no pocas ocasiones pueden entrar en conflicto entre ellos, deben ser tomados en cuenta por parte no tanto de los evaluadores, cuyo papel es presentar, valorar y resumir las evidencias existentes, como de los decisores (políticos) finales.

Logística hospitalaria

El farmacéutico hospitalario tiene asignada la responsabilidad técnica de la adquisición, conservación y dispensación de los medicamentos, y, por tanto, esta responsabilidad está implícita en la logística de los MTA. Asimismo, asegurar la calidad y viabilidad de los tratamientos, mantener la trazabilidad del proceso farmacoterapéutico y monitorizar su eficacia²¹.

En este sentido, y a nivel logístico, en los SFH se utilizan e integran con el resto de aplicaciones hospitalarias, programas de gestión con interoperabilidad con los laboratorios fabricantes y con asignación de consumos, sistemas de distribución seguros y eficaces para garantizar la correcta administración al paciente y sistemas de farmacovigilancia activa para el manejo de los posibles efectos adversos. Todos estos aspectos aportan un valor añadido a las funciones del farmacéutico como miembro integrado en el equipo multidisciplinar y asistencial del hospital.

En el caso de los MTA, debido a sus propias características intrínsecas dependientes de su función terapéutica y su obligada manipulación previa de modificación y expansión celular para cubrir sus expectativas, suelen tener unas condiciones específicas de conservación que incluyen un abanico muy amplio de posibilidades para la logística hospitalaria, y que van desde unas condiciones de refrigeración (2-8 °C) en el caso de las células mesenquimales, hasta situaciones más especiales de ultra refrigeración (-80 °C) para la terapia génica o incluso de criopreservación (-180 °C) para las terapias CAR-T.

Estas necesidades especiales de conservación marcan la fragilidad de los MTA y esto se refleja en su viabilidad. De hecho, suelen ser medicamentos con caducidades cortas (48-72 horas en células mesenquimales y 6-9 meses para las terapias CAR-T) y muy lejos de los 5 años que se establecen para los medicamentos de estructuras químicas.

Otro aspecto muy importante que se ha de considerar es el hecho de que las necesidades de fabricación de los MTA van asociadas a una necesidad terapéutica en un momento puntual, lo que obliga a no ser fabricados hasta el momento en que se solicitan y para pacientes muy concretos y determinados. Esta necesidad de elaboración suele ir asociada a una situación clínica crítica del paciente, por lo que, desde un punto de vista industrial, los laboratorios deben obtener productos útiles y con controles de calidad adecuados, aunque, en muchas ocasiones, el material biológico de partida del paciente no se encuentre en unas condiciones muy favorables.

El propio proceso de elaboración de los MTA requiere unos tiempos obligatorios y mínimos en cada una de las fases del proceso hasta la liberación final del producto y su envío al almacén de distribución. Esto obliga a una demora de tiempo mínima desde la solicitud de fabricación hasta su recepción en el SF, que oscila entre unos 15-20 días para las célu-

las mesenquimales (que no suelen utilizar material de partida del propio paciente) hasta 30 días para las CART (que emplean linfocitos del propio paciente). Además, si contamos el tiempo añadido desde la recepción en el SF hasta su dispensación al servicio clínico y su posterior administración al paciente, éste puede oscilar entre 24 horas para células mesenquimales y 7 días para CART, debido a la necesaria linfodepleción en el paciente y previa a la administración del medicamento.

Por todos estos aspectos, los SFH debemos estar implicados y formados en el proceso logístico hospitalario para asegurar la viabilidad de los MTA desde su recepción hasta su administración al ser medicamentos únicos, para pacientes concretos, en situaciones clínicas delicadas y con una laboriosa fase de elaboración. Esta implicación de los SFH supone todo un desafío para el farmacéutico en la cadena logística, sobre todo en el caso de la obligada criopreservación de los medicamentos CART, tal y como se recoge en el Procedimiento de gestión de medicamentos CART, elaborado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)²².

La necesidad de criopreservación de los medicamentos CART, junto con las estrictas condiciones para la acreditación de los centros por parte de los laboratorios fabricantes, generan la necesidad de desarrollar una nueva estructura dentro de la unidad de terapias avanzadas del SFH con una sala de criopreservación y cuya misión es la de garantizar el correcto desempeño logístico de los medicamentos CART, así como la necesidad de terapias de apoyo en el seguimiento del paciente en la fase de post-administración²³.

