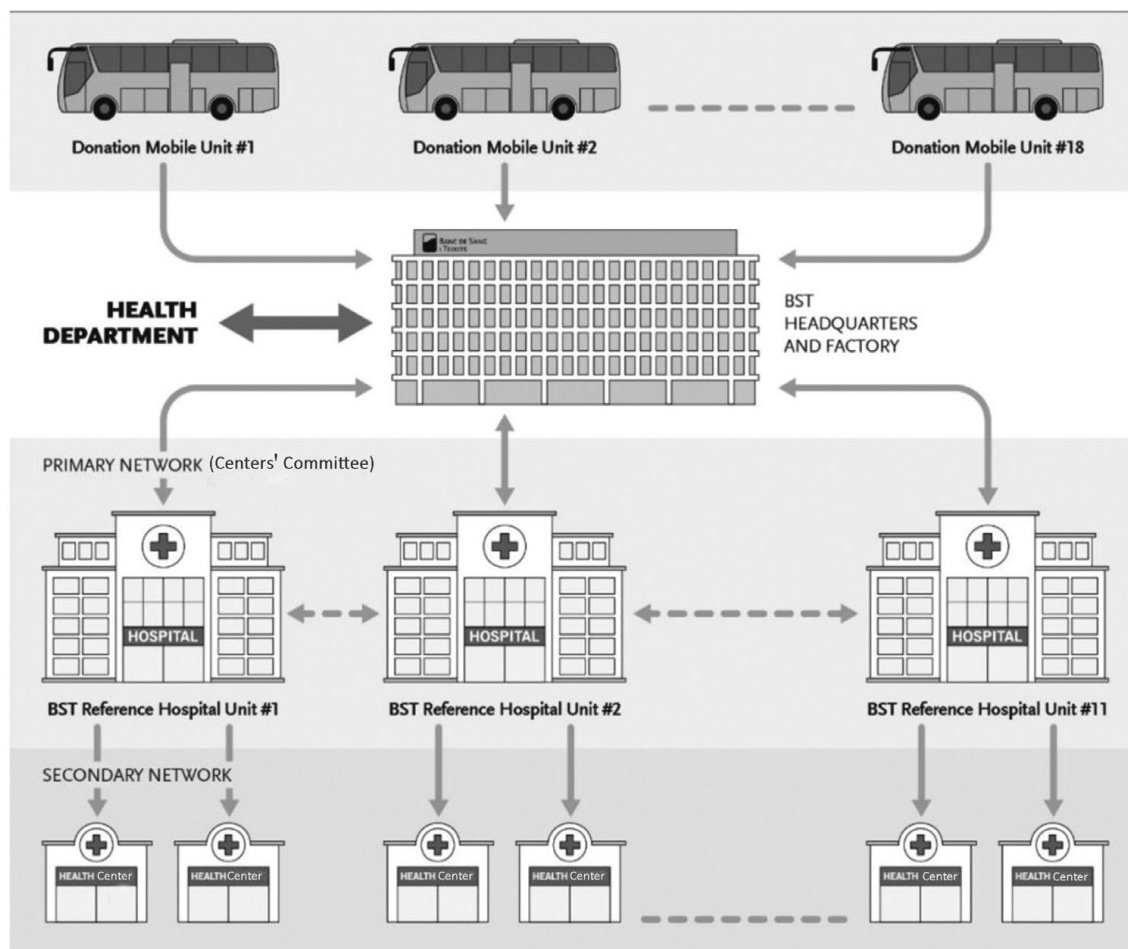


8. UN MODELO HUB-AND-SPOKE PARA FACILITAR EL ACCESO A LA TERAPIA CART EN LA SANIDAD PÚBLICA: EXPERIENCIA DEL BANCO DE SANGRE DE CATALUÑA

Jesús Fernández-Sojo*, Joaquim Delgado, Joaquim Vives, Luciano Rodríguez, Ana Mendoza, Carmen Azqueta, Ana García-Buendía, Elena Valdivia, Lluís Martorell, Nuria Rubio-López, Mónica Linares, Sofía Alonso, Agueda Ancochea, Enric García-Rey, Nadia García-Muñoz, Laura Medina, Sergio Querol



Introducción

En los últimos años, los medicamentos de terapia avanzada (MTA) han revolucionado la medicina con nuevos enfoques para combatir enfermedades que amenazan la vida. En particular, las células T del receptor de antígeno quimérico (CAR-T) destacan como un tipo revolucionario de inmunoterapia en la que los linfocitos T dirigidos reconocen antígenos cancerosos específicos [1].

