

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V3/01-2022

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de células CD3+ autólogas transducidas anti-CD19 (Tecartus®) en el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractarios tras dos o más líneas de tratamiento sistémico que incluyan un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)

Fecha de publicación: 29 de junio de 2022

### INTRODUCCIÓN

El linfoma de células del manto (LCM) constituye una entidad poco frecuente (3-7%) y agresiva dentro de los linfomas no-Hodgkin (LNH) en países occidentales. El LCM presenta unas características clínicas, moleculares y biológicas distintivas. La mediana de edad al diagnóstico se sitúa alrededor de los 65 años y típicamente predomina en el sexo masculino (ratio 3:1) (1).

La incidencia anual se sitúa entre 1-2 casos por 100.000 habitantes. En España se puede estimar una incidencia de 410 nuevos casos linfoma de células del manto al año a partir de las fuentes GLOBOCAN 2020 (<https://gco.iarc.fr/>) (2) y el registro RELINF 2020 del grupo GELTAMO ([www.geltamo.com](http://www.geltamo.com)) (3).

El LCM es heterogéneo tanto desde un punto de vista biológico como clínico y en la actualidad se reconocen dos subgrupos principales, el mayoritario que corresponde al LCM de tipo nodal o convencional y el menos frecuente, la forma leucémica no nodal (1). La mayor parte de los casos de LCM suelen derivar de una célula linfocito B sin experiencia de centro germinal, pero una pequeña parte se origina a partir de una célula memoria lo que tiene repercusión en el comportamiento clínico del tumor que suele ser más indolente y se asocia con las formas leucémicas no nodales (4). La traslocación t(11;14) (q13;q32) es el marcador genético que caracteriza a la mayor parte de los casos de LCM y conduce a la sobreexpresión de ciclina D1, un regulador de ciclo celular. Los raros casos de LCM que no sobreexpresan ciclina D1, debido normalmente a la presencia de reordenamientos crípticos que suelen afectar la expresión de otras ciclinas, suelen sobre expresar el factor de transcripción *SOX11* lo que facilita su identificación en el diagnóstico histológico de rutina (4).

El LCM suele diagnosticarse en estadios clínicos avanzados (Ann Arbor III-IV) por su gran tendencia a diseminarse siendo muy habitual la presencia de afectación extranodal hasta en el 90% de los casos incluyendo la sangre periférica, médula ósea, anillo de Waldeyer y la afectación gástrica o intestinal en el momento del diagnóstico (5). El LCM se considera una neoplasia potencialmente muy agresiva e incurable con las estrategias actuales de tratamiento. La mediana de supervivencia

global es de 5 años. Aquellos pacientes que pueden recibir estrategias de tratamiento intensivas que con frecuencia incluyen altas dosis de citarabina y trasplante autólogo presentan medianas de supervivencia global superiores a los 10 años, pero la recidiva continúa siendo inevitable en todos los grupos de riesgo (5).

El índice pronóstico MIPI, diseñado específicamente para el LCM, discrimina a los pacientes de primera línea basándose en 4 criterios (edad, ECOG, lactato deshidrogenasa en sangre y recuento de leucocitos) en 3 grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo) con una supervivencia distinta con medianas de 29 meses, 51 meses y no alcanzada, respectivamente (6). Otros factores pronósticos son la proliferación del tumor elevada (Ki-67  $\geq 30\%$ ), las formas blastoides y las mutaciones de TP53 (7-8) así como la progresión precoz de la enfermedad tras tratamiento dentro de los dos primeros años desde el diagnóstico (9). Estos factores pronósticos no modifican por el momento el tratamiento del paciente, sin embargo, en pacientes jóvenes de muy alto riesgo se debe valorar la posibilidad de trasplante alogénico (alo-TPH) de forma precoz. De forma similar, el análisis de la enfermedad mínima residual no está incorporado todavía en la práctica clínica habitual.

El tratamiento del LCM depende en gran medida de la edad y el estado general del paciente lo que condicionará el uso de tratamientos intensivos que puedan incluir un trasplante autólogo en primera línea de tratamiento. Por otro lado, se reconoce la posibilidad de un manejo individualizado para las formas de presentación localizadas y para algunos pacientes asintomáticos con habitualmente baja carga tumoral, en los que se puede optar por una observación bajo estrecha monitorización clínica inicial (5).

En los países europeos los pacientes jóvenes ( $\leq 65$  años) sin comorbilidades relevantes y con necesidad de terapia, el estándar de tratamiento serían esquemas de inmunoterapia intensivos basados en combinaciones con citarabina seguidos de una consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y mantenimiento con rituximab (5,10-11). Esta aproximación incrementa significativamente la tasa de respuestas completas (80-90%) y la supervivencia libre de progresión (SLP) hasta los 7 años. La supervivencia global también estaría aumentada

con los esquemas de inducción más antiguos sin rituximab ni citarabina, por lo que en la actualidad algunos estudios aleatorizados están explorando de nuevo el papel del trasplante autólogo bajo los nuevos tratamientos de inducción. La toxicidad de estos tratamientos es elevada, con una mortalidad del 5% e imposibilidad de completar el tratamiento previsto entre un 13-30% de los pacientes por lo que no es aplicable a la gran mayoría de pacientes con LCM. El rituximab de mantenimiento también ha demostrado su beneficio clínico tras este tratamiento intensivo al incrementar tanto la SLP como la SG (11).

La gran mayoría de pacientes con LCM no candidatos a un tratamiento intensivo reciben una inmunoterapia de inducción (entre ellos esquemas como R-CHOP, VR-CAP, R-Bendamustina, R-BAC etc.) seguida de mantenimiento con rituximab en caso de respuesta. Tras el tratamiento de inducción se alcanza una tasa de respuesta global (TRG) del 90% con un 40% de respuestas completas (RC) (5,12). También se ha demostrado el beneficio del mantenimiento con rituximab tras R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), tanto en términos de SLP como SG (12) no disponiéndose de momento evidencia tras los otros regímenes mencionados.

Para el tratamiento del paciente con LCM en recaída o refractario se recomienda identificar las características pronósticas y las opciones de terapia individual. En los últimos años se disponen de nuevas terapias adicionales a tratamientos ya existentes como esquemas de inmunoterapia cruzados con el tratamiento de primera línea. Existen nuevos fármacos aprobados entre los que se encuentran temsirolimus (inhibidor de m-TOR), ibrutinib (inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK)), lenalidomida (inmunomodulador análogo de la talidomida) y bortezomib (5). La única comparación directa entre alternativas terapéuticas en LCM en recaída o refractario (LCM R/R) es un ensayo aleatorizado fase III que comparó temsirolimus frente a ibrutinib, siendo favorable a este último tanto en términos de respuesta como toxicidad (13). Un estudio retrospectivo en pacientes jóvenes en primera progresión o recaída observaron que ibrutinib y el esquema de inmunoterapia R-BAC (rituximab, bendamustina y citarabina) eran los tratamientos de rescate asociados a una mejor supervivencia libre de progresión (24 meses). Además, ibrutinib se asociaba a un mejor pronóstico en los pacientes con una progresión precoz (9).

El uso de ibrutinib ha ido estableciéndose como un tratamiento de rescate habitual en situación de recaída o refractariedad. Este tratamiento se administra hasta progresión de enfermedad o intolerancia asociando una TGR del 70%, con una RC del 30% y una supervivencia libre de progresión de 12,8 meses. Su uso en primera recaída o progresión se asocia a una SLP de poco más de dos años en pacientes de riesgo bajo o intermedio (14,15).