Esta sala de criopreservación debe estar acondicionada, señalizada y separada del resto de instalaciones del SFH, con zonas de trabajo diferenciadas en su interior para la manipulación de medicamentos CART (recepción, transferencia de terapias y cuarentena) y cumplir con los requisitos técnicos de espacio y seguridad exigidos²⁴ para el manejo de medicamentos que requieran criopreservación y que son necesarios para desarrollar correctamente las funciones de recepción, conservación, custodia y dispensación, así como la posible activación, en caso de necesidad, de un plan de contingencia asociado.

Desde el punto de vista de la infraestructura, el local debe disponer de todos los requisitos y fungibles necesarios para la correcta conservación de medicamentos CART en nitrógeno líquido en fase gaseosa²⁵, garantizando, en todo momento, las medidas de protección y de seguridad del personal manipulador relativas a la utilización de equipos de protección individual y siguiendo en todo momento la legislación vigente²⁶.

En resumen, la irrupción de nuevas formas de terapia como los MTA obliga a los SFH a contribuir de forma eficiente a su logística hospitalaria asociada. Además, en el caso concreto de los medicamentos CART, es necesaria una formación específica de manipulación de medicamentos en condiciones de criopreservación en nitrógeno líquido en fase gaseosa y a unas temperaturas de -180 °C con el fin último de implicar al farmacéutico hospitalario, como responsable del medicamento, en el amplio proceso farmacoterapéutico de los MTA.

Evaluación de resultados en salud y pago por resultados

Los MTA, por su alto impacto sanitario y económico para los sistemas de salud, surgen como terapias motivadoras de nuevos modelos de financiación y accesibilidad basados en resultados en salud.

Entre las principales motivaciones para la orientación a resultados en salud nos encontramos: soporte a la toma de decisiones informada y trans-

parente, mejora de la calidad asistencial, dar respuesta a retos en investigación y orientación a la sostenibilidad.

Nuevos modelos de acceso a la terapéutica

El Comité de Terapias Avanzadas de la EMA señala que las principales incertidumbres sobre la eficacia de los MTA se relacionan fundamentalmente con la falta de evidencia de su efectividad en vida real y a largo plazo, sin olvidar que la administración en condiciones de práctica clínica pueden diferir de los ensayos clínicos.

Se han realizado distintos análisis de resultados del uso de terapias CART fuera del ámbito de ensayo clínico, mostrando la factibilidad del uso con perfiles de seguridad y eficacia similares a los de ensayos clínicos pivotaes^{27,29}, pero en algún caso con resultados dispares, como los resultados de tasa de respuesta global y respuesta completa (37% y 21% para axicabtagen ciloleucel, y 29% y 17% para tisagenlecleucel, respectivamente) reportados en centros ingleses³⁰.

En la descripción de dificultades y retos que supone la evaluación de este tipo de medicamentos Jönsson *et al.* proponen la valoración de opciones de financiación diferentes a las habituales y plantean medidas como la obtención de resultados a largo plazo³¹.

Esquemas de pago por resultados

En la actualidad, en la mayoría de los países occidentales se llevan a cabo modelos flexibles de acceso, en donde los beneficios y los riesgos se distribuyen entre proveedor y sistema sanitario. Son los acuerdos de riesgo compartido, y entre ellos, son los esquemas de pago por resultados los que darían mayor respuesta ante la incertidumbre en efectividad y en coste-efectividad³².

La experiencia de estos nuevos modelos queda reflejada en el estudio realizado por Jørgensen *et al.*, que revisa los modelos de pago aplicados a medicamentos CART, en el último trimestre de 2019, en los cinco países con mayor mercado dentro de la Unión Europea: Alemania, Francia, Italia, Reino Unido (Inglaterra y Escocia) y España³³, frente a modelos tradicionales de pago con precios fijos. Esta investigación muestra cómo tisagenlecleucel (Kymriah®) y axicabtagen ciloleucel (Yescarta®) presentan un precio de registro bastante uniforme en los cinco países evaluados, aunque con ciertas diferencias relacionadas con los esquemas de reembolso y financiación negociados en sus autorizaciones dependiendo del país.