Actualmente se están realizando Más de 500 ensayos clínicos de células T con CAR para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer en todo el mundo (como se registró en ClinicalTrials.gov el cuarto trimestre de 2021). Las dos primeras terapias autólogas de células T con CAR, tisagenlecleucel (Kymriah, Novartis; Yescarta, Gilead) y axicabtagene

ciloleucel (Yescarta), fueron autorizadas para el tratamiento de tumores malignos específicos de células B por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos en 2017 y 2018 [2,3], respectivamente, y por la Comisión Europea en 2018 [4,5]. Posteriormente, se han aprobado tres terapias adicionales: brexucabtagene autoleucel (Tecartus) y lisocabtagene maraleucel (Breyanzi) para tratar Neoplasias malignas de células B e idecabtagene vicleucel (Abecma) para tratar el mieloma múltiple [6 11].

La Incorporación de la terapia de células T con CAR en el sistema público implica procedimientos complejos y altamente especializados y plantea importantes desafíos logísticos y de la cadena de suministro. Por lo tanto, es esencial establecer la infraestructura adecuada para gestionar CAR T-cell y así cumplir la logística, formación, calidad y los requisitos reglamentarios. Esto es especialmente importante cuando uno de los principales implicados en este proceso son los hospitales públicos, los cuales, aunque trabajan bajo estrictos procedimientos de trabajo, por lo general están lejos de los estándares de la industria farmacéutica. Además, los productos de células T con CAR están sujetos a reglamentos específicos de medicamentos de uso humano [12 14]

y por lo tanto bajo la responsabilidad del farmacéutico hospitalario, quienes, a su vez, podrían no tener experiencia en procesamiento celular y la infraestructura especial requerida. En este sentido, dado que la terapia CART comparte muchas similitudes con el bien establecido trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Ambos procedimientos comienzan con recogida de células mediante aféresis. Posteriormente, el material se entrega en fresco o criopreservado al fabricante de MTA. Después de la fabricación, el producto CART se envía de regreso al hospital para el almacenamiento y la infusión utilizando el mismo flujo de trabajo y infraestructura que el programa de TPH. Por esta razón, muchos laboratorios de procesamiento celular han añadido la terapia CART en investigación o comercial a su flujo de trabajo del TPH [15].

En noviembre de 2018, el Ministerio de Sanidad español aprobó el Plan de Gestión de Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos de CART [16].

El plan estableció una organización y modelo de atención de la salud para lograr una atención planificada, justa y eficiente, así como un acceso seguro al uso de MTA.

Entre otras cosas, definió un conjunto de criterios para la designación de centros para el tratamiento de pacientes con CART en el Sistema Nacional de Salud español. Los criterios se basaron en la experiencia clínica (incluida la actividad en la aféresis y procesamiento de células), certificación de calidad (Conjunto de Acreditación Comité de la Sociedad Internacional de Terapia Celular y Génica y Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula [JACIE]), coordinación entre profesionales, experiencia clínica con CAR T y Buenas Prácticas de Manufactura.

El objetivo de los autores de este trabajo fue describir cómo el laboratorio de procesamiento del Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña (Cataluña, España) ha incorporado la creciente demanda de actividades relacionadas con la terapia CART y

cómo su modelo organizativo hub-and-spoke ha facilitado la designación de seis hospitales públicos para tratar pacientes con Terapia CART según el plan de gestión español.

Modelo organizativo hub-and-spoke del Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña

El Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña es un organismo público del dependiente de la Consejería de Salud cuya misión es garantizar el abastecimiento y buen uso de la sangre humana en Cataluña (7,5 millones de habitantes).

Con el fin de garantizar una seguridad y calidad constantes en todos los procedimientos, el El Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña estableció un modelo hub-and-spoke para entregar servicios de transfusión a la red hospitalaria. Así, un núcleo centro de procesamiento/laboratorio (hub) centraliza el fraccionamiento y suministro de componentes sanguíneos y pruebas de control de calidad (inmunoematología y pruebas HLA), y se conecta a una red de nueve unidades hospitalarias ubicadas en hospitales de referencia (spokes) que recogen donaciones de sangre y reciben y proporcionan componentes sanguíneos para transfusión (Figura 1) [17].

