



Artículo especial

Nuevos retos de las terapias avanzadas[☆]

Juan Eduardo Megías-Vericat^{a,b,*}, Ana Bonora-Centelles A^b, Tomás Palanques-Pastor^{a,b},
Cristóbal Eduardo Aguilar Gallardo^d, Manuel Guerreiro^{c,d,e}, Inés Gómez Seguí^{c,d,e}, Javier De La Rubia^{c,d,e,f} y
José Luis Poveda Andrés^a

^a Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Unidad de Terapias Avanzadas, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^d Hematología y Hemoterapia, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

^e CIBERONC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^f Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina y Odontología, Universidad Católica de Valencia, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de septiembre de 2023

Aceptado el 9 de noviembre de 2023

Palabras clave:

Medicamentos de terapias avanzadas

Normas de correcta fabricación

Terapia celular

Criopreservación

R E S U M E N

El enorme desarrollo que están experimentando en los últimos años los medicamentos de terapias avanzadas (MTA), tanto industriales como en investigación, suponen un reto para la farmacia hospitalaria a todos los niveles. El objetivo del trabajo es describir la puesta en marcha de una unidad de terapias avanzadas (UTA) y el proceso de elaboración de los MTA según las «normas de correcta fabricación» (NCF), así como los resultados obtenidos en un hospital terciario, como ejemplo de los retos que supone la producción académica de los MTA.

La UTA cumple los requisitos establecidos en las NCF garantizando que los medicamentos que en ella se producen son de la calidad requerida para el uso al que están destinados y, además, proporciona apoyo a diversos grupos de investigación involucrados en el desarrollo de MTA. La UTA está compuesta por un equipo multidisciplinario altamente calificado, capacitado y entrenado en las NCF y está autorizada para la elaboración de 5 tipos de MTA que consisten en linfocitos T virus-específicos (VST) alogénicos con diversas especificidades víricas. Se ha establecido un circuito en colaboración entre la UTA y el servicio de farmacia con el servicio de hematología para la valoración de la indicación clínica, la solicitud y la elaboración de VST, lo que permite el tratamiento de pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos que presenten reactivaciones víricas resistentes o refractarias al tratamiento farmacológico habitual o que no puedan tolerarlo debido a la toxicidad. Los resultados preliminares de estos MTA sugieren que las VST son una alternativa efectiva y segura.

Los MTA académicos tienen especial interés en indicaciones huérfanas o en ausencia de tratamientos alternativos y su producción a través de la «exención hospitalaria» puede favorecer su acceso precoz en las fases iniciales de desarrollo y a un menor coste. Es fundamental promover la formación de los farmacéuticos hospitalarios en NCF y su participación en colaboración con otros clínicos e investigadores para desarrollar MTA que cumplan con todos los requisitos logísticos y regulatorios.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

New challenges of advanced therapies

A B S T R A C T

The huge development that Advanced Therapy Medicinal Products (AMTPs) have experienced in recent years, both commercial and research, represent a challenge for Hospital Pharmacy at all levels. The aim of this article is to describe the implementation of an Advanced Therapies Unit (AUT) and the process of preparation of the AMTPs according to the “good manufacturing practices” (GMP), as well as the results obtained in a tertiary hospital, as an example of the challenges posed by MTA’s academic production.

The AUT meets the requirements established in the GMP by guaranteeing that the medicines produced therein are of the quality required for the use for which they are intended, and also provides support to various

Keywords:

Advanced therapy medicinal products

Good manufacturing practices

Cellular therapy

Cryopreservation

[☆] Incluido en el número especial «Nuevos roles y retos en farmacia hospitalaria»

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: megias_jua@gva.es (J. E. Megías-Vericat).

research groups involved in the development of AMTPs. The AUT is composed of a highly qualified multidisciplinary team, qualified and trained in GMP, and is authorized for the preparation of five types of AMTPs consisting of allogeneic virus-specific T cells (VST) with various viral specificities. A circuit has been established in collaboration between the UTA and the Pharmacy Service with the Hematology Service for the assessment of the clinical indication, the request and preparation of VST, which allows the treatment of patients receiving hematopoietic stem cell transplants who present viral reactivations resistant or refractory to standard treatment, or who cannot tolerate it due to toxicity. Preliminary results from these AMTPs suggest that VSTs are an effective and safe alternative.

Academic AMTPs have special interest in orphan indications or in the absence of alternative treatments, and their production through the “hospital exemption” can favor early access in the initial phases of development and at a lower cost. It is essential to promote the training of hospital pharmacists in GMP and their participation in collaboration with other clinicians and researchers to develop AMTPs that meet all logistical and regulatory requirements.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los medicamentos de terapias avanzadas (MTA) son fármacos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) y tejidos (ingeniería tisular). El desarrollo de los MTA ha crecido en los últimos años, tanto de MTA industriales como de desarrollos académicos y son responsables de casi la mitad de los 2.093 ensayos clínicos activos a nivel mundial con estas terapias¹. Los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria son los responsables de garantizar el uso seguro y eficaz de los medicamentos², incluyendo los MTA, y esto incluye la gestión de todo el proceso farmacoterapéutico, desde la adquisición hasta la administración al paciente. De esta manera los farmacéuticos hospitalarios están contemplados en el *Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud* como los responsables de la gestión de los MTA³, tanto comerciales provistos por los laboratorios, como académicos desarrollados en los hospitales e institutos de investigación.