Experiencia en el registro de resultados

Existen distintas iniciativas nacionales de registro de datos en la práctica clínica con MTA con el objetivo de desarrollar estrategias de información de datos, identificar enfoques alternativos para compartir datos anonimizados y optimizar la investigación observacional en base a datos de seguridad y eficacia a largo plazo de las terapias celulares. En la tabla 4 se muestran los registros de datos en la práctica clínica con MTA:

- Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR): impulsado en el año 2016 por el Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Registro americano de datos de tratamientos con inmunoterapia celular (también incluye datos de terapias no comercializadas). Se han reportado en el período 2016-2021 unas 4.308 infusiones en 4.094 pacientes (algunos pacientes han recibido más de un CART), el 80% con terapias comercializadas y el 20% no comercializadas, de un total de 159 centros³⁴.

Tabla 4. Registros de datos y origen en la práctica clínica con medicamentos de terapia avanzada

Registro	Origen	Tipo de datos
Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR)	América	Inmunoterapia celular
Registro Europeo de Terapias Celulares de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)	Unión Europea	TPH
Dispositif d'Evaluation et de Suivi des CART (DESCAR-T)	Francia	CART
Registro Nacional de Valtermed	España	MAISE
Registre de Patients en Tractament (RPT)	Cataluña	CART, Darvadstrocel

TPH: Trasplante de células hematopoyéticas; MAISE: Medicamentos de alto impacto sanitario o económico.

- Registro Europeo de Terapias Celulares de EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation): permite recoger datos sobre el uso de células hematopoyéticas, progenitoras o diferenciadas (como los linfocitos T), no manipuladas (como la infusión de linfocitos de donante), seleccionadas y/o expandidas *in vitro* y/o manipuladas genéticamente (como las células CAR-T), utilizadas como tratamientos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Esta herramienta ha obtenido la valoración positiva de la EMA como plataforma para la recogida de datos de seguridad postautorización de CAR-T. Los datos de seguimiento se registran en el día 0 y hasta el día 100, 6 meses, 1 año y posteriormente de forma anual. La actividad de este registro ha ido creciendo, con más de 2.000 pacientes registrados hasta junio de 2021³⁵, y el aumento de actividad permitirá contribuir a mejorar la infraestructura de las unidades de terapia CAR-T³⁶.
- Registro nacional francés DESCART (Dispositif d'Evaluation et de Suivi des CART) : los datos hasta el 12 de abril de 2021 son de 647 pacientes registrados, 550 tratados (200 con tisagenlecleucel y 350 con axicabagen cileleucel) para LBDCG (Linfoma B Difuso de Célula Grande), procedentes de 19 centros. Se está trabajando para interconectarse con el registro de la EBMT³⁷.
- Registro Nacional de Valtermed: Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto sanitario y Económico en el SNS. Se inició en 2019 como iniciativa del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social a través de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia (DGCYF) para disminuir la incertidumbre asociada a la utilización de este tipo de terapias en la vida real, en términos de efectividad y seguridad. Tras 24 meses desde la aprobación del Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el SNS se han registrado los datos reportados de 182 administraciones de CAR-T (de 386 solicitudes de tratamiento), con resultados de efectividad en 96 pacientes y de seguridad en 84 pacientes³⁸.
- Registre de Patients en Tractament (RPT) en Cataluña: el RPT dispone de más de 10 años de recogida de datos para retroalimentar los sistemas de información y mejorar los estándares de calidad y eficiencia de las prestaciones farmacéuticas, así como para establecer objetivos de resultados en salud para los centros y en base a la consecución de éstos fijar condiciones de reembolso³⁹ y realizar informes de evaluación de resultados⁴⁰. Este programa también registra los datos clínicos de pacientes en tratamiento con CAR-T y con darvadstrocel e integra los mismos en Valtermed.

Elaboración y futuro en la farmacia hospitalaria

La fabricación de MTA supone una nueva adaptación de los SFH que necesitan disponer de una infraestructura necesaria para atender a la demanda. Al igual que cualquier medicamento, se tienen que cumplir las Normas de Correcta Fabricación (NCF o sus siglas en inglés GMP). La Comisión Europea adoptó en noviembre de 2017 las directrices sobre NCF específicas para MTA⁴¹, que afectaban tanto a los preparados industriales como a los elaborados de manera individual en hospitales.

