El tisagenlecleucel es un tratamiento inmunocelular que consiste en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* utilizando un vector lentiviral que codifica un receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (CAR) que identifica y elimina las células que expresan CD19.

USO CLÍNICO

El tisagenlecleucel está indicado en el tratamiento de:

- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída postrasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos (**A**) y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad inclusive. No se han realizado estudios formales en pacientes pediátricos menores de 3 años.

En adultos también está indicado en el tratamiento de linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. No existen datos sobre eficacia o seguridad en pacientes pediátricos ni adolescentes menores de 18 años.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

El tisagenlecleucel se dosifica según el peso corporal, en función del cual varía la concentración de células CAR-T:

- Pacientes de ≤50 kg: 0,2 a 5,0 × 10^6 de células CAR-T viables/kg de peso corporal.
- Pacientes de >50 kg: 0,1 a 2,5 × 10^8 de células CAR-T viables (independientemente del peso).

Pacientes con insuficiencia hepática o renal:

No existen datos ya que estas poblaciones se excluyeron de los ensayos. Estos pacientes son probablemente más vulnerables a las consecuencias de reacciones adversas que se describen a continuación y requieren una atención especial.

Condiciones de pretratamiento:

Se recomienda administrar una quimioterapia de linfodepleción basada en fludarabina y ciclofosfamida previamente a la perfusión de tisagenlecleucel a menos que el recuento de glóbulos blancos una semana antes de la perfusión sea ≤1000 células/µl. En caso de episodios previos de cistitis hemorrágica grado 4, asociada a ciclofosfamida o enfermedad refractaria a la misma, el esquema se basaría en citarabina y etopósido.

Se recomienda administrar tisagenlecleucel de 2 a 14 días después de haber completado la quimioterapia de linfodepleción. 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 >1000

células/µl, el paciente deberá recibir de nuevo la quimioterapia de linfodepleción.

Premedicación:

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

Administración:

Tisagenlecleucel se debe administrar en perfusión intravenosa utilizando un equipo sin látex y sin filtro reductor de leucocitos, aproximadamente de 10 a 20 ml por minuto por flujo de gravedad. Debe infundirse todo el contenido de la bolsa. Se debe utilizar una solución de cloruro sódico al 0,9% para cebar el tubo antes de la perfusión y enjuagarlo después de la misma. Tras la perfusión se debe enjuagar la bolsa de perfusión con 10 a 30 ml de solución de cloruro sódico 0,9% para asegurar que se infunde al paciente todas las células posibles.

Si el volumen a administrar es ≤20 ml, se puede administrar en bolo como método alternativo a administración.

Monitorización tras la perfusión:

Se debe monitorizar diariamente a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión en busca de posibles signos y síntomas del síndrome de liberación de citoquinas (SLC), reacciones neurológicas y otros efectos adversos. Se recomienda la hospitalización del paciente tras la infusión los primeros 10 días o ante los primeros síntomas de toxicidad.

Se ha de informar al paciente que debe permanecer en las proximidades del centro donde se ha realizado la perfusión o un centro médico cualificado al menos durante las siguientes 4 semanas desde la perfusión.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la bolsa.
- Se deben considerar las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción.

PRECAUCIONES

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

- Reacciones adversas no resueltas, particularmente pulmonares, cardiacas o hipotensión, causadas por quimioterapias previas.
- Infección activa no controlada
- Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) activa.
- Empeoramiento clínico significativo de la carga leucemia tras la quimioterapia de linfodepleción.

EFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes en población pediátrica y adultos jóvenes fueron el SLC, infecciones, hipogammaglobulinemia, pirexia y disminución del apetito.

Las alteraciones analíticas más frecuentes de grado 3 y 4 fueron neutropenia, linfopenia, anemia y plaquetopenia.

Se observó una mayor frecuencia de reacciones adversas de grado 3 y 4 durante las primeras 8 semanas postratamiento.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC):

Generalmente aparece entre el día 1 y 10 tras la perfusión de tisagenlecleucel. La mediana del tiempo de resolución del SLC es de 7 días.

Entre los síntomas del SLC puede haber fiebre alta, mialgia, artralgias, náuseas, vómitos, diarrea, prurito, anorexia, fatiga, cefalea, hipotensión, encefalopatía, disnea, taquipnea, e hipoxia. Otras reacciones adversas observadas fueron insuficiencia cardiaca transitoria, arritmia, insuficiencia renal y elevación de transaminasas y bilirrubina. En algunos casos se notificaron coagulación intravascular diseminada, síndrome de fuga capilar y linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación de macrófagos (LHH/SAM) .