El trasplante alogénico es el único tratamiento en la actualidad con potencial curativo en el LCM. Su papel está limitado por su elevada toxicidad, por lo que su uso se limita a pacientes jóvenes y buena situación clínica. El

procedimiento tiene una mortalidad muy importante (alrededor del 30-40%) y un riesgo de recidiva acumulado del 40% a los 5 años (16). Se reserva para pacientes jóvenes con buena situación clínica en LCM en recaída/refractario como consolidación tras el tratamiento de rescate en aquellos pacientes que alcanzan al menos una respuesta parcial. Estudios retrospectivos muestran que tan solo entre el 17% y el 23% de los pacientes jóvenes que progresan tras tratamiento intensivo acaban recibiendo un trasplante alogénico (9,17) El trasplante autólogo en recaída tiene un beneficio muy discutido y no es de utilidad más allá de la consolidación tras la primera línea de tratamiento. El rituximab de mantenimiento en recaída ha demostrado su utilidad aumentando la duración de la respuesta tras esquema R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrone) (18) aunque no hay datos de su eficacia en caso de retratamiento.

El pronóstico de los pacientes con LCM en recaída de la enfermedad o refractarios es desfavorable, puesto que se asocia típicamente a la aparición de resistencia al tratamiento y las alternativas terapéuticas disponibles, en el mejor de los casos, consiguen un control de la enfermedad que suele ser de corta duración. El pronóstico es particularmente desfavorable cuando el paciente ha progresado tras recibir un iBTK. La mediana de supervivencia global descrita con los tratamientos de rescate actuales en pacientes previamente tratados con un iBTK oscilan entre los 2,3 a 8,4 meses (22-25) lo que supone una de las principales necesidades médicas no cubiertas en LCM. Se están investigando diferentes tratamientos, entre otros nuevos iBTK, anticuerpos bispecíficos y terapia celular con receptor antigénico quimérico T (CART).

### **Células CD3+ autólogas transducidas anti-CD19 (TECARTUS®)**

Las células CD3+ autólogas transducidas anti-CD19 (en adelante Tecartus) es una terapia génica que contiene linfocitos T autólogos extraídos del propio paciente, siendo la primera terapia CART disponible para esta población de pacientes. Estos linfocitos han sido reprogramados genéticamente *ex vivo* usando un vector retroviral basado en el virus de las células madres murinas (MSCV) para expresar un receptor antigénico quimérico (CAR) que comprende un fragmento variable de cadena única de la región variable de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD19 (FMC63) unido a los dominios coestimuladores CD28 y CD3-zeta (19). Las células CAR T anti-CD19 transducidas se expanden *ex vivo* y se vuelven a infundir en el paciente, donde pueden reconocer y eliminar las células diana tumorales que expresan CD19. El procedimiento de uso de Tecartus se establece en 4 etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención del producto de leucoaféresis; 2) selección positiva de linfocitos T CD4+/CD8+ por métodos inmunomagnéticos del producto de aféresis; 3) manipulación celular mediante transducción del vector viral (terapia génica) y expansión celular; 4) perfusión del producto al paciente.

Tecartus® (20) se considera un medicamento distinto a axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) (21), al incorporar el paso de selección positiva de los linfocitos T CD4+/CD8+ posterior a la obtención del producto de leucoaféresis y en el paso de activación de los linfocitos T, se hace en presencia de un anticuerpo monoclonal anti-CD28 además de un anti-CD3. Ambos productos usan el mismo vector retroviral, clon productora y transgen CAR anti-CD19.

El Tecartus, que ha obtenido una autorización condicional, está indicado en:

Pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractarios tras dos o más líneas de tratamiento sistémico que incluyan un iBTK.

La dosis recomendada es de  $2 \times 10^6$  células CAR T + /kg (rango entre  $1.0 \times 10^6$  -  $2.0 \times 10^6$  células/kg), con una dosis máxima permitida de  $2.0 \times 10^8$  células CAR T + (si peso del paciente  $\geq 100$  kg).

El producto se presenta en forma de una suspensión incolora, levemente opaca, lista para su infusión intravenosa. Es un producto indicado únicamente para uso autólogo, único para cada paciente. Las células se infunden en una única administración intravenosa (20).

Previamente a su infusión, es necesario que el paciente reciba quimioterapia linfodepletiva. En algunos casos se puede valorar un tratamiento puente previo a la quimioterapia linfodepletiva con el fin de controlar la carga de la enfermedad. Tecartus se administrará entre 3 a 14 días tras la administración de la quimioterapia linfodepletiva. Los fármacos y dosis recomendadas para administración intravenosa son: fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 500 mg/ m<sup>2</sup> diarios durante 3 días (habitualmente en los días -5, -4, -3, considerando como día 0 el día de la administración del Tecartus).

Premedicación: para minimizar el riesgo de reacciones infusionales agudas se recomienda la administración de paracetamol (0,5-1 g) vía oral y difenhidramina (12,5 mg-25 mg) aproximadamente 60 minutos antes de la infusión de Tecartus. No se recomienda el uso profiláctico de corticosteroides sistémicos.

Antes de la administración de Tecartus debe haber disponible al menos 1 dosis de tocilizumab para su uso en caso de síndrome de liberación de citoquinas. Por razones de seguridad debe retrasarse la administración de Tecartus en pacientes con efectos adversos graves no resueltos a la quimioterapia previa, infecciones activas no resueltas, enfermedad activa de injerto contra huésped.

Tras la infusión del Tecartus se recomienda la monitorización diaria durante 10 días, preferentemente en el ámbito hospitalario, para valorar la aparición de complicaciones y posteriormente según decisión médica.

### Farmacología

Tecartus es una terapia génica que contiene linfocitos T autólogos del paciente reprogramados para unirse al CD19

que expresan las células tumorales y los linfocitos B normales. Tras esta interacción, el dominio coestimulador CD28 y el dominio de señalización CD3-zeta transmiten las señales intracelulares necesarias que conducen a la activación y proliferación de las células T, con la secreción de citoquinas inflamatorias y otras moléculas efectoras inmunes. Esta secuencia de eventos conduce a la muerte de las células que expresan CD19.

En general por las características del producto y la falta de modelos animales representativos, los estudios farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos viables quedaron restringidos de forma significativa. Se realizaron estudios que confirmaron la funcionalidad in vitro de Tecartus a partir de células obtenidas en donantes sanos. Se observó una eficiencia de la transducción similar a la observada en pacientes con LCM, así como la obtención de un producto polifuncional dada la secreción de múltiples citoquinas y otras moléculas efectoras inmunes. Asimismo, se estableció un modelo de ratón singénico con un modelo murino de CAR equivalente al Tecartus con el que se confirmó in vivo la actividad anti-linfoma del producto. Asimismo, este modelo también permitió observar la persistencia del CAR T, detectado en bazo el día 8 pero no más allá del día 63 post-infusión, y su actividad on-target/off-tumor con persistencia de la aplasia de células B y de la actividad anti-linfoma hasta el último punto temporal investigado a 209 días. Se realizó también un análisis de los sitios de integración del vector retroviral que fueron los esperados, con una baja probabilidad de mutagénesis por inserción del gamma-retrovirus.

Dentro de los estudios clínicos, se observó la presencia de células CAR T+ en todos los pacientes evaluables de las Cohortes 1 y 2 del estudio ZUMA-2 (20). En la Cohorte 1 (dosis infundida  $2 \times 10^6$  células CAR T +/kg) se observó un pico (C<sub>max</sub>) de 88,64 células CAR T +/μl en una mediana de tiempo de 15 días y con una tendencia posterior a la disminución a valores basales aunque detectables en la mayoría de muestras a los 3 meses de la infusión. En 6 de 10 casos evaluables las células CAR T + eran todavía detectables a los 24 meses. Los pacientes tratados en la Cohorte 2 (dosis infundida  $0,5 \times 10^6$  células CAR T +/kg) presentaron un pico y una exposición total menor de alrededor del 60% en comparación con los casos de la Cohorte 1 y con niveles indetectables en 4 de 5 casos a los 15 meses. La expansión de las células CAR T + fue menor en pacientes de edad más avanzada ( $\geq 65$  años) aunque no tuvo una posterior correlación con distinta respuesta. Los pacientes con carga tumoral más elevada también presentaron una menor expansión del producto y parece que se asociaron a una menor tasa de respuestas completas y menor número de respuestas a largo plazo. Las variantes blastoides también presentaron una menor expansión del producto aunque esta no se asoció a una menor tasa o duración de las respuestas.

