



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 7/2019. V1

Fecha de publicación: 25 de febrero de 2019[†]

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea, caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras (linfoblastos de células B en el caso de LLA de células B) que infiltran la médula ósea e invaden la sangre periférica y otros órganos con el resultado de pérdida de la hematopoyesis normal y fracaso orgánico que conduce a la muerte si no se trata. Es la leucemia más común en niños y el segundo cáncer más común en la infancia. La LLA es una enfermedad minoritaria con una incidencia bimodal. El primer pico acontece entre 2 y 5 años de edad, de manera que el 60% de los pacientes son menores de 20 años, seguido de un segundo pico a partir de los 60 años. Globalmente, la incidencia anual de LLA es 1,7 casos por cada 100.000 habitantes. La incidencia anual de la LLA pediátrica es 3,5 casos por cada 100.000 habitantes en EEUU (con un pico de 7,8 casos/100.000 habitantes entre 1 y 4 años) y 2,9 casos por cada 100.000 habitantes en la UE (1). En la mayoría de los casos la causa es desconocida. Sin tratamiento, la LLA progresa rápidamente, llevando a la muerte a los pacientes en pocas semanas o meses. Sin embargo, con un tratamiento adecuado se consigue la curación en el 50% de los lactantes, el 80% de los niños, y el 35% de los adultos (2,3).

El objetivo del tratamiento de la LLA es la curación. El tratamiento habitual de la LLA se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento. La terapia de inducción consiste principalmente en esquemas de quimioterapia que incluyen corticosteroides, vincristina y antraciclinas, asparaginasa e inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) en los casos cromosoma Philadelphia positivo, con el fin de conseguir la remisión completa y restablecer la hematopoyesis. Una vez alcanzada la remisión completa, la fase de consolidación tiene como objetivo prevenir la recaída y reducir la carga tumoral residual con un régimen de tratamiento distinto a la inducción que incluye fármacos como citarabina, metotrexato, antraciclinas y agentes alquilantes, entre otros. A los pacientes de alto

riesgo se les ofrece la terapia de intensificación y/o, en casos seleccionados, un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) (2,3). Los pacientes no trasplantados reciben quimioterapia de mantenimiento (6-mercaptopurina, metotrexato, vincristina y corticosteroides, entre otros) con una duración global contando las tres fases de tratamiento de 30 a 40 meses.

Aproximadamente, un 15-20% de los pacientes sufrirán recaídas a causa de fracaso del tratamiento, siendo un porcentaje mayor en los grupos de alto riesgo (25-30%). En caso de enfermedad en recaída/refractoriedad (R/R), el tratamiento consiste en quimioterapia de rescate, si es posible con una combinación de fármacos diferentes y seguida de aloTPH (4). En algunos pacientes se emplean tratamientos dirigidos (p.e. frente a BCR-ABL, CD19, CD22) o incluso tratamientos paliativos (3).

Un fármaco aprobado en LLA R/R es la clofarabina, pero su eficacia es muy limitada (tasa global de respuestas 30%, supervivencia global mediana de 13 semanas) (5). En el momento de elaboración de este informe, se encuentran aprobados dos fármacos para el tratamiento de la LLA R/R en pacientes adultos: inotuzumab ozogamicina, (anticuerpo anti-CD22 conjugado), y blinatumomab (anticuerpo biespecífico anti-CD19), si bien, de nuevo en este momento, blinatumomab presenta una resolución de no financiación e inotuzumab ozogamicina no se encuentra aún financiado, por lo que ninguno de ellos se encuentra comercializado en nuestro país. Asimismo, ninguno de ellos parece tener capacidad curativa, por lo que el pronóstico de estos pacientes es en general desfavorable, reflejo de una necesidad médica no cubierta (6,7).

Así pues, la única opción potencialmente curativa en un paciente con LLA R/R es el aloTPH, aunque con unos resultados de supervivencia global a los 5 años en torno al 20-45% en este subgrupo de pacientes (4). En los casos en recaída tras aloTPH o en pacientes no candidatos al mismo (por edad, comorbilidades, falta de donante, refractoriedad de la LLA) no existe ningún tratamiento estándar además de la clofarabina, con resultados muy pobres, y el tratamiento paliativo (en espera de las futuras decisiones de comercialización de blinatumomab e inotuzumab ozogamicina). Específicamente, blinatumomab consigue una tasa de respuestas globales y completas del 44% con una supervivencia libre de evento (SLE) del 31% a los 6 meses y una supervivencia global mediana de 7,7 meses (54% a los 6 meses, inferior al 30% a los 2 años). Por su parte, inotuzumab ozogamicina obtiene una tasa de respuestas globales y completas del 81% con una supervivencia libre de progresión (SLP) mediana de 5 meses y una supervivencia global mediana de 7,7 meses (23% a los 2 años) (6,7).

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) 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. La incidencia anual de los LNH está en torno a los 20 casos por cada 100.000 habitantes, siendo específicamente la del LDCGB 7 casos por cada 100.000 en EEUU (1) y 3,44 cada 100.000 casos en la Unión Europea (8). En la mayoría de los casos de LNH la causa es desconocida, aunque existen algunos factores de riesgo como la inmunosupresión crónica, exposición a radiación o a ciertos químicos, infección por VIH, entre otros.

El LDCGB 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 focal. Algunas veces, se añade etopósido a este régimen. La supervivencia media en pacientes sin tratar es menor a un año, pero la mitad de los pacientes responden al tratamiento con una supervivencia global a 5 años del 60% aproximadamente (9).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 23 de octubre de 2018.

En el caso de enfermedad R/R, el tratamiento consiste en quimioterapia de rescate basada en platino (DHAP, GDP, ICE, IVE) seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (autoTPH) (10). Sin embargo, la mitad de los pacientes no son candidatos al autoTPH por su edad o por presentar comorbilidad importante. Del resto de pacientes, 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 (11). Para estos pacientes quedan muy pocas opciones: el aloTPH sólo es factible en una minoría y sus resultados tampoco son brillantes (12,13). Se puede utilizar pixantrona en monoterapia en pacientes adultos con LNH células B agresivo con múltiples recaídas o resistentes al tratamiento con una mediana de SLP y una mediana de SG de 2,7 meses y 2,6 meses mayor (respectivamente) que los pacientes tratados con la quimioterapia de agente único elegida por el investigador (14).

Teniendo en cuenta todos estos condicionantes, se puede concluir que el pronóstico del LDCGB R/R es desfavorable. De hecho, no existe ningún tratamiento estándar para los pacientes con LDCGB R/R tras dos o más líneas de tratamiento, siendo en la actualidad candidatos a tratamiento experimental o paliativo. De cara a afrontar este escenario, es particularmente relevante la valoración de la afectación emocional del paciente.

TISAGENLECLEUCEL (KYMRIAH®)

El tisagenlecleucel (Kymriah®) es una terapia génica que contiene linfocitos T extraídos del propio paciente. Estos linfocitos han sido reprogramados genéticamente *ex vivo* usando un vector viral. De esta forma se introduce un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR), el cual permite a estos linfocitos T identificar y eliminar células que expresen el antígeno CD19. Dichas células no solo incluyen los linfocitos malignos, sino también los linfocitos B normales. El transgén contiene un fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD19 (FMC63) unido a los dominios intracelulares 4-1BB (CD137) y CD3zeta (15). El procedimiento de uso de tisagenlecleucel se establece en tres etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucoaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral (terapia génica) y expansión celular; 3) y perfusión del producto al paciente.

