

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Células T alogénicas modificadas genéticamente (Zalmoxis®) como tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidénticas de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo

IPT, 55/2019. V1

Fecha de publicación: 25 de octubre de 2019†

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico, aquel en el que el donante de los progenitores es una persona distinta al receptor, es un procedimiento establecido para el tratamiento de enfermedades oncológicas y no oncológicas. Para muchas de estas entidades es el tratamiento de elección y el único con capacidad curativa (1). El donante ideal es el hermano HLA idéntico. Por probabilidad genética, aproximadamente un 25% de los pacientes dispondrá de hermano HLA idéntico (probabilidad tener donante hermano HLA idéntico = $1 - 3^n/4^n$, siendo “n” el número de hermanos) (2). En la práctica este porcentaje varía, oscilando entre 15-30%, o hasta un 65% dependiendo del tamaño medio familiar y del grado de consanguinidad de la población. Para aquellos pacientes que requieren un TPH alogénico, pero carecen de un donante familiar compatible existen dos alternativas. La búsqueda de un donante no emparentado compatible en los registros internacionales, que a su vez puede ser de 2 tipos: un donante adulto de médula ósea o de progenitores de sangre periférica; o bien, sangre de cordón umbilical criopreservada. La otra alternativa es la realización de un trasplante familiar haploidéntico (donante y receptor comparten uno de los dos haplotipos HLA). En este caso los potenciales donantes pueden ser los hermanos, progenitores, hijos o incluso tíos o primos del paciente. A su vez, en la práctica actual, los trasplantes haploidénticos se pueden dividir en 2 grandes grupos: los realizados con depleción de células del inóculo a trasplantar (depleción alfa/beta y linfocitos B19; selección CD34); y los realizados sin depleción del inóculo. De estos últimos existen 2 tipos: los realizados con ciclofosfamida postrasplante (modelo de Baltimore) y el modelo chino GIAC (“G”CSF[Factor estimulante de colonias de granulocitos] -para estimulación del donante; ‘I’ntensified immunosuppression con ciclosporina postrasplante, micofenolato mofetil y curso corto de metotrexato; ‘A’ Antithymocyte globulin añadida para prevención de la EICR y para favorecer el injerto; y ‘C’ombination de sangre periférica y médula ósea como inóculo a trasplantar). El más utilizado en todo el mundo, a excepción de China, es el TPH haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante.

Uno de los cambios más notables en los últimos años en el campo del TPH ha sido el cambio en el tipo de donante alogénico más empleado (3). Inicialmente los hermanos fueron los más empleados, pero desde 2007 los TPH con donantes no emparentados superan en

número a los de hermano idéntico. EL TPH haploidéntico ha experimentado un crecimiento muy llamativo en los últimos años, del 291% desde 2005 (4). Desde el 2011 se hacen más trasplantes haploidénticos que de cordón. De acuerdo con los últimos datos publicados por el *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT por sus siglas en inglés), en el año 2015 se realizaron en Europa 17.302 TPH alogénicos (4), de los cuales se realizaron con donantes no emparentados el 50,6%, con familiares idénticos el 34,6%, haploidénticos el 12,3% y con sangre de cordón umbilical el 2,4% (4). Según datos de la Organización Nacional de Trasplantes, en España en el año 2016 el número de trasplantes haploidénticos ascendió a 298, con una clara tendencia alcista durante los últimos años (5).

El fallecimiento tras el TPH suele producirse por recidiva/progresión de la enfermedad motivo del trasplante o bien por la denominada mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) que son aquellas otras complicaciones fatales no producidas por la recidiva/progresión de la neoplasia de base. Entre las causas de MRT destacan las producidas por la enfermedad injerto contra receptor (EICR) y por infecciones. Según datos del *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR por sus siglas en inglés), las infecciones y la EICR causan el 26,9% y el 32,7% de la MRT tanto en TPH de hermanos idénticos como de donante no emparentado (5,6). Por ello la prevención de la EICR y de las infecciones es uno de los objetivos del TPH con impacto en la supervivencia de los pacientes. Complica la situación del análisis de las causas de muerte el hecho de que EICR e infecciones están estrechamente ligadas. Los pacientes con EICR tienen un aumento evidente de determinados tipos de infecciones.

La reconstitución inmune (RI) consiste en la recuperación de las funciones inmunológicas tanto celulares como humorales, tras la profunda inmunosupresión producida por el acondicionamiento. La primera etapa cronológicamente hablando, sería aquella en la que el paciente recupera la inmunidad innata, e implica a los neutrófilos, las células NK y las células dendríticas. En la segunda etapa, notablemente más lenta, el paciente recuperaría la inmunidad adaptativa, implicando a los linfocitos B y T. La RI es uno de los principales hitos a alcanzar en el periodo postrasplante, ya que disminuye considerablemente el riesgo de infecciones y aumenta la supervivencia global (7,8,9).

CÉLULAS T ALOGÉNICAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (ZALMOXIS®) (10, 11)

Zalmoxis® es una terapia celular de diseño específico para cada paciente, proveniente de su donante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos, lo que lo convierte en una medicación única en este sentido.