En la Cohorte 1, se observó asociación de picos elevados (C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-28</sub>) de células CAR T + con la respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP)) y también con la toxicidad en forma de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o neurológica de grados  $\geq 3$ . Como no se realizaron

estudios dosis-respuesta, la dosis propuesta de  $2 \times 10^6$  CAR T + /kg se basó en el estudio ZUMA-1 de axicabtagene ciloleucel en pacientes con linfoma agresivo de células B grandes refractarios.(21). Los estudios farmacodinámicos realizados evaluaron hasta 17 parámetros analíticos entre los cuales IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón gamma (IFN-  $\gamma$ ) y receptor alfa IL-2. La mediana de tiempo al pico de estos parámetros fue de 4-8 días, precediendo el pico de expansión de las células CAR T+ y se asoció al SLC grado  $\geq 3$  y reacciones adversas neurológicas grado  $\geq 3$ . Por otro lado, la aplasia de linfocitos B no se asoció a mantener la respuesta a 24 meses, puesto que muchos pacientes en respuesta prolongada habían recuperado los linfocitos B.

### Eficacia

Los datos de eficacia se basan exclusivamente en el estudio ZUMA-2, que es un ensayo clínico fase II, abierto, con un único brazo, no controlado y multicéntrico. Este estudio evalúa la eficacia y seguridad de Tecartus en pacientes con LCM en recaída o refractarios (R/R) tras un mínimo de 2 líneas de tratamiento previas (20, 26).

Al no haber un estándar de tratamiento definido, como comparador histórico se usaron los datos de seis estudios publicados (13,14,22-25) cuyo meta-análisis objetivó una tasa de respuesta global del 28% (IC95%: 23-34), obtenida con tratamientos de rescate habituales en pacientes con LCM en R/R tras recibir un inhibidor de BTK previo.

El ensayo ZUMA-2 reclutó a pacientes con LCM, documentados con la demostración de sobreexpresión de ciclina D1 o presencia de la t(11;14), tratados previamente con un máximo de 5 líneas de tratamiento. Los pacientes debían encontrarse en progresión de la enfermedad tras la última línea de tratamiento recibida y se permitía la inclusión de pacientes refractarios a tratamiento (no alcanzaron RP o RC).

Los pacientes debían haber recibido un anticuerpo monoclonal anti-CD20, quimioterapia (basada en antraciclina o bendamustina) y un inhibidor de BTK (ibrutinib o acalabrutinib) entre los tratamientos previos. Los pacientes debían tener una edad mínima de 18 años, un ECOG 0-1 y adecuada función hepática, renal, pulmonar y cardíaca. Quedaban excluidos los pacientes con infiltración en SNC, pacientes con trasplante alogénico previo o trasplante autólogo en las 6 semanas anteriores y también pacientes con una terapia celular CAR previa. Los pacientes con antecedentes de infección por VIH, y los pacientes con hepatitis B ó C y carga viral detectable, así como cualquier otra infección o enfermedad grave no controlada también estaban excluidos.

El objetivo principal del estudio fue la evaluación de la eficacia utilizando como variable principal la tasa global de respuestas (TGR) obtenidas en base a los criterios de Lugano 2014 y evaluadas por un comité de revisión independiente. Como variables de eficacia secundarias se incluyeron la duración de la respuesta (DR), supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP).

Además, se utilizó la variable secundaria de incidencia de eventos adversos (EA). El estudio ZUMA-2 reclutó el número de pacientes para alcanzar el tamaño muestral para la obtención de la significación estadística pre-establecida, con una potencia del 96% para distinguir una respuesta igual o superior al 50% con Tecartus, respecto a una tasa de respuesta igual o inferior al 25% estimada para los tratamientos convencionales.

El estudio ZUMA-2 consta de 2 Cohortes de pacientes en las que se exploran distintas dosis del producto Tecartus (0,5 y  $2 \times 10^6$  células CAR T +/kg). El estudio pivotal se basa en los resultados observados en la Cohorte 1, asignada a recibir la dosis de  $2 \times 10^6$  células CAR T + /kg y que reclutó 74 pacientes. A todos estos pacientes se les realizó una leucoaféresis y constituyen la población que se utilizó para el análisis por intención de tratar (ITT) y a la que se referirán los datos de eficacia en su conjunto, aunque la infusión de Tecartus se pudo realizar finalmente en tan solo 68 casos (92% de los pacientes). La Cohorte 2 del ensayo ZUMA-2 exploraba una dosis inferior de  $0.5 \times 10^6$  células T CAR T +/kg e incluyó a un total de 17 pacientes de los que se infundieron finalmente 14. Esta Cohorte 2 cerró su reclutamiento precozmente puesto que la expansión del Tecartus observada fue inferior a la de la observada en la Cohorte 1. Los datos de la Cohorte 2 fueron descriptivos y no contribuyeron al análisis de la eficacia de Tecartus. Por otro lado, dentro del ensayo ZUMA-2 10 pacientes más fueron infundidos con el producto axicabtagene ciloleucel. Los datos descriptivos de los resultados de estos 10 pacientes no son objeto de este IPT, y los de la Cohorte 2 solo se incorporan en los datos de seguridad del IPT.

Los 74 pacientes integrantes de la Cohorte 1 tenían una mediana de edad de 65 años (rango 38-79) y un 84% eran hombres. La mediana de tratamientos previos fue de 3 (1-5), incluyendo un 42% de casos con recaída post trasplante autólogo, un 39% de casos refractarios y un 19% con recaída al último tratamiento. Un 26% eran formas blastoides con una mediana de expresión de Ki-67 del 65%. Un 38% de los pacientes requirió de un tratamiento puente permitido por protocolo para controlar la enfermedad antes de la infusión del producto.

Finalmente 5 de los 74 pacientes sometidos a leucoaféresis no pudieron recibir la infusión del Tecartus por fracaso en la obtención de producto (3 casos) y/o por muerte por progresión (2 casos), un sexto paciente llegó a acondicionarse pero no a infundirse. La mediana del tiempo entre la leucoaféresis y la obtención del producto fue de 13 días (rango 9-20 días). Por otro lado, la mediana del tiempo desde la leucoaféresis hasta la infusión del producto fue de 27 días (rango de 19 a 134 días). En la Tabla 1 se detallan los datos de eficacia principales del estudio. Un 84% de los pacientes sometidos a leucoaféresis alcanzó una respuesta objetiva en una mediana de tiempo de 1 mes (0,8-3,1 meses) tras la infusión de Tecartus. Un 59% de casos alcanzó una RC y un 24% una RP. Un 57% de todos los pacientes y el 78% de los que alcanzaron RC, mantuvieron la remisión tras una mediana de 12,3 meses de seguimiento. De los primeros 28 pacientes tratados, con un seguimiento mediano mayor, de hasta 27.0 meses, un 43% mantienen la

remisión (18, 24). La tasa de SLP (%; IC 95%) a los 12, 18, 24 y 36 meses fueron: 56, 8 (44,0 – 67,7), 49,1 (35,3 – 61,6), 49,1 (35,3 – 61,6) y 43,0 (26,7 – 58,3). Las tasas de SG (%; IC 95%) a los 12, 18, 24 y 36 meses fueron: 76,6 (65,1 – 84,8), 69,9 (57,5 – 79,3), 66,5 (52,8 – 77,1) y 63,2 (48,5 – 74,8).

**Tabla 1. Datos de eficacia estudio ZUMA-2**

<b>ZUMA-2</b>	
Nombre	Cohorte 1 (N =74)
TGR (RC+RP),% (IC95%)	84 (73-91)
TRC, % (IC 95%)	59 (47-70)
TRP, % (IC 95%)	24 (15-36)
DR, mediana (rango)	NA (10,4-NE)
SLP, mediana, meses (IC95%)	16,2 (9,9-NE)
SG, mediana, meses (IC95%)	NA (21,1-NE)
Tasa de Supervivencia global estimada por KM a 12 meses, % (IC95%)	77 (65-85)
Evaluación de la respuesta de acuerdo a los criterios de Lugano 2014 por un comité independiente de revisión radiológica (corte de datos 31 diciembre 2019)	
Se incluyen todos los pacientes reclutados y con leucoaféresis realizada de la Cohorte 1.	
NA: no alcanzada; NE: no estimable	

No se realizó ningún análisis de subgrupos de la variable TRG (evaluación central) en el análisis por ITT. No obstante, sí se ha realizado un análisis de subgrupos en los primeros 60 sujetos tratados con Tecartus en los que se evaluaron sus respuestas 6 meses después de la valoración de la enfermedad de la semana 4 tras la infusión de Tecartus. En este análisis, el efecto del tratamiento para la variable TRG fue consistente en los diferentes subgrupos predefinidos.