El tisagenlecleucel está indicado en:

- Pacientes pediátricos y adultos jóvenes hasta 25 años con LLA de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior
- Pacientes adultos con LDCGB R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico

La dosis recomendada para los pacientes con LLA R/R es:

- Pacientes ≤ 50 kg: $0,2-5 \times 10^6$ células CAR⁺/kg
- Pacientes >50 kg: $0,1-2,5 \times 10^8$ células CAR⁺, independientemente del peso

En el caso de los pacientes adultos con LDCGB R/R, la dosis recomendada es $0,6-6 \times 10^8$ células CAR⁺, sin ajuste por peso.

Tisagenlecleucel se presenta en forma de una suspensión incolora o levemente amarillenta, lista para su infusión intravenosa. Es un producto indicado únicamente para uso autólogo, y la concentración de células CAR⁺ por bolsa dependerá del peso del paciente (en el caso de pacientes con LLA). Las células se infundirán en una única administración intravenosa.

Previamente a su infusión, es necesario que el paciente reciba quimioterapia linfodepletiva, siempre y cuando el recuento leucocitario sea superior a 1×10^9 células/L. Tisagenlecleucel deberá

administrarse entre 2 y 14 días después de finalizar dicho tratamiento de acondicionamiento. Los fármacos y las dosis recomendadas de esta quimioterapia dependerán de la indicación de tisagenlecleucel y de los antecedentes del paciente (ver ficha técnica del medicamento para más información (16)):

- LLA: Fludarabina 30 mg/m^2 diario durante 4 días y ciclofosfamida 500 mg/m^2 diario durante 2 días. Si el paciente tiene antecedente de cistitis hemorrágica grado 4, o la enfermedad es refractaria a la ciclofosfamida se recomienda citarabina (500 mg/m^2 diario durante 2 días) + etopósido (150 mg/m^2 diario durante 3 días).
- LDCGB: Fludarabina 25 mg/m^2 diario durante 3 días y ciclofosfamida 250 mg/m^2 diario durante 3 días. Si el paciente tiene antecedente de cistitis hemorrágica grado 4, o la enfermedad es refractaria a la ciclofosfamida se recomienda bendamustina (90 mg/m^2 diario durante 2 días).

Premedicación: en ambas indicaciones, para minimizar el riesgo de reacciones infusionales agudas se recomienda la administración de paracetamol y difenhidramina (u otro antihistamínico anti-H1) entre 30 y 60 minutos antes de la infusión de tisagenlecleucel. Por razones de seguridad se debe retrasar la administración de tisagenlecleucel en pacientes con efectos adversos graves no resueltos a la quimioterapia previa, infecciones activas no resueltas, enfermedad activa de injerto contra huésped o con empeoramiento clínico significativo de la leucemia o linfoma después de la quimioterapia de linfodepleción.

Farmacología

Tisagenlecleucel es una terapia génica que contiene células autólogas modificadas y que implica la reprogramación de los linfocitos T del paciente. Estos linfocitos se unen a las células que expresan CD19 (células tumorales, pero también linfocitos B normales), de manera que la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a las células CD19⁺, así como la expansión y persistencia *in vivo* del tisagenlecleucel. Esta expansión *in vivo* del tisagenlecleucel, si es muy rápida, puede provocar un síndrome de liberación de citocinas (SLC) como efecto secundario (17).

Tras la infusión de tisagenlecleucel se observa una rápida expansión celular inicial seguida de un descenso lento biexponencial. En los pacientes con LLA se observó que la expansión máxima fue dos veces superior en los pacientes que obtuvieron una respuesta completa en comparación con los que no respondieron al tratamiento. Este efecto no fue tan evidente en los pacientes con LDCGB (17,18).

En cuanto a la distribución, se ha detectado tisagenlecleucel en la sangre y médula ósea de los pacientes infundidos más allá de 2 años (LLA) y hasta 2 años (LDCGB) después de la infusión. También se han detectado estos linfocitos T modificados en el líquido cefalorraquídeo hasta un año después de la infusión (LLA).

No se han realizado estudios específicos de farmacología clínica tras la administración de tisagenlecleucel, aunque sí se han analizado diferentes variables farmacodinámicas en pacientes con LDCGB y LLA pertenecientes a los estudios C2201 (LDCGB), y B2202, B2205J y B2101J (LLA). Dado que el fragmento extracelular de la proteína quimérica es de origen murino, existe el riesgo de inmunogenicidad, que se ha observado en el 35% de los pacientes con LLA y el 5% de los pacientes con LDCGB (18).

LLA: No se observó una asociación significativa entre la dosis y la eficacia (SLE o duración de la respuesta). En cuanto a la relación entre dosis/seguridad, no se apreció una asociación significativa entre dosis y la aparición de SLC grado ≥ 3 . Tampoco se observó una mayor neurotoxicidad o mielotoxicidad en los pacientes en los que la dosis administrada fue mayor. En cuanto a la relación expansión celular *in vivo*/eficacia, sí que se apreció una correlación entre el

área bajo la curva (ABC) y la $C_{máx}$, SLE y la tasa global de respuestas (TGR) en el día +28. Igualmente, la ABC y la $C_{máx}$ se asociaron a la aparición de SLC y neurotoxicidad (18).

LDCGB: No se observó una asociación significativa entre la dosis y la respuesta o su duración. Sí se observó una mayor probabilidad de SLC grado ≥ 3 en los pacientes que recibieron dosis más elevadas aunque, en general, la incidencia de SLC grado ≥ 3 fue más baja que en los pacientes con LLA (23% vs. 48%). En cuanto a la relación expansión *in vivo*/eficacia, no se encontró asociación entre el ABC y la TGR, DR o SLE/SLP. En cambio, la ABC y $C_{máx}$ sí que se asociaron al riesgo de SLC grado ≥ 3 . Además, el ABC de los pacientes con LDCGB es significativamente más baja que la de los pacientes con LLA, lo que explica la diferencia en la tasa de SLC grado ≥ 3 (18).

Eficacia

LLA: la indicación de tisagenlecleucel se basa en el estudio B2202, un ensayo clínico fase II de un solo brazo, abierto, multicéntrico, en pacientes con LLA, de edad entre 3 y 25 años, con enfermedad refractaria o en segunda o posterior recaída o en recaída tras aloTPH (o no candidatos al mismo) con enfermedad medible en el momento de la inclusión ($\geq 5\%$ linfoblastos en médula ósea), expectativas de vida superior a 12 semanas, estado funcional ≥ 50 (según Karnofsky en mayores de 16 años y Lansky en menores de 16 años). Aquellos pacientes que habían recaído debían tener expresión de CD19 en las células tumorales. También se podían incluir pacientes con LLA cromosoma Philadelphia positivo que fueran intolerantes a inhibidores de tirosina cinasa (ITK) o que éstos estuvieran contraindicados o que hubieran fallado a dos ITK. Los principales criterios de exclusión fueron: recaída de enfermedad extramedular aislada, síndromes asociados a fallos en la médula ósea, tratamientos previos con terapia génica, hepatitis B activa o latente o C activa, test positivo de VIH, enfermedad injerto contra receptor aguda en grado 2-4 o crónica extensa, uso de determinados medicamentos, profilaxis de enfermedad del SNC, radioterapia, y uso de anticuerpos anti células T según cada caso. Los pacientes que habían recibido blinatumomab estaban excluidos. El estudio permitió la administración de quimioterapia en aquellos casos en que fuera necesaria para la estabilización de la enfermedad del paciente durante el proceso de producción del producto (el 87% de los pacientes recibieron quimioterapia).

