



## PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DEL USO DE TISAGENLECLEUCEL EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES 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*



**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<sup>a</sup> Antonia Agustí Escasany. Representante de Cataluña

Marta Alcaraz Borrajo. Representante de la Comunidad de Madrid

José Luis Bello López. Representante de Galicia

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

Jorge Camarero Jiménez. Representante 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

Joaquín 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	9
6.BIBLIOGRAFÍA	15



## 1. INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) constituye el tipo más frecuente de linfoma no-Hodgkin (LNH) en países occidentales. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, siendo la edad mediana superior a los 60 años, aunque se han descrito casos en personas de todas las edades.

El LBDCG es una enfermedad potencialmente curable. El tratamiento estándar consiste en una combinación de rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) seguida o no de radioterapia local; la mitad de los pacientes responden al tratamiento con una supervivencia global a 5 años de aproximadamente el 60%. En el caso de enfermedad en recaída o refractaria (R/R), el tratamiento consiste en quimioterapia de rescate basada en platino seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (autoTPH). Sin embargo, la mitad de los pacientes no son candidatos al autoTPH por su edad o por presentar comorbilidad importante y del resto, la mitad no responde lo suficientemente bien a la quimioterapia de rescate como para proceder al autoTPH, y de los que finalmente llegan al autoTPH, aproximadamente el 50-60% experimentan una nueva recaída.

Tisagenlecleucel ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico y se posiciona como una nueva opción terapéutica en pacientes con buen estado funcional que no dispongan de otras alternativas de tratamiento adecuadas. Los pacientes candidatos al fármaco serían aquellos con características similares a los incluidos en el estudio fase II.

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 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**:

- Edad<sup>a</sup> ≥ 18 años.
- Diagnóstico histológico confirmado de LBDCG<sup>b</sup> o linfoma folicular transformado a LBDCG.
- Antes de considerar la terapia con tisagenlecleucel, se debe confirmar la presencia de enfermedad refractaria, persistente, mediante biopsia. Se considerará el tratamiento si:
  - la nueva biopsia confirma el diagnóstico de LBDCG o
  - la re-biopsia confirma el diagnóstico de linfoma folicular transformado a LBDCG o
  - En el caso de que el procedimiento de realizar una nueva biopsia no sea seguro, se debe confirmar que haya una enfermedad progresiva en los sitios previamente documentados de enfermedad activa y que la histología previa fuera de LBDCG.
- Enfermedad en recaída o refractaria tras al menos 2 líneas de tratamiento sistémico, definida por uno de los criterios que vienen a continuación, y que o bien el paciente no hubiera respondido al trasplante autólogo o bien no fuera candidato por criterios clínicos:
  - Paciente con LBDCG que ha recibido 2 o más líneas de terapia sistémica<sup>c</sup> y recae después de la última línea o es refractario<sup>d</sup> a la última línea de terapia sistémica

<sup>a</sup> No hay evidencia en pacientes > de 75 años

<sup>b</sup> En el EC pivotal no se incluyeron pacientes con linfoma B de células grandes rico en células T/histiocitos, ni pacientes que hubieran recaído tras un alo-TPH.

<sup>c</sup> Debe incluir, como mínimo un anticuerpo monoclonal anti-CD20, excepto que se determine que el tumor es CD20-negativo, y un régimen de quimioterapia que contenga antraciclina.



- Paciente con linfoma folicular transformado que ha recibido 2 o más líneas de terapia sistémica<sup>c</sup> desde el diagnóstico de transformación y recae después de la última línea o es refractario<sup>d</sup> a la última línea de terapia sistémica.
- Estado funcional ECOG de 0 o 1.
- Pacientes con función renal, hepática, pulmonar y cardíaca adecuada para poder tolerar el tratamiento con tisagenlecleucel.
- Reserva adecuada de médula ósea definida como: neutrófilos  $> 1000/\text{mm}^3$ , linfocitos  $> 300/\text{mm}^3$  y linfocitos T CD3 +  $> 150/\text{mm}^3$ , plaquetas  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  y hemoglobina  $> 8.0$  g/dl.