Un único paciente de los 68 que finalmente fueron tratados con Tecartus (1,50%) se sometió posteriormente a un alo-TPH tras haber alcanzado una RP con la terapia CART (26).

#### Poblaciones especiales:

No hay experiencia en pacientes con infección activa por VIH, VHB y VHC. Tampoco para pacientes menores de 18 años. Los pacientes de sexo femenino (n=14), con una mayor afectación del estado general o con masa voluminosa tienen una representación muy limitada en esta Cohorte de pacientes y se requerirán datos adicionales de eficacia en estos subgrupos en el futuro.

#### Limitaciones, validez y utilidad práctica

Por el momento solo se dispone de un estudio fase II, de un solo brazo, por lo que los resultados presentan incertidumbre debido principalmente a:

- Número limitado de pacientes tratados con Tecartus. No obstante, cabe recordar que las características de la población diana (múltiples líneas de tratamiento previas, incluido iBTK) condicionan el tamaño de la muestra.
- Incertidumbre sobre los resultados a largo plazo. De acuerdo con los limitados datos actualmente disponibles, los resultados de Tecartus en términos de SLP y SG y las asunciones sobre posibles largos respondedores son poco robustas y no permiten extraer conclusiones sólidas sobre el potencial beneficio final del tratamiento en este sentido.
- Asimismo, no se dispone de suficiente evidencia para determinar si este tratamiento es potencialmente curativo.
- No hay evidencia comparativa directa frente a otras alternativas de tratamiento. En este sentido, el uso de un control histórico para valorar el beneficio clínico de Tecartus presenta las incertidumbres propias de las comparaciones indirectas no ajustadas. No existe experiencia de uso en pacientes con linfoma activo del SNC ni en pacientes con infección activa por VIH, VHB y VHC, con inadecuada función renal, hepática, pulmonar o cardíaca o con antecedentes de trastornos del SNC.
- Por otro lado, de acuerdo con el perfil de paciente incluido en el ensayo clínico principal, los datos disponibles son limitados en pacientes con edad más avanzada (>65 años), mujeres o en pacientes con enfermedad más grave. En este sentido, la recogida de datos adicionales en estas subpoblaciones sería necesaria con el objetivo de confirmar la eficacia y seguridad del fármaco.

#### **Seguridad**

El análisis de seguridad del estudio ZUMA-2 ha incluido un total de 82 pacientes que recibieron la infusión de Tecartus procedentes tanto de la Cohorte 1 (68 pacientes infundidos con la dosis de 2 x 10<sup>6</sup> células CAR T +/kg) como de la Cohorte 2 (14 pacientes infundidos con la dosis de 0,5 x 10<sup>6</sup> células CAR T +/kg). Por otro lado, existen además datos de soporte de otros estudios en marcha con Tecartus en otras indicaciones (ZUMA-3, ZUMA-4 y ZUMA-8) con un total de 143 pacientes infundidos (con dosis de 0,5, 1 y tan solo 13 casos con dosis de 2 x 10<sup>6</sup> células anti-CD19 CAR T/kg).

Los 82 pacientes infundidos con Tecartus en el estudio ZUMA-2 recibieron previamente quimioterapia linfodepletiva según lo descrito previamente. Un 37% de

los pacientes de la Cohorte 1 requirieron tratamiento puente hasta la infusión, con ibrutinib (14 pacientes) o dexametasona (12 pacientes), y hasta el 50% de los pacientes de la Cohorte 2. Estos tratamientos, así como los previos que pudiera haber recibido el paciente, pueden contribuir a algunos de los efectos adversos que se observaron tras la infusión de Tecartus como son las citopenias.

De los 82 pacientes con LCM infundidos en el estudio ZUMA-2 todos ellos presentaron algún efecto adverso (EA). Además, un 98% presentó un efecto EA grado 3 o superior y un 68% un efecto adverso grave (EAG). Asimismo, un 78% presentó un EA  $\geq$  grado 3 y 43% EAG  $\geq$  grado 3 relacionado con Tecartus. Los EA más frecuentes fueron pirexia (93%), hipotensión (56%), escalofríos (39%), temblor (38%), hipoxia (37%), anemia (34%), neutropenia (33%), taquicardia (30%) y encefalopatía (26%).

En cuanto a los fallecimientos, 22 pacientes fallecieron en el último corte de datos (diciembre de 2019), en 18 de los casos debido a progresión de la enfermedad, 3 de los casos como consecuencia de un EA y un paciente adicional por toxicidad derivada de un trasplante alógeno. Cinco pacientes fallecieron dentro de los 3 meses posteriores a la infusión de Tecartus y 17 pacientes fallecieron más allá de los 3 meses tras la infusión. Respecto a los tres fallecimientos por EA, dos se dieron en la Cohorte 1, uno por neumonía organizada en el día 37 y otro por bacteriemia por *Staphylococcus aureus MRSA* en el día 134. El último fallecimiento se dio en, en la Cohorte 2 en el día 18 por una parada cardíaca.

Entre los eventos adversos de especial interés (EAEI) destacan: SLC (91%), eventos neurológicos (68%), citopenias (93%), infecciones (56%), hipogammaglobulinemia (16%), arritmias cardíacas (59%) y fallo cardíaco (5%) La mayoría de estas toxicidades se corresponden a las descritas con el mecanismo de acción de las terapias CAR T anti-CD19. Respecto a los tratamientos habitualmente utilizados ante estas complicaciones fueron muy similares en ambas Cohortes, con el uso de corticoides en un 61% de los casos, tocilizumab en un 72% con un 28% de casos requiriendo más de una segunda dosis de tratamiento, corticoides y tocilizumab conjuntamente en un 57%, vasopresores en un 27% e inmunoglobulinas inespecíficas en un 32% de los pacientes.

El SLC fue el EAEI más frecuentemente observado (91%) y en la Cohorte 1 (68 pacientes) presentó como síntomas más frecuentes fiebre (99%), hipotensión (60%), hipoxemia (37%) y escalofríos (30%). La mayoría de pacientes presentaron grados 1-2 (76%) y tan solo un 15% presentaron grados 3-4. La mediana de tiempo a la aparición tras la infusión de Tecartus fue de 2 días (rango 1 a 13 días) y la duración mediana del SLC fue de 11 días (rango 1-50), resolviéndose en todos los pacientes.

Los EAEI neurológicos se observaron en un 68% de los pacientes con síntomas como temblor (38%), encefalopatía (30%), estado confusional (24%) y afasia (18%). En un 33% de los casos fueron de grado 3-4. Destacar que un

paciente presentó un edema cerebral grado 4 en la Cohorte 1 del ensayo ZUMA-2 (24). De forma frecuente estos EA neurológicos se observaron relacionados con el SLC. De los datos de seguridad que se desprenden del análisis de la Cohorte 1, la aparición de este tipo de complicación también es precoz, con una mediana de 7 días (rango 1-32). Se observó resolución en todos los casos excepto en 6 pacientes, dos de los cuales murieron sin la resolución del EA y en los 4 casos restantes se han mantenido siendo grados 1-2. La duración de estos eventos en los pacientes en los que se resolvieron tuvo una mediana de 12 días (rango 1 a 567). La Cohorte 2 con un grupo más reducido de pacientes se observó globalmente un 93% de efectos neurológicos adversos con unas características similares a los descritos en la Cohorte 1.

Todos los casos de EA de SLC y la mayoría de los EA neurológicos fueron reversibles después de un manejo adecuado, incluido el tratamiento con tocilizumab y / o corticosteroides, de acuerdo con las recomendaciones.

