



**PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DEL USO DE INOTUZUMAB OZOGAMICINA  
EN LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA 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”*

*Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia*

*29 de octubre 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<sup>a</sup> 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

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

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dirección General de cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia

Coordinado por: Dolores Fraga Fuentes. Subdirectora de Calidad y Medicamentos. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.

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



## ÍNDICE

<b>1.INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>2.OBJETIVO DE TRATAMIENTO</b>	<b>5</b>
<b>3.CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES</b>	<b>5</b>
<b>4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON INOTUZUMAB OZOGAMICINA</b>	<b>6</b>
<b>5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO</b>	<b>10</b>
<b>6. ANEXOS</b>	<b>15</b>
<b>7.BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>18</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea, caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras (linfoblastos) en la médula ósea y/o en otros órganos.

La LLA representa aproximadamente el 20% de leucemias en adultos y el 80% de leucemias agudas en niños (1). En Europa tiene una incidencia bruta de 1,3 casos por 100.000 habitantes y año (2). La mediana de edad al diagnóstico de la LLA es de 14 años. Aproximadamente, el 58% de los casos se diagnostican antes de los 20 años. En cambio, un 26% de los casos se diagnostican después de los 45 años de edad y un 11% aproximadamente son diagnosticados después de los 65 años.

Por las implicaciones terapéuticas que tiene, es importante diferenciar la LLA cromosoma Philadelphia positivo (Ph+), la LLA de precursores B (LLA-B) y la LLA de precursores T (LLA-T). El subtipo de células B se presenta en aproximadamente el 75% de los casos en adultos y en aproximadamente el 88% de los casos en niños. La mayoría de las LLA de célula B expresan el antígeno CD19, un 20-40 % el CD20 y un 70% el CD22 (4). Globalmente, entre el 20% y el 30% de adultos con LLA son cromosoma Ph+, con una incidencia que supera el 50% en mayores de 65 años. El diagnóstico inicial de LLA requiere la demostración de  $\geq 20\%$  de linfoblastos en médula ósea. En pacientes diagnosticados de una LLA de células B se analiza la presencia de la proteína CD22 en células tumorales.

Las tasas de curación y supervivencia de la LLA-B han mejorado en las últimas décadas, sobre todo en niños y en adultos jóvenes. Como ya se ha señalado, aproximadamente el 20-30% de LLA-B es Ph+ y el desarrollo de inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL ha mejorado sustancialmente el pronóstico. Existe acuerdo general en que en pacientes con LLA Ph+ en primera remisión completa, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es la mejor opción de tratamiento tanto en niños como en adultos que estén físicamente bien y tengan un donante adecuado de progenitores hematopoyéticos.

Desde el punto de vista del pronóstico, los pacientes con mayor edad tienen un resultado significativamente peor que los pacientes más jóvenes. El pronóstico de los pacientes adultos con LLA que recidivan o que son refractarios es muy desfavorable. No existe un tratamiento estándar para estos pacientes con LLA R/R y los resultados, en general, son poco satisfactorios. Aproximadamente un 5-10 % de pacientes son refractarios a los regímenes actuales de poliquimioterapia. En los adultos en primera recidiva, los tratamientos



quimioterápicos actuales obtienen una mediana de supervivencia global (SG) de 4,5 a 6 meses, con una supervivencia a 5 años del 7-10 %.

El inotuzumab ozogamicina es un conjugado formado por un anticuerpo humanizado IgG4 contra CD22 (inotuzumab) con un agente citotóxico de la clase de las calicheamicinas llamado ozogamicina. Este es el producto del tratamiento objetivo de este protocolo.

En los pacientes adultos con LLA recidivante o refractaria el objetivo del tratamiento es inducir una remisión completa (RC) para proceder a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, única opción terapéutica potencialmente curativa.

## 2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

Alcanzar una remisión completa para ser sometido a un alo-TPH.

## 3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Inotuzumab ozogamicina está autorizado en monoterapia de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22, recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA recidivante o refractaria de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina-cinasa (ITC).

