



## La gestión de los medicamentos CAR-T, un reto para la Farmacia Hospitalaria

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 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha publicado el documento “Procedimiento de Gestión de Medicamentos CAR-T” para analizar el proceso.

Las células CAR-T consisten en linfocitos del propio paciente (autólogos) o de donantes (allogénicos) modificados genéticamente in vitro para expresar un receptor de antígeno quimérico que les confiere una especialidad 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 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.

### La responsabilidad de la farmacia

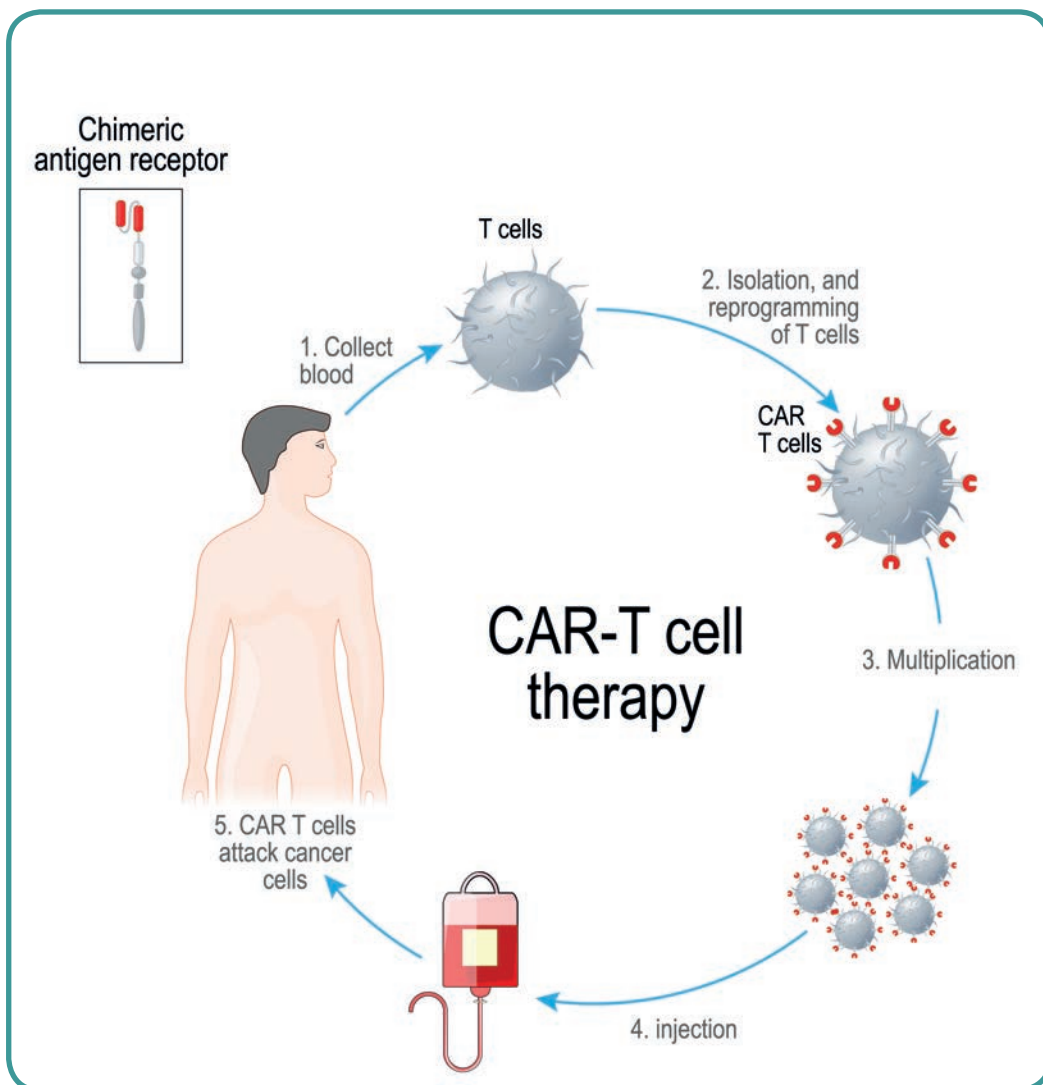
La Farmacia Hospitalaria es la especialidad en ciencias de la salud que se ocupa de proporcionar una prestación farmacéutica, segura y eficiente, a los pacientes atendidos en el hospital y en su ámbito de influencia, en colaboración con todos los profesionales implicados en el proceso asistencial. Se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

Los Servicios de Farmacia Hospitalaria, constituyen una estructura de soporte para el uso racional de los medicamentos, 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.