La mayoría de pacientes, hasta un 93% con los datos combinados de las dos Cohortes presentaron citopenias correspondiendo un 70% a trombocitopenia, 85% neutropenia (que eleva el riesgo de infección) y 65% anemia, y de las cuales fueron de grado  $\geq 3$  en un 51%, 84% y 51% respectivamente. En algunos casos estas fueron prolongadas en el tiempo y de hecho en los pacientes de la Cohorte 1 hasta en un 28% de los casos todavía se observó trombocitopenia grados 3-4 a partir del día 30 de la infusión y de forma similar en un 25% de los casos neutropenia grados 3-4, en tanto que un 19% de los pacientes tenían anemia grado 3 en el día 30 o posterior.

Se observó hipogammaglobulinemia en un 16% de los pacientes entre las dos Cohortes, presentándose solo en pacientes de la Cohorte 1 (19%).

Globalmente se observó un 56% de infecciones, tanto por bacterias, virus y gérmenes oportunistas, siendo un 32% de grado  $\geq 3$ . Las más frecuentes fueron las infecciones respiratorias (13%) y las neumonías (11%). Un paciente falleció por una bacteriemia por estafilococo aureus MRSA.

Los trastornos del ritmo cardíaco fueron frecuentes, en la Cohorte 1 (N=68) hasta un 31% de los pacientes presentaron alteraciones, taquicardia sinusal (9 casos, 13%), bradicardia (6 casos, 9%), fibrilación auricular (5 casos, 9%), flutter auricular (1 caso) o arritmia ventricular (2 casos, 3%) y bradicardia sinusal (1%). Estos eventos parecen más asociados al SLC que a la infusión del Tecartus. La insuficiencia cardíaca se observó en un 5% de los pacientes en el global de pacientes ( $\leq$  grado 3).

Se observó un único caso de síndrome de lisis tumoral que se resolvió favorablemente con la administración de rasburicasa.

En la Cohorte 1 se observaron incrementos de los parámetros de niveles de glucosa, AST y ALT. Por otro lado, disminuyeron los valores de calcio, fosfato y albúmina.

Se observó una tendencia a un incremento de la toxicidad en pacientes de edad > 65 años, mujeres y pacientes con un ECOG de 1. Los datos indican que podría haber una asociación entre la carga tumoral y la dosis infundida y el riesgo de SLC y de AEs neurológicos. También los picos más elevados de Tecartus en sangre correlacionaron bien con grados más severos de SLC y neurotoxicidad. No se observó una clara relación lineal entre la carga tumoral y la incidencia de grados severos de SLC y toxicidad neurológica ni tampoco con la dosis infundida.

En general la toxicidad asociada al producto Tecartus es muy similar a la descrita en otros productos de terapia celular CAR T.

### Valoración del beneficio clínico

El LCM en R/R tras dos líneas de tratamiento sistémico que incluyan un inhibidor de BTK es a día de hoy una situación clínica que no está resuelta, en general de pronóstico ominoso y para la que se requiere del desarrollo de nuevos tratamientos eficaces.

La variable principal del estudio principal de Tecartus fue la tasa de respuesta global, definida como respuesta completa o respuesta parcial. Los datos de respuesta parecen prometedores, sin embargo, presentan incertidumbre por el diseño del estudio y la mediana de seguimiento que es corta, siendo necesarios datos de SG a largo plazo. Así, la información disponible, con un análisis de SG provisional (estimación del análisis de KM) como variable secundaria, no permiten alcanzar conclusiones sobre el potencial beneficio de Tecartus en términos de supervivencia global. Sin embargo, con el seguimiento actual a 16,8 meses no se ha alcanzado la mediana de SG lo que se considera de relevancia clínica dadas las escasas alternativas disponibles para estos pacientes.

Por el momento, con los datos disponibles, es difícil determinar si la respuesta obtenida con Tecartus se mantendrá a largo plazo. Además, dada la falta de datos comparativos con otros tratamientos se desconoce cuál será su verdadero papel en esta patología, si bien hasta el momento ninguna de las alternativas ha mostrado resultados de TRG y SG en líneas de tratamiento tan avanzadas, aunque se debe tener en cuenta que los resultados de Tecartus proceden de un fase II sin comparador. Por otro lado, la toxicidad descrita es similar a otras terapias CART aprobadas y requiere de una selección previa de los pacientes. La magnitud del beneficio clínico vendrá dado con un seguimiento a más largo plazo de este tratamiento que permita aclarar las incertidumbres actualmente existentes.

### Evaluación económica

Para evaluar Tecartus frente al tratamiento habitual para el LCM, se ha considerado un caso base en el que se compara Tecartus con los tratamientos habituales utilizados para el tratamiento del LCM refractario o en recaída. Se realiza

también una comparación de los costes de producción de un CART académico.

Dado que el ZUMA-2 es un ensayo fase II poco maduro y de un solo brazo no se considera apropiado realizar una comparación indirecta al no disponer de un comparador común.

Se ha localizado un análisis de coste efectividad realizado por la compañía farmacéutica basado en una comparación indirecta que no se considera apropiado por los sesgos inherentes, mencionados anteriormente. En esta comparación indirecta se ha comparado Tecartus con el cuidado estándar, los regímenes utilizados habitualmente (26).

Así mismo, el NICE en su guía: Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma (27) publicada en febrero de 2021, hace una evaluación coste-efectividad utilizando como comparador (SoC) un conjunto de terapias:

- R-bendamustine (R-Benda)
- R-CHOP
- R-BAC
- Rituximab, cyclophosphamide, vincristine and prednisolone (R-CVP)
- Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR)

Para la obtención de los datos de efectividad, se realizó una búsqueda de estudios para cada tratamiento en SoC y se metaanalizaron los datos. Esta aproximación genera mucha incertidumbre al utilizarse datos de estudios con muestras de pacientes no homogéneas.

En el anexo 1 están disponibles la tabla 2 con los costes de las distintas alternativas (quimioterapia), y la tabla 3 con el análisis de costes asociados a Tecartus, se asume que estos costes directos asociados son similares para cualquier CAR-T. Se asume un coste de Tecartus similar al de los CAR-T financiados.

#### Caso base

Se consideran como comparadores otros regímenes quimioterápicos empleados en tercera línea excluyendo los inhibidores de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) según la indicación autorizada. De acuerdo con las recomendaciones de las diferentes guías consultadas (30-33) y en línea con la evaluación realizada por el NICE (28), se han considerado los siguientes regímenes: R-CHOP, R-BAC, R-BENDA, R-CVP y FCR (tabla 4).

**TABLA 4. Comparación relación de costes de Tecartus vs. quimioterapia empleada como tercera línea.**

Quimioterapia	Relación costes Tecartusvs quimioterapia (€)
R-CHOP	28,71
R-BAC	22,14
R-BENDA	23,99
R-CVP	34,89
FCR	24,42

No puede realizarse análisis coste-efectividad debido a la ausencia de comparación directa en el ensayo pivotal ZUMA. No se puede hacer una evaluación que genere evidencia sólida, al no disponer de evidencia directa ni indirecta de calidad, y que no introduzca más incertidumbre. De realizarse, habría que hacer gran cantidad de asunciones que deberían testarse en análisis de sensibilidad que ofrecerían resultados poco creíbles.

#### Comparación de costes de producción

Se maneja una asunción sobre el coste basada en la similitud del proceso de producción de Tecartus y el CAR-T académico. Tecartus supone un coste 3,9 veces superior al CAR-T académico.

En el análisis de coste se pone de manifiesto que el coste de Tecartus está entre 22,14 y 34,89 veces superior a cualquiera de los esquemas que se utilizan en la actualidad en estos pacientes y 3,9 veces superior al CAR-T académico.