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

- Pacientes con linfoma primario mediastínico, transformación de Richter, LBDCG cutáneo primario, LBDCG EBV+, linfoma de Burkitt, linfoma primario del SNC
- Afectación del SNC activa conocida por el linfoma.
- Padecer otra neoplasia activa.
- Pacientes con hepatitis B activa o latente, hepatitis C activa o virus de inmunodeficiencia humana positivo.
- Padecer enfermedades neurológicas autoinmunes activas (e.g., síndrome de Guillain-Barré y esclerosis lateral amiotrófica).
- Arritmia cardíaca sin adecuado control cardiológico.
- Haber padecido angina inestable o infarto de miocardio en los 6 meses previos a la infusión.
- Tratamiento previo con un CAR-T
- Embarazo o mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

<sup>d</sup> La enfermedad refractaria se define como enfermedad progresiva o enfermedad estable (que dura  $< 6$  meses) como mejor respuesta a la última línea de terapia, o progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses posteriores al trasplante.

La radioterapia no se puede contar como una línea de terapia.



#### 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 adultos LBDCG**

0,6 a  $6 \times 10^8$  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. Si el recuento de glóbulos blancos del paciente es  $\leq 1.000$  células/ $\mu$ l en la semana anterior a la perfusión de tisagenlecleucel podría omitirse la quimioterapia de linfodepleción. 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 perfusión, y el recuento de glóbulos blancos fuera  $>1.000$  leucocitos/ $\mu$ 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 (25 mg/m<sup>2</sup> intravenoso al día durante 3 días) y ciclofosfamida (250 mg/m<sup>2</sup> intravenoso al día durante 3 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, entonces podría considerarse el siguiente tratamiento:

- Bendamustina (90 mg/m<sup>2</sup> intravenoso al día durante 2 días).



**Pre-medicación.** Para minimizar las posibles reacciones agudas debidas a la perfusión 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 no controlada activa.
- Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) activa.
- Empeoramiento clínico significativo del linfoma tras la quimioterapia de linfodeplección.

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

- No haber recibido otra quimioterapia diferente a la de linfodeplección en las 2 semanas previas a la infusión de tisagenlecleucel.
- Las dosis terapéuticas de esteroides deben de ser suspendidas >72 horas antes de la leucoaféresis y >72 horas antes de la infusión de tisagenlecleucel. Se permiten dosis fisiológicas de esteroides (<12mg/m<sup>2</sup>/día de hidrocortisona o equivalente).
- Inmunosupresión: haber suspendido cualquier fármaco inmunosupresor al menos 2 semanas antes de la leucoaféresis y al menos 2 semanas antes de la infusión de tisagenlecleucel.
- Terapias antiproliferativas distintas a la quimioterapia de linfodeplección:
  - Fármacos de corta duración (e.j., inhibidores de tirosín kinasa o hidroxiurea): se deben suspender >72 horas antes de la leucoaféresis y >72 horas antes de la infusión de tisagenlecleucel.
  - Otros fármacos citotóxicos (incluyendo bajas dosis diarias o semanales de mantenimiento): se deben suspender 2 semanas antes de la leucoaféresis y 2 semanas antes de la infusión de tisagenlecleucel.
  - Anticuerpos monoclonales, incluyendo anti-CD20: no deben de administrarse dentro de las 4 semanas previas a la infusión o cinco vidas medias del



respectivo anticuerpo, usándose siempre el período más largo.

- Profilaxis del SNC: debe de suspenderse >1 semana antes de la infusión de tisagenlecleucel.
- Radioterapia: debe de haberse administrado al menos 2 semanas antes de la infusión.
- 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 perfusión 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<sup>e</sup>.

**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:

<sup>e</sup> 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.



- Tipo de linfoma: (elegir uno)
  - LBDCG N.O.S.
  - Linfoma B de alto grado doble/triple hit
  - LBDCG transformado de folicular:
  - Linfoma B primario mediastínico de células grandes
  - Otros (especificar):
- Estadío (criterios Lugano):

**Caracterización del paciente y de la enfermedad hematológica en la recaída/progresión**

- Fecha de la recaída:
- Estadío (criterios Lugano):
- Documentación de expresión en el tumor de CD19 (si estuviera disponible): si/no
- LBDCG en recaída o refractario.
  - Paciente con LBDCG en recaída tras recibir al menos dos líneas de quimioterapia (incluyendo rituximab y antraciclina).
  - Paciente con LBDCG refractario a la última línea de terapia sistémica tras recibir al menos dos líneas de quimioterapia (incluyendo rituximab y antraciclina).
  - Paciente con LFT en recaída tras recibir al menos dos líneas de quimioterapia (incluyendo rituximab y antraciclina) desde el diagnóstico de transformación a LBDCG.
  - Paciente con LFT refractario a la última línea de terapia sistémica tras recibir al menos dos líneas de quimioterapia (incluyendo rituximab y antraciclina) desde el diagnóstico de transformación a LBDCG.
- TPH previo: si/no.
  - En caso afirmativo indicar
    - Tipo:
    - Fecha:
  - En caso negativo indicar si el paciente es candidato a auto-TPH: si/no
    - Si no es candidato especificar el motivo:
- El paciente ha recibido tratamiento previo con un CART: si/no
- Afectación SNS: si/no
- Índice pronóstico internacional de linfomas (IPI):
- Estado funcional ECOG: Fecha:
- Pruebas analíticas. Fecha:



- Función Hepática: bilirrubina (mg/dl), GOT (UI/mL), GPT (UI/mL).
- Función renal: creatinina sérica (mg/dl) y filtrado glomerular (ClCr: ml/min/1.73m<sup>2</sup>).
- Hemograma: recuento leucocitario (x10<sup>9</sup>/L).
- Linfocitos T CD 3 (mm<sup>3</sup>)
- IgG (mg/dL)
- Serología:
  - Hepatitis B: HBs Ag: positivo/negativo
    - HBs Ac positivo/negativo
    - HBc Ac: positivo/negativo
    - Hepatitis C: Anti-VHC: positivo/negativo
    - En caso de Anti-VHC positivo RNA-VHC:
  - Anticuerpos VIH negativos: si/no
- LDH (UI/L),
- $\beta 2$  microglobulina (mg/L)
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 45\%$ : si/no Fecha:
- Saturación de oxígeno en sangre (SaO<sub>2</sub>) por pulsioximetría:
- Antecedentes de neoplasias: Si/no Situación de remisión:
- 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 (25mg/m<sup>2</sup>/d durante 3 días) y ciclofosfamida (250 mg/m<sup>2</sup> iv durante 3 días).
  - Bendamustina (90mg/m<sup>2</sup>/d durante 2 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:
- No se realizó la infusión. Especificar causa:

### **Seguimiento**

- Respuesta y supervivencia (elegir una)
  1. Alcanza una respuesta completa (RC) por PET-TC sin otra terapia. Si/no. En caso afirmativo indicar:
    - Fecha que alcanza la RC:
    - Mantiene la RC a mes 18: si/no
  2. Recaída en pacientes con RC previa: si/no. Fecha recaída:
  3. Exitus: si/no.
    - Fecha
    - Enfermedad activa en fecha de éxitus: si/no
    - Causa principal de éxitus: progresión del LBDCG / otra
  4. Recibe TPH durante los 18 meses post-infusión de tisagenlecleucel: si/no  
En caso afirmativo indicar:
    - Fecha:
    - Motivo: no RC/recaída/otra
  5. 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 c) enfermedad activa

**Evaluación de la respuesta:** se realizarán al menos dos evaluaciones de la respuesta con PET-TC, una precoz (aproximadamente el mes 3º) y otra a hacia el mes 18 después de la infusión CAR-T. Otras evaluaciones se indicarán cuando exista sospecha de progresión o según protocolos locales.



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/ $\mu$ L (sin factor de crecimiento):
  - Plaquetas  $< 20.000$ : si/no. En caso afirmativo indicar fecha de recuperación  $> 20.000$  plaquetas/ $\mu$ 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
- 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):

redacción médica



## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: medicamentos CAR. Aprobado por el Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de noviembre de 2018. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan\\_Abordaje\\_Terapias\\_Avanzadas\\_SNS\\_15112018.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf)
2. Ficha técnica de Kymriah® (tisagenlecleucel). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181297001/FT\\_1181297001.html](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](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IP_T-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf) [acceso:10/02/2019].
4. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, and Liste TA. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification J Clin Oncol.2014; 32:3059-3067