El objetivo primario del estudio era la TGR, mantenida al menos 28 días, incluyendo las tasas de respuestas completas (TRC) y respuestas completas con recuperación hematológica incompleta (TRCi), a los 3 meses de la infusión, determinada por un comité independiente. También se incluyeron como objetivos secundarios el porcentaje de pacientes con remisión completa con o sin recuperación completa del recuento celular que presentaron enfermedad mínima residual (EMR) negativa ($<0,01\%$) en médula ósea mediante citometría de flujo, la duración de la remisión (DR) en los pacientes que responden, SLP/SLE y supervivencia global (SG).

Se incluyeron 92 pacientes, a los cuales se les había realizado la aféresis, aunque solo se trataron 75 (82%). Las causas de no infusión fueron muerte (7), fracaso de producción (7) y acontecimientos adversos previos a la infusión (3). Se infundieron 32 mujeres y 43 varones, y la mediana de edad de estos 75 pacientes fue de 11 años (extremos: 3-23) y un 65,7% de los pacientes tenían un estado funcional (Karnofsky/Lansky) de 90-100. La mediana de tratamientos previos fue 3 (1-8), incluyendo uno o dos aloTPH en 46 (61%). Los datos de eficacia de la cohorte completa se detallan en la Tabla 1 (análisis de abril de 2017, mediana de seguimiento de 13,1 meses):

Tabla 1. Resultados de eficacia en pacientes con LLA R/R (estudio B2202)

| | Pacientes infundidos N = 75 | Pacientes incluidos N = 92 |
|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| TGR, % (IC 95%) | 81,3% (70,7-89,4%) | 66,3% (55,7-75,8%) |
| TRC, % | 60% | 48,9% |
| Respuesta con EMR negativa, % | 81,3% (70,7-89,4%) | 66,3% (55,7-75,8%) |
| DR a 6 meses, % | 79,5% | 79,5% |
| DR a 12 meses, % | 50,5% | |
| SG a 6 meses, % | 90,3% | 77,4% |
| SG a 12 meses, % | 76,4% | 70,3% |
| Mediana de SG, meses (IC 95%) | 19,1 (15,2 - NA) | 19,4 (14,8 - NA) |
| SLE a 12 meses, % (IC 95%) | 50,5% (41,1-72,5%) | |

TGR, tasa global de respuestas; TRC, tasa de respuestas completas; EMR, enfermedad mínima residual; DR, duración de la respuesta; SG, supervivencia global; SLE: supervivencia libre de evento; NA: No alcanzado.

Hasta la fecha de corte de los 61 pacientes que consiguieron remisión, 17 han sufrido recaída. Además de éstos, a 7 pacientes se les ha realizado un trasplante y 6 han sido tratados con otros fármacos para la LLA, todos ellos han recibido estos tratamientos mientras estaban en remisión.

La mediana de duración de la respuesta no fue alcanzada, pero el límite inferior del intervalo de confianza al 95% fue de 12,1 meses (según datos actualizados a 31 de diciembre de 2017).

Una de las variables secundarias a destacar fue el análisis de la calidad de vida utilizando dos cuestionarios distintos, PedsQL y el EQ-5D. Los resultados indican una mejora clínicamente relevante de los pacientes (N=48) después de la infusión. No se detectaron diferencias en el análisis de subgrupos realizado.

Además del estudio multicéntrico B2202, la indicación se sustenta en otros dos estudios de apoyo en poblaciones similares: B2205J (35 pacientes) y B2102J (56 pacientes). A diferencia de los otros dos estudios, en el ensayo B2102J la administración de tisagenlecleucel fue fraccionada: 10% en el día 0, 30% en el día +1 y 60% en el día +14 (dosis total 0,3 x10⁶-1 x10⁸ células/kg). Los resultados de estos estudios se detallan en la Tabla 2:

Tabla 2: Resultados de eficacia en pacientes con LLA R/R (pacientes infundidos, estudios no principales B2205J y B2102J)

| | B2205J N = 29 | B2102J N = 56 |
|--|-----------------------|-----------------------|
| TGR, % (IC 95%) | 69% (43,6-88,1%) | 94,6% (85,1-98,9%) |
| TRC, % | 62,1% | 75% |
| Respuesta con EMR negativa, % (IC 95%) | 62,1% (42,3-79,3%) | 85,7% (73,8-93,6%) |
| DR a 12 meses, % (IC 95%) | 66,4% (39,3-83,6%) | 73,2% (58,1-83,7%) |
| SLE a 12 meses, % (IC 95%) | 55% (35,3-70,9%) | 73,9% (59,9-83,7%) |
| SG a 12 meses, % (IC 95%) | 7,7% (55,7-87,6%) | 85,7% (73,5-92,6%) |
| Mediana de SG, meses (IC 95%) | NA | 37,9 (22,7 – NA) |

TGR, tasa global de respuestas; TRC, tasa de respuestas completas; EMR, enfermedad mínima residual; DR, duración de la respuesta; SLE, supervivencia libre de evento; SG, supervivencia global.; NA: No alcanzado.

LDCGB: la indicación de tisagenlecleucel se basa en el estudio C2201, un ensayo clínico fase II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, en pacientes adultos con LDCGB R/R que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento previo y habían fracasado a autoTPH o bien no eran candidatos: los pacientes debían presentar ECOG 0-1, y reserva adecuada de médula ósea. Una condición de dicho estudio fue que se incluyeran al menos 25 pacientes de los subtipos de centro germinal y fenotipo activado, dado el diferente pronóstico de ambos subgrupos de pacientes (16). Por otro lado, se excluyeron pacientes con linfoma primario mediastínico, los que tenían transformación de Richter (es decir, a partir de leucemia linfocítica crónica), los que habían recibido blinatumomab, los que habían recaído tras aloTPH, pacientes con hepatitis B activa o latente o C activa, con test positivo de VIH, así como el uso de determinados medicamentos (profilaxis de enfermedad del SNC o inmunosupresores entre otros) según el caso. El estudio permitió la administración de quimioterapia en aquellos casos en que fuera necesaria para la estabilización de la enfermedad del paciente durante el proceso de producción del producto (terapia puente). Se compararon los resultados con 3 cohortes históricas de pacientes que habían recibido diferentes terapias de rescate (SCHOLAR-1, CORAL y PIX301) (17-19). El objetivo primario del estudio era la tasa de respuesta global (TRG) según la clasificación de Lugano (definida como la proporción de pacientes con RC o RP), determinada por un comité central independiente. Los objetivos secundarios eran tiempo hasta respuesta, DR, SLE, SLP y SG.