#### Estimación de impacto presupuestario

Para el cálculo de la población candidata a recibir tratamiento en tercera línea se ha partido de la proyección de población residente en España estimada por el Instituto Nacional de Estadística (INE 2020), a partir de la cual se aplican una serie de parámetros epidemiológicos como la tasa de incidencia, la proporción de tratados en cada línea de tratamiento y la proporción de pacientes R/R. Para la estimación de la población incidente se ha tenido en cuenta la tasa de incidencia de entre 1 y 2 casos por 100.000 tal y como se expone en la introducción de este informe. Atendiendo a la indicación terapéutica aprobada por la EMA, en España se estimarían unos 93 pacientes al año con LCM en recaída o refractario tras 2 líneas previas de tratamiento, habiendo recibido previamente un inhibidor de BTK como tratamiento en alguna línea anterior. El flujo de pacientes se puede ver en la tabla 5 del anexo I

Estos datos son consistentes con los cálculos realizados por el NICE (28) que estima que aproximadamente unos 100 pacientes recibirán tratamiento con Tecartus. No obstante, también existe incertidumbre en cuanto al número de pacientes candidatos al tratamiento.

De acuerdo a estas estimaciones, el impacto presupuestario sería aproximadamente de 32.5 millones de € anuales para el tratamiento de estos 93 pacientes asumiendo una penetración de Tecartus del 100%. Este impacto es muy elevado para la incertidumbre que generan los resultados

disponibles hasta el momento. Variando la penetración de Tecartus, el impacto presupuestario variaría casi en la misma proporción que la penetración dada la gran diferencia entre el coste del tratamiento de Tecartus y la quimioterapia empleada actualmente.

#### DISCUSIÓN

Tecartus ha obtenido la autorización condicional y ha mantenido la designación de medicamento huérfano por la EMA en el LCM en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico que incluyen un inhibidor de BTK. Al tratarse de un estudio pivotal fase II con una Cohorte, abierto, con un diseño no comparativo y en un número limitado de pacientes sin resultados a largo plazo, se dificulta la evaluación del impacto real del fármaco en esta patología. Además, los criterios de inclusión y exclusión del estudio hacen que su validez externa y comparación con datos externos sea limitada. Por último, el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco participando éste en el seguimiento, análisis estadístico y redacción del estudio, contando con la participación de un comité independiente para la medición de los resultados clínicos (26).

El LCM es una entidad que se considera incurable con los tratamientos actuales y habitualmente se asocia a un curso clínico agresivo (5). Las tasas de recaída después del tratamiento inicial son altas, afectan a la calidad de vida y condicionan la supervivencia del paciente. Actualmente, no se dispone de ningún tratamiento considerado estándar en recaída o progresión, aunque los inhibidores de BTK están ampliamente extendidos como un tratamiento de rescate habitual en esta situación y han ido desplazando el uso de la inmunoterapia y el de otros tratamientos dirigidos aprobados (34). No existen comparadores indirectos en Cohortes históricas con un número relevante de casos que permita objetivar la respuesta y evolución de los pacientes con LCM en R/R tras el fracaso a inhibidores de BTK. Los tratamientos de rescate aplicados son muy heterogéneos incluyendo regímenes de inmunoterapia intensiva, combinaciones basadas en bendamustina, CHOP o bortezomib, otros fármacos dirigidos como lenalidomida o ensayos clínicos. En un meta-análisis a partir de 6 estudios publicados (13, 14, 22-25) se identificó a 255 pacientes que recibieron rescate tras la discontinuación de ibrutinib alcanzando una TGR del 28% (IC95%: 23-34%) siendo coherente con la TGR de control histórica del 25% preespecificada en el estudio ZUMA-2. Sin embargo, existe heterogeneidad entre los diversos estudios y no se puede verificar la representatividad de estos datos históricos para la población del estudio ZUMA-2. De igual forma, tampoco se disponen de datos comparativos históricos de supervivencia en este contexto, aunque los datos descritos en la literatura son desfavorables y se describen supervivencias de muy corta duración, en general inferiores a un año, incluso con estrategias intensivas de rescate con R-BAC y trasplante alogénico (mediana de SLP de 10,1 meses (IC 95% 6,9 – 13,3) y mediana de SG de 12,5 meses (IC 95 % 11,0 – 14,0)) (35). Otras alternativas terapéuticas dirigidas utilizadas en esta situación, algunas fuera de



indicación como el venetoclax (36) o la lenalidomida en combinación con rituximab (37), se asocian a una baja tasa de respuestas de corta duración y una pobre supervivencia. El venetoclax en esta población de pacientes alcanza una RG del 53% que incluye un 18% de RC, con una mediana de SLP de 3 meses y de SG de 9 meses (36). Por otro lado, los resultados agrupando lenalidomida en monoterapia y combinación alcanzan una tasa de RG del 29% con una duración de la respuesta mediana de 4 meses (37).

Tecartus consiguió una TGR del 84% (IC95%:73-91) con una RC en el 59% de los casos (IC95%:47-70), de un total de 74 pacientes leucoaferizados, y en los que en un 92% de los casos llegó a infundirse el fármaco. Estas respuestas valoradas de forma centralizada por un comité de revisión radiológica independiente mediante la clasificación de Lugano 2014 fueron consistentes entre subgrupos (posteriormente sólo se analizaron los primeros 60 pacientes tratados) y en diferentes cortes de datos. Además, hay que mencionar el número escaso de pacientes incluidos en algunos de los subgrupos definidos.

En relación a la duración de la respuesta con Tecartus, los pacientes que alcanzaron una RC aún no han alcanzado la mediana de la duración de la respuesta, aunque en los que alcanzaron únicamente una RP, ésta fue de 2,2 meses. Los resultados obtenidos son superiores a la tasa de respuestas globales que se establecieron en el estudio como comparación histórica control del 25% y la predefinida del 50% como de actividad clínicamente relevante del fármaco (ambas quedan por debajo del límite inferior del intervalo de confianza del 95% incluso en el análisis por subgrupos).

Con relación a la SG, el seguimiento fue corto y los resultados de estas variables son inmaduros.

Aunque el estudio permitió usar tratamiento puente hasta la infusión del Tecartus a discreción del investigador, tipo dexametasona o un inhibidor BTK usado previamente, en estos casos concretos se confirmó la persistencia de actividad de enfermedad por imagen antes de la infusión del fármaco. Además, se permitió el retratamiento con un segundo acondicionamiento e infusión de Tecartus en caso de progresión CD19+ tras 3 meses desde la primera infusión en dos casos. De estos dos pacientes uno de ellos alcanzó una RC como mejor respuesta en tanto que el otro paciente no respondió.

La elección de la variable primaria TGR se considera adecuada al tratarse de un estudio no controlado para establecer la actividad del fármaco.

Los datos de eficacia de Tecartus son coherentes con un aumento de la TGR y la DR, si bien será necesario esperar a datos más maduros para objetivar si existe un beneficio en la supervivencia global.

La no existencia de un comparador histórico con datos en un número amplio de pacientes con LCM R/R de similares características a los incluidos en el estudio, el diseño sin brazo control, además del número relativamente limitado de pacientes, que ha recibido Tecartus deja abierta la posibilidad que los datos obtenidos en esta serie de pacientes seleccionados, no tenga suficiente validez

externa. Asimismo, las mujeres se encontraban infrarrepresentadas en el ensayo pivotal, en consonancia con la afectación predominante en el sexo masculino de esta patología (3:1). Será fundamental también disponer de datos de seguimiento más prolongado del estudio, que en la actualidad solo tiene un mínimo de 12 meses tras la infusión del producto, así como también resultados en contexto de práctica clínica real para clarificar el beneficio clínico real de los pacientes con el Tecartus.