Sobre la base de este modelo, las terapias celulares para el TPH se han ido incorporado a las prácticas de trabajo del Banco de Sangre desde 2001. Asimismo, un único laboratorio de procesamiento ubicado en la sede central (hub) está conectado a nueve centros de recogida/entrega (unidades de aféresis y descongelación (spokes)) ubicados dentro de los hospitales. El Banco de Sangre de Cataluña es un establecimiento de tejido único (licencia nº ES000049).

El laboratorio de procesamiento da servicio a 11 centros de trasplante con programa de TPH autólogo y cinco con programa alogénico. Esta estructura integrada posee la acreditación conjunta de JACIE, lo que permite la recolección de células y procesamiento para soportar más de 500 TPH por año.

Con este modelo organizativo, el banco de sangre comenzó a incorporar las actividades de CART en estos hospitales cuando los ensayos clínicos comenzaron en 2016. En abril de 2019, el Ministerio de Salud designó 10 centros para tratar pacientes adultos (ocho nominales más dos de back-up) y cuatro centros para tratar pacientes pediátricos (tres nominal más uno de back-up) con CART. Debido en parte a este modelo, cuatro de los 10 adultos designados y dos de los cuatro centros pediátricos designados eran hospitales afiliados con el Banco de sangre de Cataluña[16].

Como los CART son un medicamento, caen bajo la responsabilidad de los farmacéuticos. Para garantizar Los requerimientos legales, el departamento de salud autorizó al Banco de Sanfre como almacén de medicamentos.

La figura 2 describe la relación específica que se establece entre los hospitales y el Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña para las actividades de CART. El modelo hub-and-spoke permite la estandarización común de sistemas de gestión de la calidad, incluidos los procedimientos operativos, formación y garantía de calidad.

Los manuales de aféresis y manejo de células CART de los fabricantes se incorporan como documentación externa en el Sistema electrónico de gestión de calidad Qualiteasy 7.21 (Qualiteasy Internet Solutions S.L., Cataluña, España).

Los SOP específicos también están disponible para contrapartes hospitalarias (unidad clínica y servicio de farmacia) en una intranet compartida. Se establece un acuerdo de calidad técnico entre el hospital, el banco de sangre y promotores (fabricantes) con las responsabilidades definidas.

Actividad y cadena de suministro de CART

Colección de células.

Se realiza la leucocitaféresis en el Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña, en las unidades ubicadas en cada hospital bajo una autorización otorgada por la autoridad local competente para la recogida de células.

Todos los centros de recolección están acreditados por JACIE. El personal de aféresis está compuesto por un director médico, un hematólogo adjunto, un equipo de enfermería y un técnico de aseguramiento de la calidad. Los ensayos clínicos con CART comenzaron en 2016 y, desde entonces, han crecido exponencialmente, de un ensayo en 2016 a 10 en 2021 (Figura 3A).

Durante este período, un total de 348 colecciones de células autólogas se adquirieron como materiales de partida para las terapias de CART, 153 (44%) de los cuales fueron para ensayos clínicos, con aumento exponencial (Figura 3B). En abril de 2019, tres de 10 adultos y dos de los cuatro centros pediátricos designados por el Plan Nacional, y técnicamente cualificados por los fabricantes, fueron hospitales adscritos al Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña, resultando en una explosión de actividad para los productos comerciales de CART.

Una año después, y con la cualificación técnica de los fabricantes realizada en la mayoría de los centros designados de España, la actividad relacionada con CART alcanzó una meseta.

Procesamiento y envío de material de partida

Todos los fabricantes, excepto uno, requieren material de partida en fresco. Respectivamente, durante el período de estudio, 199 (61%) de un total de 348 leucocitaféresis fueron congeladas y transportadas criopreservadas. Para la criopreservación, los productos de aféresis se trasladaron en vehículos especializados (entre 15 min y 30 min) al laboratorio de procesamiento ubicado en la sede central del banco de Sangre de Cataluña. Un servicio de mensajería especializado garantiza la seguridad y transporte rápido entre los centros de aféresis y el laboratorio de procesamiento.

El laboratorio de procesamiento está acreditado por JACIE. El personal está formado por un director médico, un hematólogo adjunto, un Director técnico, un técnico de control

de calidad, dos supervisores de laboratorio y siete técnicos (en dos turnos). El procesamiento de los materiales de partida se realiza en una sala limpia clase D equipada con dos cabinas de seguridad biológica, dos congeladores de velocidad controlada/programables y dos tanques de nitrógeno líquido en fase de vapor ubicados en una sala criogénica separada.

