

69

CONGRESO NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

A CORUÑA

17-19 OCT 24



Después del CAR-T

CARLA ALONSO MARTÍNEZ
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

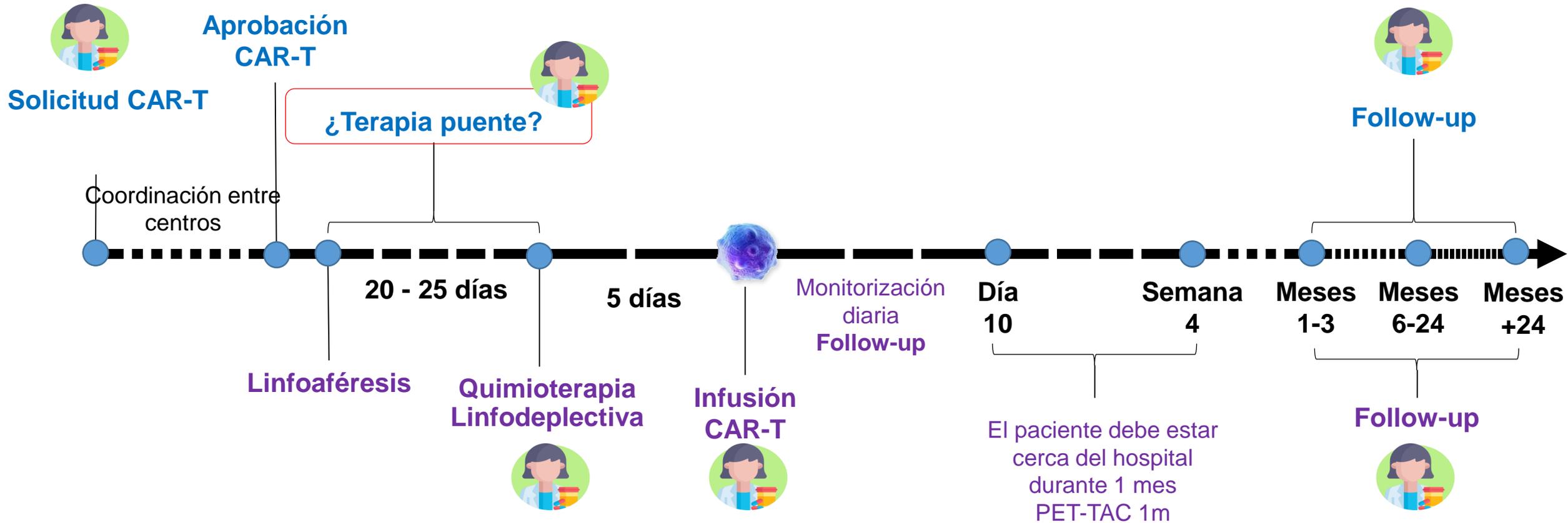


terapias
avanzadas

Grupo de trabajo Medicamentos de
Terapia Avanzada de la sefh



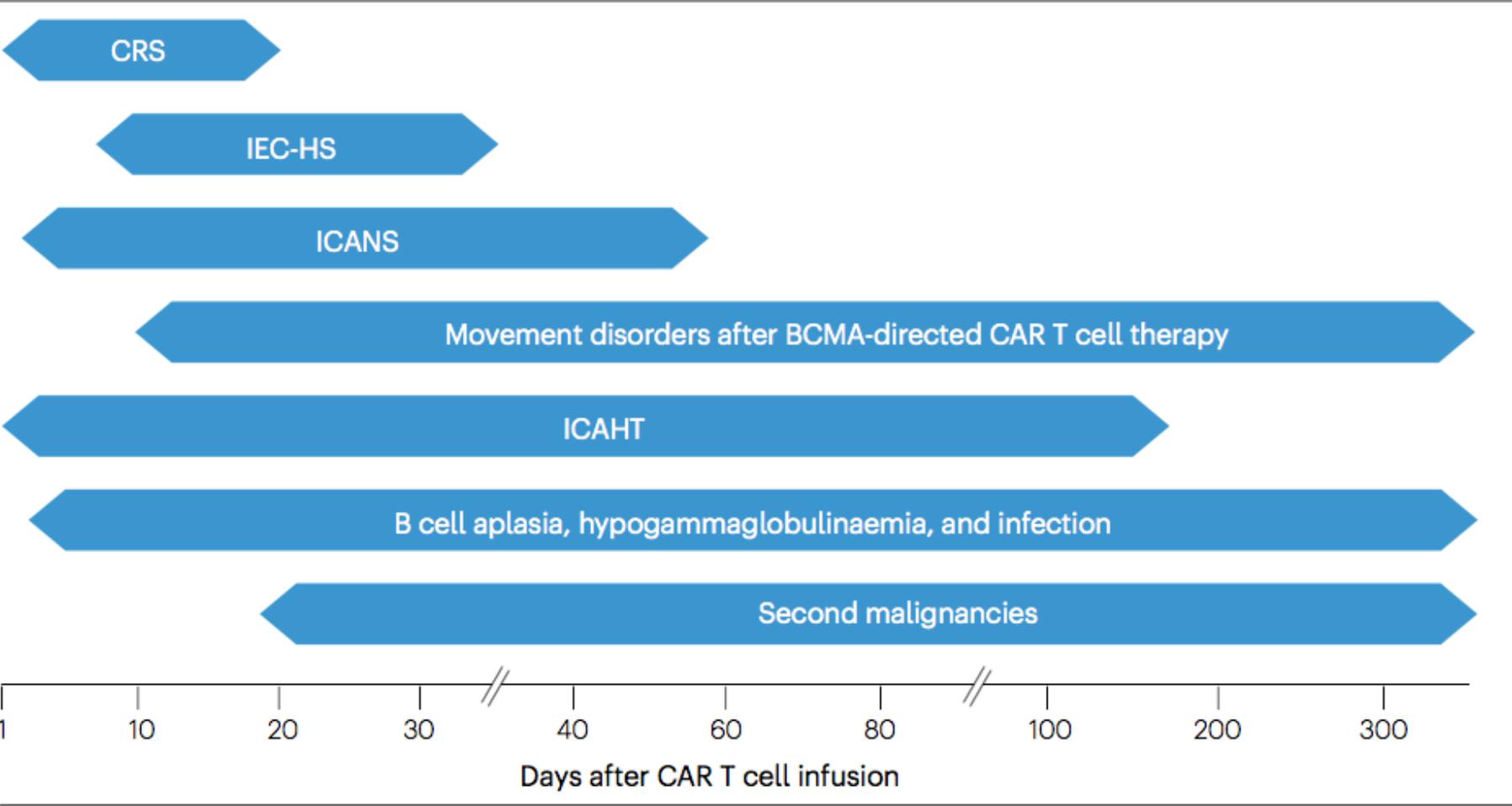
sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria



245 pacientes, 60% otras CCAA



Complicaciones post CAR-T



All grade infections ≈ 34%¹
(10-77%)²

All cause grade ≥ 3 infection ≈ 16%¹
(5-32%)³

¹Telli Dizman G. Expert Review of Antifective Therapy. 2022, ²Gudiol C. Lancet Hematol. 2021, ³Brudno J. Nature Rev Clin Oncol. 2024



Atención Integral: EPA



Visita preaféresis



Seguimiento período puente



Visita pre QLD – Seguimiento ambulatoria



Visita al alta

Seguimiento a largo plazo

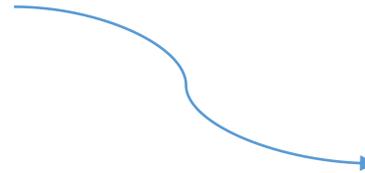


Seguimiento a largo plazo



Cada 3 meses: 1-2 años
Cada 6 meses: 3-4-5 años
Anual a partir del 6 año

- Medicación habitual
- Necesidad de TX o G-CSF
- PET-TC
- Infecciones
- ...



Profilaxis

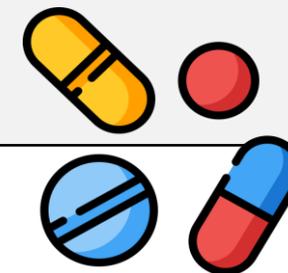


Table 3. Recommended antimicrobial prophylaxis before and after CAR-T therapy.