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

- Presencia confirmada de enfermedad refractaria con positividad de CD22 en  $\geq 20\%$  de los blastos”
- Pacientes candidatos a alo-TPH.
- Pacientes con LLA en recaída o refractaria que hubieran recibido 1 ó 2 líneas de quimioterapia de inducción previas para la LLA
- Pacientes con LLA Ph+ deben haber fracasado al menos a un tratamiento con ITC.
- Edad  $\geq 18$  años.
- ECOG  $\leq 2$
- Adecuada función hepática (bilirrubina sérica total  $\leq 1,5$  xLSN a menos que el paciente tenga documentado síndrome de Gilbert, y aspartato y alanina aminotransferasa  $\leq 2,5$  x límite superior de normalidad (LSN)



- Sin historia de enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)
- Sin linfoma de Burkitt
- Sin leucemia del SNC activa
- Sin historia de alteraciones cardíacas (QTcF<470 msec)

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

- Hipersensibilidad a inotuzumab ozogamicina o a cualquiera de sus excipientes.
- Pacientes que han experimentado previamente EVO/SOS
- Pacientes con enfermedad hepática grave
- Recaída aislada testicular o en el SNC
- Leucemia activa del SNC
- Pacientes con hepatitis B activa o latente, hepatitis C activa o virus de inmunodeficiencia humana positivo.
- Trasplante alogénico hematopoyético previo u otro inmunoterapia anti-CD22  $\leq$  en los 4 meses previos al inicio del tratamiento.
- Linfoblastos periféricos  $>10.000/\text{mm}^3$
- QTcF $>470$  msec
- Sujetos en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos o mujeres embarazadas.

#### 4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON INOTUZUMAB OZOGAMICINA

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

##### **Condiciones para la administración**

Cuando se considere el uso de inotuzumab como tratamiento para la LLA-B recidivante o refractaria, antes de iniciar el tratamiento se requiere una **positividad inicial para CD22 $>0\%$**  determinada mediante un ensayo validado y sensible.



Para pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda la citorreducción con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos  $\leq 10.000/\text{mm}^3$  antes de la primera dosis.

Antes de la administración, se recomienda administrar una premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico.

Antes de la administración, en pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación.

Se debe observar a los pacientes durante y al menos una hora tras finalizar la infusión del medicamento, por si hubiera síntomas de reacciones relacionadas con la misma.

- **Dosis**

Inotuzumab ozogamicina se debe administrar en ciclos de 3 a 4 semanas. Para pacientes que se vayan a someter a un alo-TPH, la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) después de 2 ciclos. Los pacientes que no alcanzan RC/RCi con los tres ciclos deben suspender el tratamiento.

Para el primer ciclo, la dosis recomendada de inotuzumab ozogamicina es de  $1,8 \text{ mg}/\text{m}^2$  administrado en 3 dosis divididas entre los días 1 ( $0,8 \text{ mg}/\text{m}^2$ ), 8 ( $0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) y 15 ( $0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$ ). El primer ciclo tiene una duración de 3 semanas, que se puede ampliar a 4 semanas si el paciente alcanza una RC o RCi y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de inotuzumab ozogamicina es de  $1,5 \text{ mg}/\text{m}^2$  por ciclo, administrado en 3 dosis los días 1 ( $0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$ ), 8 ( $0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) y 15 ( $0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) para los pacientes que alcancen una RC/RCi, o de  $1,8 \text{ mg}/\text{m}^2$  por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 ( $0,8 \text{ mg}/\text{m}^2$ ), 8 ( $0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) y 15 ( $0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) para pacientes que no alcancen una RC/RCi. Estos ciclos tienen una duración de 4 semanas.

### **Modificaciones de dosis**

Puede ser necesario modificar la dosis de inotuzumab ozogamicina en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas



puede requerir interrupciones y/o reducción de dosis, o la interrupción permanente de inotuzumab ozogamicina. Si se reduce la dosis debido a una toxicidad relacionada con inotuzumab ozogamicina, éste no se debe volver a aumentar.

No es necesario interrumpir la administración de inotuzumab ozogamicina dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) debido a neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda la interrupción de la administración dentro de un ciclo en caso de toxicidades no hematológicas.

- **Precauciones de empleo**

**Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)**

En los siguientes subgrupos, la frecuencia de EVO/SOS notificada tras un alo-TPH fue  $\geq$  50%:

- pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el alo-TPH con 2 agentes alquilantes;
- pacientes con  $\geq$  65 años; y
- pacientes con una bilirrubina sérica  $\geq$  LSN antes del alo-TPH.

Se debe evitar el uso de pautas de acondicionamiento para el alo-TPH con 2 agentes alquilantes. Se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar inotuzumab ozogamicina a pacientes en los que el uso futuro de pautas de acondicionamiento para el alo-TPH con 2 agentes alquilantes sea probablemente inevitable.

En aquellos pacientes en los que la bilirrubina sérica sea  $\geq$  LSN antes de un alo-TPH, únicamente se debe realizar el alo-TPH después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Si estos pacientes se someten a un alo-TPH, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de EVO/SOS. Otros factores del paciente que parecen estar relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del alo-TPH incluyen un alo-TPH previo, edad  $\geq$  55 años, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, tratamientos de rescate posteriores y un mayor número de ciclos de tratamiento.





Se requiere una cuidadosa evaluación antes de administrar inotuzumab ozogamicina a pacientes que se hayan sometido a un TPH previo. No hubo pacientes con LLA recidivante o refractaria tratados con inotuzumab ozogamicina en ensayos clínicos que se hubieran sometido a un TPH en los 4 meses anteriores.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática deben ser cuidadosamente evaluados (por ejemplo, ecografía, pruebas de hepatitis viral) antes del tratamiento con inotuzumab ozogamicina para excluir una enfermedad hepática grave en curso. Debido al riesgo de EVO/SOS, para los pacientes que se someten a un alo-TPH, la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos; se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una RC o una RCi y negatividad de EMR después de 2 ciclos.

Se recomiendan las siguientes actuaciones para prevenir EVO tras la administración de inotuzumab ozogamicina

#### *Para la prevención EVO*

- Evitar regímenes de acondicionamiento que contengan 2 agentes alquilantes, tiotepa o ambos para TPH
- Hacer profilaxis (Ej, ursochol)
- Evitar si es posible agentes hepatóxicos (azoles)
- Si el paciente va a realizar un TPH, limitar inotuzumab ozogamicina a 2 ciclos

#### *Monitorización*

- Monitorizar peso y fluidos diariamente si sospecha de EVO
- Monitorizar frecuentemente enzimas hepáticas
- Antes de cada dosis de inotuzumab ozogamicina monitorizar transaminasas, bilirrubina total, fosfatasa alcalina y ajustar la dosis de inotuzumab ozogamicina según especificaciones de ficha técnica (anexos protocolo página 15)
- Monitorización estrecha de transaminasas en el primer mes post-TPH



### **Mielosupresión/citopenias**

Se han notificado casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. Se han notificado complicaciones relacionadas con la neutropenia y trombocitopenia (que incluyen infecciones y sangrados/acontecimientos hemorrágicos, respectivamente) en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se deben realizar hemogramas completos antes de cada dosis de inotuzumab ozogamicina, y se deben vigilar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento y después del alo-TPH, y de sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión durante el tratamiento. Según proceda, se deben administrar antiinfecciosos de forma profiláctica y se deben realizar pruebas de control durante y después del tratamiento. El tratamiento de una infección grave, sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia grave o la trombocitopenia, puede requerir la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

### **Síndrome de lisis tumoral (SLT)**

Se ha notificado SLT, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. En los pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación antes de la administración. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas del SLT y tratarlos según la práctica clínica habitual.

### **Prolongación del intervalo QT**

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. Se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y en pacientes con trastornos electrolíticos. Se deben realizar un ECG y una medición de electrolitos antes del inicio del tratamiento y controles periódicos durante el tratamiento.

### **Lactancia**

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina y durante al menos 2 meses después de la última dosis.



## Inmunización

La vacunación con vacunas de virus vivos no está recomendada en al menos las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con inotuzumab ozogamicina, durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B después del último ciclo de tratamiento.

## 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.

**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 CD22.
- LLA Ph +: si/no.
- Afectación extramedular:
  - SNC: si/no
  - Testicular: si/no
  - Otras: si/no (especificar)

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

- Fecha de la recaída:
- Diagnóstico de LLA:
- Afectación extramedular:





- **Ciclo 2:** Fecha infusión día 1:      Dosis:  
Fecha infusión día 8:      Dosis:      Fecha infusión día 15:      Dosis
- Respuesta:    si/no      Fecha:
- **Ciclo 3:** Fecha infusión día 1:      Dosis:  
Fecha infusión día 8:      Dosis:      Fecha infusión día 15:      Dosis

### **Modificación de dosis**

Toxicidad hematológica:      Fecha:      Dosis:

Interrupción tratamiento: si/no      Fecha:

Reinicio tratamiento: si/no      Fecha:      Dosis:

Alteración hepática:      Fecha:      Dosis:

Interrupción tratamiento: si/no      Fecha:

Reinicio tratamiento: si/no      Fecha:      Dosis:

Alteración renal:      Fecha:      Dosis:

Interrupción tratamiento: si/no      Fecha:

Reinicio tratamiento: si/no      Fecha:      Dosis:

### **Seguimiento**

- Respuesta
  1. Alcanza una respuesta completa (RC) morfológica (incluyendo RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) sin otra terapia.
    - Fecha que alcanza la respuesta completa morfológica:
  2. Alcanza RC con enfermedad mínima residual ( $EMR < 0,01\%$  o  $10^{-4}$ ) por Inmunofenotipo en MO sin otra terapia:
    - Fecha de la  $EMR < 0,01\%$ :
    - Mejor respuesta inmunofenotípica alcanzada:



3. Recaída antes de alo-TPH

- Pérdida de la RC morfológica: si/no. Fecha recaída:
- Pérdida de la RC inmunofenotípica (Si EMR <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. Alo-TPH: Fecha:.