Recepción, almacenamiento y distribución de medicamentos CART

Una vez fabricados y liberados, los productos CART se devuelven al almacén de medicamentos del Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña (hub). Se registra la recepción del producto (verificación de integridad, certificado de conformidad por persona cualificada, trazabilidad, temperatura en tránsito), y luego se almacena a una temperatura criogénica dentro de la instalación del almacenamiento de medicamentos en nombre de cada farmacia hospitalaria.

Durante el periodo de estudio, el Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña recibió 313 medicamentos de CART de diferentes fabricantes, con un aumento significativo a lo largo de los años (Figura 3C). De estos, 180 (58%) eran productos comerciales. Los CART se almacenan hasta el día de la infusión, cuando se envían al hospital tras la confirmación de la idoneidad del paciente para el tratamiento por parte del equipo clínico. El producto se empaqueta en un contenedor de transporte criogénico de fase vapor.

Descongelación y administración de CART

Una vez recibidas las células CAR T en el Banco de sangre local, es verificado por el personal del banco de sangre y farmacia. La descongelación la realiza el Equipo del Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña bajo la supervisión del equipo de farmacia en un descongelador húmedo o seco según las instrucciones del fabricante. Una vez descongeladas las células CAR T se transporten en un contenedor validado con temperatura controlada y monitoreada dentro de los 30 minutos posteriores a la descongelación. A partir de 2021, 281 productos de CART han sido descongelados e infundidos (Figura 3D), 155 (55%) de los cuales eran comerciales.

Discusión

Con el fin de proporcionar acceso a la terapia CART al sistema público de salud, y utilizando una cadena de suministro similar a la empleada para el TPH, el Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña ha consolidado un modelo hub-and-spoke. Se propuso un modelo para incorporar la terapia CART en seis hospitales públicos de Cataluña, España. Este modelo contribuyó a la designación temprana de centros según los criterios establecidos en el plan de gestión español.

En consecuencia, cuatro de los 10 hospitales designados para tratar a pacientes adultos y dos de los cuatro hospitales designados para tratar pacientes pediátricos estaban

afiliados al Banco de Sangre de Cataluña. En consecuencia, esta estructura integrada permitió una rápida cualificación de los fabricantes.

El modelo hub-and-spoke proporciona un sistema de atención en red anclado por un centro de atención de servicio completo establecido (hub) complementado por establecimientos secundarios (spokes) que ofrecen servicios más limitados. Algunos ejemplos de hub-and-spoke son los centros de sangre regionales de sangre tradicionales que reciben todas las donaciones de sangre en una región, la fraccionan en componentes sanguíneos y luego se envían a los hospitales para su transfusión, u hospitales de tratamiento centralizados para enfermedades específicas como la anemia falciforme celda [18]. Este modelo surgió como el método más rentable con la más alta calidad y seguridad en los servicios de salud. En una encuesta sobre cómo se acomodaron las MTA en las instituciones académicas, el 78% de los encuestados respondió que su laboratorio de procesamiento soportaba los productos en investigación fabricados externamente según este modelo [15]. El flujo de trabajo del proceso de CART requiere procedimientos complejos. Un laboratorio de procesamiento cualificado y con mucha experiencia juega un papel crítico para garantizar el manejo adecuado y la seguridad de los productos.

Por ejemplo, los fabricantes requieren inversión en nuevos equipos y formación específica de personal, Como respuesta a estos desafíos, un hub-and-spoke centralizado puede facilitar el acceso eficiente a nuevos productos de CART en un modelo estrechamente integrado con todas las partes implicadas (unidad clínica y farmacia).

Los medicamentos de CART se envían congelados y requieren tecnologías criogénicas para su adecuado almacenamiento y manipulación. Por lo tanto, un factor importante fue la creación de un almacén de medicamentos asociado al laboratorio de procesamiento para la recepción de productos finales y su manipulación, almacenamiento y distribución [19]. Otros hospitales, como el Mayo Clinic, también han establecido unidades administrativas para brindar atención especializada [20]. Por lo tanto, la ausencia de variabilidad interhospitalaria en los PNT está garantizada y conduce a una mejor eficiencia del flujo de trabajo, según lo informado por Joules et al. [21]. Además, los recursos para incorporar la terapia CART a los pacientes se centralizan en una sola instalación, lo que reduce la carga financiera del sistema de salud pública.