Zalmoxis® se autorizó por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el 18 de agosto de 2016 como tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidénticas de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo. Este medicamento fue catalogado como huérfano por la EMA en octubre 2003, manteniéndose así en el momento de su autorización, y como medicamento de terapia avanzada (Advanced Therapy Medicinal Product). El titular de la autorización es MolMed S.p.A. Zalmoxis® obtuvo una aprobación condicional, debiendo presentar en el futuro los resultados del ensayo aleatorizado TK008 y del estudio no intervencionista TK011.

El producto final consiste en células T criopreservadas obtenidas del donante haploidéntico del paciente por linfocitoaféresis, modificadas genéticamente mediante un vector retroviral gamma no replicativo (SFCMM-3 MUT2 #48), que deriva del virus MLV (virus de la leucemia murina), incapaz de replicarse una vez integrado en la célula huésped. Este vector incorpora dos genes que se integran en el

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de julio de 2018

genoma de las células huésped, que tienen dos finalidades distintas: una forma truncada del gen del receptor de baja afinidad del factor de crecimiento nervioso (Δ LNGFR), que permite la selección pre-infusional y detección in vivo de las células transducidas; y una forma modificada del gen timidín quinasa del herpes virus simple tipo 1 (HSV-TK Mut2), que actúa como gen suicida al hacer a las células sensibles a la acción del ganciclovir.

Cada bolsa de Zalmoxis[®] contiene, en un volumen de 10-100 ml, una dispersión congelada de células T a una concentración de $5-20 \times 10^6$ células/ml.

La dosis recomendada es de $1 \pm 0,2 \times 10^7$ células/kg administrada en forma de perfusión intravenosa durante 20-60 minutos, entre 21-49 días a partir del trasplante, en ausencia de una reconstitución inmunitaria espontánea y/o desarrollo de EICR. Posteriormente se administran perfusiones adicionales a intervalos de aproximadamente un mes hasta un máximo de cuatro veces, hasta que el recuento de linfocitos T circulantes sea igual o superior a 100 por μ l. Una vez descongelado el producto no debe permanecer más de 2 h a temperatura ambiente.

Farmacología

El mecanismo primario de acción de Zalmoxis[®] se basa en su capacidad para injertar y estimular la respuesta inmune en el paciente trasplantado. Si ocurre EICR provocada por las células infundidas con Zalmoxis[®], la administración de ganciclovir (o de su profármaco valganciclovir) produce la apoptosis selectiva de los linfocitos proliferantes que tienen el gen HSV-TK Mut2, reduciendo o eliminando la EICR.

No hay estudios clásicos de PK/PD de Zalmoxis[®] (absorción, distribución, metabolismo y excreción) ya que el producto está constituido por células T. Las características cinéticas de estos linfocitos se han estudiado fundamentalmente en el estudio TK007.

La evolución de los linfocitos T transducidos se puede monitorizar gracias al marcador LNGFR. En los estudios de seguimiento se ha observado que los linfocitos LNGFR+/CD3+ constituyen la mayoría de las células CD3 detectables y su porcentaje va disminuyendo con el tiempo, debido al aumento de linfocitos CD3+ del huésped (LNGFR-) (12). Se observa además un aumento de células naïve y de células CD4+, lo que sugiere una recuperación inmune timo-dependiente inducida/facilitada por la infusión de las células transducidas, es decir de Zalmoxis[®],

A largo plazo, se han detectado células transducidas hasta 14 años después de su infusión (13)(9). Estas células también se detectaron en pacientes tratados con éxito con ganciclovir por EICR, confirmando de esta forma que el ganciclovir elimina selectivamente aquellos linfocitos transducidos proliferantes pero no elimina la totalidad de células transducidas no proliferantes.

Eficacia

La autorización para Zalmoxis[®] se basó en los resultados de un estudio fase II terminado (TK007), resultados preliminares de un estudio fase III (TK008), y la comparación de estos pacientes con un grupo histórico control proveniente del EBMT constituido por receptores de trasplante haploidéntico realizado con las dos modalidades más usadas en occidente (depleción de células T del inóculo, y no deplecionados con el empleo de ciclofosfamida postrasplante).

Ensayo TK007 (10,14)

Ensayo multicéntrico, abierto, no aleatorizado, fase I-II, diseñado para evaluar la seguridad y actividad de las células manipuladas genéticamente en pacientes adultos (≥ 18 años) con enfermedades hematológicas malignas receptores de TPH haploidéntico. Para la inclusión en el estudio se requería que el paciente hubiera injertado (>500 PMN/mm³ durante 3 días consecutivos en ausencia de soporte con factores), quimerismo

mixto o completo confirmado, neoplasia hematológica (leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico o anemia refractaria con exceso de blastos) con alto riesgo de recidiva según los criterios internacionales y guías estandarizadas). Fueron criterios de exclusión: infección por CMV tratada con ganciclovir, EICR \geq II con requerimiento de tratamiento inmunosupresor sistémico, y tratamiento en curso con aciclovir. Para todos estos supuestos se estableció que se podía infundir Zalmoxis[®] tras un periodo de aclarado (ej: para el ganciclovir, tras 24h de su suspensión). También era criterio de exclusión la presencia de > 100 CD3+/mm³ antes de la infusión de cualquier dosis de Zalmoxis[®].