Evaluación de la respuesta: se realizarán al menos dos evaluaciones de la respuesta, una inicial (aproximadamente al mes), otra a los 2 meses y a los tres meses, luego cada 3 meses durante 1 año y cada 6 meses durante el segundo año. Las valoraciones continuarán hasta progresión o según protocolos locales. La evaluación incluirá al menos un estudio morfológico y por CF en MO para CD22.

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)

1. Hepatototoxicidad: si/no Grado: Fecha:
2. EVO/SOS: si/no Grado: Fecha:
3. Síndrome de lisis tumoral: si/no
  - Fecha:
4. Mielosupresión/citopenias: si/no
  - Trombocitopenia: Fecha: Grado:
  - Neutropenia: Fecha: Grado:
  - Pancitopenia: Fecha: Grado:
  - Linfopenia: Fecha: Grado:
  - Neutropenia febril: Fecha: Grado:
5. Reactivación EICR (si alo-TPH previo): si/no Tipo: Grado:
6. Desarrollo de segundas neoplasias: si/no. En caso afirmativo especificar:



7. Muerte relacionada con toxicidad por inotuzumab ozogamicina: si/no
  - Especificar causa si procede:
8. Otros eventos adversos potencialmente relacionados con inotuzumab ozogamicina (especificar):



## 6. ANEXOS:

Modificaciones de dosis para toxicidades hematológicas al inicio del ciclo de tratamiento (día 1)

Toxicidad hematológica	Toxicidad y modificación(es) de dosis
Niveles previos al tratamiento con BESPONSA:	
RAN $\geq 1 \times 10^9/l$	Si el RAN disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta la recuperación del RAN a $\geq 1 \times 10^9/l$ .
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas se recupere a $\geq 50 \times 10^9/l^a$ .
RAN $< 1 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l^a$	Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que se produzca al menos uno de los siguientes casos: - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperan hasta al menos los niveles iniciales del ciclo anterior, o - El RAN se recupera a $\geq 1 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l^a$ , o - Enfermedad estable o mejorada (según la evaluación más reciente de la médula ósea) y se considera que la disminución del RAN y el recuento disminuido de plaquetas se deben a la enfermedad subyacente (no se considera la toxicidad relacionada con BESPONSA).

Abreviatura: RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

<sup>a</sup> El recuento de plaquetas utilizado para la pauta posológica debe ser independiente de las transfusiones de sangre.

Modificaciones de dosis para toxicidades no hematológicas en cualquier momento durante el tratamiento

Toxicidad no hematológica	Modificación(es) de la dosis
EVO/SOS u otra toxicidad hepática grave	Interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ y AST/ALT $> 2,5 \times \text{LSN}$	Interrumpir la administración hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Interrumpir el tratamiento de forma permanente si la bilirrubina total no se recupera a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ o el AST/ALT no se recupera a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (ver sección 4.4).
Reacción relacionada con la perfusión	Interrumpir la perfusión y establecer un tratamiento médico adecuado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Toxicidad no hematológica de grado $\geq 2^a$ (relacionada con BESPONSA)	Interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado 1 o hasta los niveles previos al tratamiento antes de cada dosis.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; EVO/SOS = enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal.

<sup>a</sup> Grado de gravedad de acuerdo con los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 3.0.





Modificaciones de dosis dependiendo de la duración de la interrupción de la administración por toxicidad

<b>Duración de la interrupción de la administración por toxicidad</b>	<b>Modificación(es) de la dosis</b>
<7 días (dentro de un ciclo)	Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre las dosis).
$\geq 7$ días	Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo.
$\geq 14$ días	Una vez que se alcance una recuperación adecuada, disminuir la dosis total en un 25% en el ciclo siguiente. Si se requieren más modificaciones de dosis, reducir el número de dosis a 2 por ciclo para los siguientes ciclos. Si no se tolera una disminución del 25% en la dosis total seguida de una disminución a 2 dosis por ciclo, interrumpir el tratamiento de forma permanente.
>28 días	Considerar la suspensión permanente de BESPONSA.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Besponsa® (inotuzumab ozogamicina). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171200001/FT\\_1171200001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171200001/FT_1171200001.html.pdf) [acceso:14/07/2019].
2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Inotuzumab Ozogamicina (Besponsa®) en Leucemia Linfoblástica Aguda.
3. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, et al Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):740-53.
4. Kebriaei P, Cutler C, de Lima M, Giralt S, Lee SJ, Marks D, Merchant A, Stock W, van Besien K, Stelljes M. Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: expert panel review. Bone Marrow Transplant. 2018 Apr;53(4):449-456.