Conclusiones

En la experiencia de los autores, el modelo hub-and-spoke incorpora de forma eficiente la terapia CART fabricada externamente para los hospitales públicos. Esto facilitó la selección de hospitales dentro del plan de gestión español y permitió la cualificación técnica por la industria de cinco de los seis hospitales asociados al Banco de Sangre de Cataluña. Este modelo permite a los pacientes un acceso rápido y fácil, evita la variabilidad interhospitalaria, facilita la cualificación técnica del centro y proporciona personal altamente cualificado y experimentado, reduciendo así los recursos necesarios para el acceso a estas nuevas terapias

REFERENCIAS

- [1] Porter DL, et al. Chimeric antigen receptor therapy for B-cell malignancies. *J Cancer* 2011; 2:331–2.
- [2] U.S. Food & Drug Administrations (FDA). KYMRIAH (tisagenlecleucel). 2020. Available online: www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-genetherapy-products/kymriah-tisagenlecleucel (accessed April 2022).
- [3] U.S. Food & Drug Administrations (FDA). Yescarta (axicabtagene ciloleucel). 2020. Available online: www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-genetherapyproducts/yescarta-axicabtagene-ciloleucel (accessed April 2022).
- [4] Pharmaceutical Technology. Novartis receives EC approval for Kymriah to treat two cancers. 2018. Available online: [www.pharmaceutical-technology.com/news/novartis-european-commissions-approval-kymriah/#:~:text=The%20European%20Commission%20\(EC\)%20has,%2Dcell%20lymphoma%20\(DLBCL\)](http://www.pharmaceutical-technology.com/news/novartis-european-commissions-approval-kymriah/#:~:text=The%20European%20Commission%20(EC)%20has,%2Dcell%20lymphoma%20(DLBCL)) (accessed April 2022).
- [5] European Medicines Agency (EMA). Yescarta. 2020. Available online: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta (accessed April 2022)
- [6] Kite aGC. European Medicines Agency validates Kite’s marketing application for company’s second CAR T cell therapy. 2020. Available online: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/1/european-medicines-agency-validates-kites-marketing-application-for-companys-second-car-tcell-therapy> (accessed April 2022)
- [7] Kite aGC. U.S. FDA grants priority review for Kite’s KTE-X19 biologics license application (BLA) in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: 2020. Available online: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/2/us-fda-grants-priority-review-for-kites-ktex19-biologics-license-application-bla-in-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma> (accessed April 2022)
- [8] Bristol Myers Squibb (BMS). U.S. Food and Drug Administration Approves Bristol Myers Squibb’s Breyanzi (lisocabtagene maraleucel), a New CAR T Cell Therapy for Adults with Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. 2021. Available online: <https://news.bms.com/news/details/2021/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-Bristol-Myers-Squibbs-Breyanzi-lisocabtagene-maraleucel-a-New-CAR-T-Cell-Therapy-for-Adults-with-Relapsed-or-Refractory-Large-B-cell-Lymphoma/default.aspx> (accessed April 2022).
- [9] Bristol Myers Squibb (BMS). European Medicines Agency validates Bristol Myers Squibb’s application for CAR T cell therapy lisocabtagene maraleucel (liso-cel). 2020. Available online: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2020/European-Medicines-Agency-Validates-Bristol-Myers-Squibbs-Application-for-CAR-T-Cell-Therapy-Lisocabtagene-Maraleucel-liso-cel/default.aspx> (accessed April 2022)
- [10] Bristol Myers Squibb (BMS). Bristol Myers Squibb and bluebird bio announce submission of biologics license application (BLA) to FDA for Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel, bb2121) for adults with relapsed and refractory multiple myeloma.