La fabricación de los MTA, como cualquier otro medicamento, tiene que cumplir con las normas de correcta fabricación (NCF)⁴. La Comisión Europea adoptó en noviembre de 2017 las directrices sobre NCF específicas para MTA⁵ que afectaban tanto a los preparados industriales como a los elaborados de manera individualizada en los hospitales. Respecto a la elaboración de MTA de fabricación no industrial, el Real Decreto 477/2014 establece la posibilidad de que puedan elaborarse en los hospitales acogiéndose a la exención hospitalaria⁶, de acuerdo con normas de calidad específicas y bajo la responsabilidad de un profesional sanitario, cumpliendo una prescripción facultativa individual de un producto individualizado destinado a un solo paciente.

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 por lo 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^{4,6}. Recientemente la Unión Europea ha publicado una nueva versión del Anexo I de las NCF (no específica de MTA), que enfatiza la gestión por riesgos para la calidad y la identificación proactiva de riesgos en la producción de medicamentos⁷.

En este artículo se abordan los principales retos que supone para la farmacia hospitalaria la elaboración de MTA. Para ello, emplearemos como ejemplo ilustrativo de producción académica de MTA la puesta a punto de una unidad de terapias avanzadas (UTA) multidisciplinar en condiciones de NCF en un hospital terciario, y los resultados obtenidos hasta la fecha.

Diseño de una unidad de terapias avanzadas

La UTA es una plataforma mixta entre el Hospital Universitari i Politècnic La Fe (HUP La Fe) y el Instituto de Investigación Sanitaria La

Fe (IIS La Fe) que ha sido diseñada bajo el marco regulatorio para el desarrollo de estudios preclínicos y clínicos, como una unidad de soporte a diferentes grupos de investigación para el desarrollo de MTA académicos.

La UTA, construida en 2017, dispone de 177,25 m² distribuidos en 3 salas independientes de producción clase B, 5 salas clase C, un área destinada a la criopreservación con tanques de N₂ en fase de vapor y un laboratorio de control de calidad (fig. 1). Dicha unidad cumple los requisitos establecidos en las NCF garantizando en todo momento los atributos de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos producidos.

La UTA cuenta con un equipo humano multidisciplinar y altamente cualificado, capacitado y entrenado en NCF, que incluye hematólogos, biólogos y farmacéuticos, tanto del IIS La Fe como del HUP La Fe. Actualmente la dirección técnica de la unidad recae en un farmacéutico hospitalario, que es la persona responsable de autorizar cada lote de MTA producido, una vez certificada su conformidad con las especificaciones aprobadas. Para asegurar el cumplimiento de las NCF en las unidades de elaboración de MTA es imprescindible⁵:

- Personal: altamente cualificado y con una clara delimitación de las responsabilidades.
- Instalaciones y equipamiento: adecuados para el uso al que están destinados y con un correcto mantenimiento. En caso de elaborar diferentes MTA se recomienda disponer de locales segregados o separar en tiempo y espacio con estrictos sistemas de limpieza en caso de instalaciones multiproducto, para evitar la contaminación cruzada.
- Sistema de documentación: debe contar con especificaciones exhaustivas de todos los materiales, productos intermedios, a granel y terminados, así como de una descripción detallada del proceso de producción y de todos los registros asociados.
- Proceso de fabricación: debe garantizar una producción consistente, la calidad del producto y el cumplimiento de las especificaciones.
- Sistema de control de calidad: independiente del sistema de producción.
- Evaluación prospectiva de cambios: deben planificarse y aprobarse antes de su implementación.
- Defectos de calidad y desviaciones del proceso: deben ser capaces de identificarlos de forma precoz, investigar las causas y tomar medidas correctoras y/o preventivas.
- Trazabilidad: es imprescindible garantizar la trazabilidad total del producto final y de las materias primas iniciales y críticas.

En esta misma línea, el nuevo Anexo I de las NCF busca reforzar los requisitos relacionados con la prevención, el control y el rastreo de los productos farmacéuticos, así como mejorar los sistemas de calidad y gestión de la información. Respecto a las salas blancas, enfatiza la

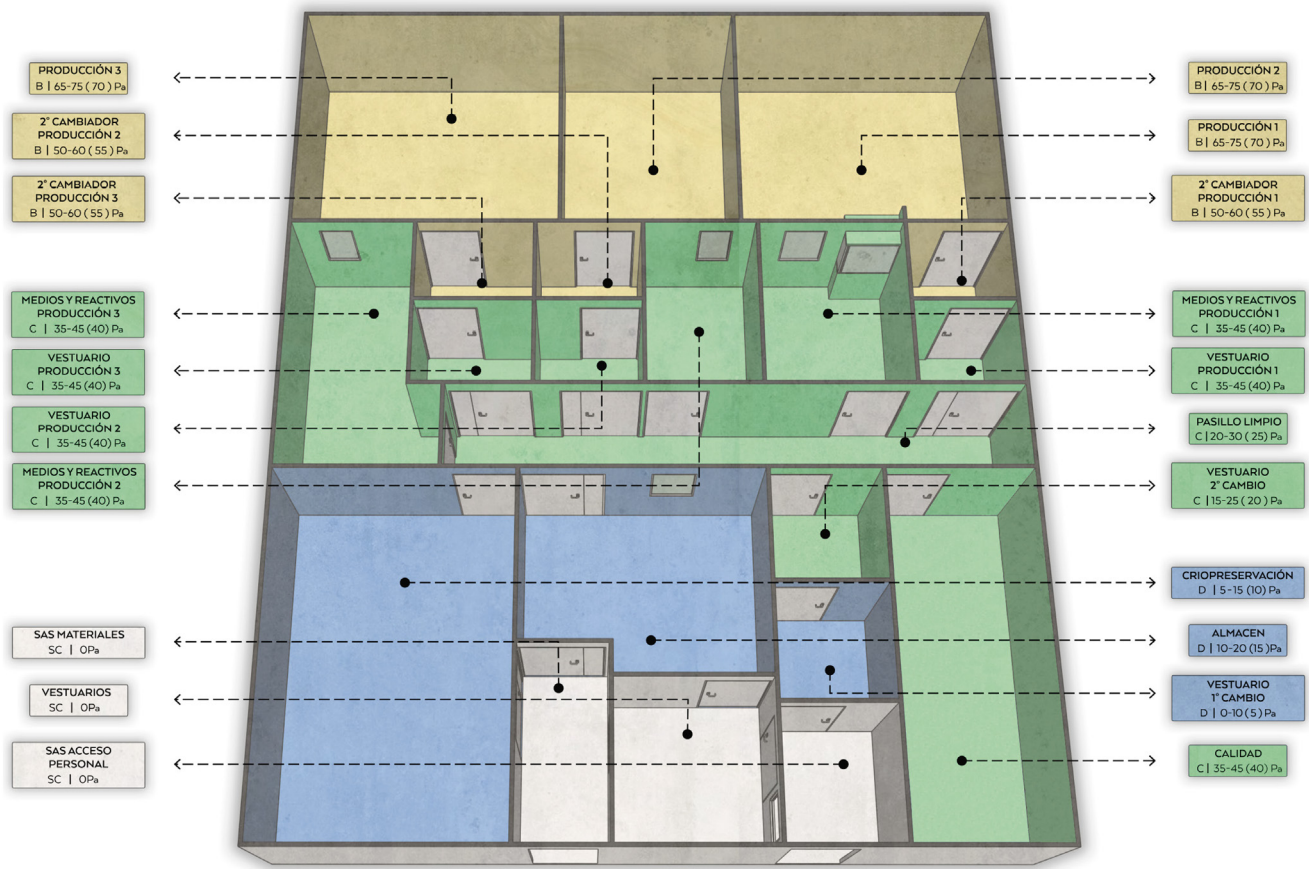


Figura 1. Instalaciones y distribución de la Unidad de Terapias Avanzadas.

importancia de los sistemas de limpieza, de mantener un entorno aséptico y controlado, del diseño físico de las instalaciones y de los materiales para evitar contaminaciones, así como de la cualificación y formación adecuada del personal⁷.

Cualificación y mantenimiento de las instalaciones

La cualificación del sistema de calidad del aire (de acuerdo a las normas ISO 14644-1 e ISO 14644-2) y la idoneidad de los locales se realiza anualmente por una empresa externa. Además existe un programa de monitorización ambiental clave para poder evaluar la eficacia de las medidas de control de la contaminación adoptadas. El programa de monitorización ambiental incluye la monitorización de partículas no viables y viables:

- **Muestreo de superficie:** realizado por medio de placas en contacto con la superficie. Se usan para el control de bacterias aerobias, hongos y levaduras.
- **Muestreo ambiental:** se realiza por medio del uso de equipos especializados. Se usa para el control de bacterias aerobias, hongos y levaduras. Existen 2 tipos de muestreo ambiental: por muestreador y con placas de sedimentación.
- **Contaje de partículas no viables:** control de partículas de 0,5 y 5 micras. Se utilizará un sistema que permita el control en continuo de la sala.
- **Presión diferencial:** verificación de las presiones teóricas definidas para cada sala. Se utilizará el sistema que permita el control en continuo de la sala.

- **Número de renovaciones aire/hora:** verificación de que se cumplen el número de renovaciones por hora teóricas definidas para cada sala.

La monitorización de partículas viables se realiza por personal de la UTA cada 3 semanas y es analizado por el Servicio de Microbiología del HUP La Fe, con el que se ha establecido un acuerdo interno de colaboración.

Validación del proceso aséptico

Las pruebas de simulación del proceso aséptico o *media fill* consisten en un proceso de fabricación utilizando un medio de crecimiento microbiológico estéril y/o un placebo para comprobar si los procedimientos de fabricación son adecuados para evitar la contaminación microbiana.

El *media fill* debe seguir el proceso de fabricación habitual y realizarse en los mismos lugares en los que tiene lugar la producción, centrándose en todas las operaciones realizadas por operarios que impliquen etapas abiertas del proceso y considerando todas las posibles intervenciones.

Para obtener la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para producir un MTA es imprescindible realizar 3 pruebas *media fill* satisfactorias consecutivas por proceso de producción y por operario. Además, cada año se realizará un *media fill* si hay producción, añadiendo una prueba adicional si pasan 6 meses sin producción o 3 pruebas extra si la unidad pasa más de un año sin producir MTA.

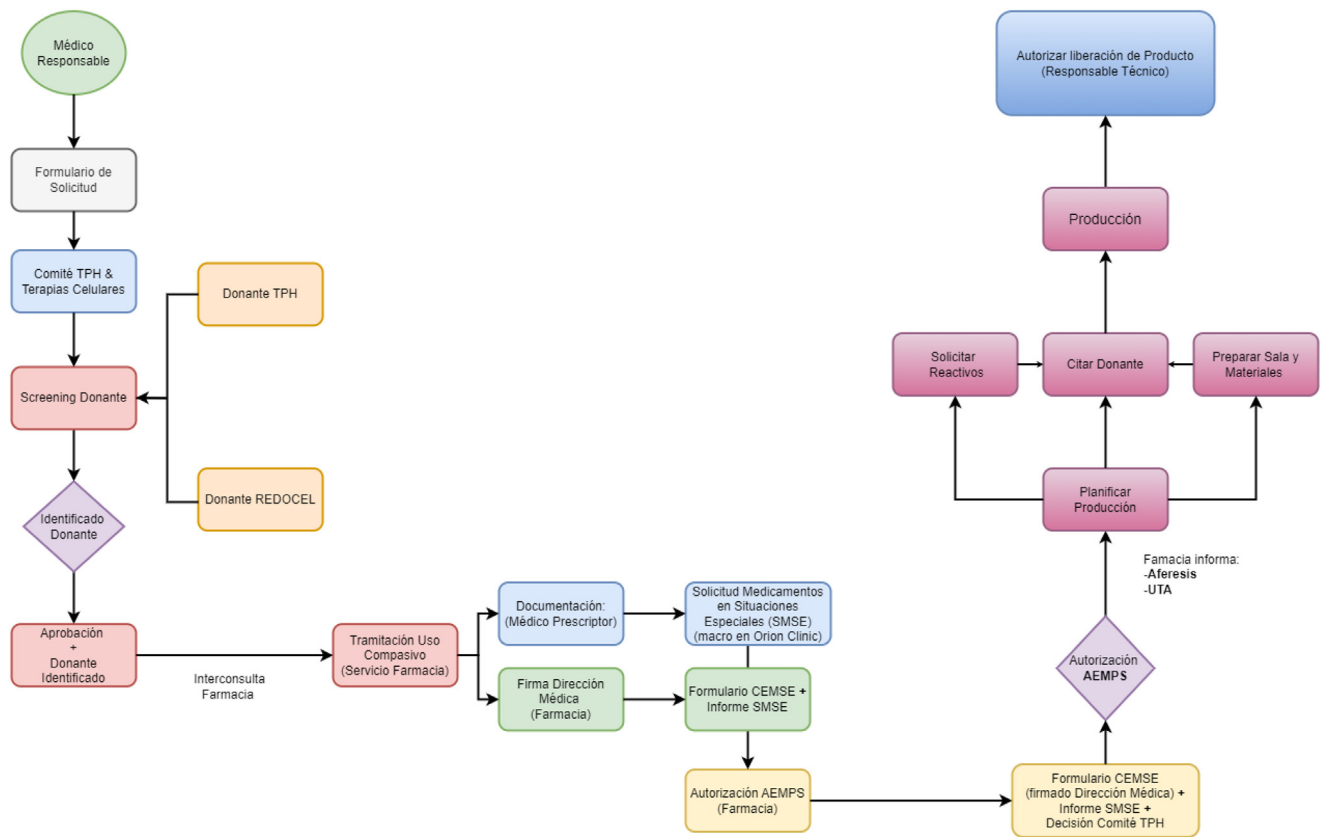


Figura 2. Circuito de solicitud medicamentos de terapias avanzadas.

Circuito de solicitud de un nuevo medicamento de terapias avanzadas

El circuito asistencial de solicitud establecido en el HUP La Fe para aquellos MTA que la UTA está acreditada para elaborar por la AEMPS en cumplimiento de NCF, consta de las siguientes etapas (fig. 2):

1. El médico a cargo del paciente presenta la solicitud mediante un informe clínico estandarizado al Comité de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) y Terapia Celular. Este comité se reúne semanalmente para analizar las solicitudes de TPH y MTA, que incluyen tanto terapias de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) comerciales como MTA en ensayo o académicas. El comité está compuesto por un equipo multidisciplinario. Durante estas reuniones, se discuten las alternativas terapéuticas disponibles y se evalúa la indicación para la administración del MTA. En caso de aceptación, se procede a iniciar el estudio del donante más adecuado.
2. Desde el Comité de TPH y Terapia Celular se selecciona al donante más adecuado, lo cual puede implicar al donante del TPH previo, un familiar con una compatibilidad HLA adecuada, o la utilización de donantes alogénicos (*third-party donor*) pertenecientes a la Red de Donantes de Células (REDOCEL), un proyecto colaborativo con el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana (CTCV) y el Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña (BST). La elegibilidad del donante cumple con los estándares de donación de productos hematopoyéticos y se evalúa en el Banco de Sangre/ Unidad de Aféresis. Además, se determina según la presencia de inmunidad celular T contra el virus de interés, y esta evaluación se realiza mediante ensayos in vitro y citometría en la Unidad Diagnóstica de Hematología.
3. Después de que el donante haya sido considerado apto, el médico responsable elabora un informe clínico de solicitud de medicamentos en situaciones especiales, acompañado del acta del comité. Luego, se

realiza una interconsulta con el servicio de farmacia para gestionar el «uso compasivo» en caso de que el tratamiento no se realice dentro de un ensayo clínico activo. Toda esta documentación se envía a la Dirección Médica del centro, junto con un informe de solicitud de uso de medicamentos en situaciones especiales preparado por el equipo del servicio de farmacia.

4. Desde el servicio de farmacia se tramita toda la documentación (solicitud de hematología, aprobación del comité, solicitud de farmacia con aprobación de la Dirección Médica y el visto bueno de la dirección técnica de la UTA para la producción del MTA) a través de la web de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS para la obtención de su autorización de uso individualizado. Asimismo, se deberá indicar con qué número de PEI (producto en fase de investigación clínica clasificado previamente por la AEMPS) se sostiene dicha solicitud y se resolverán las posibles aclaraciones solicitadas por la AEMPS.
5. Tras obtener la autorización de la AEMPS se procederá a planificar la producción, tanto por parte de la unidad de aféresis (citar al donante y programar la linfoaféresis) como de la UTA (solicitar los reactivos y preparar la sala de producción, documentación del lote y los materiales necesarios).
6. Se llevará a cabo la producción del MTA, que se explicará con más detalle posteriormente, pero que básicamente incluye: la obtención muestra donante, la elaboración del MTA en condiciones de NCF, la dosificación y el acondicionamiento, la liberación del producto final por la Dirección Técnica y finalmente la administración del MTA.

Experiencia propia de la Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Desde el Servicio de Hematología del HUP La Fe se contactó con la UTA para la puesta a punto de diferentes producciones de MTA en

condiciones NCF, basadas en linfocitos T específicos frente a virus asociadas a proyectos con financiación pública dentro de un ensayo clínico multicéntrico (N.º EudraCT 2018-000911-25).

La UTA está acreditada por la AEMPS desde 2019 para la producción de 4 tipos diferentes de linfocitos T alogénicos obtenidos a partir de sangre periférica y que son específicos frente a citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (EBV), adenovirus (AdV) y poliomavirus BK (BKV). Recientemente se ha autorizado la elaboración de linfocitos T frente a poliomavirus JC (JCV) en leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Estos MTA, conocidos como «células T virus-específicas» (VST), están indicados para tratar reactivaciones víricas resistentes o refractarias al tratamiento farmacológico habitual, o que no puedan tolerarlo debido a la toxicidad. La infusión de VST aporta inmunidad virus-específica al receptor, sin aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad de injerto contra receptor (EICR). La selección a partir de los linfocitos del donante se produce mediante estimulación antigénica con péptido viral y captura inmunomagnética de las células específicas productoras de IFN γ mediante la plataforma automatizada CliniMACS Prodigy[®] sup]@.

Proceso de producción de células T virus-específicas

Las etapas en el proceso de fabricación de VST son:

Etapas 1: recepción del material de partida y ajuste de volumen

El material de partida se obtiene a partir de la leucoaféresis del donante seropositivo para el virus a tratar. Debe tener un rango de $1,0\text{-}1,5 \times 10^9$ células nucleadas y se ajusta a un volumen final ≤ 100 ml, tras verificar su integridad e idoneidad para el proceso al que está destinado. A través de un conector estéril se transfiere el material de partida al conjunto de tubos CliniMACS Prodigy[®] manteniendo el circuito cerrado durante el proceso para evitar cualquier posible contaminación.

Etapas 2: estimulación antigénica con péptido viral y captura inmunomagnética por producción de IFN γ

Los linfocitos T específicos para el virus de interés se seleccionan de entre el resto de linfocitos del donante mediante estimulación antigénica con péptido viral y captura inmunomagnética por producción de IFN γ empleando la plataforma CliniMACS Prodigy[®]. Este proceso se produce en un período de 4 a 6 horas a 37 °C.

Etapas 3: dosificación y acondicionamiento del producto final

El volumen del producto final, una vez analizado por citometría de flujo, se dosifica en función del peso del receptor y de las especificaciones del producto final (viabilidad, pureza, dosis máxima y grado máximo de impurezas).

El procesamiento y el acondicionamiento del producto final se realizan en un entorno grado A utilizando una cabina de flujo laminar horizontal ubicada en una sala blanca grado B.

La producción de los 5 tipos de VST da como resultado una dosis única que se fabrica en fresco y se administra de inmediato, por lo que el proceso de fabricación no contempla la criopreservación del producto final.

Etapas 4: liberación del producto final

El proceso de liberación se realiza en 2 fases: una fase temprana con resultados parciales y una fase final una vez que todos los resultados estén disponibles. El control de los pasos críticos del proceso se efectúa mediante el análisis tanto de los productos intermedios como del producto final.

Antes de la liberación temprana del producto de MTA se realiza un control de calidad que consiste en un análisis microbiológico (cultivo grampositivo) y de citometría de flujo (posestimulación y producto final) donde se analiza el recuento y la viabilidad celular, las poblaciones linfocitarias y las células T marcadas con IFN γ . Este análisis nos permite verificar que hemos seleccionado los linfocitos T específicos frente al virus deseado cumpliendo criterios de pureza determinados. El estudio de calidad para la liberación final del MTA se completa con los resultados de los estudios de esterilidad, micoplasma y endotoxinas.

El transporte se realiza en condiciones que mantienen una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Se ha estimado una fecha de caducidad de 24 horas desde la liberación temprana hasta la infusión del paciente. El proceso de producción tiene una duración máxima de 36 horas (extremos 22-36) y se realiza en sistema cerrado en todos sus pasos excepto los de reconstitución y adición de reactivos. En nuestro caso se realiza en un ambiente de grado A en una sala blanca de grado C, siendo una producción automatizada (CliniMACS Prodigy[®]) donde todos los reactivos son filtrados antes de su uso.

Resultados de la producción de células T virus-específicas y futuros proyectos

Desde febrero de 2021 se han producido 6 MTA de tipo VST con los que se ha tratado a 6 pacientes, 5 frente a CMV (4 pacientes adultos y uno pediátrico) y un paciente pediátrico frente a BKV, con una tolerancia óptima en todos los casos. Tres pacientes se trataron frente a CMV dentro de un ensayo clínico fase Ib/II (NCT04018261), cuyos resultados preliminares con 20 pacientes se presentaron a finales de 2022 en el congreso anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH)⁸. El tratamiento con VST demostró ser efectivo en 14 pacientes con un 61,2% de respuestas a la semana 8 y sin nuevas reactivaciones virales. Respecto a la toxicidad, se registraron 11 reacciones adversas graves relacionadas con VST, destacando las infecciones ($n=5$) y las toxicidades hematológicas ($n=3$), y un solo caso de EICR de tipo cutáneo de gravedad leve y reversible. Los 3 pacientes restantes se trataron como uso compasivo, obteniendo respuesta a la semana 8 y sin nuevas reactivaciones virales en 2 pacientes con CMV, mientras que el paciente con BKV no llegó a negativizar. No se registraron reacciones adversas asociadas a los MTA administrados.

Además, la UTA participa como centro productor en el primer Banco Nacional de linfocitos T específicos frente a CMV y EBV, destinado a su uso inmediato en infecciones oportunistas postrasplante. Este proyecto colaborativo está financiado por RETOS (RTC-2017-6368-1) y tiene como objetivo proporcionar al Sistema Nacional de Salud un banco de linfocitos T dirigidos contra el CMV y EBV para los pacientes que carecen de donantes compatibles. Estas 2 infecciones virales son de especial interés debido a la morbimortalidad asociada en el contexto del TPH alogénico y de órgano sólido, y contamos con la expectativa de poder abrir el ensayo clínico correspondiente a principios de 2024.

La UTA se encuentra en este momento en fase de validación para la producción de plasma rico en plaquetas (PRP) mediante la técnica de sistema abierto para distintas indicaciones en traumatología, donde el uso de PRP está instaurado en la práctica clínica habitual mediante el empleo del sistema cerrado. El poder obtener este medicamento en técnica abierta permitirá una reducción de costes significativa en comparación con la técnica cerrada, así como poder caracterizar mejor el producto y aumentar su versatilidad y potenciales usos.

Entre otros proyectos futuros cabe destacar el desarrollo de un MTA basado en células *natural-killer* expandidas para prevención y tratamiento de recidivas tumorales y administración en infecciones víricas, o el desarrollo de un CAR-T académico para tratamiento de leucemias agudas.

Discusión

Los MTA no industriales van a permitir elaborar productos seguros y eficaces bajo la cláusula de «exención hospitalaria» para pacientes con enfermedades con limitadas opciones terapéuticas o sin ellas. En este sentido, el Servicio de Farmacia Hospitalaria puede jugar un papel fundamental en el impulso, desarrollo y aplicación en la práctica clínica de estos MTA⁹, tanto industriales como en investigación.

Según la normativa europea y española vigente, es imprescindible establecer unas NCF para los MTA⁴⁻⁷, así como un sistema de gestión de riesgos que garantice que la calidad del fármaco es la necesaria para el objetivo terapéutico, resultando este eficaz y seguro. Implantar

estos sistemas de NCF requiere una gran capacitación del personal, además de una elevada inversión en instalaciones, maquinaria y formación. La implicación de los servicios de farmacia en la elaboración de MTA en colaboración con diferentes clínicos e investigadores va a permitir aportar toda la experiencia previa en NCF, tanto en la formulación como en el acondicionamiento de medicamentos en salas blancas, como reconoce el Real Decreto-Ley 16/2012¹⁰ o la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria*¹¹. El nuevo Anexo I de las NCF de preparados estériles refuerza la importancia de establecer un sistema de calidad farmacéutico de la gestión de riesgos integrada para minimizar el riesgo de contaminación y de la puesta en marcha de una estrategia de control de la contaminación⁷.

Siguiendo el ejemplo de las CAR-T, es muy frecuente que el desarrollo inicial del MTA haya sido académico y que posteriormente se haya desarrollado y comercializado por diferentes laboratorios, en parte debido a las exigencias logísticas y regulatorias que implica trabajar según NCF y promover un ensayo clínico^{12–14}. Por otro lado, pone de manifiesto la capacidad de clínicos e investigadores de diseñar desde cero estas terapias y la necesidad de trabajar en condiciones próximas a las NCF en las fases iniciales preclínicas para facilitar la transición a la producción de MTA¹³. Cada vez es más frecuente la creación de unidades de terapias avanzadas en los propios hospitales o institutos de investigación sanitaria, con el objetivo de fomentar una medicina traslacional que permita acceder rápidamente y con seguridad a MTA en las fases precoces de desarrollo.

La alta especialización y el complejo equipamiento que requiere la elaboración de estos MTA justifica que se centralice su preparación en aquellos centros autorizados y que estos centros las elaboren para terceros, de forma que un mayor número de pacientes puedan beneficiarse de estas terapias. Con la finalidad de promover la colaboración entre centros productores de MTA se ha desarrollado por el Instituto Carlos III el «Consortio Estatal en Red para el desarrollo de Medicamentos de Terapias Avanzadas (CERTERA)»¹⁵. La UTA del HUP La Fe es uno de los centros que ha solicitado su inclusión en CERTERA, a la espera de la publicación del listado definitivo de centros incluidos. Tendrá que articularse legalmente como se realizará y facturará dicha elaboración a terceros, ya que no se trata de medicamentos comercializados, a diferencia de otros MTA facultativos como ARI-0001 en leucemia linfoblástica aguda y NC1 en lesión medular, los cuales pueden solicitarse desde la aplicación de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS.

Respecto a los resultados obtenidos por la UTA del HUP La Fe, destacar que las VST producidas han obtenido similar eficacia y toxicidad que otras producciones académicas realizadas también con el sistema CliniMACS Prodigy^{®16,17} o procedentes de bancos de VST^{18–20}, con respuestas objetivas del 80–100% y pocos casos de EICR. Cabe destacar los resultados en 58 pacientes del ensayo clínico fase II de posoleucel²¹, un VST multivirul frente a 6 virus (CMV, EBV, AdV, BKV, JCV y herpes virus humano 6) con indicaciones similares al MTA producido en nuestro centro, que obtuvo una respuesta objetiva del 95% a las 6 semanas y 13 casos de EICR (10 grado 1, 2 grado 2 y uno grado 3). Tanto las producciones académicas como posoleucel han demostrado el papel relevante de las VST en las infecciones virales refractarias tras TPH alogénicos.

En conclusión, la elaboración de MTA bajo la cláusula de «exención hospitalaria» va a suponer un gran reto tanto a nivel técnico como formativo y logístico para la farmacia hospitalaria, pero siguiendo los pasos necesarios por requerimientos técnicos y la normativa vigente, y creando grupos multidisciplinares de trabajo, es una meta tangible. El futuro de la terapéutica pasa por el empleo de los MTA, tanto industriales como académicos, por lo que como responsables de gestionar todo el proceso farmacoterapéutico debemos ser capaces también de afrontar su elaboración en condiciones NCF.

Financiación

Este trabajo se ha realizado sin ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que pudieran percibirse como un conflicto o sesgo.

Agradecimientos

Queremos agradecer a los editores de Farmacia Hospitalaria por invitarnos a participar con este trabajo al número especial *Nuevos roles y retos en Farmacia Hospitalaria*.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Juan Eduardo Megías-Vericat: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Ana Bonora-Centelles A:** Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Tomás Palanques-Pastor:** Investigation, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Cristóbal Eduardo Aguilar Gallardo:** Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Resources, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Manuel Guerreiro:** Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Inés Gómez Seguí:** Conceptualization, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing – review & editing. **Javier De La Rubia:** Supervision, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing. **José Luis Poveda Andrés:** Supervision, Validation, Visualization, Writing – review & editing.

Bibliografía

- Regenerative Medicine: The Pipeline Momentum Builds. [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2022/10/ARM-H1-2022-R13.pdf>.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177. [consultado 25 Jul 2015]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>.
- Plan de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS): medicamentos CAR. Ministerio de Sanidad, consumo y Bienestar Social; Noviembre 2018 [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf.
- Reglamento (CE) n° 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° 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 324; 10 de diciembre de 2007 [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2007/324/L00121-00137.pdf>.
- Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para medicamentos de terapia avanzada. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/normas-correcta-fabricacion/nueva-guia-NCF-ATMPs.pdf>
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. BOE núm. 144, 14/06/2014. [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2014/06/14/pdfs/BOE-A-2014-6277.pdf>.
- Annex I. Manufacture of Sterile Medicinal Products. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. European Commission; 22 de agosto de 2022 [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.
- Barba E, Roldan E, Suárez-Lledó M, Montoro Gomez J, Perez-Hoyos S, Mussetti A, et al. Viral-specific T cell therapy for cytomegalovirus infection after stem cell

- transplantation and generation of a third-party T-Cell donor registry. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):10309–10. doi: [10.1182/blood-2022-165943](https://doi.org/10.1182/blood-2022-165943).
9. Poveda-Andrés JL, Ruiz-Caldes MJ, Carrera-Soler MJ, Clopés-Estela A, Flores-Moreno S, García-Pellicer J, et al. Pharmacotherapeutic management of advanced therapy drugs. *Farm Hosp*. 2022;46(2):88–95. doi: [10.7399/fh.13036](https://doi.org/10.7399/fh.13036).
 10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 16/2012 de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE núm. 98, 24/4/2012. [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2012/BOE-A-2012-5403-consolidado.pdf>.
 11. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de cartera básica de servicios del SNS y Farmacia. Subdirección General de calidad de medicamentos y productos sanitarios; Junio 2014 [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf.
 12. Priesner C, Hildebrandt M. Advanced therapy medicinal products and the changing role of academia. *Transfus Med Hemother*. 2022;49(3):158–62. doi: [10.1159/000524392](https://doi.org/10.1159/000524392).
 13. Silva DN, Chrobok M, Ahlén G, Blomberg P, Sällberg M, Pasetto A. ATMP development and pre-GMP environment in academia: a safety net for early cell and gene therapy development and manufacturing. *Immunooncol Technol*. 2022;16, 100099. doi: [10.1016/j.iotech.2022.100099](https://doi.org/10.1016/j.iotech.2022.100099).
 14. Flower A, Ayello J, Harrison L, Morris E, Sturhahn M, Maryamchik E, et al. The safety and efficacy of targeted virus specific cytotoxic T-lymphocytes (VST) manufactured by the IFN-g cytokine capture system (CCS) for the treatment of refractory adenovirus (ADV), cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV) and BK virus (BKV) in children, adolescents and young adults (CAYA) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT), solid organ transplantation (SOT), or with primary immunodeficiency (PID) (IND# 17449). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:S8–74. doi: [10.1016/j.bbmt.2019.12.220](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.12.220).
 15. Autorizaciones de uso de medicamentos de terapia avanzada concedidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 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. [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada>.
 16. Resolución de 22 de noviembre de 2022, de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III O.A., M.P., por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2022 de concesión de subvenciones para la selección y financiación de los integrantes del Consorcio Estatal en Red para el desarrollo de Medicamentos de Terapias Avanzadas (CERTERA), en el marco del PERTE para la Salud de Vanguardia y con cargo a los fondos del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia. [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2022/11/24/pdfs/BOE-B-2022-36834.pdf>.
 17. Tasnády S, Karázi É, Szederjesi A, Bihari G, Juhász Z, Hardi A, et al. Identification of the best-suited donor for generating virus-specific T cells. *Vox Sang*. 2020;115(1):18–26. doi: [10.1111/vox.12857](https://doi.org/10.1111/vox.12857).
 18. Rubinstein JD, Zhu X, Leemhuis T, Pham G, Ray L, Emberesh S, et al. Virus-specific T cells for adenovirus infection after stem cell transplantation are highly effective and class II HLA restricted. *Blood Adv*. 2021;5(17):3309–21. doi: [10.1182/bloodadvances.2021004456](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004456).
 19. Nelson AS, Heyenbruch D, Rubinstein JD, Sabulski A, Jodele S, Thomas S, et al. Virus-specific T-cell therapy to treat BK polyomavirus infection in bone marrow and solid organ transplant recipients. *Blood Adv*. 2020;4(22):5745–54. doi: [10.1182/bloodadvances.2020003073](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003073).
 20. Jiang W, Clancy LE, Avdic S, Suttrave G, Street J, Simms R, et al. Third-party CMV- and EBV-specific T-cells for first viral reactivation after allogeneic stem cell transplant. *Blood Adv*. 2022;6(17):4949–66. doi: [10.1182/bloodadvances.2022007103](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007103).
 21. Pfeiffer T, Tzannou I, Wu M, Ramos C, Sasa G, Martinez C, et al. Posoleuceel, an allogeneic, off-the-shelf multivirus-specific T-Cell therapy, for the treatment of refractory viral infections in the post-HCT setting. *Clin Cancer Res*. 2023;29(2):324–30. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-22-2415](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2415).