### Gestión de CAR-T

Las células CAR-T son medicamentos de terapia avanzada y, por lo tanto, 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.



**El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es uno de los efectos adversos más graves a las células CAR-T**

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, 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:

**1. Selección.** En el *Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR*, 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 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 especialistas del Sistema Nacional de Salud de medicamentos CAR-T* por el grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR.

**2. Adquisición, recepción y conservación.** 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:

- Verificación de la idoneidad del paciente.
- Obtención de los linfocitos autólogos del paciente.
- Preparación en instalaciones adecuadas.

En cuanto a la recepción, debe ajustarse a las condiciones específicas de los medicamentos CAR-T, lo que incluye verificar la integridad del medicamento que se recibe y el número de identificación único del paciente.

Finalmente, los medicamentos CAR-T se almacenarán en el lugar que se explicita en el PNT del centro. En cualquier caso, se dispondrá de un sistema de monitorización, una zona de cuarentena y las condiciones de seguridad de bioalmacenamiento celular criogénico, entre otras condiciones.

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

A continuación, se realizará el acondicionamiento del paciente previo a la infusión de las células CAR-T. La mayoría de los medica-

mentos CAR-T se administran previa linfodepleción del paciente, que se consigue mediante la administración de un régimen de acondicionamiento antes de la infusión, por lo que 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 la fecha de caducidad del contenedor.
- Registrar la preparación y dispensación de los fármacos del acondicionamiento.
- Disponer del protocolo de disponibilidad y utilización de tocilizumab u otros tratamientos de soporte.

Para realizar la dispensación del medicamento 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 esté preparado para la infusión del medicamento. Dicha dispensación 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.
- Transportar los medicamentos CAR-T, según el PNT de transporte en hielo seco.
- Confirmar que se dispone de un carro de parada en la unidad de hospitalización donde se va administrar el medicamento, así como la disponibilidad de las dosis de tocilizumab o de otro medicamento similar necesarios.

Llevar a cabo una correcta administración de los medicamentos CAR-T es responsabilidad del equipo de enfermería. Por ello, en primer lugar 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, 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.
- 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 retro-purgado.
- 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.

También es recomendable disponer de 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 y disponer y tener conocimiento del PNT de gestión de residuos y derrames específico por ser células sanguíneas genéticamente modificadas.

## Reacciones adversas

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.

El primero de ellos, el SLC, es uno de los más 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. En este caso, es necesario monitorizar cualquier signo de empeoramiento como hipotensión, que requiere múltiples dosis altas de vasopresores; e hipoxia, que requiere de oxigenoterapia y, en algunos casos, de 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 las 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: fiebres, síntomas gripales, signos de empeoramiento.
- Síndrome de la encefalopatía relacionada con los medicamentos CAR-T: cambio marcado del estado mental, afasia, estupor, confusión, temblores, convulsiones, inconsciencia.
- Manejo de síntomas leves: fluidoterapia intravenosa, antibióticos, analgésicos, antipiréticos.
- Manejo de 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.

Para los casos de reacciones adversas, es necesario contar con disponibilidad del tratamiento de soporte. Es necesario contar con 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.

Finalmente, el farmacéutico tiene la obligación de participar en el plan de seguimiento a largo plazo del paciente y conocer las recomendaciones de actuación en caso de: hipogammaglobulinemia, citopenias prolongadas, neoplasias secundarias y vacunas vivas. +

**Los farmacéuticos de hospital deben establecer un sistema eficaz y seguro que garantice una correcta administración de las células CAR-T**