El objetivo principal del ensayo TK007 fue medir la proporción de pacientes que obtuvieron reconstitución inmune (RI) definida como la obtención de ≥ 100 linfocitos CD3+/mm³ en 2 o más determinaciones consecutivas (y/o CD4+ $\geq 50/\mu$ L y/o CD8+ $\geq 50/\mu$ L). Este punto de corte se estableció de forma empírica al corresponderse con el límite superior que define la linfocitopenia de grado 4 según los criterios NCI-CTC para acontecimientos adverso al no existir un punto de corte estándar establecido. Objetivos secundarios fueron, entre otros: tiempo a ≥ 100 CD3+/mm³, incidencia acumulativa de EICR agudo II-IV y EICR crónico, supervivencia libre de progresión/enfermedad (SLP/LSLE), y supervivencia global.

Se emplearon 2 dosis de células (1×10^6 /kg y 1×10^7 /kg), salvo en los pacientes trasplantados en recidiva que recibieron 1×10^7 CD3+/kg. En ausencia de EICR o RI, se programaban hasta un máximo de 4 infusiones separadas por 30 días, la primera entre el +21 y el +49 del trasplante. En caso de ocurrir EICR agudo \geq II o EICR crónico relacionado con las células transducidas infundidas, se recomendaba tratar con ganciclovir iv 5 mg/kg/12h o valganciclovir 900 mg/12h por 14 días.

El periodo de reclutamiento duró 70 meses y el ensayo 11 años. En este ensayo se incluyeron 57 pacientes, de los cuales 52 se trasplantaron, y de éstos, 30 recibieron 49 infusiones de células transducidas. Los motivos por los cuales no se administraron los linfocitos transducidos fueron: muerte precoz (12 casos), fallo injerto/rechazo (7 casos), y administración prolongada de ganciclovir o tratamiento inmunosupresor tras el trasplante (3 casos).

La mediana de edad de los 30 casos infundidos fue de 49 años (17-56), siendo el 67 % mujeres, la mayoría con buen estado general (Puntuación Índice de Karnofsky de 100 en el 77 % de los casos, 90 en el 7 % y 80 en el 17 %). La patología de base para la que se realizaba el trasplante fue en la mayoría de los casos LAM primaria (50 %) o secundaria (24 %), seguidas de síndrome mielodisplásico/anemia refractaria con exceso de blastos (13 %), LAL (10 %) y EHL/NH (3 %). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la patología de base hasta el trasplante fue de 9,8 meses, y un 67 % estaba en remisión completa en el momento del trasplante. La mediana de infusiones de células transducidas fue de 1 (IC 95%, 1-2) y la dosis mediana infundida de $1,1 \times 10^7$ células/kg (IC 95%, 0,8-1,3). En la fase de seguimiento del estudio TK007 se realizaron 16 infusiones tras la aparición de recidiva/progresión en 8 pacientes previamente tratados con Zalmoxis[®].

Con el objetivo de estudiar el efecto de Zalmoxis[®] en pacientes que habían recaído, se permitió su uso en 8 pacientes como infusión de linfocitos del donante (ILD) para el tratamiento de la recidiva o progresión de la enfermedad post-trasplante.

La primera infusión de Zalmoxis[®] se realizó con una mediana de 43 días tras el TPH (extremos 16-75). La mediana de intervalo entre la primera y segunda dosis fue de 30 días (extremos 27-39). Sólo 3 pacientes recibieron una tercera y cuarta infusión de células, ninguno de los cuales obtuvo RI. Aunque por protocolo se preveía administrar IL-2 subcutánea por 5 días combinada con la tercera y

cuarta dosis de células, sólo se realizó en un paciente, resultando tóxica, motivo por el cual se suspendieron todas las demás.

Los resultados del estudio TK007 pueden verse en la tabla 1.

La supervivencia global y la SLP/SLE fue significativamente superior en los pacientes que alcanzaron RI (23 casos) vs los que no (7 casos). Se muestra en la figura 1.

Figura 1: supervivencia y RI

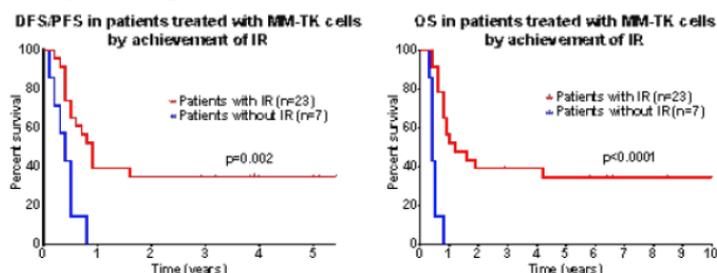


Tabla 1: Resultados del estudio TK007

Resultado	Zalmoxis® (Población ITT tratada, N = 30)			
Tasa de RI, n/N (%) [IC95 %]	23/30 (77) [59-88]			
Tiempo hasta RI (días) (mediana) [IC95 %]				
Desde el TPH	77 [66-88]			
Desde la 1ª infusión	31 [21-45]			
Supervivencia global n/N (%)				
1 año	12/30 (40)			
2 años	9/30 (30)			
5 años	8/30 (27)			
Incidencia acumulada de muerte relacionada con trasplante n/N (%)	Población ITT	Población ITT tratada	Población ITT no tratada	
	100 días	14/52 (27)	0/30 (0)	14 (64)
	6 meses	21/52 (40)	5/30 (17)	16 (73)
	1 año	26/52 (50)	9/30 (30)	17 (77)
	5 años	26/52 (50)	9/30 (30)	17 (77)
Incidencia acumulada de muerte relacionada con trasplante n/N (%)	Población ITT	Pacientes que alcanzaron RI	Pacientes que no alcanzaron RI	
	100 días	14/52 (27)	0/23 (0)	14/29 (48)
	6 meses	21/52 (40)	2/23 (9)	19/29 (66)
	1 año	26/52 (50)	4/23 (17)	22/29 (76)
	5 años	26/52 (50)	4/23 (17)	22/29 (76)
Tasa de recaída acumulada (Población ITT, N = 52) (n/N) (%)				
A 1 año	15/52 (29)			
A los 5 años	17/52 (33)			

RI: Reconstitución inmune. Población ITT: Población por intención de tratar. IC95%: Intervalo de confianza al 95 %.