Se incluyeron 147 pacientes, aunque solo recibieron tisagenlecleucel 99 de ellos (67% de los pacientes reclutados). Las causas de no infusión del fármaco fueron fallecimiento (N=16), decisión del médico (N=12), fracaso de producción (N=9), decisión del paciente (N=3), efectos adversos (N=2) y desviación grave (N=1). Además, quedaban 5 pacientes pendientes de infusión en el momento del análisis. Se infundieron 36 mujeres y 63 varones, y la mediana de edad era de 56 años (rango: 22-76). La mayoría de los pacientes (75,7%) eran R/R a 2 ó 3 tratamientos previos (rango: 1-6), incluyendo autoTPH en 47 (48,5%) y el 77% de los pacientes estaban en estadio III-IV al entrar en el estudio. En cuanto a los subtipos moleculares, 51 (52%) eran de tipo centro germinal y 42

(42%) de tipo activado. Los casos doble o triple *hit* suponían el 26% de los pacientes analizados. En 19 (19%) casos se trataba de un linfoma folicular transformado (LFT), mientras que en 79 (80%) se trataba de un LDCGB primario. De los 99 pacientes, 81 tienen un seguimiento superior a los 3 meses y constituyen la población del análisis por protocolo. En la actualización de diciembre/2017 ya se habían incluido 165 pacientes e infundido 111 (67%). El 90% de los pacientes recibieron terapia puente, siendo las más usadas rituximab (54,5%) y gemcitabina (38,4%). Estos resultados se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3: Resultados de eficacia a los 3 meses en pacientes con LDCGB R/R (estudio C2201)

| | Pacientes infundidos N = 81 | Pacientes infundidos (actualiz.) N = 93 | Pacientes incluidos (actualiz.) N = 165 |
|---|--------------------------------|---|---|
| TGR, % (IC 95%) | 53% (42-64%) | 52% (41-62%) | 34% (27-42%) |
| TRC, % | 39,5% | 40% | 24% |
| Tiempo hasta respuesta, mediana (rango) | 0,9 m (0,9-1 m) | | |
| DR a 6 meses (respondedores), % (IC 95%) | 74% (52-87%) | 68% | 67% |
| DR a 12 meses (respondedores), % (IC 95%) | | 65,1% | 63,7% |
| SLE a 6 meses, % (IC 95%) | 35% (24-46%) | 31,5 (21,2 – 42,2) | |
| SLP a 6 meses, % (IC 95%) | 40% (28-51%) | 40% (30,5-49,7%) | |
| SG a 6 meses, % (IC 95%) | 65% (52-75%) | 62% | 56% |
| SG a 12 meses, % (IC 95%) | 54% (39-67%) | 49% | 40% |
| Mediana de SG, meses (IC 95%) | | 11,7 (6,6 – NA) | 8,2 (5,8 – 11,7) |

TGR, tasa global de respuestas; TRC, tasa de respuestas completas; EMR, enfermedad mínima residual; DR, duración de la respuesta; SLE, supervivencia libre de evento; SLP, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global.

No existen diferencias en los resultados de la respuesta entre pacientes con ECOG 0 o 1.

La mediana de duración de la respuesta no fue alcanzada, pero el límite inferior del intervalo de confianza al 95% fue de 10 meses (según datos actualizados a 6 de septiembre de 2017).

El análisis comparativo de eficacia entre LDCGB primario y LFT se muestra en la Tabla 4:

Tabla 4: Resultados de eficacia en pacientes con LDCGB R/R (pacientes infundidos, estudio C2201), según el subtipo histológico (LDCGB primario vs. LFT)

| | LDCGB primario (N = 74) | LFT (N = 18) |
|--|-------------------------|----------------|
| TGR, % (IC 95%) | 44,6% (33-57%) | 83,3% (59-96%) |
| TRC, % (IC 95%) | 34% | 67% |
| DR a 6 meses, % (IC 95%) | 64,9% (46-79%) | 76,9% (44-92%) |
| SG a 12 meses (pacientes incluidos, N = 88 vs. 21), % (IC 95%) | 45,1% (33-56%) | 66,7% (43-83%) |

TGR, tasa global de respuestas; TRC, tasa de respuestas completas; EMR, enfermedad mínima residual; DR, duración de la respuesta; SG, supervivencia global.

Los resultados obtenidos de los cuestionarios de calidad de vida sugieren una pequeña mejoría después de los 3 meses de infusión en aquellos pacientes respondedores.

Finalmente, se realizó una comparación de los resultados del estudio C2201 con cohortes históricas de pacientes que habían recibido diferentes terapias de rescate (SCHOLAR-1, CORAL y PIX301), empleando técnicas de comparación indirecta de datos apareados (*matching-adjusted indirect comparison*). El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor del ensayo C2201 vs. SCHOLAR-1 en cuanto a TRC (pacientes infundidos e incluidos) y SG (pacientes infundidos). Específicamente, la diferencia de TRC entre pacientes infundidos y SCHOLAR-1 fue del 31% (IC 95%: 20-42%, $p < 0,01$), siendo algo menor, pero también significativa, para los pacientes incluidos (19%, IC 95%: 10-28%, $p < 0,01$). En el caso de la SG, la razón de riesgos (HR) de la comparación pacientes infundidos vs. SCHOLAR-1 fue 0,68 (IC 95%: 0,48-0,96, $p < 0,05$), mientras que para los pacientes incluidos fue 0,78 (IC 95%: 0,59-1,04). Se obtuvieron resultados similares al comparar el estudio C2201 con CORAL. En este caso, la diferencia de TRC fue significativa entre pacientes infundidos y CORAL (12%, IC 95%: 1-23%, $p < 0,01$), pero no la diferencia entre pacientes incluidos y CORAL (-2%, IC 95% -11-7%). Por el contrario, sí se demostró mejoría de la SG respecto al estudio CORAL, tanto para pacientes infundidos (HR 0,41; IC 95%: 0,31-0,54, $p < 0,01$) como incluidos (HR 0,53; IC 95%: 0,42-0,68, $p < 0,01$). Los resultados de la comparación C2201 vs. PIX301 fueron similares a la comparación C2201 vs. SCHOLAR-1. No se observaron diferencias significativas en cuanto a TGR entre los pacientes del estudio C2201 y las cohortes históricas, pero sí una clara mejora de la duración de la respuesta, sin que por el momento sea posible establecer el impacto del tratamiento puente (tratamiento administrado desde la extracción de células hasta la administración de tisagenlecleucel) en los resultados observados con tisagenlecleucel.

Seguridad

Pacientes con LLA: El análisis de seguridad se llevó a cabo sumando los pacientes de los estudios B2202 y B2205J (104 pacientes infundidos), en los que se aprecia que el 95% de los pacientes sufrieron algún efecto adverso (EA) atribuido al fármaco.

