Protocolo clínico del uso de brexucabtagén autoleucel en el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en el Sistema Nacional de Salud

03 de marzo de 2025

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

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):

Arantzazu Alfranca González	Especialista en Inmunología. Hospital Universitario La Princesa, Madrid
Antonia Agustí Escasany	Especialista en Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Izascun Alonso Aldama	Especialista en Hematología. Hospital Universitario de Toledo
Leyre Bento de Miguel	Especialista en Hematología. Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca
Gonzalo Calvo Rojas	Especialista en Farmacología Clínica. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Hospital Clínic Barcelona
María Luisa Casanovas Moreno-Torres	Especialista en Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canarias Dr. Negrín
Haridian De la Nuez Melián	Especialista en Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canarias Dr. Negrín
Joaquín Gómez Espuch	Especialista en Hematología. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia
Azucena González Navarro	Especialista en Inmunología. Hospital Clínic Barcelona
Dolores Hernández Maraver	Especialista en Hematología. Representante de la Organización Nacional de Trasplantes
Inmaculada Concepción Herrera Arroyo.	Especialista en Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
Víctor Higuero Saavedra	Especialista en Hematología. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres
Ana Jiménez Ubieto	Especialista en Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Mi Kwon Kim	Especialista en Hematología. Hospital Gregorio Marañón, Madrid
Armando López Guillermo	Especialista en Hematología. Hospital Clínic Barcelona
Javier López Jiménez	Especialista en Hematología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid
Ana Lozano Blázquez	Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Central de Asturias
Alejandro Martín García-Sancho	Especialista en Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Adrián Mosquera Orgeira	Especialista en Hematología. Complejo Universitario de Santiago, A Coruña
José Antonio Pérez Simón	Especialista en Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Mariano Provencio Pulla	Especialista en Oncología Médica. Representante de la Sociedad Española de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
María José Ruiz Caldes	Especialista en en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
Antonia Sampol Mayol	Especialista en Hematología. Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca
Fermín Sánchez-Guijo Martín	Especialista en Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Carlos Solano Vercet	Especialista en Hematología. Representante del Comité de Expertos de Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos de la Organización Nacional de Trasplantes. Hospital Clínico Universitario de Valencia
Joan Vinent Genestar	Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
Izaskun Zeberio Etxetxipia	Especialista en Hematología. Hospital Universitario Donostia

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

Coordinado por la Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

Índice

1. Introducción 4
2. Objetivo de tratamiento 5
3. Criterios de selección de pacientes 5
4. Consideraciones generales para el tratamiento con brexucabtagén autoleucel 5
5. Evaluación y seguimiento 6
6. Bibliografía 9

1. Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo infrecuente de neoplasia linfoproliferativa que representa aproximadamente el 3-7% de los linfomas no Hodgkin en los países occidentales. La mediana de edad al diagnóstico se sitúa alrededor de los 65 años y afecta principalmente al sexo masculino (ratio 3:1)[1].

Clínicamente, se caracteriza por un comportamiento heterogéneo, con cursos que van desde casos indolentes que no requieren tratamiento durante años hasta casos muy agresivos con un mal pronóstico. Sin embargo, suele diagnosticarse en estadios clínicos avanzados (Ann Arbor III-IV) por su gran tendencia a diseminarse, siendo muy habitual la presencia de afec- tación extranodal hasta en el 90% de los casos. En general, se considera una enfermedad agresiva e incurable, siendo uno de los linfomas de peor pronóstico[2,3,4.]

Para la clasificación del riesgo se utiliza el índice pronóstico MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)*, que incluye la edad, el estado general (ECOG -PS), la LDH sérica y la cifra de leucocitos y clasifica al paciente en riesgo bajo, intermedio y alto (5). Además de los pacientes con MIPI de alto riesgo, otras características definen a los pacientes con LCM de alto riesgo como son: la morfología blastoide, el Ki67 elevado (>30%) o las alteraciones del gen TP53 [6,7,8].

Para el abordaje del paciente con LCM recaído/refractario (r/r), es importante tener en cuenta determinadas características del paciente y de la enfermedad, tales como la edad, las comorbilidades, el grado y duración de la respuesta al tratamiento inicial, y siempre considerando qué terapia se ha administrado previamente. Si bien no existe un estándar de tratamiento en la actualidad, los inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (iBTK) son el tratamiento cada vez más frecuentemente utilizado en primera recaída [9.]

En el caso de los pacientes con LCM que progresan tras recibir un tratamiento con un iBTK, existe una necesidad médica no cubierta[10,11]. Los resultados publicados para los pacientes con un LCM r/r previamente tratados con iBTK son pobres, con valores de supervivencia global que oscilan entre 1,4 y 8,4 meses[12-15].

Brexucabtagén autoleucel es un medicamento basado en células autólogas modificadas genéticamente que contiene células T transducidas ex vivo utilizando un vector retroviral que expresa un receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (CAR, por sus siglas en inglés). Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés)[16,17].

Este medicamento se ha de administrar en los centros designados para la administración de CAR-T en el Sistema Nacional de Salud (SNS), por Resolución del Secretario General de Sanidad.[a]

Con el fin de garantizar la utilización equitativa, segura y eficiente del fármaco en el 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 existentes después de los ensayos clínicos. Ambos se enmarcan en las acciones contempladas en el Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS [18].

[a] La red de centros designados para el uso de medicamentos CAR-T en el SNS se encuentra publicada en la página web del Ministerio de Sanidad, accesible a través del siguiente enlace: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/home.htm

2. Objetivo de tratamiento

Mejorar la supervivencia global a largo plazo debida al tratamiento con este medicamento.

3. Criterios de selección de pacientes [17,19,20]

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

- Edad ≥ 18 años
- Diagnóstico histológico confirmado de LCM
- Enfermedad en recaída o refractaria tras dos o más líneas de tratamiento sistémico
- Entre los tratamientos previos recibidos deben incluirse un anticuerpo monoclonal anti-CD20, quimioterapia (con antraciclinas o bendamustina) y un inhibidor de BTK
- Buen estado funcional (ECOG 0-1)

No se consideran candidatos al tratamiento:

- Pacientes con infección por VIH con carga viral detectable
- Pacientes con infección por hepatitis B o C con carga viral detectable, así como cualquier otra infección o enfermedad grave no controlada
- Pacientes con infiltración en el sistema nervioso central (SNC)
- Trasplante alogénico previo o trasplante autólogo en las 6 semanas anteriores
- Pacientes que hayan recibido una terapia CAR previa

Los pacientes deben tener una función renal, hepática, pulmonar y cardiaca adecuada para poder tolerar el tratamiento.

Además, deben tener una reserva adecuada de médula ósea, definida como: recuento de neutrófilos ≥ 1.000/uL y recuento de plaquetas ≥ 50.000/uL.

No se recomienda utilizar brexucabtagén autoleucel durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

4. Consideraciones generales para el tratamiento con brexucabtagén autoleucel

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

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de células T CAR positivas viables en un envase. La dosis objetivo es de 2×10^6 células T CAR positivas viables por kg de peso corporal (intervalo: 1×10^6–2×10^6 células/kg), con un máximo de 2×10^8 células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más.

Se recomienda administrar brexucabtagén autoleucel de 3 a 14 días después de haber completado la quimioterapia de linfodepleción en los pacientes con LCM. Se debe confirmar la disponibilidad del tratamiento antes de comenzar el tratamiento de linfodepleción.

Tratamiento previo (quimioterapia de linfodepleción)

Se debe administrar un tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consiste en 500 mg/m^2 de ciclofosfamida y 30 mg/m^2 de fludarabina antes de administrar la perfusión de brexucabtagén autoleucel. Los días recomendados son el quinto, cuarto y tercer día previo a la perfusión de brexucabtagén autoleucel.

Medicación previa

Para minimizar las potenciales reacciones agudas a la perfusión, se recomienda administrar a los pacientes entre 500 y 1.000 mg de paracetamol por vía oral y de 12,5 a 25 mg de difenhidramina por vía intravenosa u oral (o equivalente), aproximadamente 1 hora antes de la perfusión. No se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos, ya que puede interferir en la actividad de brexucabtagén autoleucel. La administración de corticoesteroides según las guías para el tratamiento de la toxicidad, no afecta a la expansión y la persistencia de las células T CAR.

Monitorización antes de la perfusión

En algunos grupos de pacientes de riesgo, puede estar indicado retrasar la perfusión de brexucabtagén autoleucel:

- Reacciones adversas graves no resueltas (en especial reacciones pulmonares, reacciones cardiacas o hipotensión), que incluyen las de quimioterapias previas.
- Infección activa no controlada o enfermedad inflamatoria.
- Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) activa.

En algunos casos, puede que se deba retrasar el tratamiento tras la administración de la pauta de quimioterapia de linfodepleción. Si la administración de la perfusión se retrasa más de 2 semanas después de que el paciente haya recibido la quimioterapia de linfodepleción, será necesario administrar de nuevo una pauta de quimioterapia de linfodepleción.

Monitorización después de la perfusión

Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante los primeros 10 días después de la perfusión para detectar signos y síntomas de un posible síndrome de liberación de citoquinas (SLC), de acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Los médicos deben considerar la hospitalización durante los primeros 10 días después de la perfusión o ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos. Tras los primeros 10 días después de la perfusión, se monitorizará al paciente a criterio del médico. Se debe pedir al paciente que permanezca en un lugar próximo (a no más de 2 horas de viaje) al centro médico cualificado al menos durante las 4 semanas posteriores a 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.

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

- Código SNS[b]
- Código CIP/CITE
- NIF/NIE[a]
- Nº Tarjeta Sanitaria[a]
- Código de identificación anonimizado:
- NHC:
- Sexo[c]
- Fecha de nacimiento[b]
- Datos antropométricos previos a la terapia. Peso (Kg): Altura (cm):

[b] Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos
[c] Campos obligatorios

Caracterización de la enfermedad hematológica al diagnóstico

- Fecha del diagnóstico:
- Estadio clínico (criterios Lugano):

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

- Fecha de la recaída:
- Estadio clínico (criterios Lugano):
- LCM en recaída o refractario:
    - Paciente con LCM en recaída tras recibir al menos dos líneas de tratamiento sistémico (incluyendo un anticuerpo monoclonal anti-CD20, quimioterapia con antraciclinas o bendamustina y un inhibidor de BTK).
    - Paciente con LCM refractario a la última línea de terapia sistémica tras recibir al menos dos líneas de tratamiento (incluyendo un anticuerpo monoclonal anti-CD20, quimioterapia con antraciclinas o bendamustina y un inhibidor de BTK).
- TPH previo: sí/no[d].
    - En caso afirmativo indicar
        - Tipo:
        - Fecha:
- 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: l/min/1,73m^2).
    - Hemograma: recuento leucocitario (x10^9/L).
    - Linfocitos T CD 3 (mm^3)
    - 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: sí/no
    - LDH (UI/L)
    - β2 microglobulina (mg/L)
- % de fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Fecha:
- Saturación de oxígeno en sangre (SaO2) por pulsioximetría:
- Antecedentes de neoplasias: sí/no. Situación de remisión:
- Embarazo: sí/no. Lactancia: sí/no. Uso de anticonceptivos: sí/no.

Leucoaféresis, producción del CAR-T

- Fecha de aprobación del tratamiento por el Grupo de expertos del SNS:
- Fecha de la leucoaféresis:
- Se obtiene suficiente celularidad: sí/no

[d] Los pacientes con trasplante alogénico previo o trasplante autólogo en las 6 semanas anteriores no se consideran candidatos al tratamiento.