Los MTA son productos complejos y los riesgos difieren mucho en función del tipo de medicamento, las características de los materiales de partida y el proceso de fabricación utilizado. Es por ello que las NCF para MTA presentan un enfoque basado en el riesgo, siendo el fabricante el responsable de establecer las medidas organizativas, técnicas y estructurales necesarias para asegurar la calidad del producto final. Además, el manejo de fármacos de terapia génica con vectores virales debe realizarse en campanas de flujo laminar vertical, como los citotóxicos. Pero los productos de limpieza no son los mismos: han de ser viricidas capaces de eliminar los vectores utilizados y debe respetarse un tiempo antes y después de la preparación. Es imprescindible evitar contaminaciones cruzadas⁴².

Las NCF para MTA establecen un sistema de gestión de riesgos que debe garantizar la calidad del producto. El sistema debe asegurar los siguientes aspectos⁵:

- Alta cualificación del personal y clara delimitación de responsabilidades.
- Instalaciones y equipamiento apropiados para evitar contaminación cruzada, así como un correcto mantenimiento. Estos locales deben estar

cualificados con norma ISO 14644-1 si se trata de una sala blanca, y reevaluarse anualmente. Además, debe establecerse un sistema de limpieza/sanitización para asegurar las actividades encaminadas al control de la contaminación.

- Sistema de documentación exhaustivo, con especificaciones de materiales, productos intermedios, a granel o terminados. Este sistema de documentación debe permitir el control, monitorización y registro de todas las actividades que de manera directa o indirecta puedan afectar a la calidad del MTA.
- Proceso de fabricación adecuado para garantizar una producción consistente, la calidad del producto y el cumplimiento de las especificaciones.
- Sistema de control de calidad operacionalmente independiente de la producción.
- Disposiciones para la evaluación prospectiva de los cambios planificados y su aprobación antes de la implementación.
- Capacidad para identificar los defectos de calidad y las desviaciones del proceso, con sistema para investigar las causas y tomar medidas correctoras o preventivas.
- Trazabilidad total del producto final y de las materias primas iniciales y críticas.
- Es preciso realizar pruebas de simulación del proceso aséptico (*media fill*), con un medio de crecimiento microbiológico estéril y/o un placebo.

La formulación magistral es una actividad que siempre ha estado vinculada a los SFH. El Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos CAR, incluye a los farmacéuticos de hospital como actores del proceso de gestión de los MTA. Además, el Real Decreto 477/2014, que regula la autorización de MTA de fabricación no industrial⁴³, establece la posibilidad de que puedan elaborarse en los hospitales, así como los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia. Determinados hospitales elaboran MTA de manera ocasional, como es el caso de medicamentos CAR, bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado y con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida y destinado a un solo paciente. Estos MTA de fabricación no industrial deben disponer de un procedimiento específico de autorización que se adapta a sus especiales características de producción y aplicación con las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

Existen ejemplos de autorizaciones para fabricación no industrial de MTA concedidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), lo que demuestra la capacidad de respuesta de nuestro SNS. En este marco, existen ejemplos de farmacéuticos de hospital que asumen la responsabilidad técnica para la fabricación de MTA⁴⁴.

Con esta finalidad se creó, tras solicitud y autorización de la AEMPS, la Unidad de Terapias Avanzadas (UTA) del Hospital Politècnic i Universitari La Fe, para el desarrollo de estudios preclínicos y clínicos de programas de Terapias Avanzadas en investigación. Desde el 11 mayo de 2020 el Dr. José Luis Poveda fue nombrado Director Técnico de la UTA, un hito en la implicación de la Farmacia Hospitalaria en los MTA.

Esta unidad está autorizada por la AEMPS para elaborar cuatro tipos de terapias avanzadas para tratamiento de reactivaciones víricas de pacientes oncohematológicos y basadas en linfocitos T alogénicos frente a: citomegalovirus, adenovirus, virus de Epstein-Barr y virus BK.