	Agent	Dose regimen	Duration
Antibacterials¹	Fluoroquinolones - Levofloxacin - Moxifloxacin	500-750 mg PO QD 400 mg PO QD	At lymphodepletion therapy until 2 consecutive days of ANC >0.5 x10 ⁹ /L
Antivirals - HSV/VZV	Acyclovir Valacyclovir	400 mg PO BID 500 mg PO BID	At lymphodepletion therapy until ≥6 m post-CAR-T
- HBV	Entecavir	0.5 mg PO QD	At lymphodepletion therapy until ≥12 m post-CAR-T
Antifungals²	Fluconazole ³ Echinocandins ⁴	200 mg PO QD	Start with lymphodepletion therapy until 2 consecutive days of ANC >0.5 x10 ⁹ /L
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	TMP/SMX Dapsone Atovaquone Pentamidine	1 SS tablet PO QD or 1 DS PO TIW 100 mg PO QD 1500 mg PO QD inhaled or IV monthly	Start with ANC recovery (at least by Day 30 post-CAR-T) therapy until ≥6 m post-CAR-T

¹ Alternatively, consider close monitoring instead of antibacterial prophylaxis

Profilaxis	Indicación	Fármaco y Posología	Duración	Comentarios
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> - Precoz (dia +5) si ausencia CRS/ICANS. - Dia +10-14 si neutropenia persistente (neutròfilos < 0.5 x10⁹/mL) si ausencia CRS/ICANS grado ≥3. 	G-CSF 300mcg/mL vial	Hasta recuperaci3n de neutropenia	EVITAR si CRS o ICANS activo
Bacteriana	No	-	-	-
Vírica	Serologia HSV o VVZ positiva	Aciclovir 400mg/12h vo o 5mg/kg/12h ev	Inicio QTLD - mínimo 12 meses y CD4 > 200 cel/mm³	<u>Monitoritzaci3n CMV:</u> PCR CMV positiva, corticoides, AloTPH previ. <u>Tratamiento:</u> 2 PCRs + ≥ 10.000 cop/mL.
Fúngica	<p>NO indicada de forma universal.</p> <p>Considerar si presencia de algun factor nde riesgo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infiltraci3n intestinal/mucositis + neutropenia. 2. Neutropenia prolongada (≥10-14 días). 3. Corticoides prolongados o altas dosis. 4. IFI previa. 5. AloTPH previo. 	<p>Posaconazol 300mg/12h tablets vo primeros 12h, posteriormente 300mg/24h vo.</p> <p>Considerar fluconazol 200mg/24h vo en LNH que només compleixi criteri 1.</p> <p>Alternativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Micafungina 100mg/24h ev - Anfotericina B liposomal nebulitzada 24mg/ 3xsetmana 1ra setmana y posteriormente 24mg/semanal + fluconazol 200mg/24h vo 	Hasta recuperaci3n neutropenia (neutròfilos ≥ 0.5 x10 ⁹ /mL)	
<i>P. jirovecii</i>	En todos los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - Trimetoprim sulfametoxazol 800/160mg L-M-V o 400/80/24h vo. - Alternativa: - Pentamidina 300mg nebulizada cada 28 días. - Atovacuona 1500mg/24h vo 	Inicio QTLD - mínimo 12 meses y CD4 ≥ 200cel/mm³	



Vacunación



Table 4 Vaccination Recommendations for CAR-T Recipients

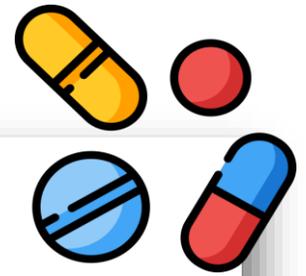
Killed/Inactivated Vaccines¹	Pre-CAR	>3m	> 6m	>6m	>8m	>10m	>12	>18	Interval between vaccinations
Influenza ²	Flu	Flu							Yearly
RSV ²		RSV							ACIP guidance
SARS-Cov ²	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2							ACIP guidance for immunocompromised patients
Pneumococcus ³			PCV20	titers	PCV20	PCV20			1-2 months
Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis (DTap) ^{4,5}			DTap	titers	Td	Td			1-2 months
Hepatitis A ^{6,7}			HAV	titers			HAV		6 months
Hepatitis B ^{7,8}			HAB	titers	HBV		HBV		2 months
Shingrix ⁹							VZV	VZV	



