



PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DEL USO DE TISAGENLECLEUCEL EN LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

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 Martínez 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.OBJETIVO DE TRATAMIENTO	5
3.CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	5
4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON TISAGENLECLEUCEL	7
5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO	10
6.BIBLIOGRAFÍA	16



1. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea, caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras (linfoblastos en el caso de LLA) que infiltran la médula ósea y pueden invadir la sangre periférica y otros órganos.

El objetivo del tratamiento de la LLA- precursores B en pacientes jóvenes es la curación, la cual se alcanza en un elevado porcentaje de niños y adultos jóvenes con los esquemas estándar de quimioterapia. No obstante, aproximadamente, un 15-20% de los pacientes sufrirán recaídas a causa de fracaso del tratamiento, siendo un porcentaje mayor en los grupos de alto riesgo (25-30%). En caso de enfermedad en recaída/refractariedad, el tratamiento actual de estos pacientes consiste en quimioterapia intensiva seguida de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), quimioterapia convencional, tratamientos dirigidos o tratamiento paliativo. El aloTPH es el único tratamiento potencialmente curativo para aquellos pacientes con un donante adecuado.

Tisagenlecleucel ha sido autorizado como tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de fenotipo B (CD19+) refractaria, en recaída tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o en segunda recaída o posterior, basado en los resultados de un ensayo clínico fase II sin comparador. Es una terapia celular y génica que se posiciona como una nueva opción terapéutica en el tratamiento de LLA en la indicación aprobada y en pacientes con buen estado funcional. Los pacientes candidatos a tratamiento son aquellos con las características de los incluidos en el estudio fase II con tisagenlecleucel y que no dispongan de otras alternativas farmacológicas adecuadas.

Tisagenlecleucel se debe administrar en los centros designados para la administración de CAR-T en el SNS, por Resolución del Secretario General de Sanidad y Consumo.

Con el fin de garantizar la utilización equitativa, segura y eficiente del fármaco en el Sistema Nacional de Salud (SNS), así como para poder realizar seguimiento de los pacientes y una evaluación a largo plazo del resultado del tratamiento en la práctica real, es necesario establecer un protocolo farmacoclínico y un registro de monitorización farmacoterapéutica.

La recogida de información en el registro y el análisis de los resultados permitirán



responder a las incertidumbres que permanecen después de los ensayos clínicos. Ambos se enmarcan en las acciones contempladas en el Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS.

2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

Alcanzar una respuesta completa con enfermedad residual negativa precoz y mantenida en el tiempo (>18 meses) debida exclusivamente al tratamiento con tisagenlecleucel.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Se consideran **pacientes candidatos a iniciar el tratamiento** con tisagenlecleucel aquellos que **cumplan con todos los siguientes criterios**:

- Pacientes pediátricos^a y adultos jóvenes hasta 25 años.
- LLA refractaria o en recaída definida por uno de los siguientes criterios:
 - Segunda o posterior recaída de la enfermedad tras el tratamiento con dosis convencionales de quimioterapia/terapia de anticuerpo monoclonal, o
 - Cualquier recaída que ocurra tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo TPH). En estos casos debe transcurrir un período de 6 meses desde el momento del trasplante a la infusión de tisagenlecleucel, o
 - Enfermedad refractaria primaria definida como no lograr alcanzar respuesta completa tras la segunda línea de quimioterapia estándar o
 - Enfermedad refractaria secundaria definida como no lograr una respuesta completa después de 1 ciclo de quimioterapia estándar en casos de LLA en recaída.
 - Los pacientes con LLA Ph + son elegibles si son intolerantes o han fallado al menos a dos inhibidores de tirosín quinasa (ITK), o si la terapia con ITK está contraindicada.
 - Pacientes en recaída que no son candidatos por criterio clínico a aloTPH, pero que están en un estado funcional adecuado para el tratamiento con tisagenlecleucel.
- Expresión de CD19 en células tumorales por citometría de flujo

^a No se han realizado estudios formales en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad.



- Estado funcional $\geq 50\%$ según el índice de Karnofsky para pacientes de ≥ 16 años o de $\geq 50\%$ según el índice de Lansky para menores de 16 años.
- Pacientes con función renal, hepática, pulmonar y cardiaca adecuada para poder tolerar el tratamiento con tisagenlecleucel.
 - Alanina aminotransferasa ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad.
 - Bilirrubina < 2.0 mg/dL (excepto en síndrome de Gilbert)
 - Reserva pulmonar mínima: disnea \leq grado 1 o SaO₂ por pulsioximetría $\geq 91\%$ a aire ambiente.
 - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 45\%$ confirmada por ecocardiograma.
 - Creatinina en los rangos descritos en la tabla para cada franja de edad.

Creatinina sérica máxima		
(mg/dL)		
Edad	Hombres	Mujeres
1 a < 2 años	0,6	0,6
2 a < 6 años	0,8	0,8
6 a < 10 años	1,0	1,0
10 a < 13 años	1,2	1,2
13 a < 16 años	1,5	1,4
≥ 16 años	1,7	1,4

No se debe iniciar tratamiento con tisagenlecleucel en los siguientes casos:

- Recaída de LLA extramedular aislada.
- Síndromes asociados a fallos de médula ósea (se excluyen de entre éstos el Síndrome de Down).
- Pacientes con hepatitis B activa o latente, hepatitis C activa o virus de inmunodeficiencia humana positivo.
- Afectación activa del sistema nervioso central por LLA definida como SNC-3: blastos en LCR con más de 5 leucocitos/ μ L y/o afectación de pares craneales y/o masa tumoral en cerebro o meninges detectada por técnicas de imagen.
- Padecer linfoma/leucemia de Burkitt u otras neoplasias activas.
- Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) activa.



- Tratamiento previo con un CAR-T.
- Embarazo o mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON TISAGENLECLEUCEL

Todos los pacientes o sus representantes legales deben ser informados de los beneficios y riesgos y deben firmar un consentimiento informado.

Dosis para pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B

- Para paciente de 50 kg o menos: 0,2 a 5,0 x 10⁶ de células T CAR-positivas viables/kg de peso corporal.
- Para paciente de más de 50 kg: 0,1 a 2,5 x 10⁸ de células T CAR-positivas viables (no basado en el peso).

En el caso de iniciarse el tratamiento con tisagenlecleucel deberá tenerse en cuenta las siguientes **consideraciones**:

- **Condiciones del pre-tratamiento**

Quimioterapia de linfodepleción: Se recomienda administrar una quimioterapia de linfodepleción previamente a la perfusión de tisagenlecleucel a no ser que el recuento de glóbulos blancos una semana antes de la perfusión sea ≤ 1.000 leucocitos/ μ l. En estos casos la decisión de administrar o no la quimioterapia de linfodepleción se tomará a criterio del clínico responsable del tratamiento.

Se recomienda administrar tisagenlecleucel de 2 a 14 días después de haber completado la quimioterapia de linfodepleción. Antes de iniciar el tratamiento de linfodepleción se ha de confirmar la disponibilidad de tisagenlecleucel. Si hubiera un retraso de más de 4 semanas entre la finalización de la quimioterapia de linfodepleción y la infusión, y el recuento de glóbulos blancos fuera > 1.000 leucocitos/ μ l, el paciente deberá recibir de nuevo la quimioterapia de linfodepleción para poder recibir el tratamiento con tisagenlecleucel.

La quimioterapia de linfodepleción recomendada es:

- Fludarabina (30 mg/m² intravenoso al día durante 4 días) y ciclofosfamida (500 mg/m² intravenoso al día durante 2 días, empezando con la primera dosis de fludarabina).



Si el paciente presentó previamente una cistitis hemorrágica de grado 4 asociada a ciclofosfamida, o presentara un estado quimiorrefractario a un tratamiento que contiene ciclofosfamida administrado poco antes de la quimioterapia de linfodepleción^b, entonces podría recibir el siguiente tratamiento:

- Citarabina (500 mg/m² intravenoso al día durante 2 días) y etopósido (150 mg/m² intravenoso al día durante 3 días, empezando con la primera dosis de citarabina).

Pre-medicación. Para minimizar las posibles reacciones agudas debidas a la infusión de tisagenlecleucel, se recomienda tratar a los pacientes con paracetamol y difenhidramina u otro antihistamínico H1 aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la perfusión. No se deben utilizar corticoides excepto en caso de emergencia potencialmente mortal.

- **Precauciones de empleo**

Debido a los riesgos asociados con el tratamiento con tisagenlecleucel, la perfusión se debe retrasar si el paciente presentara alguna de las siguientes condiciones:

- Reacciones adversas sin resolver (en particular, reacciones pulmonares, reacciones cardíacas o hipotensión) de quimioterapias anteriores.
- Infección activa no controlada.
- EICR activa.
- Empeoramiento clínico significativo de la carga leucémica tras la quimioterapia de linfodepleción.

En caso de indicarse tratamiento con tisagenlecleucel, se deberán seguir las siguientes indicaciones:

- Si el paciente ha precisado terapia sistémica para EICR, haberla suspendido al menos 4 semanas antes de la infusión para confirmar la ausencia de recidiva de EICR.

^b Si bien en ficha técnica y en el ensayo clínico ELIANA (Maude SL, N Engl J Med 2018) se refiere a la posibilidad de sustitución de régimen de linfodepleción en este supuesto por citarabina, etopósido, menos de 5 pacientes recibieron este régimen de linfodepleción alternativo. Por el contrario, hay datos en la bibliografía del efecto favorable de fludarabina en el régimen de linfodepleción y la supervivencia libre de evento. (Gardner RA, Blood. 2017 Jun 22; 129(25): 3322-3331. Hay et al, Blood, prepublished online February 6, 2019; DOI 10.1182/blood-2018-11-883710)



- Suspender terapia con esteroides al menos 72 horas antes de la infusión de tisagenlecleucel (se permiten dosis fisiológicas $<12\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ de hidrocortisona o equivalente).
- No haber recibido infusión de linfocitos de donantes en las 6 semanas previas a la infusión de tisagenlecleucel.
- Se debe de suspender profilaxis de SNC al menos 1 semana antes a la infusión de tisagenlecleucel.
- En caso de haber recibido terapias con anticuerpos anti-linfocito T, debe haber transcurrido al menos 8 semanas antes de la infusión de tisagenlecleucel.
- Quimioterapia
 - Inhibidores de la tirosín kinasa e hidroxiurea: suspensión al menos 72 horas antes de la infusión de tisagenlecleucel.
 - Vincristina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, metotrexate $<25\text{mg}/\text{m}^2$, arabinosido de citosina $<100\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$, asparaginasa no pegilada: suspender >1 semana antes de la infusión de tisagenlecleucel y evitar de forma concomitante o posterior a la quimioterapia de linfodepleción.
 - Quimioterapia de rescate (e.g., clofarabina, citarabina $>100\text{mg}/\text{m}^2$, antraciclinas, ciclofosfamida, metotrexato $>25\text{mg}/\text{m}^2$), excluyendo los fármacos requeridos en la quimioterapia de linfodepleción: suspender > 2 semanas antes de la infusión de tisagenlecleucel.
 - Asparaginasa pegilada: suspender >4 semanas antes de la infusión de tisagenlecleucel.
- Radioterapia
 - Radioterapia no dirigida al SNC: suspensión más de 2 semanas antes de la infusión de tisagenlecleucel.
 - Radioterapia dirigida al SNC: suspensión más de 8 semanas antes de la infusión de tisagenlecleucel.
- En los pacientes candidatos a tratamiento con tisagenlecleucel los hemoderivados que se transfundan deben de ser hemoderivados irradiados.
- **Monitorización tras la perfusión**
 - Se deben monitorizar diariamente a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión de posibles signos y síntomas del síndrome de liberación de citoquinas, reacciones neurológicas y otras toxicidades. Los médicos deben considerar la



hospitalización del paciente tras la infusión o ante los primeros signos/síntomas de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y/o reacciones neurológicas.

- Tras los primeros 10 días tras la perfusión, el paciente debe ser monitorizado a criterio médico.
- Se ha de informar al paciente que debe permanecer en las proximidades de un centro médico cualificado al menos durante las siguientes 4 semanas desde la perfusión.

5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El/La médico/a que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED^c.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Código SNS/CIPA:
- NHC
- Sexo:
- Fecha de nacimiento:
- Datos antropométricos previos a la terapia. Peso (Kg): Altura (cm):

Caracterización de la enfermedad hematológica al diagnóstico

- Fecha del diagnóstico:
- Diagnóstico de LLA: Aspirado de médula ósea, especificando porcentaje blastos y porcentaje de blastos que expresan CD19.
- LLA Ph +: si/no.
- Afectación extramedular:
 - SNC: si/no
 - Testicular: si/no
 - Otras: si/no (especificar)

^c En el proceso de desarrollo de VALTERMED y hasta que éste sistema de información esté operativo se empleará un Excel creado al efecto o similar.



- Saturación de oxígeno en sangre (SaO₂):
- Antecedentes de neoplasias: Si/no Situación de remisión:
- Presencia de síndromes asociados a fallos de médula ósea (se excluyen de entre éstos el Síndrome de Down): Si/no
- Enfermedad de injerto contra el receptor (EICR) activa: si/no
- Embarazo: Si/no. Lactancia si/no. Uso anticonceptivos: si/no.

Leucoaféresis, producción del CAR-T

- Fecha de aprobación tratamiento tisagenlecleucel por el Grupo de expertos SNS:
- Fecha de la leucoaféresis:
- Se obtiene suficiente celularidad: si/no
- Fecha de envío de material de leucoaféresis:
- Terapia puente: si/no.
- Fecha de inicio linfodepleción:
- Tipo de esquema:
 - Fludarabina (30mg/m² al día durante 4 días) y ciclofosfamida (500 mg/m² al día durante 2 días).
 - Citarabina (500mg/m² al día durante 2 días) y etopósido (150 mg/m² al día durante 3 días).
 - Otro:
- No se administra quimioterapia de linfodepleción, especificar causa:

Previo a la infusión se realizará valoración del paciente y se asegurará que cumple las condiciones clínicas para su administración,

Administración de tisagenlecleucel

- Fecha recepción en el hospital:
- Cumple las especificaciones: si/no
- Fecha de infusión:
- Dosis por (células/kg):
- No se realizó la infusión. Especificar causa:



Seguimiento

- Respuesta y supervivencia (elegir una)
 1. Alcanza una respuesta completa (RC) morfológica (incluyendo RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) sin otra terapia.
 - Fecha que alcanza la respuesta completa morfológica:
 - Mantiene la RC a mes 18: si/no
 2. Alcanza RC con enfermedad residual mínima (ERM<0,01% o 10^{-4}) por Inmunofenotipo en MO sin otra terapia:
 - Fecha de la ERM < 0,01%:
 - Mantiene la ERM < 0,01% mes 18: si/no
 - Mejor respuesta inmunofenotípica alcanzada:
 3. Recaída en pacientes con RC previa
 - Pérdida de la RC morfológica: si/no. Fecha recaída:
 - Pérdida de la RC inmunofenotípica (Si ERM <0.01% previo): si/no. Fecha recaída:
 - Recaída extramedular: sí/no. En caso afirmativo indicar localización:
 1. SNC si/no,
 2. Testes sí/no,
 3. otras localizaciones: sí/no.
 4. Exitus: si/no.
 - Fecha
 - Enfermedad activa en fecha de éxitus: si/no
 - Causa principal de éxitus: progresión de la LLA / otra
 5. Recibe alo-TPH durante los 18 meses post-infusión de tisagenlecleucel: si/no
En caso afirmativo indicar:
 - Fecha:
 - Motivo: no RC/recaída/otra
 6. Recibe tratamiento farmacológico antineoplásico durante los 18 meses post-infusión de tisagenlecleucel: si/no.
En caso afirmativo indicar el motivo: no RC/recaída/otra
- Fecha de última visita:
- Estatus de la enfermedad en fecha de la última visita: a) RC b) RCi c) enfermedad activa

Evaluación de la respuesta: se realizarán al menos dos evaluaciones de la respuesta, una



inicial (aproximadamente al tercer mes) y otra a los 18 meses. Otras evaluaciones se indicarán cuando exista sospecha de progresión o según protocolos locales. La evaluación incluirá al menos un estudio morfológico y por CF en MO. Si antes de la infusión existiese enfermedad extramedular, deberá realizarse un control específico de la respuesta en esas localizaciones.

Seguridad (se realizará monitorización continua de seguridad que se registrará siempre que sea relevante. Además, se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas a través de su centro de farmacovigilancia)

- Ingreso en UCI: si/no
 - Ventilación mecánica: si/no
 - Terapia Renal Sustitutiva: si/no
 - Soporte hemodinámico: si/no
- Desarrollo de síndrome de liberación de citocinas (SLC): si/no
 - Fecha inicio:
 - Fecha grado máximo:
 - Grado máximo de SLC:
 - Requiere tocilizumab: si/no
 - Dosis administrada:
 - Requiere corticoides: si/no
- Desarrollo de neurotoxicidad atribuida a CAR-T: si/no
 - Fecha inicio:
 - Fecha grado máximo:
 - Grado máximo de neurotoxicidad:
 - Requiere corticoides: si/no
- Desarrollo de Síndrome Hemofagocítico/Activación Macrofágica: si/no
- Desarrollo de síndrome de lisis tumoral (SLT): si/no
- Citopenias grado 3-4.
 - Neutropenia <500: si/no. En caso afirmativo indicar fecha de recuperación >500 neutros/ μ L (sin factor de crecimiento):
 - Plaquetas <20.000: si/no. En caso afirmativo indicar fecha de recuperación >20.000 plaquetas/ μ L (sin transfusión):
 - Hemoglobina < 8 g/dl con indicación de transfusión: si/no. En caso afirmativo indicar Fecha que mantiene Hemoglobina > 8 g/dl sin transfusión:
- Desarrollo de mielodisplasia si/no



- Desarrollo de hipogammaglobulinemia atribuida a CAR-T: si/no,
 - Tratamiento sustitutivo en hipogammaglobulinemias prolongadas (> 6 meses): si/no
- Desarrollo de aplasia linfocitos B atribuida a CAR-T, si/no
- Reactivación EICR (si aloTPH previo): si/no
- Desarrollo de segundas neoplasias: si/no. En caso afirmativo especificar:
- Muerte relacionada con toxicidad por tisagenlecleucel: si/no
 - Especificar causa si procede:
- Otros eventos adversos potencialmente relacionados con tisagenlecleucel (especificar):



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.msbs.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 [acceso:10/02/2019].
3. 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. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IP_T-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf [acceso: 10/02/2019].
4. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378:439-48.