Además, el 69% presentó efectos adversos graves (EAGs) atribuidos al fármaco y el 74% padeció EAs grado ≥ 3 , también atribuidos al fármaco. La gran mayoría de estos EAGs o grado ≥ 3 acontecieron en las 8 semanas posteriores a la infusión del fármaco. En cuanto a los fallecimientos, solo 4 (4%) ocurrieron en el mes posterior a la infusión (2 por progresión, uno por hemorragia cerebral y otro por ictus embólico), mientras que 25 (24%) ocurrieron con posterioridad, la mayoría de los cuales (20 muertes) fueron debidos a la progresión de la LLA. Las 5 muertes restantes fueron por infecciones (3 muertes), enfermedad hepato-biliar (1 muerte) y desconocida (1 muerte). En este sentido, es importante destacar que algunos EAs no son provocados directamente por tisagenlecleucel sino por la quimioterapia linfodepletiva previa. Finalmente, es importante destacar que 18 pacientes fallecieron antes de la administración del tisagenlecleucel, 10 por progresión de la leucemia y el resto por efectos adversos (6 de ellos infecciones).

El ensayo B2202 consideró como efectos adversos de especial interés (EAEI) a los siguientes eventos: SLC, neurotoxicidad, infecciones, neutropenia febril, citopenias persistentes más allá de 28 días post-infusión, y síndrome de lisis tumoral. Dichos EAEI se observaron en 93,3% de los pacientes, siendo grado ≥ 3 en 78,7% y atribuidos al fármaco en el 86,7%. El EAEI más frecuente fue el SLC (81%), que fue grado ≥ 3 en 44% de los pacientes. El SLC ocurrió a una mediana de 3 días tras la infusión (rango: 1-22), y la duración mediana fue de 8 días (rango: 1-36). No se pudo objetivar ninguna relación entre SLC y la dosis de tisagenlecleucel. Los siguientes, por orden de frecuencia fueron infecciones (65%, grado 3/4 en 44%), neurotoxicidad (38%, grado ≥ 3 en 11%), citopenias prolongadas (36%, grado ≥ 3 en 30%), neutropenia febril (35%, todas grado ≥ 3) y síndrome de lisis tumoral (3%, todos grado ≥ 3).

Del resto de EAs, destacan los cardíacos (47%, grado ≥ 3 en 21%), insuficiencia renal con necesidad de diálisis (siempre en el contexto de SLC grave), hemorragias (29%, grado ≥ 3 en 14%) y EAs derivados de una aplasia de linfocitos B prolongada (38%, grado ≥ 3 en 5%). También destacan hipogammabulinemia (45%), pirexia (41%), disminución del apetito (40%), vómitos (36%), dolor de cabeza (35%), hipotensión (31%) y náuseas (31%).

De los 104 pacientes infundidos, 4 fallecieron en el mes posterior a la infusión, 2 por progresión de la leucemia, 1 de hemorragia cerebral en el contexto de coagulación intravascular diseminada y 1 de un ictus embólico secundario a una mucormicosis cardíaca. Tras el primer mes fallecieron 25 pacientes más, 20 por progresión de la enfermedad, 3 de infecciones, 1 de una enfermedad hepato-biliar y 1 de causa desconocida.

Pacientes con LDCGB: El perfil de seguridad se evaluó en 111 pacientes del estudio C2201 con una mediana de duración del seguimiento de 13,9 meses. Nuevamente los EAs fueron más frecuentes en las primeras 8 semanas (85% de los pacientes) y mucho menos frecuentes después (28% de los pacientes). La incidencia de SLC fue algo menor (58%, grado ≥ 3 en 22%), y también ocurrió a una mediana de 3 días de la infusión (rango: 1-9) y con una duración mediana de 7 días (rango: 2-18). Se observaron infecciones en 44% de los pacientes (grado 3/4 en 24%) y neutropenia febril en 15% (todos grado ≥ 3). Las citopenias prolongadas también se observaron en el 36% de los pacientes con LDCGB (todas grado ≥ 3). La neurotoxicidad fue algo inferior en estos pacientes (21%, grado ≥ 3 en 12%).

Del resto de EAs, en los pacientes con LDCGB también destacan los cardíacos (49%, grado ≥ 3 en 15%) y efectos adversos derivados de una aplasia de linfocitos B prolongada (4%, grado ≥ 3 en 1%). Nueve pacientes (8%) fallecieron durante el estudio, y las causas fueron las siguientes: disfunción multiorgánica (2), hemorragia cerebral, insuficiencia renal crónica, hemorragia duodenal, infección, carcinoma neuroendocrino, hemorragia pulmonar y sepsis.

Tratamiento del SLC: El tratamiento recomendado del SLC grave es con tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL6R, con o sin corticoides. Se recomienda la administración de tocilizumab en caso de SLC que cursa con inestabilidad hemodinámica a pesar de hidratación y soporte vasopresor; dificultad respiratoria asociada a infiltrados pulmonares, aumento de la necesidad de oxígeno o necesidad de ventilación mecánica; o deterioro clínico rápido. En pacientes con LLA, tocilizumab se administró a 35 pacientes con SLC grave, el 42% de la población de seguridad (N=84). De ellos, 23% recibieron una dosis y el 19% restante recibieron 2 o más dosis. Además, 6% recibieron siltuximab (anticuerpo monoclonal anti-IL6), 23% recibieron corticosteroides y 8% recibieron otros fármacos. Es importante destacar que la administración de tocilizumab no tuvo ningún impacto en la expansión celular in vivo (ABP o C_{máx}). En pacientes con LDCGB, tocilizumab se administró en 15 pacientes con SLC grave, el 26% de la población de seguridad (N=57).

Debe tenerse en cuenta que el uso de dosis elevadas de corticosteroides para el tratamiento de SLC o neurotoxicidad podrían interferir en la eficacia de tisagenlecleucel por su efecto sobre el sistema inmune.

Poblaciones especiales: Los pacientes con LLA tratados son todos pediátricos o adultos jóvenes, sin que haya un perfil de seguridad diferente entre ellos. En los pacientes con LDCGB se analizó el perfil de seguridad en función del tipo molecular (centro germinal vs activado) sin encontrarse diferencias significativas. Sí que parece apreciarse una tendencia hacia una mayor mortalidad en pacientes con LDCGB mayores de 65 años. No hay datos, para ninguna de las dos indicaciones, en mujeres embarazadas o en fase de lactancia.

Interacciones farmacológicas: No se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas. La administración de dosis bajas de esteroides para el tratamiento del SLC no tuvo impacto en la expansión o persistencia del tisagenlecleucel. Durante los ensayos clínicos se produjeron muy frecuentemente efectos adversos que requirieron el empleo de medicación concomitante (94% de los pacientes en las primeras 8 semanas, 71% con posterioridad) sin ninguna señal de alarma.

Inmunogenicidad: Dado que el fragmento extracelular de la proteína quimérica es de origen murino, existe el riesgo de inmunogenicidad, que se ha observado en el 35% de los pacientes con LLA y el 5% de los pacientes con LDCGB.

Plan de gestión de riesgos y farmacovigilancia: Para minimizar los riesgos asociados al tratamiento con tisagenlecleucel, y facilitar el manejo del SLC y la neurotoxicidad, se propone un programa de distribución controlada, de manera que se pueda asegurar que: 1) facultativos que indican y administran el fármaco han completado un programa educacional y 2) tienen acceso inmediato a tocilizumab. Así pues, el fármaco solo se suministrará a aquellos centros acreditados a tal efecto. Además, se creará un registro de pacientes, que será de obligatorio cumplimiento por parte de los centros (estudio post-autorización CCTL019B2401). Finalmente se ha solicitado un estudio de seguimiento a largo plazo de los pacientes que hayan recibido tisagenlecleucel (estudio CCTL019A2205B).

DISCUSIÓN

Tisagenlecleucel ha obtenido la opinión positiva de la EMA en las dos indicaciones ya mencionadas mediante estudios pivotaes fase II de un solo brazo, abiertos, con un diseño no comparativo, lo que dificulta la evaluación del impacto real del fármaco en el tratamiento de ambas patologías. A la hora de valorar los diferentes resultados obtenidos de las distintas variables se considera el análisis por ITT como el más relevante y conservador. A la hora de

interpretar estos resultados, debe tenerse en cuenta que, al tratarse de estudios de un solo brazo, variables como la SLP y la SG podrían verse afectadas por diversos factores, por lo que se considera que, a falta de un brazo comparador, la elección de la variable primaria TGR (junto con la duración de esta) sería adecuada, ya que lo que pretende es establecer el efecto del fármaco.

LLA R/R: El tratamiento actual de estos pacientes consiste en quimioterapia intensiva seguida de aloTPH, quimioterapia convencional, tratamientos dirigidos (p.e. anti BCR-ABL en los casos apropiados, blinatumomab en los casos CD19⁺, inotuzumab ozogamicina en los casos CD22⁺) o tratamiento paliativo. El aloTPH es el único tratamiento potencialmente curativo para aquellos pacientes con un donante histocompatible, aunque los resultados son modestos (SG al año de 25-55%) (4). Los fármacos autorizados recientemente para la LLA R/R son inhibidores de BCR-ABL, clofarabina, blinatumomab o inotuzumab ozogamicina. En el momento de elaboración de este informe, blinatumomab presenta una resolución de no financiación e inotuzumab ozogamicina no se encuentra aún financiado.

Tisagenlecleucel obtuvo una TGR del 66% (incluyendo pacientes infundidos y no infundidos), teniendo un 49% de los pacientes RC y el 17% RCi. Dicha tasa de respuestas global se obtuvo en todos los subgrupos pronósticos y demográficos. En relación con las alternativas, la clofarabina obtiene una TGR del 30%, mientras que blinatumomab obtiene una TGR del 44%. Inotuzumab ozogamicina presenta una TGR (81%), con una RC del 80,7% (5-7). Sin embargo, es difícil afirmar si los resultados de tisagenlecleucel pueden considerarse mejores o no que los de las alternativas disponibles en estas variables, no sólo porque no es posible establecer la posible influencia de la quimioterapia puente en los resultados observados con tisagenlecleucel en TRG y RC, sino porque las comparaciones indirectas en este caso resultan complejas, ya que las poblaciones incluidas en los diferentes estudios de las alternativas no son del todo comparables. En relación con la mediana de la DR, no ha sido alcanzada aún con tisagenlecleucel, siendo el límite inferior al 95% de 12 meses. Debe tenerse en cuenta que la indicación de blinatumomab e inotuzumab ozogamicina se restringe a la población adulta en el momento de elaboración de este informe. La hipótesis de que tisagenlecleucel consiga mantener a una proporción significativa de pacientes libres de enfermedad a largo plazo, es algo que no se puede verificar aún con los datos presentados. Será necesario esperar a datos más maduros para comprobar si existe algún beneficio en este sentido.

En cuanto a efectos secundarios relacionados con el producto, la incidencia de SLC fue elevada (81%), siendo grado ≥ 3 en 47% de los pacientes, por lo que es imprescindible tener disponible el tocilizumab en el centro antes de la infusión del fármaco, así como un entrenamiento específico de los facultativos que lo administren. También es necesario un entrenamiento específico para el tratamiento de los efectos adversos neurológicos graves (13%). El resto de las complicaciones grado ≥ 3 (neutropenia febril en el 36%, infecciones en el 44%) son esperables y también están asociadas con la quimioterapia linfodepletiva previa a la administración de tisagenlecleucel. Aunque se trata de EAs graves, se considera que pueden ser manejables por especialistas formados con las medidas establecidas en el programa de minimización de riesgos.

Existe una experiencia limitada en la utilización del producto en pacientes expuestos previamente a terapia anti-CD19.

En los pacientes que han recibido un trasplante alogénico, no se recomienda el tratamiento con tisagenlecleucel en los 4 meses siguientes ya que podría aumentar el riesgo de EICH.

La indicación aprobada en LLA es más amplia que la población objeto del ensayo clínico, pues incluye también a los niños menores de 3 años. Los datos obtenidos en 6 pacientes (4 en el ensayo clínico

B2208J, 2 en el entorno comercial), junto con la ausencia de una base clínica que pueda hacer pensar que los resultados de eficacia y seguridad puedan ser distintos en los pacientes de menor edad, parecen apoyar la extrapolación de los resultados a los pacientes de menor edad. No obstante, para evaluar en mayor profundidad la eficacia y seguridad del producto en estos pacientes, el titular debe realizar y presentar un estudio basado en datos de registro.

LDCGB R/R: Aproximadamente el 40-50% de los pacientes con LDCGB recaen o son refractarios al tratamiento de primera línea. En aquellos pacientes menores de 70 años se recomienda tratamiento de rescate seguido de autoTPH en aquellos (40-60%) que responden a la quimioterapia de rescate. Aquellos pacientes no candidatos a autoTPH (por edad, enfermedades asociadas o refractariedad de la enfermedad), o aquellos cuya enfermedad recaen tras autoTPH tienen pocas opciones terapéuticas y no tienen un buen pronóstico. En el estudio SCHOLAR-1, la tasa de respuestas fue 26% y la mediana de supervivencia de 6 meses. En el estudio CORAL, la tasa de respuesta fue 40% y la mediana de supervivencia de 6 meses (19,20).

Tisagenlecleucel consiguió una TGR del 34% y la mediana de SG fue de 8 meses en los pacientes incluidos en el estudio (infundidos y no infundidos).

Los resultados obtenidos sólo en los pacientes infundidos alcanzan TRG del 52% y mediana de SG de 13 meses. Sin embargo, los datos más relevantes se consideran aquellos que reflejan la población incluida en el estudio con el fin de evitar un posible sesgo en la selección de los pacientes. En este sentido, un problema del uso de tisagenlecleucel en LDCGB fue el tiempo de preparación de las células, que provocó que 43 (29%) pacientes (50 (30%) en una actualización posterior) no recibieran el producto. Por una parte, podría ser esperable que una mejora en el tiempo de producción se tradujera a su vez en una mejora de la tasa de respuestas. Por otra parte, el protocolo del estudio especificaba que los pacientes incluidos no podían empeorar de forma significativa antes de recibir la infusión. Este hecho, junto con el largo período de espera para recibir la infusión, enriqueció la población que recibió tratamiento con pacientes con mejor pronóstico, por lo que en el momento actual no es posible establecer con rotundidad el impacto en los resultados de eficacia de una posible mejora en el tiempo de preparación de las células.

En relación al subtipo histológico, los datos de eficacia observados son más favorables en pacientes con LFT respecto a los pacientes con LDCGB primario, si bien el bajo número de pacientes incluidos con LFT (N=18) impide extraer conclusiones firmes al respecto.

A falta de comparador activo, los resultados del ensayo se han comparado con el estudio SCHOLAR-1 que reúne pacientes con LNH agresivo refractarios al tratamiento procedentes de cuatro bases de datos. Se observó una TRC más elevada en los pacientes que recibieron tisagenlecleucel, tanto considerando los pacientes incluidos como los infundidos, y una mejoría de la SG comparado con los pacientes infundidos. Respecto a CORAL, solo hubo mejoría en la TRC al compararlo con los pacientes infundidos. Sin embargo, la mejoría en SG sí que fue patente en ambas comparaciones (pacientes infundidos e incluidos) (18-20).

Centrando de nuevo la discusión en la variable de TRG, el análisis estadístico relativo a la TRG no se llevó a cabo siguiendo el asesoramiento de la Agencia Europea del Medicamento, que establecía que el beneficio clínico debería ser al menos superior al observado en el estudio CORAL (TRG 40,3%), si no que se hizo en base a la hipótesis nula de TRG $\leq 20\%$. En cualquier caso, aunque la TGR considerando todos los pacientes incluidos puede que sea similar a la de las cohortes históricas (sin que pueda establecerse por el momento la posible influencia de la quimioterapia puente en los

resultados observados con tisagenlecleucel en esta variable), la duración de la respuesta, en un peor escenario (según el límite inferior al 95% de la mediana no alcanzada) de 10 meses podría ser considerada clínicamente relevante (18-21).

Por otro lado, la mayoría de pacientes recibieron terapia puente, algunos de los cuales obtuvieron respuesta del último tratamiento antes de la administración del tisagenlecleucel, sin que por el momento sea posible establecer el impacto de estos tratamientos en la respuesta de tisagenlecleucel.

A la hora de analizar la validez externa, la población incluida en el estudio no tiene demasiado mal pronóstico (ECOG 0-1; función orgánica adecuada; población <65 años poco representada). No obstante, de modo general, la población incluida en el estudio se puede asemejar a la población diana.

En ambas indicaciones, los datos de eficacia de tisagenlecleucel son compatibles con un aumento de la TRG y de la DR, lo que podría aumentar la SG de los pacientes, sin que en este momento pueda considerarse un tratamiento curativo actualmente ya que será necesario esperar a datos más maduros para comprobar si existe algún beneficio en cuanto a pacientes libres de enfermedad a largo plazo.

Los EAs fueron algo menores en los pacientes con LDCGB, incluyendo una incidencia de SLC del 58% (22% grado ≥ 3) y de EAs neurológicos graves en 12% de los enfermos. La incidencia de neutropenia febril (13%) e infecciones (53%, 20% grado ≥ 3) fueron también algo menores, y manejables. La necesidad de disponer de tocilizumab, así como el entrenamiento de los facultativos también es obligatoria para esta indicación. De hecho, existe una superposición considerable entre los criterios de selección para ser candidato en pacientes con LNH agresivo R/R y para utilizar tisagenlecleucel. Dado el perfil de efectos adversos del medicamento, es conveniente que los pacientes candidatos a utilizar el medicamento tengan un buen estado funcional (todos los pacientes incluidos en el ensayo tenían un ECOG 0 o 1).

Considerando todos estos aspectos se estima que la relación beneficio/riesgo también es positiva para la indicación de LDCGB.

De forma general (en ambas indicaciones), el perfil de seguridad de tisagenlecleucel se ve influido por la quimioterapia citotóxica de la terapia puente y la terapia linfodepletiva previa. El perfil de seguridad en ambas indicaciones es muy similar con pequeñas diferencias en la frecuencia. Debe tenerse en cuenta que la presencia de tisagenlecleucel en plasma se detecta hasta los 2 años después del tratamiento, y hasta un año en LCR, por lo que son particularmente necesarios estudios post-autorización en ambas indicaciones para la obtención de datos de seguridad a largo plazo relativos al riesgo potencial de desarrollo de segundas neoplasias como consecuencia de la inserción de los virus, a la reactivación de infecciones como VHB o VHC, etc. Como se ha comentado anteriormente, también es necesaria la obtención de datos de eficacia a más largo plazo para poder establecer el beneficio real de tisagenlecleucel.

Tisagenlecleucel se debe administrar en centros acreditados y la terapia se debe iniciar bajo supervisión de un profesional con experiencia en tratamientos de neoplasias malignas hematológicas.

El centro debe disponer de un mínimo de cuatro dosis de tocilizumab por paciente para el tratamiento de los efectos indeseados.

Dado que tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel se han aprobado simultáneamente en una indicación muy parecida (LDCGB R/R) se propone una tabla comparativa que podría ayudar en el posicionamiento de ambos fármacos (Tabla 5). En cualquier caso, es muy importante destacar las limitaciones y sesgos inherentes a la comparación de pacientes de ensayos clínicos diferentes. Cabe destacar que el ensayo de tisagenlecleucel incluyó pacientes que al

menos habían recibido 2 o más líneas de tratamiento sistémico previo y habían fracasado post-trasplante o no eran elegibles, mientras que en el ensayo de axicabtagén ciloleucel se incluyeron pacientes sin respuesta tras una primera línea de tratamiento o posteriores, o refractarios a trasplante. También a diferencia con tisagenlecleucel, en el ensayo de axicabtagén ciloleucel no se permitió el uso de terapia puente y sí se incluyeron pacientes con linfoma primario mediastínico de células grandes B. El tiempo de manipulación/procesamiento del producto fue menor con axicabtagén ciloleucel y el número de pacientes no tratados menor (aproximadamente el 30% de los pacientes incluidos no recibieron tratamiento con tisagenlecleucel, respecto al 9% con axicabtagén ciloleucel). Todo ello impide establecer conclusiones firmes respecto a la eficacia relativa de ambos medicamentos.

Tabla 5: Principales resultados de eficacia y seguridad de los estudios C2201 (tisagenlecleucel) y ZUMA-1 (axicabtagén ciloleucel) en pacientes con LDCGB R/R

| | Tisagenlecleucel (análisis a 14 meses) | | Axicabtagén ciloleucel (análisis a 12 meses) | |
|---------------------------------|---|------------------------|---|------------------------|
| | Pacientes infundidos | Pacientes incluidos | Pacientes infundidos | Pacientes incluidos |
| Edad mediana | 56 (22-76) | - | 58 (23-76) | 58 (23-76) |
| Líneas de tratamiento (mediana) | 2,5 (1-6) | - | 3 (1-10) | 3 (1-10) |
| AutoTPH previo | 48% | - | 21% | - |
| TGR | 52% | 34% | 72% | 66% |
| TRC | 40% | 24% | 51% | 47% |
| DR a 6 meses | 68% | 67% | - | 82% |
| SG a 6 meses | 62% | 56% | NA (12,8- NA) | 81,1% (72,5-87,2) |
| SG a 12 meses | 49% | 40% | 79,2% (69,9-85,9) | 59,3% (49,9-67,8) |

AutoTPH, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TGR, tasa global de respuestas; TRC, tasa de respuestas completas; DR, duración de la respuesta; SG, supervivencia global; SLC, síndrome de liberación de citocinas.