Killed/inactivated vaccines	Pre CAR-T	3 + m	4 + m	6 + m	7 + m	8 + m	10 + m	12 + m	14 + m	18+ m
SARS-Co-V-2 vaccine (mRNA-based)	X	X	X	X				X		
Influenza (inactivated)	X	X								
Pneumococcal conjugate	X			X	X	X			X	
Herpes zóster (Shingrix)				X		X				
Diphtheria/Tetanus/acellular Pertussis/VPI/Hib (Hexavalente)				Titer X	Titer X	TiterX				X
Hepatitis A				Titer X				Titer X		
Hepatitis B (Fendrix /HBVAXPRO 40)				Titer X	Titer X	Titer X		Titer X		
MenACWY / M4B				X		X				
Live attenuated vaccines										
MMR and VVZ								Titer X	Titer X	

VRS: no financiado

Tratamientos de soporte



- **Análogos de trombopoyetina:**

Eltrombopag

Romiplostim

Avatrombopag?

- **Inmunoglobulinas intravenosas**

IgG<400 infecciones de repetición

10% - 20%

- **G-CSF**

Recuento neutros>1.000

- **Transfusiones hemáticas o plaquetas**

Hb<8, plaquetas <20.000 (irradiados)



Protocolo

Protocolo de uso de los análogos de TPO en el tratamiento de la trombocitopenia asociada al trasplante de precursores hematopoyéticos y a la terapia CAR-T.

Servicio/Comisión: Servicio de Farmacia
Código | Versión 1.0 | Fecha -

1. Justificación

La trombocitopenia asociada al trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TPH) es una complicación habitual, con una incidencia reportada de hasta un 37%¹. Se define que el injerto es pobre si se da la presencia de 2 o 3 citopenias durante al menos 2 semanas después del día +28 del trasplante, en presencia de un quimerismo del donante >5%².

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es un tratamiento curativo para numerosos pacientes con enfermedades hematológicas malignas y no malignas. Después del TPH, se produce un aumento de los recuentos celulares en la sangre del paciente. La trombocitopenia, aun así, es un problema importante con una incidencia reportada de hasta un 37% después de un TPH alogénico. La recuperación de plaquetas retardada y la trombocitopenia secundaria puede dar lugar a un aumento de las tasas de transfusión de plaquetas, así como un aumento del riesgo de sangrados³. Además, no conseguir un recuento de plaquetas de >50.000/ml el día 60 después del TPH alogénico está asociado de manera independiente a una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) y peor supervivencia global (SG)⁴. Para tratar la trombocitopenia post-TPH se puede dar soporte transfusional. No obstante, la dependencia del soporte transfusional se asocia a diversos efectos adversos como son reacciones infusionales, refractariedad plaquetaria, insuficiencia cardíaca por sobrecarga de volumen o la transmisión de virus⁵⁻⁸. La otra opción es emplear análogos de la trombopoyetina (TPO), que además de tratar la trombocitopenia favorecen el injerto plaquetar con escasa toxicidad. Su uso se sustenta por una amplia bibliografía científica⁹⁻¹².

Por otro lado, la trombocitopenia asociada a la terapia CAR-T es también muy común, especialmente en las 3-4 semanas posteriores a la infusión. En la mayoría de los casos^{13,14}, esta trombocitopenia temprana se atribuye a los regímenes de linfodepleción, la quimioterapia o radioterapia previas a la infusión de CAR-T, el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) o el síndrome de activación macrófagica (SAM). Estos eventos son responsables de una fase aguda inicial de citopenias que se



+6 meses

- “Se encuentra bien, pero refiere que desde hace una semana le aparece y desaparece un sarpullido en en abdomen, más lateralizado a la izquierda, con prurito.”