- Fecha de envío de material de leucoaféresis:

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

Administración de brexucabtagén autoleucel

- Fecha recepción en el hospital:
- Cumple las especificaciones: sí/no
- Fecha de infusión:
- Dosis:
- No se realizó la infusión. Especificar causa:

Seguimiento

- Supervivencia global (SG) a los 18 meses: sí/no
    - Fecha:
- Éxitus: sí/no. En caso de éxitus indicar:
    - Fecha:
    - Enfermedad activa en fecha de éxitus: sí/no
- Alcanza una respuesta completa (RC) por PET-TC: sí/no. En caso afirmativo indicar:
    - Fecha que alcanza la RC:
    - Recaída en pacientes con RC previa: sí/no. Fecha recaída:
    - Mantiene la RC a mes 18: sí/no
- El paciente ha recibido TPH durante los 18 meses post-infusión de brexucabtagén autoleucel: sí/no. En caso afirmativo indicar:
    - Fecha:
- El paciente ha recibido tratamiento farmacológico antineoplásico durante los 18 meses post-infusión de brexucabtagén autoleucel: sí/no. En caso afirmativo indicar:
    - Fecha:
    - Tratamiento:

6. Seguridad

Brexucabtagén autoleucel es un medicamento sujeto a seguimiento adicional. Deben seguirse todas las obligaciones legales en materia de monitorización de la seguridad, incluyendo la notificación de las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV): www.notificaram.es

El registro de reacciones adversas en VALTERMED no exime de la obligación de su notificación a través del SEFV de acuerdo a lo establecido en la legislación vigente.

A los efectos del presente protocolo, los acontecimientos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento o con el procedimiento de administración serán registrados siempre que se consideren relevantes. En particular deberán registrarse:

- Ingreso en UCI: sí/no
- Desarrollo de SLC: sí/no
    - Fecha inicio:

- Grado máximo de SLC:
- Requiere tocilizumab: sí/no

- Desarrollo de síndrome de activación macrofágica/linfohistiocitosis hemofagocítica: sí/no
- Desarrollo de neurotoxicidad atribuida a CAR-T: sí/no

  - Grado máximo de neurotoxicidad:

- Desarrollo de síndrome de lisis tumoral (SLT): sí/no
- Citopenias grado 3-4:
- Desarrollo de hipogammaglobulinemia atribuida a CAR-T: sí/no.
- Desarrollo de segundas neoplasias: sí/no. En caso afirmativo especificar:
- Muerte relacionada con toxicidad por CAR-T: sí/no
- Otros eventos adversos potencialmente relacionados con CAR-T (especificar):

7. Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.

2. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTALMO). *Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto* ; 2022. Disponible en: https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/113-guia-lcm-ok-actualizado-08-06-2022-v2-1/file [Acceso el 09/02/2024].

3. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S et al. *Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2017;28:iv62-iv71.

4. Navarro A, Beà S, Jares P, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34:795-807.

5. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008;111(2):558-65.

6. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1386-94.

7. Jain P, Wang M. Blastoid Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34(5):941-56.

8. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-10.

9. Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) como terapia del linfoma del manto recaído/refractario a partir de tercera línea de tratamiento. Informe de Posición de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2022. Disponible en: https://www.sehh.es/publicaciones/informes-de-posicion-de-la-sehh-ips/125367-brexucabtagene-autoleucel-tecartus-como-terapia-del-linfoma-del-manto-recaido-refractario-a-partir-de-tercera-linea-de-tratamiento [Acceso el 09/02/2024].

10. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemeister FB, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have por outcomes. Ann Oncol. 2015;26(6):1175-1179.

11. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(12):1559-63.

12. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):171.

13. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma -a «real world» study. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):528-35.

14. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol*. 2020;189(4):684-8.

15. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104(2):e68-71.

16. Tecartus®. Ficha técnica autorizada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_es.pdf [Acceso el 23/01/2024].

17. Tecartus®. European Public Assessment Report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso el 23/01/2024].

18. 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.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf [Acceso el 23/01/2024].

19. Tecartus®. Informe de posicionamiento terapéutico. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_01-2022-Tecartus.pdf [Acceso el 23/01/2024].

20. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342.