Ensayo TK008 (6)

Es un estudio multicéntrico, fase III, aleatorizado, abierto y controlado con el procedimiento de trasplante haploidéntico estándar seguido de ciclofosfamida a altas dosis para combatir la EICR, que se encuentra en curso del que solo hay datos preliminares de 17 pacientes tratados con infusión de linfocitos LNGFR+/CD3+ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00914628). Sólo se incluyen pacientes con LAM, LAM secundaria o LAL. Se plantea incluir un total de 170 pacientes (127 en el grupo experimental y 43 en el grupo control). Se espera terminar el reclutamiento en marzo 2019 y disponer del informe final del estudio en marzo 2021.

El objetivo principal del ensayo TK008 es la SLP/SLE. Se aleatoriza pacientes adultos (≥ 18 años) entre dos grupos de TPH haploidénticos: la rama experimental, consistente en TPH haploidéntico con selección CD34 (con adición de 1×10^4 CD3/kg) más 1×10^7 células LNGFR+ CD3+ /kg; la rama control, TPH haploidéntico con TCD (con adición de 1×10^4 CD3/kg) o no deplecionado más ciclofosfamida postrasplante.

Los principales resultados de eficacia se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados de eficacia de los pacientes tratados con Zalmoxis en el estudio TK008

Pacientes tratados con células MM-TK	TK008 (n=15)
Reconstitución inmune (RI)	73%
Tiempo hasta la RI desde la última infusión (días)	26
EICR grado 2-4 a 1 año	46%
EICR crónica extensiva	0%
Mortalidad sin recaída a 1 año	9%
SLP/SLE a 1 año	82%
Supervivencia global a 1 año	92%

Comparación con grupo control histórico

De los ensayos TK se incluyeron un total de 47 pacientes (30 del ensayo TK007, y 17 del TK008), de los que 45 fueron analizables desde el punto de vista clínico (30 del ensayo TK007, y 15 del TK008) (10). De estos, finalmente 37 (trasplantados entre 2002-2013) fueron emparejados con los casos del grupo control.

El grupo control se obtuvo de la base de la EBMT de un total de 853 pacientes receptores de trasplante haploidéntico entre los años 2000-2013, afectados de LAM o LAL en remisión o en recidiva al trasplante. De estos, 400 casos se realizaron con TPH con depleción de células T (TCD) y 453 sin depleción pero con uso de ciclofosfamida postrasplante e inmunosupresión con micofenolato e inhibidor de calcineurina. De este grupo de 853 se seleccionaron 140 casos (69 con TCD y 71 con ciclofosfamida post-TPH) como casos controles de los 37 pacientes de los ensayos TK (23 del TK007 y 14 del TK008), lo que coincidía con el ratio preestablecido de 4 controles por paciente. Se emplearon 4 criterios para el emparejamiento (edad, diagnóstico, estatus de la enfermedad al trasplante e intervalo entre diagnóstico y trasplante). Pese a los criterios de emparejamiento hubo diferencias entre grupo control y casos. Los más destacables fueron (grupo control vs grupo TK): mediana del año del trasplante 2011 (2000-2013) vs 2007 (2002-2013); mediana seguimiento 16.9 meses (1,5-97,3) vs 43,2 (20-66);

fueron fuente celular, sangre periférica 67% vs 100%; regímenes de acondicionamiento.

Se hicieron estudios de supervivencia comparando grupo TK vs grupo control excluyendo en ambos grupos a aquellos pacientes que fallecieron, recidivaron o no presentaron injerto mieloide antes del día 21. En este análisis se incluyeron 36 pacientes en el grupo TK y 127 controles. Los resultados se mantuvieron sin cambios respecto a lo encontrado en el grupo global. Se realizaron 3 análisis de sensibilidad más en los que se excluyeron a los pacientes que habían fallecido o recidivado a las 4, 6 u 8 semanas tras el trasplante. Se obtuvieron resultados similares, favorables al grupo TK en supervivencia global, MRT e incidencia de EICR crónico, sin diferencias en la supervivencia libre de recidivas y en la incidencia de recidiva.

Menos pacientes fallecieron por infección o EICR en el grupo TK comparado con los controles: 11% y 0% en grupo TK vs 24% y 6% en controles.

Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Resultados de la comparación con controles históricos

	TK (N = 37)	Control (N = 140)	HR (IC95%), p
Supervivencia global a 1 año (%) (IC95%)	49 (28-46)	37 (22-67)	0,48 (0,26-0,86), p = 0,01
Muerte relacionada con trasplante a 1 año (%) (IC95%)	22 (14-31)	43 (24-52)	0,34 (0,14-0,81), p = 0,014
Incidencia de recaída (%) (IC95%) a 1 año	41 (23-57)	22 (15-31)	1,47 (0,71-3,04), p = ns
Supervivencia libre de enfermedad (%) (IC95%)	37 (20-54)	35 (25-44)	0,19 (0,42-1,19), p = ns
Incidencia de EICR crónica a 1 año (%) (IC95%)	6 (1-19)	25 (17-33)	0,15 (0,05-0,91), p = 0,04

IC95%: Intervalo de confianza al 95 %. HR: Hazard Ratio. ns: no significativo.

Seguridad

EICR

Los estudios de efectos adversos generales del Zalmoxis® se basan en la evaluación de 30 pacientes del ensayo TK007. Se recogieron todos los efectos adversos producidos durante la fase de tratamiento (que incluía hasta 4 infusiones) y un periodo de seguimiento de 6 meses posterior.

Se describieron un total de 603 efectos adversos de los que fueron graves el 34,5% y potencialmente fatales el 14,3%. Solo 24 de los 603 efectos adversos (3,9%) se consideraron relacionados con la infusión de Zalmoxis® y ocurrieron en 11 de los 30 pacientes. Estos 24 efectos adversos estuvieron relacionados con la EICR.

Los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones, y entre estas las más frecuentes fueron las infecciones virales (112 de 249 infecciones informadas). El CMV fue la infección más frecuente, con 87 reactivaciones en 32 pacientes seropositivos. Se notificaron 88 efectos adversos severos (SAE) en 27/30 pacientes infundidos con Zalmoxis®. Solo 2 de ellos se consideraron relacionados con las células infundidas (ambos fueron EICR). Los SAE más frecuentes fueron: infección por CMV (42%), recidiva leucémica (21%) y neumonía (12%).

Fallecimientos: se produjeron un total de 43 fallecimientos en los 52 pacientes incluidos en el estudio TK007 (22 en el grupo de 30 pacientes infundidos con Zalmoxis®, y 21 entre los 22 pacientes no infundidos). Las causas más frecuentes de exitus fueron: infección (32,6%), fallo multiorgánico (21%) recidiva de la leucemia (16,3%) o su progresión (9,3%). Ninguno de los fallecimientos se relacionó con la infusión de células transducidas.

En el estudio TK007 hubo una alta tasa de fallos de injerto/rechazo (23%) frente a ninguna en el estudio TK008.

El efecto adverso más común relacionado con las células transducidas infundidas fue la EICR-aguda, que apareció en 10/30 pacientes (33%), con una mediana de aparición de 90 días tras el trasplante (20-162 días), y de 32 días tras la última infusión de células (8-91 días). Las EICR-agudas fueron: de grado 1 (un caso), grado 2 (7 casos), grado 3 (un caso) y grado 4 (un caso). La EICR-aguda ocurrió en 6 de los 30 pacientes (20%) durante la fase de tratamiento con una mediana de 94 días desde el trasplante, de 48 días desde la última infusión, y de 17 días desde la reconstitución inmune. En cambio, la aparición de EICR-aguda fue más frecuente en los que recibieron Zalmoxis® como infusión de linfocitos del donante (ILD) para el tratamiento de la recidiva o progresión de su enfermedad post-trasplante, en 4/8 (50%), con una mediana de 21 días desde el trasplante y 32 desde la última infusión de células.

Comparando los datos de los grupos TK (37 pacientes que recibieron Zalmoxis® provenientes de los estudios TK007 y TK008) y control (140 pacientes provenientes del registro EBMT), previamente descritos, la incidencia global de EICR aguda grados 2-4 fue superior en el grupo de Zalmoxis® (35% vs 21%), pero no los grados III-IV (8% vs 9%). La incidencia de EICR crónico al año del TPH fue inferior en el grupo TK vs controles (7% vs 28%, P .04). Sólo un paciente del grupo TK desarrolló EICR crónico extenso. En el análisis realizado en aquellos pacientes que sobrevivieron al menos 100 días post-trasplante, la incidencia de EICR crónica al año fue del 6% grupo TK vs 23% grupo control (P .02).

Diez pacientes recibieron ganciclovir intravenoso (4 casos) o valganciclovir oral (6 casos) como tratamiento de EICR agudo grado 2-4 (9 casos) o de EICR crónico extenso (1 caso). El caso de EICR agudo grado 1 no se trató. En todos se consiguió respuesta completa del EICR con una mediana de 15 días de tratamiento con ganciclovir/valganciclovir (10-49), en 3 casos solo con ganciclovir/valganciclovir y en los 7 restantes con la adición de corticoides (5 casos) o corticoides más otros inmunosupresores (2 casos). El número de células LNGFR+ disminuyó significativamente con el tratamiento con ganciclovir/valganciclovir, medidas a los 4 días de tratamiento y tras su finalización: mediana antes de iniciar el tratamiento 99 células LNGFR+ /mm³ (12-414), post-tratamiento 26/mm³ (0-111). En cambio, el número de células CD3+ LNGFR negativas no se modificó con el tratamiento con ganciclovir.

Entre los pacientes que presentaron RI (23 casos), los pacientes que desarrollaron EICR agudo (10 casos) o crónico (1 caso) tuvieron más células LNGFR+ en el momento de obtener la reconstitución inmune (RI) y como valor máximo, comparado con los 12 casos que no desarrollaron EICR. En cambio, el número máximo y al momento de la RI de CD3+ no fue distinto entre pacientes con y sin EICR. Estos datos sugieren que son las células LNGFR+ las causantes de la EICR y no los linfocitos T no transducidos presentes en el inóculo del trasplante.

En el ensayo TK008, de 15 pacientes analizados, 8 pacientes desarrollaron EICR agudo (grado 1: 2 casos; grado 2: 5 casos; grado 3: 1 caso). Los pacientes con grado 2-3 de EICR aguda se trataron con ganciclovir/valganciclovir, resolviéndose de forma completa con una mediana de 17 días de tratamiento con ganciclovir/valganciclovir (9-34).

Existen varios aspectos de seguridad que son peculiares al Zalmoxis®: los riesgos de mutagénesis de las células infundidas; el riesgo de contaminación retroviral para el entorno; y la eficacia en controlar la EICR proveniente de las células infundidas.

No hay datos en población infantil (<18 años). En el estudio TK007 se incluyó un solo paciente de <18 años, en concreto tenía 17 años.

En lo concerniente a la posibilidad de transmisión del retrovirus al paciente y su entorno, el riesgo se considera insignificante (10). Además un informe de la Secretaría de la Comisión Nacional de Bioseguridad, perteneciente a la Subdirección General de Calidad del Aire y Medio Ambiente Industrial (15), dictaminó en un informe, que Zalmoxis no supone un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.

En los pacientes infundidos se realizan estudios de presencia de retrovirus competentes para la replicación (RCR) antes de la primera infusión de Zalmoxis® y a los 3 meses, 6 meses y al año tras la primera infusión. Todas las muestras testadas han resultado negativas.

Otro riesgo de la incorporación de genes a células mediante el uso de retrovirus es la producción de mutagénesis insercional con el riesgo de desarrollar neoplasia, como se confirmó en pacientes con inmunodeficiencia severa combinada asociada a X (X-SCID) con varios casos de desarrollo de leucemia (16). El riesgo parece depender de la enfermedad de base entre otros factores, siendo mayor en el X-SCID (17).

Se realizaron estudios in vitro para evaluar la mutagénesis de las células transducidas, incluyendo la caracterización del patrón de inserción de los vectores retrovirales SFCMM-3 #35 y SFCMM-3 Mut2 #48, la existencia de retrovirus competentes para la replicación (RCR, replication competent retroviruses), la supervivencia celular in vitro y análisis de los procesos de transcripción celular. También se estudiaron células transducidas obtenidas de pacientes infundidos con Zalmoxis®. Las células transducidas mostraron un perfil de expresión génica estable sin observarse selección clonal. Se concluyó que las células transducidas no presentaban riesgo detectable de oncogénesis insercional (17). Esto refuerza que el riesgo de mutagénesis con consecuencias clínicas es dependiente de la enfermedad de base, como ya se había visto en otros contextos clínicos.

Así mismo se estudió la clonalidad de células transducidas obtenidas de pacientes infundidos con Zalmoxis®. Estos estudios mostraron que al año de la infusión existía un repertorio policlonal de células T indistinguibles del de individuos sanos (14).

DISCUSIÓN

La mejora continua en el manejo de los TPH, en concreto la disminución de la MRT debida fundamentalmente a una disminución de los fallecimientos por causa infecciosa, ha supuesto una mejora de la supervivencia de los pacientes (18,19). Incluso en los pacientes que sobreviven a un TPH alogénico por 2 años, las infecciones ocasionan un 11% de los fallecimientos en ausencia de EICR (20).

Zalmoxis® es un producto peculiar en varios aspectos que plantea retos tanto para la valoración de su eficacia como de seguridad.

Aunque el ensayo TK007 permite avanzar en el conocimiento de la actividad de Zalmoxis® en pacientes con TPH alogénico haploidéntico y alto riesgo de recidiva, los resultados de eficacia y seguridad obtenidos hasta el momento son limitados, ya que proceden de un ensayo con un solo brazo y un grupo reducido de pacientes. El estudio consigue su objetivo principal, una mejora en la RI (23 de los 30 pacientes), que además parece apuntar a una

disminución de la MRT con el subsiguiente aumento de la supervivencia global en el trasplante haploidéntico, aunque las limitaciones del estudio son demasiadas como para sacar conclusiones sólidas a este respecto.

Por una parte el propio diseño del estudio, fase I/II, abierto y no aleatorizado, no permite obtener datos de eficacia y seguridad comparados. Además el tamaño de muestra es muy reducido (52 pacientes), de los cuales solo 30 recibieron al menos una infusión de Zalmoxis®. Adicionalmente este grupo puede ser una población seleccionada favorablemente comparada con los no infundidos (22 casos) ya que los pacientes para ser infundidos no debían haber fallecido por la causa que fuera, debían haber injertado, y no tener EICR antes de la infusión, entre otros requisitos. Por ello, se consideró necesario para conocer el impacto de la infusión de linfocitos transducidos sobre la MRT, comparar los pacientes infundidos con un grupo control histórico.

Por otra parte la variable principal de eficacia (porcentaje de pacientes que alcanzan RI, definida empíricamente como la obtención de ≥ 100 linfocitos CD3+/mm³ en 2 o más determinaciones consecutivas, y/o CD4+ $\geq 50/\mu\text{L}$ y/o CD8+ $\geq 50/\mu\text{L}$) es una variable intermedia, que, aunque relacionada con variables finales más importantes como SG o MRT, no tiene el mismo valor. Estas variables finales sí han sido seleccionadas como secundarias, pero debido al bajo número de pacientes y a la ausencia de cálculo de tamaño de muestra, no se pueden obtener conclusiones muy fiables.

Los datos comparativos de eficacia disponibles provienen de la comparación de los pacientes tratados en los ensayos TK007 y TK008 con un grupo control histórico obtenido de la base de la EBMT. Esto genera incertidumbre sobre la comparación dado el bajo número de pacientes incluidos y la propia naturaleza de la comparación. Uno de los aspectos más controvertidos de este análisis es el método de selección de los pacientes tratados con Zalmoxis® (grupo TK). En un principio los pacientes analizables eran 45 (30 del estudio TK007 y 15 del estudio TK008), pero finalmente el número quedó reducido a 37 (23 del TK007 y 14 del TK008). La justificación de la exclusión de estos pacientes del análisis está basada en el diagnóstico de tumores distintos a leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda secundaria o leucemia linfocítica aguda y en la ausencia de pacientes del grupo control susceptibles de emparejamiento con los excluidos. Además, llama la atención que la supervivencia global a 1 año de la población ITT tratada del estudio TK007 (30 pacientes) fue 9 puntos porcentuales menor que la de los pacientes tratados que nos muestra este análisis (grupo TK), y la de muerte relacionada con trasplante 8 puntos porcentuales menor, todo esto hace que los resultados de este análisis deban ser interpretados con mucha precaución (TK007 y TK008).

De la información disponible, se intuye que Zalmoxis® podría tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia global producida por una menor MRT sin aparente efecto en la tasa de recidivas. Esto último puede resultar paradójico, ya que las células T infundidas, suelen mostrar un efecto injerto contra tumor característico. Una posible explicación es que la MRT y la recidiva son riesgos competitivos, y generalmente las recidivas ocurren después de la mayor parte de MRT por lo que los pacientes que no fallecen por MRT están en riesgo más prolongado de recidiva. Se espera que el estudio TK008 pueda aportar más información al respecto.

El número de pacientes analizados para valorar la seguridad de Zalmoxis® es muy bajo. Los efectos adversos relacionados con Zalmoxis® (24 casos, 3,89%) fueron exclusivamente relacionados con la aparición de EICR, por lo que en opinión de los investigadores este sería el único efecto adverso relacionado con la infusión de células transducidas. La incidencia de EICR durante la

fase de tratamiento del ensayo TK007, 20% (6 de 30 pacientes) parece inferior a la obtenida en series de pacientes trasplantados con haploidéntico. Además, esta complicación parece tratable de forma satisfactoria con ganciclovir/valganciclovir gracias a la introducción de un gen suicida en las células infundidas, ya que todos los casos con EICR agudo grado 2-4 tratados tuvieron una respuesta completa, si bien en algunos casos se requirió la adición de corticoides o de corticoides más otros inmunosupresores. La incidencia de EICR crónico al año del TPH fue inferior en el grupo de Zalmoxis® vs controles (7% vs 28%, P=0,04). Sólo un paciente del grupo Zalmoxis® desarrolló EICR crónico extenso. No está clara cuál es la causa de la menor incidencia de EICR crónica en los pacientes que recibieron Zalmoxis®, aunque el control del EICR agudo mediante la introducción del gen suicida puede haber influido. Dado que la EICR crónica se asocia a menor supervivencia (21), la baja tasa de esta complicación en los pacientes infundidos del ensayo TK007, puede contribuir a aumentar la supervivencia de los pacientes.

Como se ha comentado anteriormente el problema fundamental al valorar los estudios de Zalmoxis® es carecer de estudio comparativo en ensayo aleatorizado, lo que hace difícil valorar el impacto real de la infusión de Zalmoxis® en el TPH haploidéntico. La comparación con un grupo histórico, aunque exhaustiva en cuanto al número de análisis de sensibilidad realizados, no ofrece un grado de seguridad de los resultados comparables a un grupo control aleatorizado. La tendencia actual a emplear el TPH haploidéntico sin depleción T in vitro, empleando ciclofosfamida postrasplante ha disminuido en gran medida la MRT asociada al procedimiento incluyendo las complicaciones infecciosas. Los resultados del TPH haploidéntico actuales (con la plataforma de ciclofosfamida postrasplante o GIAC) son claramente superiores a lo obtenido con la aproximación inicial de selección CD34, donde las complicaciones infecciosas eran muy frecuentes y letales en un alto porcentaje. Por ello es necesario en este momento disponer de un estudio aleatorizado para probar su eficacia en el TPH haploidéntico actual.

Los datos presentados por Zalmoxis® muestran prometedores resultados en MRT y supervivencia global, con unas tasas de EICR iguales o inferiores a lo esperado y controlable gracias a la introducción del gen suicida TK, aunque como se ha mencionado no se pueden sacar conclusiones sólidas.

CONCLUSIÓN

Zalmoxis® es un tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidénticas de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo de recidiva. Ha sido estudiado únicamente en TPH haploidéntico con deprecación de células T ex-vivo usando la selección CD34.

La eficacia de este fármaco se ha demostrado en un estudio fase I/II no comparativo TK007, donde se observó una mejora en la reconstitución inmune de los pacientes trasplantados, logrando alcanzarla en 23 de los 30 pacientes infundidos con el fármaco. Esta mejora parece tener una repercusión positiva en la mortalidad relacionada con trasplante, aunque sin aparente efecto en la tasa de recaídas. La falta de grupo control aleatorizado dificulta la valoración precisa de su efecto. Será necesario disponer de los resultados del estudio fase III aleatorizado para determinar este efecto (TK008: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00914628).

Con respecto a la ausencia de grupo comparador, el análisis realizado con los pacientes de ambos ensayos (TK008 y TK007) y el grupo de control histórico proveniente del registro EBMT, arroja resultados favorables para Zalmoxis® tanto en supervivencia global como en muerte relacionada con trasplante, sin aparente efecto en las recaídas, de igual manera que en el estudio TK007. Estos datos, sin

embargo, deben ser interpretados con cautela debido a las limitaciones metodológicas inherentes a este tipo de análisis.

En una muestra muy reducida de pacientes (45 pacientes), el uso de Zalmoxis® ha mostrado un perfil de seguridad aceptable siendo el desarrollo de EICR aguda su principal efecto adverso relacionado. Esta complicación parece ser manejable gracias a la incorporación de un gen suicida en los linfocitos transducidos, lo cual permite su eliminación mediante el empleo de ganciclovir o valganciclovir consiguiendo en todos los casos estudiados su respuesta completa bien en forma de monoterapia o bien asociada a otros inmunosupresores. Existen incertidumbres sobre ciertos aspectos de seguridad particulares para este medicamento, como son los riesgos de mutagénesis de las células infundidas, el riesgo de contaminación retroviral para el entorno y la eficacia sobre la EICR aguda inducida por Zalmoxis.

Zalmoxis® muestra unos resultados de eficacia favorables aunque preliminares y frente a controles históricos, con unos eventos adversos que parecen predecibles y manejable en el contexto en el cual se utiliza este medicamento, aunque con una escasa muestra y limitaciones metodológicas. Por ello, el impacto real del fármaco en la práctica clínica y su posicionamiento en terapéutica, no podrán ser valorados de forma fiable hasta que se obtengan los resultados del ECA fase III TK008.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Zalmoxis® (células T alogénicas modificadas genéticamente).

REFERENCIAS

1. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):219-34.
2. Stanford University. Odds of finding an HLA-identical sibling donor [Disponible en: <https://web.stanford.edu/~arezvani/sibs.html>].
3. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(4):476-82.
4. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(6):811-7.
5. Memoria de trasplantes de progenitores hematopoyéticos 2016. Organización Nacional de Trasplantes. [consultado 01.03.2018] URL: http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20TPH%202016_corregida.pdf
6. Pasquini MC, Zhu X. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2015. Available at: <http://www.cibmtr.org/2015>.



7. Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016 Nov 16;7(8):901-916.
8. Kim DH, Sohn SK, Won DI, Lee NY, Suh JS, Lee KB. Rapid helper T-cell recovery above $200 \times 10^6/l$ at 3 months correlates to successful transplant outcomes after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jun;37(12):1119-28.
9. Berger M, Figari O, Bruno B, Raiola A, Dominiotto A, Fiorone M, et al. Lymphocyte subsets recovery following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): CD4+ cell count and transplant-related mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41(1):55-62.
10. European public assessment report Zalmoxis. European Medicines Agency: disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf 2016.
11. Zalmoxis: Ficha técnica. Consultado el 5 de mayo de 2018 Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf
12. Vago L, Oliveira G, Bondanza A, Noviello M, Soldati C, Ghio D, et al. T-cell suicide gene therapy prompts thymic renewal in adults after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(9):1820-30.
13. Oliveira G, Ruggiero E, Stanghellini MT, Cieri N, D'Agostino M, Fronza R, et al. Tracking genetically engineered lymphocytes long-term reveals the dynamics of T cell immunological memory. *Sci Transl Med*. 2015;7(317):317ra198.
14. Ciceri F, Bonini C, Stanghellini MT, Bondanza A, Traversari C, Salomoni M, et al. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):489-500.
15. Subdirección General de Calidad del Aire y Medio Ambiente Industrial. EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS T MODIFICADAS GENÉTICAMENTE. (Notificación B/ES/15/13). http://www.mapamagobes.es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/erma_b_es_15_13_tcm7-410789pdf.2015.
16. Nienhuis AW, Dunbar CE, Sorrentino BP. Genotoxicity of retroviral integration in hematopoietic cells. *Mol Ther*. 2006;13(6):1031-49.
17. Recchia A, Bonini C, Magnani Z, Urbinati F, Sartori D, Muraro S, et al. Retroviral vector integration deregulates gene expression but has no consequence on the biology and function of transplanted T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(5):1457-62.
18. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(9):757-69.
19. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(22):2091-101.
20. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker KS, Gurney JG, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2007;110(10):3784-92.
21. Boyiadzis M, Arora M, Klein JP, Hassebroek A, Hemmer M, Urbano-Ispizua A, et al. Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2015;21(9):2020-8



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Rafael de la Cámara

Servicio de Hematología. Hospital de la Princesa, Madrid

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 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.