+9 meses

- “El sarpullido que le había salido hace tres meses era sarna. Recibió tratamiento y ahora se encuentra bien, aunque continúa con picores.”

+18 meses

- “Lesiones desaparecidas por completo, pero continua con picor. Precisa antihistamínicos orales. En seguimiento por dermatología”.





VALTERMED

Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS (VALTERMED).



9. Informes de seguimiento de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia sobre el Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas en el SNS

- › Informe de Seguimiento sobre el Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas (26 de mayo de 2020)
- › Informe de Seguimiento sobre el Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas (1 de diciembre de 2020)
- › Informe de Seguimiento sobre el Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas (1 de junio de 2021)
- › Informe de Seguimiento sobre el Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas (15 de julio de 2022)

10. Jornadas

- › I Jornada. 2 años tras la aprobación del Plan para el abordaje de las Terapias Avanzadas en el SNS: pasado presente y futuro
 - Esta jornada se retransmitió a través del canal del Ministerio:
<https://www.sanidad.gob.es/retransmision/terapiasAvanzadas/home.htm>

Tabla 9. Efectos adversos comunicados

Efecto adverso	Casos en pacientes afectados (N=261)
SLC (sin especificar grado)	54 (21%)
SLC grado 1	106 (41%)
SLC grado 2	60 (23%)
SLC grado 3	13 (5%)
SLC grado 4	3 (1%)
SLC totales	236 (90%)
ICANS (sin especificar grado)	22 (8%)
ICANS grado 1	28 (11%)
ICANS grado 2	19 (7%)
ICANS grado 3	9 (3%)
ICANS grado 4	13 (5%)
ICANS totales	91 (35%)
citopenias (sin especificar grado)	100 (38%)
citopenias grado 3	3 (1%)
citopenias grado 4	3 (1%)
citopenias totales	106 (41%)
infección pulmonar	3 (1%)
fiebre	3 (1%)
HHL/MAS	13 (5%)
Hipogammaglobulinemia	40 (15%)
SLT	4 (2%)

Tabla 10. Efectos adversos desglosados por patología.

EFFECTOS ADVERSOS	pacientes LBDCG (N=185)	pacientes LPM (N=20)	pacientes LLA (N=56)
SLC	165 (89%)	20 (100%)	51 (91%)
ICANS	66 (36%)	13 (65%)	12 (21%)
citopenias	71 (38%)	10 (50%)	25 (45%)
infección pulmonar	2 (1%)	0 (0%)	1 (2%)
fiebre	3 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
HHL/MAS	3 (2%)	0 (0%)	10 (18%)
Hipogammaglobulinemia	21 (11%)	2 (10%)	17 (30%)
SLT	2 (1%)	0 (0%)	2 (4%)

CAR-T late: Farmacovigilancia



Late Adverse Events In Patients Treated With CAR T-Cell For Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Prospective, Multicentre, Real-World Study.

Lina Camacho-Arteaga^{1,2}, Gloria Iacoboni^{3,4,5}, Mi Kwon^{6, 7, 8}, Rebeca Bailén^{6,7}, Rafael Hernani^{9,10}, Ana Benzaquén^{9,10}, Lucía López-Corral^{11,12}, Estefania Pérez-López¹¹, Lina María Leguízamo-Martínez^{13, 14, 15}, Maria Calvo-Orteu^{13,14}, Manuel Guerreiro¹⁶, Aitana Balaguer-Rosello^{16, 17}, Carla Alonso-Martínez¹⁸, Xavier Vidal¹, Pere Barba^{3,4,5}, Antònia Agustí^{1,2}

¹Department of Clinical Pharmacology, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain ²Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain ³Department of Hematology, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain ⁴Experimental Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain ⁵Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain ⁶Department of Hematology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain ⁷Institute of Health Resarch Gregorio Marañón, Madrid, Spain ⁸Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain ⁹Haematology Department, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain ¹⁰INCLIVA Research Institute, Valencia, Spain ¹¹Department of Hematology, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, CIBERONC, Salamanca, Spain ¹²Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, Spain ¹³Department of Clinical Pharmacology, Area Medicament, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain ¹⁴Clinical Pharmacology, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain ¹⁵Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain ¹⁶Department of Hematology, Hospital Universitari i Politecnic La Fe, Valencia, Spain ¹⁷CIBERONC, Instituto Carlos III, Madrid, Spain ¹⁸Department of Pharmacy, Vall D'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain



Objetivo

Evaluar el tipo y la frecuencia de reacciones adversas a largo plazo en pacientes tratados con CAR-T cell.