En relación con la seguridad, en la indicación de LDCGB axicabtagén ciloleucel presentó acontecimientos adversos en un 100% de los pacientes, graves en un 55% y un síndrome de liberación de citoquinas en un 93%, mientras que con tisagenlecleucel estos eventos fueron del 84,4%, 64,9% y 58% respectivamente.

CONCLUSIÓN

LLA

Tisagenlecleucel ha sido autorizado como tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de fenotipo B (CD19⁺) refractaria, en recaída tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o en segunda recaída o posterior, basado en los resultados de un ensayo clínico fase II sin comparador que muestra una TGR del 66,3 (IC 95% 55,7–

75,8). La mediana de la DR no ha sido alcanzada aún con tisagenlecleucel, siendo el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de 12 meses.

Las diferencias en las poblaciones estudiadas entre tisagenlecleucel y las posibles alternativas farmacológicas dificultan su comparación indirecta, por lo que no resulta posible establecer su eficacia comparativa. En el momento de elaboración de este informe, la indicación para inotuzumab ozogamzina y para blinatumomab está restringida a población adulta. Actualmente no se dispone de resolución de financiación para inotuzumab ozogamzina, encontrándose no financiado blinatumomab.

Queda por determinar si los resultados de eficacia se traducen en una mejor SG y el potencial impacto en la evolución de la enfermedad. Se llevará a cabo un estudio post-autorización para la obtención de datos de seguridad a largo plazo.

En cuanto a la seguridad, tisagenlecleucel es un fármaco asociado a efectos adversos específicos graves o incluso potencialmente mortales, destacando el SLC.

Tisagenlecleucel es una terapia génica que se posiciona como una nueva opción terapéutica en el tratamiento de LLA en la indicación aprobada y en pacientes con buen estado funcional. Los pacientes candidatos a tratamiento son aquellos con características similares a los incluidos en el estudio fase II con tisagenlecleucel y que no dispongan de otras alternativas farmacológicas adecuadas. Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos que:

- hubieran sufrido al menos dos recaídas
- o que no fueran candidatos a aloTPH
- o que habiéndose sometido a aloTPH hubieran recaído. En este caso la infusión con tisagenlecleucel podía realizarse a partir de los 6 meses desde el aloTPH.

-o aquellos refractarios, definidos como pacientes que no hubieran alcanzado RC tras el segundo ciclo de quimioterapia estándar o aquellos pacientes con recaída que no alcanzaran RC tras el primer ciclo de quimioterapia estándar.

En los pacientes con cromosoma Philadelphia + el tratamiento tenía que haber fracasado a al menos dos ITK (o bien debían ser pacientes con intolerancia o contraindicación al uso de los mismos).

Asimismo, los pacientes debían expresar CD19 en las células tumorales y no presentar recaída de enfermedad extramedular aislada, ni síndromes asociados a fallos de médula ósea, hepatitis B activa o latente o C activa, VIH+ o enfermedad injerto contra receptor activa.

Se carece de evidencia en pacientes con EF<50% según Karnofsky en mayores de 16 años o Lansky en menores de esa edad.

Tisagenlecleucel se debe administrar en centros acreditados y la terapia se debe iniciar bajo supervisión de un profesional con experiencia en tratamientos de neoplasias malignas hematológicas y formación específica para el uso de este producto. Se debe contar, además, con el equipo multidisciplinar idóneo para manejar las posibles reacciones adversas. Además, los centros deben disponer de tocilizumab para el manejo de los efectos indeseados del tratamiento.

LDCGB

Tisagenlecleucel también ha sido autorizado como tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B en recaída/refractario tras dos líneas de tratamiento, basado en los resultados de un ensayo clínico fase II que muestra una TGR de 34% (27-42%). La mediana de la DR no ha sido alcanzada aún con tisagenlecleucel, siendo el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de 10 meses.

No se ha comparado con las alternativas disponibles. En comparación con cohortes históricas (y por lo tanto con las limitaciones que ello conlleva), la TRG no resulta mejor que la observada, y no se puede descartar el efecto de la quimioterapia puente en los resultados obtenidos.

En cuanto a la seguridad, tisagenlecleucel es un fármaco asociado a efectos adversos específicos graves o incluso potencialmente mortales, destacando el SLC.

Tisagenlecleucel es una terapia génica que se posiciona como una nueva opción terapéutica en pacientes con LDCGB R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes con buen estado funcional. Los pacientes candidatos a tratamiento son aquellos con características similares a los incluidos en el estudio fase II con tisagenlecleucel, que fueron aquellos que:

-hubieran recaído o fueran refractarios tras al menos dos líneas de quimioterapia (incluyendo rituximab y antraciclina) y que o bien no hubieran respondido al trasplante autólogo o bien no fueran candidatos o no hubieran consentido al mismo

Asimismo, los pacientes debían tener una reserva adecuada de médula ósea y no presentar hepatitis B activa o latente, o C activa ni VIH+. No existe evidencia en pacientes con EF (ECOG) de 2 o superior, linfoma primario mediastínico o transformación de Richter ni en pacientes que han recaído tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Queda por determinar si los resultados de eficacia se traducen en una mejor SG y el potencial impacto en la evolución de la enfermedad. Se llevará a cabo un estudio post-autorización para la obtención de datos de seguridad a largo plazo.

En esta misma indicación también se ha aprobado recientemente axicabtagén ciloleucel, un fármaco que presenta una TRG que podría ser superior al compararla con la de los controles históricos, si bien de nuevo es preciso insistir en las deficiencias de dichas comparaciones. Por el momento, no se dispone de una comparación fiable de la eficacia de ambas alternativas en su indicación compartida.

Tisagenlecleucel se debe administrar en centros acreditados y la terapia se debe iniciar bajo supervisión de un profesional con experiencia en tratamientos de neoplasias malignas hematológicas y formación específica para el uso de este producto. Además, los centros deben disponer de tocilizumab para el manejo de los efectos indeseados del tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras conocer las condiciones de precio y financiación, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento. El acceso a este medicamento deberá seguir las pautas establecidas en el Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: medicamentos CAR-T.

REFERENCIAS

1. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2018.
2. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015; 373:1541-1552.
3. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017; 7:e577.
4. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors — the ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33:1265-1274.
5. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic. *J Clin Oncol.* 2006; 24:1917-1923.
6. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017; 376:836-847.
7. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 375:740-753.
8. RARECARENet 2017. SEER Cancer Query System (Internet) Retrieved from <http://www.rarecarenet.eu/rarecarenet/> (Accessed October 4th, 2017).
9. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346:235-242.
10. Gisselbrecht C, Van den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018; 182:663-643.
11. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemoimmunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:1729-1736.
12. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1342-1348.
13. Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51:51-57.
14. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:696-706.
15. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.* 2018; 379:64-73.
16. Ficha Técnica de Kymriah disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_es.pdf.
17. Porter D, Frey N, Wood PA, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol.* 2018; 11:35.
18. EPAR de Kymriah disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf.
19. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol.* 2011; 29:4079-4087.



20. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130:1800-1808.
21. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4184-4190.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Grupo de Evaluación de Novedades Terapéuticas en Oncología de la Comunidad de Madrid

Julio Delgado

Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona.

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.