2020. Available online: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2020/Bristol-Myers-Squibb-and-bluebird-bio-Announce-Submission-of-Biologics-License-Application-BLA-to-FDA-for-Idcabtagene-Vicleucel-Ide-cel-bb2121-for-Adults-with-Relapsed-and-Refractory-Multiple-Myeloma/default.aspx> (accessed April 2022).
- [11] Bristol Myers Squibb (BMS). European Medicines agency validates Bristol Myers Squibb's applications for Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel, bb2121) and CC-486. 2020. Available online: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2020/European-Medicines-Agency-Validates-Bristol-Myers-Squibbs-Applications-for-Idecabtagene-Vicleucel-Ide-cel-bb2121-and-CC-486/default.aspx> (accessed April 2022)
- [12] Information from European Union institutions, bodies, offices and agencies European commission. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF>. (accessed April 2022).
- [13] Regulation (EC) 726/2004 of the European Parliament and of the Council on March 31. establishing community procedures for the authorization and control of medicinal products for human and veterinary use and establishing the European Medicines Agency. Official Journal of the European Union No. L136 2004. (April 30, 2004, pages 1-69). Available online: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/reg_2004_726_en_0.pdf (accessed April 2022).
- [14] Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance). Available at: lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF (accessed April 2022)
- [15] Bersenev A, Gustafson MP, Hanley PJ. ISCT survey on hospital practices to support externally manufactured investigational cell-gene therapy products. *Cytotherapy* 2022;24(1):27–31.
- [16] Ministerio de sanidad. Gobierno de España. Terapias avanzadas. 2022. Available online: www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm (accessed April 2022).
- [17] Garcia-Lopez J, et al. SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic: first wave, impact, response and lessons learnt in a fully integrated Regional Blood and Tissue Bank. A narrative report. *Blood Transfus* 2021;19(2):158–67.
- [18] Kanter J, et al. Building access to care in adult sickle cell disease: defining models of care, essential components, and economic aspects. *Blood Adv* 2020;4 (16):3804–13.
- [19] Pinturaud M, et al. Role of the hospital pharmacist in the management of a category of advanced therapy medicinal product: chimeric antigen receptor T-cells. *Bull Cancer* 2018;105:S205–13.
- [20] Wiltshire TD, et al. Management of externally manufactured cell therapy products:

the Mayo Clinic approach. *Cytotherapy* 2022;24(1):19–26.

[21] Joules A, et al. Comparative analysis of cell therapy infusion workflows at clinical sites. *Cytotherapy* 2021;23(4):285–92.

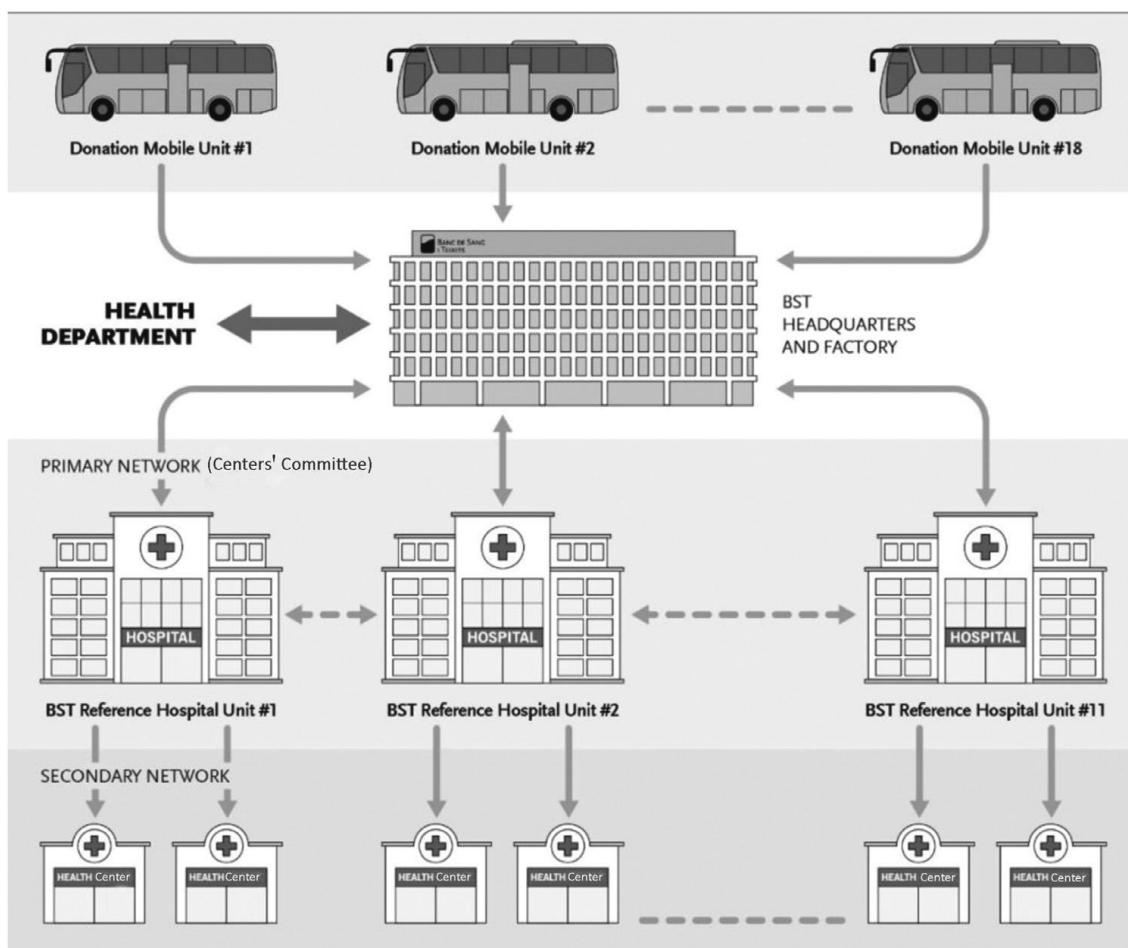


Figura 1. Modelo hub and spoke del Banco de Sangre y tejidos de Cataluña

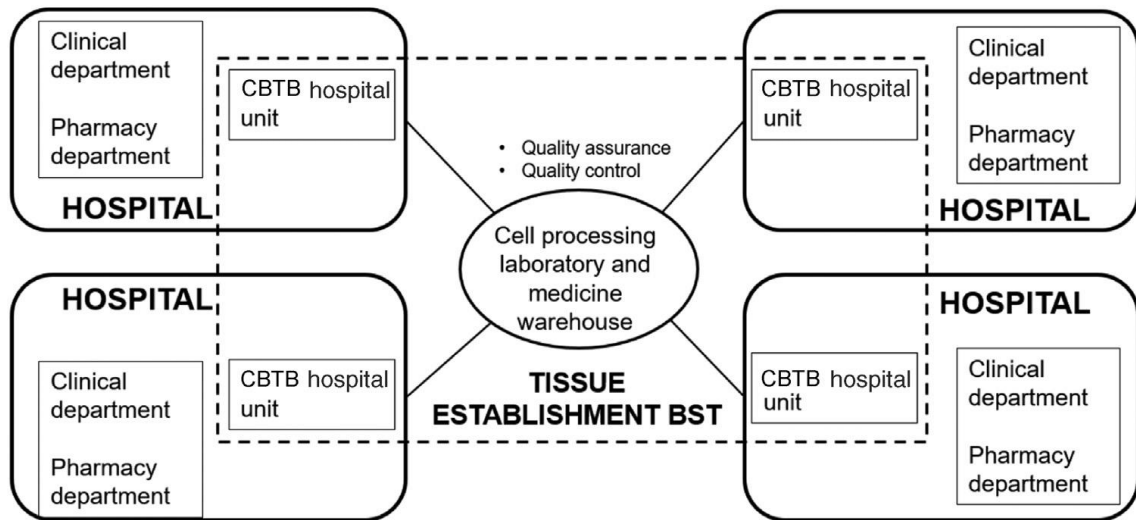


Figura 2. Relación entre el laboratorio de procesamiento y almacén de medicamentos (hub), y los Banco de sangre local (spokes) ubicado en cada hospital