Multicéntrico, cohorte de pacientes tratados con CAR-T cell (tisagenlecleucel o axicabtagen ciloleucel) en indicaciones clínicas aprobadas en la práctica clínica habitual.

Período de inclusión

1 de septiembre de 2018 al 31 de diciembre de 2022

Criterios inclusión

CAR-T práctica clínica habitual.
Supervivencia más allá de los 3 meses.
Sin otro tratamiento posterior.

Fin de seguimiento

Nuevo tratamiento hematológico o hasta 24 meses



• Variable Principal

- Cualquier RAM a LARGO PLAZO.
- Largo plazo: Reacciones que aparecen o persisten más allá de los 90 días post-infusión de CAR-T.

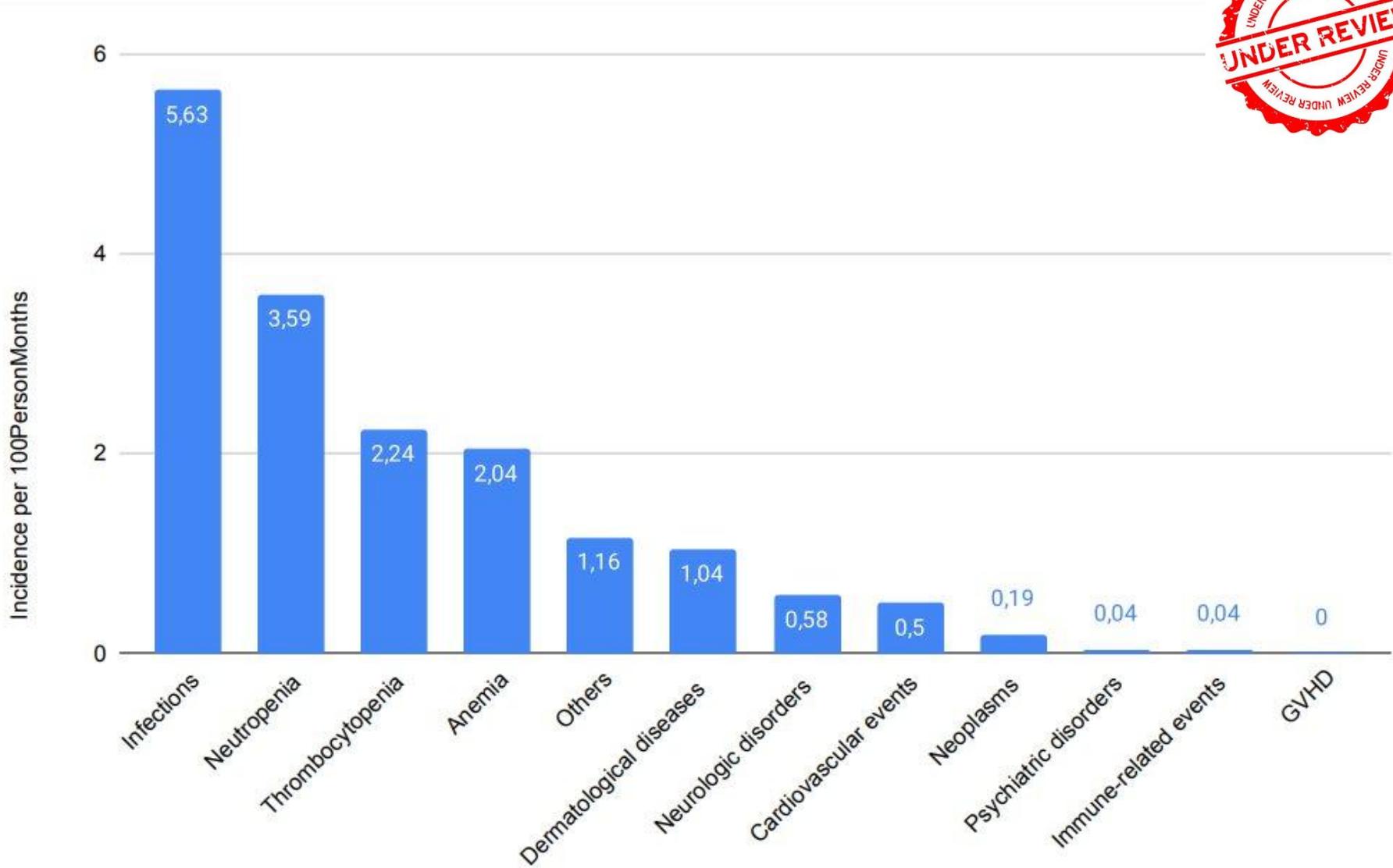
• Análisis

- Descripción de características sociodemográficas y clínicas basales.
- Incidencia de RAM por 100 personas-mes.
- Latencias y duración de episodios de RAM.



Incidencia de RAM global

Mediana de seguimiento 13.9 meses (IQR 8.2-23.8)





Neoplasias secundarias

Sexo, edad	CAR-T cell	Neoplasia	Grado (CTCAE)	Latencia (días)	Tratamiento	Estado final a la retirada o final de estudio
Mujer, 66a	Axi-cel	Carcinoma ductal infiltrante de mama	3	217	Resección de tumor y RDT	Recuperada
Hombre, 76a	Axi-cel	Melanoma maligno de piel	2	374	Resección quirúrgica	Recuperado
		Carcinoma escamocelular de piel	2	514	Resección quirúrgica	Recuperado
Hombre, 70a	Axi-cel	Carcinoma basocelular de piel	3	541	Resección quirúrgica	Recuperado
Hombre, 70a	Axi-cel	Síndrome mielodisplásico relacionado con la terapia, con mutación TP53 y anormalidades del cromosoma 5 y 7	4	693	Azacitidina	Sin recuperación



La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T

[Inicio](#) > [Comunicación](#) > [Notas de seguridad](#) > La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T

Generar PDF 

Fecha de publicación: 17 de junio de 2024