Tanto la frecuencia como el tipo de EA observados en los 82 pacientes de las 2 Cohortes del estudio ZUMA-2 tratados con Tecartus fueron similares a los previamente descritos en otros productos de terapia celular CART, sin identificarse nuevas toxicidades en relación a este fármaco o el LCM, aunque los datos sobre seguridad son limitados debido al pequeño número de pacientes incluidos y al reducido tiempo de seguimiento. Además, la terapia puente y la quimioterapia linfodepletiva pueden contribuir a la aparición de EA. Los EA fueron reversibles y se pudieron manejar con las recomendaciones previamente establecidas. Los EAEI más relevantes fueron el SLC que se observó en un 91% de los casos, los EA neurológicos en un 68%, las citopenias en un 93% de los casos, las infecciones en un 56% y la hipogammaglobulinemia en un 19%. El SLC y la neurotoxicidad fueron graves (grados  $\geq 3$ ) en un 15% y un 33% de los casos, respectivamente, aunque se pudieron manejar con medidas médicas y ningún paciente falleció en relación con estas complicaciones. El SLC y los eventos neurológicos tuvieron un inicio temprano. También se recogieron EA cardíacos donde la frecuencia de arritmias e insuficiencia cardíaca fue superior en la Cohorte 2 que en la 1. Las arritmias cardíacas se recogieron como parte del SLC. Dentro de los EA observados, algunos están directamente relacionados con el Tecartus (SLC y eventos neurológicos) mientras que otros podrían estar relacionados con la quimioterapia de acondicionamiento o terapias previas (citopenias).

Por otro lado, existen riesgos potenciales de malignidad secundaria, inmunogenicidad, síndrome de lisis tumoral y agravamiento de enfermedad injerto contra huésped que deberán ser objeto de seguimiento de farmacovigilancia descrito en el plan de gestión de riesgo.

Cabe resaltar que se observó un caso de edema cerebral, aunque no se describe de forma detallada el manejo de esta complicación. Se observaron 3 muertes en relación a AE que incluyeron una neumonía organizativa y una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en la Cohorte 1, además de una parada cardíaca en la Cohorte 2.

En consecuencia, como medidas adicionales post-autorización, es necesario caracterizar la eficacia y seguridad del producto a largo término por lo que se deberá disponer del seguimiento a 24 meses de todos los pacientes tratados en la Cohorte 1 del estudio pivotal ZUMA-2, además de realizarse un estudio prospectivo basado en datos de un registro de acuerdo a un determinado protocolo para evaluar entre otros el riesgo/beneficio en la subpoblaciones de mujeres, pacientes de edad avanzada y severamente enfermos.

En relación a la evaluación económica, la ausencia de datos fiables que puedan ser incorporados como medidas de efecto en un análisis coste-efectividad, nos impiden poder generar evidencia certera sobre la eficiencia del producto frente a los tratamientos actuales. El impacto que genera en el sistema es de más de 32,5 millones anuales, lo que supone un elevado coste en presencia de tanta incertidumbre.

## CONCLUSIÓN

Tecartus está autorizado como tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico que incluyan un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton. Se trata de una autorización condicional que se basa en los resultados de un ensayo clínico fase II sin comparador, con un número pequeño de pacientes y un seguimiento a corto plazo que muestra una TGR de 84% y una tasa de RC de 59% con una mediana de DR aún no alcanzada, siendo el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de 10,4 meses. Los resultados en variables secundarias como la SLP y SG medidas como mediana fueron de 16,2 meses (IC 95% 9.9 – NE) y NA (IC 95% 24,6 – NE), respectivamente.

En cuanto a la seguridad, los EA más frecuentes fueron pirexia (93%), hipotensión (56%), escalofríos (39%), temblor (38%), hipoxia (37%), anemia (34%), neutropenia (33%), taquicardia (30%) y encefalopatía (26%). Por otro lado, los EA más relevantes relacionados con el Tecartus fueron SLC, neurotoxicidad, citopenias, infecciones e hipogammaglobulinemia. Estos EA fueron similares a los previamente descritos en otros productos de terapia celular CAR T, existiendo una alta incidencia de EA grado  $\geq 3$

Tecartus es una terapia génica para pacientes con LCM R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico que incluyan un inhibidor de BTK. Los pacientes candidatos a tratamiento son aquellos con características similares a los incluidos en el estudio fase II, que fueron aquellos que:

- Presentaban un buen estado funcional estando en progresión de la enfermedad tras la última línea de tratamiento recibida (ECOG 0 -1).
- Entre los tratamientos previos recibidos debían incluirse un anticuerpo monoclonal anti-CD20, quimioterapia con antraciclinas o bendamustina, y un inhibidor de BTK
- Quedaban excluidos los pacientes con infiltración en SNC, pacientes con trasplante alogénico previo o trasplante autólogo en las 6 semanas anteriores y también pacientes con una terapia celular CAR previa. Los pacientes con antecedentes de infección HIV, y los pacientes con hepatitis B ó C y carga viral detectable así como cualquier otra infección o enfermedad grave no controlada también estaban excluidos.

Queda por determinar si los resultados de eficacia se traducen en una mejor SG y en qué magnitud y el potencial

impacto en la evolución de la enfermedad. Se llevará a cabo un estudio post-autorización para la obtención de datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

Un único paciente de los 68 que finalmente fueron tratados con Tecartus, tras alcanzar una RP se sometió posteriormente a un trasplante alogénico (alo-TPH), por lo que no se dispone de evidencia que apoye el uso de alo-TPH como consolidación posteriormente al tratamiento con la CAR T.

Tecartus se debe administrar en centros acreditados y la terapia se debe realizar bajo supervisión de un profesional con experiencia en tratamientos de neoplasias malignas hematológicas y formación específica para el uso de este producto.

Las incertidumbres clínicas en base a las evidencias disponibles hasta el momento también se traducen en incertidumbres financieras. Si asumimos un coste de tratamiento similar a los CAR-T comercializados en España y consideramos la comparativa de costes respecto a los costes de producción de un CART académico, el coste del tratamiento es 3,9 veces superior al CAR-T académico, lo que por el momento en base a los resultados disponibles no parece un coste asumible.

Si consideramos el caso base, el coste de Tecartus es 22,14 veces superior al esquema R-BAC con tasa de respuesta similares.

Además, el impacto presupuestario es muy elevado para la incertidumbre que representan los datos disponibles hasta el momento en comparación con las alternativas utilizadas actualmente

## POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento **TECARTUS**<sup>®</sup> (Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés).

## REFERENCIAS

1. Swerdlow, S. H., Campo, E., Seto M, Müller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. In: WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017. p. 285–90
2. The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN): <https://gco.iarc.fr/>
3. Grupo español de Linfomas/ Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO): [www.geltamo.com](http://www.geltamo.com)
4. Navarro A, Beà S, Jares P, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am.2020;34:795-807

5. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S et al. [Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up](#). *Ann Oncol*. 2017;28:iv62-iv71
6. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
7. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Lodenkemper C et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2016 34:1386-94.
8. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al. [TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy](#). *Blood*. 2017;130:1903-1910
9. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia*. 2020 Aug 11. doi: 10.1038/s41375-020-01013-3.
10. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C et al; Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016;388(10044):565-75.
11. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 28;377(13):1250-1260.
12. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:248-256
13. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10020):770-8.
14. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16.
15. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019 May;104(5):e211-e214.
16. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Peggs KS, Chevallier P, Sierra J et al. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2018 May;53(5):617-624.
17. Eskelund CW, Dimopoulos K, Kolstad A, Glimelius I, Rätty R, Gjerdrum LMR et al. Detailed Long-Term Follow-Up of Patients Who Relapsed After the Nordic Mantle Cell Lymphoma Trials: MCL2 and MCL3. *Hemasphere*. 2020 Dec 21;5(1):e510.
18. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H et al. [Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone \(R-FCM\) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group \(GLSG\)](#). *Blood*. 2006 Dec 15;108(13):4003-8
19. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018;379:64-73.
20. Ficha técnica de Tecartus disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_es.pdf)
21. Ficha Técnica de Yescarta disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf)
22. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemeister FB et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2015 Jun;26(6):1175-1179.
23. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016 Mar 24;127(12):1559-63
24. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a "real world" study. *Hematol Oncol*. 2017 D
25. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, Ahmed M, Ghorab A, Zhang L, et al. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(4):578-587.
26. Simons CL, Malone D, Wang M, Maglente GA, Inocencio T, Wade SW, Bennison C, Shah B. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. *J Med Econ*. 2021 Jan-Dec;24(1):421-431
27. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT et al, KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382:1331-42
28. Información disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta677/evidence/commitee-papers-pdf-9016513021> [Acceso 25/03/2021]

29. Registro Español de estudios clínicos. Estudio piloto de la infusión de linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19 (A3B1) conjugado con las regiones coestimuladoras 4-1BB y CD3z (células ARI-0001) en pacientes con leucemia o linfoma CD19+ resistente o refractaria a tratamiento. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>. [Acceso 01/07/2021]
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell Lymphomas. Version 2.21. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) [Acceso 25/03/2021]
31. Guía de linfomas 2017. Asociación Castellano Leonesa de Hematología y Hemoterapia. ISBN: 978-84-940139-6-6
32. McKay P, Leach M, Jackson B, et al. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018; 182(1):46-62.
33. Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma Technology appraisal guidance [TA677] Published date: 24 February 2021. Resource impact statement. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta677/resources/resource-impact-statement-9019539181> [Acceso 25/03/2021]
34. Rule S. The modern approach to mantle cell lymphoma. *Hematological Oncology*. 2019;37(S1):66-69.
35. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Neil Phillips N, Tucke DL et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol*. 2020 May;189(4):684-688
36. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104:e68-e71.
37. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *Hematol Oncol*. 2017;10:171.

## GRUPO DE EXPERTOS

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia**

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

## Anexo 1

**Tabla 2.** Costes de los esquemas de quimioterapia

		Coste unitario (€)	Total		Referencia
			Cantidad	Coste-relación (€)	
<b>Costes del medicamento</b>					
<b>R-CHOP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> (día 1) Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> (día 1) Doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> (día 1) Vincristina 1,4 mg/m <sup>2</sup> (día 1) Prednisona 100 mg/día (días 1-5)	-	6 ciclos	1,25	Ficha Técnica Alcántara (PVL- deducción RDL 8/2010 si aplicable)
<b>R-BAC</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> (día 1) Bendamustina 70 mg/m <sup>2</sup> (días 2-3) Citarabina, 800 mg/m <sup>2</sup> días 2-4	-	6 ciclos	1,31	Ficha Técnica Alcántara (PVL- deducción RDL 8/2010 si aplicable)
<b>R-BENDA</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> (día 1) Bendamustina 90 mg/m <sup>2</sup> (días 1-2)	-	6 ciclos	1,35	Ficha Técnica Alcántara (PVL-deducción RDL 8/2010 si aplicable)
<b>R-CVP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> (día 1) Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> (día 1) Vincristina 1,4 mg/m <sup>2</sup> (día 1) Prednisona 100 mg/día (días 1-5)	-	6 ciclos	1	Ficha Técnica Alcántara (PVL- deducción RDL 8/2010 si aplicable)
<b>FCR</b>	Fludarabina 24 mg/m <sup>2</sup> (días 1-5) Ciclofosfamida 150 mg/m <sup>2</sup> (días 1-5) Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> (día 1)	-	6 ciclos	1,14	Ficha Técnica Alcántara (PVL-deducción RDL 8/2010 si aplicable)
<b>Costes directos asociados a la administración de los medicamentos*</b>					
<b>R-CHOP</b>	Hospital de día	267,83	1	267,83	Ficha Técnica
<b>R-BAC</b>	Hospital de día	267,83	3	803,49	Ficha Técnica
<b>R-BENDA</b>	Hospital de día	267,83	2	535,66	Ficha Técnica
<b>R-CVP</b>	Hospital de día	267,83	1	267,83	Ficha Técnica
<b>FCR</b>	Hospital de día	267,83	3	803,49	Ficha Técnica
<b>TRATAMIENTO</b>	<b>RELACION COSTE TOTAL (COSTE CICLOS + COSTE H DE DIA)</b>				
<b>R-CHOP</b>	1,21				
<b>R-BAC</b>	1,57				
<b>R-BENDA</b>	1,45				
<b>R-CVP</b>	1				
<b>FCR</b>	1,42				
*No se consideran los posibles efectos adversos relacionados. Se consideran costes de administración en Hospital de día. Coste según informe GENESIS-SEFH de Axicabtagen ciloleucl. Disponible en: <a href="http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/AxicabtageneCiloleucl_LDCBG_def_GENESIS_SEFH_08_2019_ISBN_DL.docx">http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/AxicabtageneCiloleucl_LDCBG_def_GENESIS_SEFH_08_2019_ISBN_DL.docx</a> Para el cálculo de la superficie corporal, se ha realizado un promedio entre los datos de la población total incluida en el estudio ZUMA-2 (Wang 2020) y los datos propuestos por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (Ortega 2016) para la población española, obteniéndose un peso promedio de 75,9 kg y una superficie corporal de 1,84 m <sup>2</sup> .					

**TABLA 3.** Análisis de costes asociados Tecartus

	Coste unitario (€)	Total		Referencia
		Cantidad	Coste (€)	
<b>Costes asociados con el medicamento</b>		<b>1.189,76</b>		
Coste leucaféresis	1.955,79	1	1.189,76	Informe GENESIS-SEFH*
<b>Costes de administración</b>		<b>385,51</b>		
Costes de acondicionamiento del paciente	-	3	189,24*	Ficha Técnica
Coste administración enfermería	196,27	1	196,27*	Informe GENESIS-SEFH*
<b>Costes efectos adversos (1)</b>		<b>2.623,14</b>		
SLC	(**)	(**)	1.638,45	EPAR Wang 2020
Eventos neurológicos	(***)	(***)	984,69	EPAR Wang 2020
<b>Otros costes asistenciales</b>		<b>14.104,25</b>		
Estancia hospitalaria acondicionamiento del paciente (linfodepleción) y 2 días de enlace con la perfusión del CAR-T)	722,89/día ingreso en planta	5	3.614,45	Media de costes publicados por las CCAA
Estancia hospitalaria post-administración	722,89/día de ingreso en planta	14 días (85% pacientes)	10.489,80	Media de costes publicados por las CCAA
	1.338,45/día estancia en UCI	10 días en planta y 4 días en UCI (15% pacientes)		
<b>TOTAL GLOBAL</b>		<b>18.302,66</b>		
<p>Para el cálculo de la superficie corporal, se ha realizado un promedio entre los datos de la población total incluida en el estudio ZUMA-2 (Wang 2020) y los datos propuestos por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (Ortega 2016) para la población española, obteniéndose un peso promedio de 75,9 kg y una superficie corporal de 1,84 m<sup>2</sup>.</p> <p>(1) No se consideran el resto de reacciones adversas.</p> <p>(*) Coste según informe GENESIS-SEFH de Axicabtagen ciloleucl. Disponible en: <a href="http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/AxicabtageneCiloleucl_LDCBG_def_GENESIS_SEFH_08_2019_ISBN_DL.docx">http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/AxicabtageneCiloleucl_LDCBG_def_GENESIS_SEFH_08_2019_ISBN_DL.docx</a></p> <p>(**) Incluye procedimientos (laboratorio e imagen) y tratamientos (Piperacilina/tazobactam 4g/6h, tocilizumab 8 mg/kg en el 59% de los pacientes tratados)</p> <p>(***) Incluye procedimientos (laboratorio e imagen) y tratamientos (Dexametasona 10 mg, tocilizumab 8 mg/kg en el 26% de los pacientes tratados).</p>				

**TABLA 5.** Descripción del flujo de pacientes

	Distribución de pacientes	Nº de pacientes
Incidencia	1-2 por cada 100000	410
Pacientes que reciben una primera línea sistémica	84%	344
Pacientes que reciben quimioterapia/quimioinmunoterapia sola/quimioinmunoterapia + Auto TPH	88%	303
Refractarios/Recada a quimioterapia/quimioinmunoterapia sola/quimioinmunoterapia + Auto TPH	48%	145
Pacientes que reciben una segunda línea terapia sistémica	95%	138
Pacientes que reciben BTKi monoterapia	75%	104
Refractarios/Recada a BTKi	90%	93

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE 2020)181; Cancer Statistics Review de la Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER 2017)183; Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ibrutinib (IMBRUVICA®) en LCM (2016); GLOBOCAN 2020; RELINF 2020