Los factores de riesgo del SLC son una alta carga tumoral previa a la perfusión, infección activa y fiebre tras la perfusión de fármaco.

El algoritmo de manejo del SLC incluye la administración de corticoides o de tratamientos anti-IL-6 como tocilizumab, y puede consultarse completo en la ficha técnica.

Infecciones y neutropenia febril:

Los pacientes deben recibir un tratamiento profiláctico para infecciones de acuerdo con las guías locales según el grado de inmunosupresión del paciente.

Se ha observado neutropenia febril frecuentes en pacientes después de la perfusión de tisagenlecleucel y puede ser concomitante con el SLC. En el caso de neutropenia febril, la infección debe valorarse y manejarla adecuadamente con antibióticos de amplio espectro, hidratación y otros cuidados de soporte, según esté indicado medicamente.

Citopenias prolongadas:

Los pacientes pueden continuar mostrando citopenias a lo largo de varias semanas después de la perfusión que deben manejarse según las pautas estándar. Durante las primeras 3 semanas desde la perfusión de tisagenlecleucel o hasta que se haya resuelto el SLC no se recomienda utilizar factores de estimulación de colonias granulocíticas, ya que pueden empeorar los síntomas del SLC.

Hipogammaglobulinemia:

En pacientes en remisión completa después de la perfusión de tisagenlecleucel pueden aparecer

hipogammagloblinemia y agammaglobulinemia. Se han de controlar los niveles de inmunoglobulinas después del tratamiento con tisagenlecleucel. En los pacientes con niveles bajos de inmunoglobulinas, se deben tomar medidas preventivas para evitar infecciones utilizando antibióticos profilácticos y terapia sustitutiva con inmunoglobulinas según edad y niveles.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No se han realizado estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos de interacciones con tisagenlecleucel. La administración de esteroides a dosis bajas, según el algoritmo para el tratamiento del SLC, no afecta ni a la expansión in a la persistencia de células CAR-T.
- No se ha estudiado la seguridad de la vacunación con virus vivos durante o después del tratamiento con tisagenlecleucel. No se recomienda la vacunación con virus vivos 6 semanas antes de iniciar la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con tisagenlecleucel y hasta la recuperación inmunológica tras la administración.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: este medicamento contiene 2,43 mg de sodio por ml y 24,3 a 121,5 mg de sodio por dosis.

Otros excipientes: albúmina humana, dextrano 40, dimetilsulfóxido, gluconato sódico, acetato sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio, N-acetil triptofanato sódico, caprilato sódico, aluminio y agua para inyectables.

Conservación: almacenar y transportar por debajo de -120 °C, por ejemplo, en un envase de almacenamiento criogénico (Dewar) de nitrógeno líquido en fase de vapor.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

Precauciones especiales en la manipulación y eliminación:

Preparación para la perfusión: no descongelar el producto hasta que sea el momento de utilizarlo. La bolsa de perfusión debe colocarse dentro de una segunda bolsa estéril durante la descongelación para que, en caso de fuga, las conexiones queden protegidas de contaminación. Tisagenlecleucel se debe descongelar a 37 °C utilizando un baño caliente o bien un método seco y posteriormente debe almacenarse a temperatura ambiente (20-25 °C) hasta la perfusión. Se ha de administrar en los **30 minutos siguientes a la descongelación** para mantener la máxima viabilidad del producto, incluyendo cualquier interrupción que pudiera suceder durante la perfusión. Si se hubiera recibido más de una bolsa de perfusión para el tratamiento, esta segunda bolsa no se debe descongelar hasta que el contenido de la anterior bolsa haya sido perfundida.

Tisagenlecleucel **no debe manipularse** (centrifugación o resuspensión en otros medios) antes de la infusión.

Antes de la infusión se debe examinar la(s) bolsa(s) de infusión de roturas o grietas. Si la bolsa de

infusión apareciera dañada o con fugas, no debe infundirse y esta debería ser eliminada de acuerdo con los procedimientos de bioseguridad locales.

Precauciones para el transporte y eliminación del producto: se debe transportar desde las instalaciones donde se ha descongelado en un contenedor cerrado, a prueba de golpes y fugas. Todo el material que ha estado en contacto con tisagenlecleucel debe ser tratado y eliminado según la normativa local para el tratamiento de residuos biológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 14/07/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181297001/FT_1181297001.html
- 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.
- UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [consultado en julio de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: julio de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).