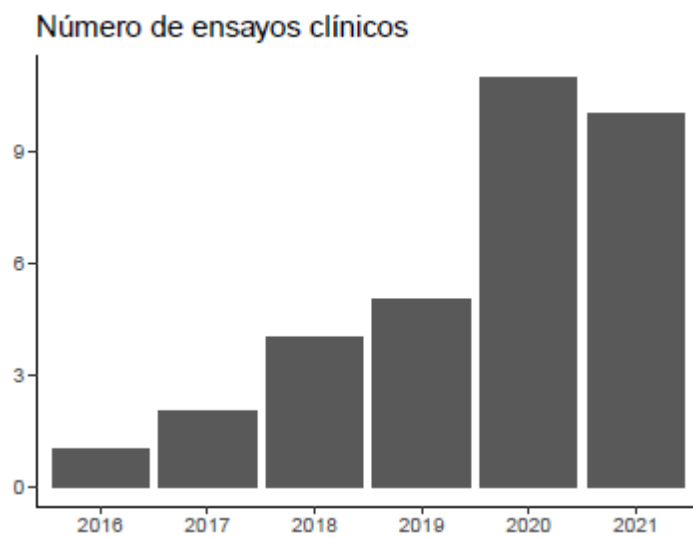


Figura 3A

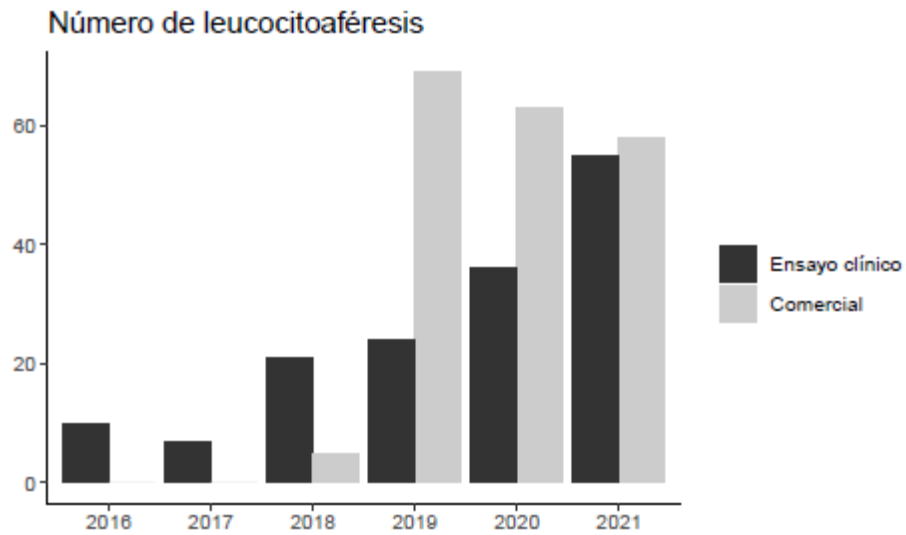


Figura 3B

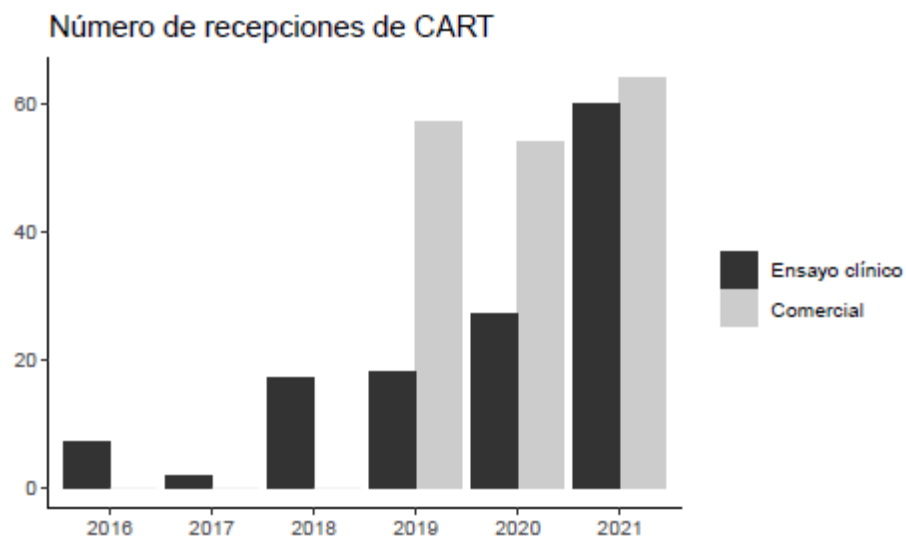


Figura 3C

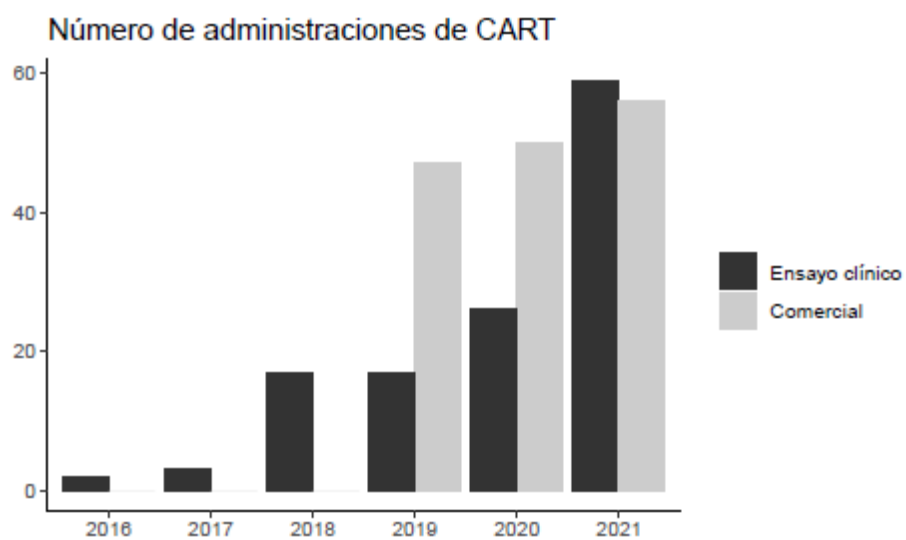


Figura 3D