Categoría: medicamentos de uso humano, seguridad

Referencia: MUH (FV), 03/2024

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado 38 casos de neoplasias malignas de células T tras la administración de terapias CAR-T
- Los pacientes que hayan sido tratados con terapias CAR-T deben ser vigilados a lo largo de toda su vida para detectar estas posibles neoplasias malignas secundarias

notifica
RAM

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al [Centro Autonómico de Farmacovigilancia](#) correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es 

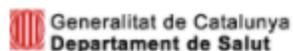


VALTERMED

Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS (VALTERMED).



Esquema de Pago por Resultados



TRONC COMÚ	RPT PATOLOGIES	RPT TACs
RPT > Tronc comú > Cerca Pacie		RPT Fabry RPT Gaucher tipus I i tipus III RPT HPN RPT Fibrosi Quística RPT Mucopolisacaridosi o Pompe RPT Niemann-Pick C RPT SHUa RPT NEUROMUSCULARS RPT Deficit de LAL RPT Síndrome d'intestí curt
Especifiqui un criteri de cerca		
Introdueixi el CIP: +		
Nom: +		
Primer cognom: +		
Segon cognom: +		
Data de naixement: +		
Gènere: +		
Nova condició		
	RPT Condicions especials finançament	Cerca Pacient
	RPT Melanoma avançat	Cerca per Número de sol·licitud
		Cerca tractaments
		Consulta Tractaments Caducats

861	L01XX91	Tisagenlecleucel
908	L01XX90	Axicabtagen ciloleucel
862	L01XX91	Tisagenlecleucel
910	L01XX90	Axicabtagen ciloleucel







A CORUÑA
17-19 OCT 24

Gracias por su atención

carla.alonso.vhebron@gmail.com



Carla Alonso Martínez



[@CarlaAlonso47](#)



69

**CONGRESO
NACIONAL**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA



**terapias
avanzadas**

Grupo de Trabajo Medicamentos de
Terapia Avanzada de la sefh



sefh

Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria