



**PROCEDIMIENTOS TÉCNICOS PARA LA OBTENCIÓN DE LA MUESTRA PARA
LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN CÉLULAS T CAR
(CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR) ANTI-CD 19 (CART-19) Y PARA SU
UTILIZACIÓN**

*Desarrollado por el grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del
“Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR”*

*Remitido a la Comisión Permanente de Farmacia y a la Comisión de Prestaciones,
Aseguramiento y Financiación para aportaciones*

Validado por el grupo de trabajo institucional

*Aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (8 de mayo
de 2019)*



Componentes del grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del “Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR” (ordenados alfabéticamente por primer apellido):

M^a Antonia Agustí Escasany. Representante de Cataluña

Marta Alcaraz Borrajo. Representante de la Comunidad de Madrid

José Luís Bello López. Representante de Galicia

Gonzalo Calvo Rojas. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

Jorge Camarero Jiménez. Representante de de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Rafael F. Duarte. Representante del Comité de Expertos de Trasplante Progenitores hematopoyéticos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)

Jorge Gayoso Cruz. Representante de la ONT

Manuel Juan Otero. Representante de la Sociedad Española de Inmunología

Ana Lozano Blázquez. Representante de Asturias

Joaquin Martinez López. Representante de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

José Antonio Pérez Simón. Representante de Andalucía

José Luis Poveda. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Mariano Provencio Pulla. Representante de la Sociedad Española de Oncología

Fermín Sánchez-Guijo Martín. Representante de Castilla y León

Susana Rives Solá. Representante de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica

Carlos Solano Vercet. Representante del Comité de Expertos de Trasplante Progenitores hematopoyéticos de ONT

Coordinador por: Dolores Fraga Fuentes. Subdirectora de Calidad y Medicamentos. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.



ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	4
2	OBJETIVOS	5
3	PROCEDIMIENTOS GENERALES	6
3.1	Obtención del producto celular de linfoaféresis	6
3.2	Recepción del CAR	8
3.3	Dispensación y administración del CAR	8
4	FARMACOVIGILANCIA	10
5	GESTIÓN DE RESIDUOS.	11
6	BIBLIOGRAFÍA	11



1 INTRODUCCIÓN

Las terapias CAR son medicamentos de terapia avanzada de gran complejidad (linfocitos T genéticamente modificados), que suponen un nuevo reto para el Sistema Nacional de Salud.

Existe aun una experiencia limitada en el uso terapéutico de los medicamentos CAR fuera del ámbito de los ensayos clínicos. Atendiendo al nuevo reto que los medicamentos CAR plantean a cualquier sistema de salud avanzado, se aprobó por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de noviembre de 2018 un “Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR”, en el que se enmarcan iniciativas a diferentes niveles, desde el establecimiento de los criterios para la designación de los centros que administrarán las terapias CAR, hasta el establecimiento de protocolos farmacoclinicos para la selección y evaluación de los pacientes candidatos a recibir estos tratamientos, y la valoración de la seguridad de los mismos.

Es en el contexto de este Plan en el que se enmarca este documento que pretende establecer los requerimientos exigibles para garantizar la calidad en la obtención de las células del paciente, en el procesamiento del producto terminado, las recomendaciones para la administración segura de estos medicamentos, así como la vigilancia continuada de su seguridad. Por último, al tratarse de productos genéticamente modificados, el tratamiento de residuos y material desechable constituye también una parte esencial del proceso.

La complejidad de los medicamentos CAR exige la colaboración de profesionales sanitarios de diferentes especialidades en un esfuerzo multidisciplinar y perfectamente coordinado. Es relevante que los centros que pertenezcan a la Red de centros autorizados para la utilización de los medicamentos CAR dispongan de unidades multidisciplinarias para el abordaje de la utilización del medicamento y del manejo clínico del/de la paciente. Esta aproximación multidisciplinar reconoce la contribución necesaria de los diferentes especialistas para garantizar una atención al paciente de la máxima calidad y excelencia. Dichas Unidades Multidisciplinarias, compuestas por especialistas en Hematología y Hemoterapia, Inmunología, Farmacología Clínica, Farmacia Hospitalaria, Medicina Intensiva y Neurología, deberán disponer de unos procedimientos de funcionamiento



adaptados a la realidad y la experiencia de cada centro, que maximicen la eficiencia y la calidad.

Para ello, y siempre dentro del marco legal existente, debería garantizarse que:

- Se evite, en la medida de lo posible, y a criterio de la dirección de cada centro, la duplicación de estructuras ya existentes.
- Se optimice la experiencia acumulada durante años de profesionales que vienen realizando las labores que serán necesarias en la preparación y administración de medicamentos CAR (leucoaféresis, criopreservación de productos celulares, descongelación y preparación de los mismos para su administración al paciente), así como en la valoración de la seguridad del paciente
- Se asegure que, respetando las responsabilidades legales de cada profesional, y la normativa aplicable a estos medicamentos, existan procedimientos internos que garanticen la calidad del proceso.
- Se disponga de procedimientos técnicos que garanticen el cumplimiento normativo vigente en materias de células, tejidos y medicamentos.
- Se garantice la presencia y actuación profesional de los diferentes especialistas en ciencias de la salud que forman parte de las unidades multidisciplinares CART, de forma que estos puedan ejercer, de forma, plena e integrada, las funciones que tengan encomendadas estatutariamente o conforme a su marco legal profesional.

En otras palabras, la aproximación multidisciplinar propuesta por cada centro debería basarse en las premisas del trabajo en equipo, la complementación y no en la compartimentación.

2 OBJETIVOS

El objetivo de este documento es garantizar la calidad de todo el proceso desde la obtención de las células hasta la administración del medicamento, manteniendo una correcta trazabilidad en cada uno de los pasos implicados.

Definir aquellos elementos que requieren de procedimientos normalizados de trabajo (PNT/SOP) específicos que garanticen esta calidad de los productos.

La selección de los pacientes candidatos a tratamiento con CART, y el procedimiento de solicitud del tratamiento y su evaluación quedan recogidos en otros documentos específicos y no son por tanto tratados en este documento.



3 PROCEDIMIENTOS GENERALES

Cada centro designado dispondrá de un PNT donde se establezca el circuito de procesos y responsabilidades en cada uno de los pasos que se detallan a continuación.

Una vez recibida la autorización de tratamiento y previo al inicio de cada tratamiento con CAR deberá celebrarse una reunión de la unidad multidisciplinar en la que se comparta la información sobre el paciente y calendario probable de tratamiento.

Corresponde a los Servicios de Farmacia Hospitalaria y de Hematología asegurar la trazabilidad del proceso de obtención de linfoaféresis, recepción, conservación y administración del medicamento CAR.

3.1 OBTENCIÓN DEL PRODUCTO CELULAR DE LINFOAFÉRESIS

Teniendo en cuenta el circuito legalmente establecido por el Sistema Sanitario de la Comunidad Autónoma correspondiente y el Ministerio de Sanidad, las actividades críticas en esta etapa del proceso asistencial son las siguientes:

- La unidad multidisciplinar recibirá información de la solicitud de tratamiento aprobada que se llevará a cabo en el centro. Se comprobará que ha recibido un informe favorable del grupo de expertos del SNS y se comentarán los datos concretos del paciente, con especial atención a los potenciales riesgos del tratamiento.
- Se revisará y comprobará el cumplimiento de los criterios técnicos para la linfoaféresis, de acuerdo con la normativa vigente.
- El Servicio de Farmacia Hospitalaria realizará el pedido previa prescripción del medicamento y será informado del espacio disponible e informará a la Unidad Multidisciplinar. Se fijará una fecha para la linfoaféresis en función de las necesidades del paciente y de la disponibilidad de *slot* de fabricación por parte del fabricante. Se debe asegurar una rápida recogida del producto de linfoaféresis y una entrega al centro del medicamento CAR por parte del laboratorio en un plazo de tiempo no superior a 30 días.
- La linfoaféresis se programará en base a los PNT establecidos para cada CAR, cumpliendo las especificaciones técnicas de equipos (fabricante, lote, caducidad, etc) y del producto celular obtenido (cifra absoluta de leucocitos, células nucleadas y ratio entre ambas). Como puntos clave del PNT deben constar la verificación de la identidad del paciente, la identificación de la bolsa de colecta, la valoración de las



vías de acceso venoso y el mantenimiento de la cadena de identidad en todo el proceso, de manera que se garantice la trazabilidad. .

- Tras la finalización de la linfoaféresis la bolsa será sellada herméticamente de acuerdo con los PNT institucionales y se realizará la verificación de los requerimientos de especificación mínimos para la fabricación del producto, que ha de estar completa antes de la criopreservación del producto según determine el laboratorio fabricante. Para garantizar la trazabilidad del producto y su encaje con normas de un sistema de calidad estandarizables (Ej.: JACIE) se garantizará el uso de la codificación de producto según los estándares (ISBT 128 o código SEC).
- En caso de que haya que realizar una criopreservación previa deberá realizarse verificando la celularidad y su concentración en el rango adecuado, empleando equipos y criobolsas aprobadas por las autoridades sanitarias para este efecto y siguiendo las recomendaciones correspondientes (volumen <250 mL) con el etiquetado adecuado como parte del mantenimiento de la cadena de identidad con los requisitos adecuados (p. ej. código de barras, o verificación de dos miembros cualificados del personal). Se verificará también que se extraen los viales centinela correspondientes de acuerdo con los PNT de cada producto, cuyas etiquetas serán idénticas a las de la crio-bolsa.
 - Se mantendrán en todo momento las condiciones de esterilidad requeridas.
 - Las criobolsas se incluirán en los cassettes metálicos o en placas de congelación de acuerdo con los protocolos de cada institución.
 - Cuando el producto no requiera ser remitido en fresco, la criopreservación se realizará en un congelador con rampa térmica controlada (*controlled-rate freezer*) de acuerdo con los protocolos de cada institución y siguiendo las recomendaciones del fabricante del medicamento celular.
 - Tras la criopreservación, tanto la/s criobolsa/s como los viales centinela se conservarán en la fase gaseosa de nitrógeno líquido (según establezca el procedimiento para cada producto CAR) hasta su transporte al centro productor del CAR.
- El envío se realizará siguiendo las instrucciones indicadas por el productor en los sistemas especializados para el transporte, que serán proporcionados por el fabricante mediante el Servicio de Courier o Transporte especializado correspondiente, de acuerdo con la fecha programada y usando el sistema de trazabilidad correspondiente.



3.2 RECEPCIÓN DEL CAR

Una vez transformado por el laboratorio fabricante, y confirmado el cumplimiento de los requerimientos establecidos, se coordinará el envío del medicamento al centro solicitante del tratamiento, de nuevo en base a las instrucciones proporcionadas por este productor.

Cada centro designará a un interlocutor con el fabricante para la recepción del medicamento. El interlocutor deberá estar estrechamente relacionado con la unidad hospitalaria en la que se produzca la recepción del medicamento (Ej.: Banco de Sangre, Laboratorio de Criobiología, Servicio de Farmacia Hospitalaria). En cualquier caso, la unidad receptora se coordinará estrechamente con el Servicio de Farmacia Hospitalaria para proceder a la recepción del medicamento.

Siempre que el medicamento deba ser traspasado para su conservación hasta el día de su infusión a un sistema de fase gaseosa de nitrógeno líquido a la temperatura requerida en la preparación de cada medicamento CAR, el envío se realizará directamente a la unidad designada por el centro y que esté dotada de los recursos necesarios para la correcta criopreservación.

Una vez recibido el medicamento se informará a la unidad multidisciplinar y al médico responsable del paciente a tratar que el producto se encuentra ya en custodia del centro hospitalario y que se puede proceder a implementar el protocolo clínico pertinente. Dicha confirmación puede adelantarse al momento en que el fabricante confirme que se ha procedido al envío del medicamento, de forma que puedan anticiparse los pasos necesarios para proceder a la infusión de la terapia CART por ejemplo en la reserva de los medios necesarios para su tratamiento (disponibilidad de tocilizumab u otros medicamentos específicos, disponibilidad de UCI, etc).

3.3 DISPENSACIÓN Y ADMINISTRACION DEL CAR

El equipo responsable de la criopreservación/inmunoterapia acordará con el equipo médico/enfermería la franja horaria de la perfusión. Una vez concretada, el/los responsables de criopreservación/inmunoterapia procederá/n a recuperar el medicamento de los contenedores de fase gaseosa, para o bien transportarlo a la sala donde está el paciente (garantizando que se mantiene congelado dentro de la cadena del frío requerida)



o bien proceder en el laboratorio a realizar la descongelación, todo ello bajo las normas preestablecidas por el productor. En todo caso el proceso de descongelación que se realizará bajo termostatación a 37-39°C (en baño de agua o en cualquier otro sistema validado, teniendo en cuenta que las especificaciones del fabricante pueden restringir estos aspectos) debe realizarse con la máxima celeridad, así como su entrega al equipo de enfermería que debe realizar la infusión al paciente. Por ello, siempre que no se indique lo contrario, la descongelación se realizará en la cabecera del paciente.

En todo momento se dejará traza documental (registro físico o informático) de las características de este procedimiento haciendo especial énfasis en la confirmación de los identificadores cruzados necesarios del producto y el paciente, de los tiempos de realización de cada paso y de las entregas entre los profesionales implicados. Dicha comprobación deberá ser llevada a cabo por al menos 2 personas.

- a. Es muy recomendable disponer de un estudio analítico previo del paciente, por lo que, si no existe contraindicación del productor, justo antes de la infusión (hasta 4 horas antes máximo) se procederá a extraer una muestra de sangre preinfusión que deberá ser usada como control basal de los parámetros a monitorizar post-infusión.
- b. La dispensación de los medicamentos CART debe realizarse siempre con las siguientes garantías:
 - Realizar una doble verificación del nombre paciente y nombre etiqueta del medicamento.
 - Registrar horas de todos los movimientos del producto (retirada del medicamento del tanque de nitrógeno, transporte, descongelación, entrega a enfermería, ...).
 - Asegurar un correcto procedimiento de descongelación del medicamento:
 - Coordinar la descongelación con el momento de la infusión y asegurar que el paciente está preparado para la administración del medicamento.
 - Se debe aplicar una técnica de asepsia básica para evitar la contaminación del medicamento.
 - El transporte interno de los CAR que no exceda 1 hora se realizará de acuerdo con las especificaciones de cada fabricante.
- c. Aspectos clave en la técnica de administración de CAR:
 - Premedicación con paracetamol y difenhidramina.



- NO deben utilizarse corticoides excepto en caso de emergencia vital.
- Infusión intravenosa mediante un equipo de látex sin filtro de depleción de linfocitos.
- Velocidad de infusión de 10-20 mL por minuto (rango amplio aceptable).
- Debe infundirse todo el contenido de la bolsa/vial. 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/vial debe ser lavada con 10-30 mL de suero fisiológico 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.
- 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 Hospitalaria.
- Disponer y tener conocimiento del PNT de gestión de residuos y derrames específico por ser células sanguíneas genéticamente modificadas (OMG).

4 FARMACOVIGILANCIA

La valoración continuada de la seguridad de los medicamentos es una responsabilidad compartida por todos los profesionales sanitarios. La experiencia clínica todavía limitada en el uso de CART, así como la especificidad y potencial gravedad de las reacciones adversas asociadas a su uso, hacen aun más importante la existencia de una farmacovigilancia activa en la que participen todos los profesionales implicados en el cuidado del paciente.

Entre las funciones que comprenden las actividades de farmacovigilancia se encuentran:

- Definir un protocolo sistematizado para el seguimiento de los pacientes durante su ingreso hospitalario y a largo plazo, registrando junto con la historia clínica todos los acontecimientos adversos relevantes relacionados con el uso de medicamentos CAR,
- Notificar las sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia, a través del Centro de Farmacovigilancia correspondiente



- Contribuir a cumplimentar los aspectos de seguridad en aquellos registros de pacientes que reciben tratamiento CAR (Registro en VALTERMED y en el de la EBMT).

5 GESTIÓN DE RESIDUOS.

Los residuos derivados de la terapia con medicamentos CAR-T deben manejarse siguiendo las guías de bioseguridad locales para medicamentos o materiales de desecho. Todos los materiales que hayan estado en contacto con estas terapias (desechos sólidos y líquidos) deberían manipularse y eliminarse como desechos potencialmente infecciosos de acuerdo a las guías de bioseguridad locales.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: medicamentos CAR. Aprobado por el Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de noviembre de 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf
2. Ficha técnica de Kymriah® (tisagenlecleucel). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181297001/FT_1181297001.html
3. Ficha técnica de Yescarta® ((axicabtagén ciloleucel). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. IPT, 7/2019. V1 Fecha de publicación: 25 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-CART-19-kymriah-LAL-LCGB.pdf> [acceso: 24/03/2019]



5. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980
6. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014; 32:3048-58.
7. Reglamento (CE) Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapias avanzada.
8. 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. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2014-7065>
9. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
10. 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. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-19249>
11. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf>
12. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2014-6277>
13. ISBT 128 – The Global Information Standard for Medical Products of Human Origin. <https://www.iccbba.org>



14. Information for Competent Authorities and Tissue Establishments on the Implementation of the Single European Code (SEC) for Tissues and Cells. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/sec_cas_tes_en.pdf
15. ChimericAntibody Receptor T Cells. A briefing document for ChiefPharmacists.The ATMP Working Party – a subgroup of the Pharmaceutical QA COmmittee. Dec 2017.
16. Pharmacy Institutional Readiness for Marketed CAR-T Therapy: GUIDance for Chief Pharmacists. NHS Specialist Pharmacy Service and Advanced Therapies Treatment Centre. 2018.
17. Mahmoudjafari Z et al. ASBMT Pharmacy Special Interest Group Survey on CAR T Cell Therapy Administrative, Logistical and Toxicity Management PRactices in the US. Biology Blood and Marrow Transplantation 2018 (Accepted manuscript)doi:https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.024.
18. Brown MA, Mahmoudjafari Z. CAR-T cell program development: a tale of two institutions. HOPA News 2018, 15(3): 18-21.
19. Kymriah® healthcare profesional training material. Novartis. September 2018.
20. Yeskarta® REMS program information and resources. Gilead. 2017.
21. Hematopoietic Cellular Therapy Accreditation Manual.Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) - Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT (JACIE).Versión 7.0. March 2018.
22. International Standards for Hematopoietic Celular Therapy Product Collection, Processing and Administration. Foundation for the Accreditation of Cellular THERapy (FACT) - Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT (JACIE).Versión 7.0. March 2018.
23. Immune Effector Cells Accreditation Manual.Foundation for the Accreditation of Cellular THERapy (FACT).First edition 1.1. March 2018.



24. Standards for Immune Effector Cells. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT). First edition 1.1. March 2018.