Existen retos técnicos en la elaboración de MTA no exentos de riesgos, pero los SFH tenemos la experiencia y capacidad necesaria para abordar los con garantías de calidad y seguridad para los pacientes.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Queremos agradecer a la revista *Farmacia Hospitalaria* por invitarnos a participar con este trabajo.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 324 (10 de diciembre de 2007).
2. Lamas-Díaz MJ, Hernández-García C. Terapias avanzadas. *Farm Hosp.* 2020; 44(1):1-2. DOI: 10.7399/fh.11373
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Preguntas y respuestas sobre regulación de medicamentos de terapia avanzada [Internet] [consultado 19/05/2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/preg-resp_ta/#preg3
4. Estévez Álamo J, Timón M, González Gómez-Platero C, Doadrio Abad C, Velasco González M, De Mingo Ballesteros MY, et al. Clinical trials of advanced therapy investigational medicinal products in Spain: preparing for the European clinical trials regulation. *Cell & Gene Therapy Insights.* 2019;5(11):1431-49. DOI: 10.18609/cgii.2019.147
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. 2014 [consultado 10/08/2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
6. Eder C, Wild C. Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval for clinical application via hospital exemption. *J Market Access & Health Policy.* 2019;7:1600939. DOI: 10.1080/20016689.2019.1600939
7. European Commission. Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. 2019 [consultado 19/05/2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/atmp_guidelines_en.pdf
8. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Boletín Oficial del Estado, n.º 102 [29 de abril de 1986] [Internet] [consultado 12/08/2021]. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1986-10499>
9. Real Decreto 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. Boletín Oficial del Estado n.º 177 (25 de julio de 2015) [consultado 28/07/2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
10. Real Decreto 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. Boletín Oficial del Estado n.º 98 (24 de abril de 2012) [consultado 12/08/2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-5403>
11. Hanna E, Remuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Market Access & Health Policy.* 2016;4:31036. DOI: 10.3402/jmahp.v4.31036
12. Verter F, Silva Couto P, Bersenev A. New trials of cell-based therapy surged in 2020, both because of and despite the pandemic [Internet] [consultado 19/05/2021]. Disponible en: <http://celltrials.org/news/new-trials-cell-based-therapy-surged-2020-both-because-and-despite-pandemic>
13. Alliance for Regenerative Medicine. Growth & Resilience in Regenerative Medicine. Annual Report [Internet]. 2020 [consultado 19/05/2021]. Disponible en: <https://alliancerm.org/sector-report/2020-annual-report/>
14. American Society of Gene + Cell Therapy. Clinical Trials Finder [Internet] [consultado 12/05/2020]. Disponible en: <https://asgct.careboxhealth.com/>
15. Gonçalves E. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. *Eur J Health Econ.* 2020;21(3):311-20. DOI: 10.1007/s10198-019-01147-x
16. Elsallab M, Bravery CA, Kurtz A, Abou-El-Enin M. Mitigating deficiencies in evidence during assessments of advanced therapies: a comparative study with other biologicals. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;18:269-79. DOI:10.1016/j.omtm.2020.05.035
17. Committee for Advanced Therapies. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):195-201. DOI: 10.1038/nrd3052
18. Seoane-Vázquez E, Shukla V, Rodríguez-Monguio R. Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med.* 2019;11(3):e9992. DOI: 10.15252/emmm.201809992
19. Garrison LP, Jackson T, Paul D, Kenston K. Value-based pricing for emerging gene therapies: the economic case for a higher cost-effectiveness threshold. *J Manag Care Spec Phar.* 2019;25(7):793-9. DOI: 10.18553/jmcp.2019.18378
20. Lloyd-Williams H, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:2428-43. DOI: 10.1111/bcp.14275
21. Moreno Martínez ME, Vinent-Genestar J, Muñoz Sánchez C, Carreras Soler MJ. Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CART. *Farm Hosp.* 2020;44(1):26-31. DOI: 10.7399/fh.11333
22. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Procedimiento de gestión de medicamentos CART [Internet]. 2019 [consultado 28/03/2021]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Car_T/dossier_CAR_T_VF.pdf
23. García Pellicer J, Ruiz Caldes MJ, Poveda Andrés JL. Logistics of the CART medicines in a Hospital Pharmacy Service. *European Journal of Clinical Pharmacy.* 2020;22(1):29-38.
24. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 383: Riesgo en la utilización de gases licuados a baja temperatura [Internet] [consultado 25/03/2021]. Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/326853/ntp_383.pdf/2a608e70-6a49-467d-a4b9-c22bd8a01cc3?version=1.0&t=1614698460597
25. Poveda Andrés JL, Lozano Blázquez A, Ruiz Caldes MJ, García Pellicer J. Farmacia Hospitalaria y Atención Farmacéutica con Terapias Avanzadas, módulo 4. En: *Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria.* Barcelona: Bayer Hispania; 2020. p. 76-106.
26. Ministerio de Economía y Competitividad. CSIC. Procedimiento de trabajo general para la manipulación de nitrógeno líquido [Internet] [consultado 12/03/2021]. Disponible en: <http://www.icms.usic.es/sites/icms.usic.es/files/Procedimiento%20para%20%20manipulaci%C3%B3n%20de%20nitr%C3%B3geno%20l%C3%ADquido.pdf>
27. Sesques P, Ferrant E, Safar V, Wallet F, Tordo J, Dhoms A, et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol.* 2020;95:1324-33. DOI: 10.1002/ajh.25951
28. Yassine F, Iqbal M, Murthy H, Kharfan-Dabaja MA, Chavez JC. Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. *Curr Res Transl Med.* 2020;68:159-70. DOI: 10.1016/j.retrem.2020.05.005
29. Iacoboni G, Villacampa G, Martínez-Cibrian N, Bailén R, López Corral L, Sánchez JM, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2021;10:3214-23. DOI: 10.1002/cam4.3881
30. Kuhl A, Roddie C, Martínez-Cibrian N, Menne T, Linton K, Lugthart S, et al. Real-world data of high grade lymphoma patients treated with CD19 CART in England. *Blood.* 2019;134(suppl 1):767-4. DOI: 10.1182/blood-2019-124177
31. Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, Von der Schulenburg J-MG, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Econ.* 2019;20:427-38. DOI: 10.1007/s10198-018-1007-x
32. Garrison LP, Towse A, Briggs A, De Pourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health.* 2013;16:703-19. DOI: 10.1016/j.jval.2013.04.011
33. Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CART cell therapies in major European countries. *J Mark Access Health Policy.* 2020;8:1715536. DOI: 10.1080/20016689.2020.1715536
34. Center for International Blood & Marrow Transplant Research. Current Uses of CAR T-cell Therapies in the US. Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR) [Internet] [consultado 17/07/2021]. Disponible en: <https://www.cibmtr.org/About/WhatWeDo/CIDR/Pages/default.aspx>
35. European Society for Blood and Marrow Transplantation. Registration of CART Cellular Therapies in EBMT Registry [Internet] [consultado 17/07/2021]. Disponible en: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>
36. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2020;105:297-16. DOI: 10.3324/haematol.2019.229781
37. Le Gouill S, Bachy E, Di Blasi R, Cartron G, Beauvais D, Le Bras F, et al. First results of DLBCL patients treated with CART cells and enrolled in DESCART registry, a French real-life database for CART cells in hematologic malignancies. *EHA 2021.* S216. DOI: 10.1002/hon.84_2879
38. Informe de seguimiento de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia sobre el Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas en el SNS (1 de diciembre de 2020) [Internet] [consultado 17/07/2021]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ca/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm

39. Roig Izquierdo M, Prat Casanovas MA, Gorgas Torner MQ, Pontes García C. Registro de pacientes y tratamientos de medicamentos hospitalarios en Cataluña: 10 años de datos clínicos. *Medicina Clínica*. 2020;154:185-91. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.09.009
40. Servicio Catalán de la Salud. Informes de utilización y de seguimiento de resultados. Programa de armonización farmacoterapéutica [Internet] [consultado 17/07/2021]. Disponible en: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-seguiment-resultats/>
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada [Internet] [consultado 28/05/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/normas-correcta-fabricacion/nueva-guia-NCF-ATMPs.pdf>
42. Petrich J, Marchese D, Jenkins C, Storey M, Blind J. Gene Replacement Therapy: A Primer for the Health-system Pharmacist. *J Pharm Pract*. 2020;33(6):846-55. DOI: 10.1177/0897190019854962
43. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Boletín Oficial del Estado n.º 144 (14 de junio de 2014).
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Autorizaciones de uso de medicamentos de terapia avanzada concedidas por la AEMPS al amparo del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial [Internet] [consultado 28/05/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-umano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/>