

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B o primario mediastínico de células grandes B, en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico

IPT, 48/2019. V1

Fecha de publicación: 14 de octubre de 2019[†]

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) constituye el tipo más frecuente de linfoma no-Hodgkin (LNH) en países occidentales. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, siendo la edad mediana superior a los 60 años, aunque se han descrito casos en personas de todas las edades. La incidencia anual de los LNH está en torno a los 20 casos por cada 100.000 habitantes, siendo específicamente la del LDCGB 7 casos por cada 100.000 en EEUU (1) y 3,44 cada 100.000 casos en la Unión Europea (2). El linfoma primario mediastínico de células grandes B (LPMCGB) es un subtipo de LDCGB cuyo precursor son los linfocitos B presentes en el timo. Se conoce como linfoma folicular transformado (LFT) a aquella situación en la que se diagnostica un LDCGB en un paciente también diagnosticado de linfoma folicular, ya sea concomitantemente o con anterioridad. En la mayoría de los casos de LNH la causa es desconocida, aunque existen algunos factores de riesgo como la inmunosupresión crónica, exposición a radiación o a ciertos químicos, infección por VIH, entre otros.

El LDCGB es una enfermedad potencialmente curable. El tratamiento estándar consiste en una combinación de rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) seguida o no de radioterapia focal. Algunas veces se añade etopósido a este régimen. La supervivencia media en pacientes sin tratar es menos de un año, pero la mitad de los pacientes responden al tratamiento con una supervivencia global a 5 años del 60% aproximadamente (3). En el caso de enfermedad en recaída o refractaria (R/R), el tratamiento consiste en quimioterapia de rescate basada en platino (DHAP, GDP, ICE, IVE) seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (autoTPH) (4). Sin embargo, la mitad de los pacientes no son candidatos al autoTPH por su edad o enfermedades asociadas. Del resto de pacientes, la mitad no responde lo suficientemente bien a la quimioterapia de rescate como para proceder al autoTPH, y de los que finalmente llegan al autoTPH, aproximadamente el 50-60% experimentan una nueva recaída (5). Para estos pacientes quedan muy pocas opciones, incluyendo el aloTPH, que solo es factible en una minoría y cuyos resultados tampoco son excesivamente brillantes (6,7). Se puede utilizar pixantrona en monoterapia en pacientes adultos con LNH células B agresivos con múltiples recaídas o resistentes al tratamiento con una mediana de SLP

y una mediana de SG de 2,7 meses y 2,6 meses mayor (respectivamente) que los pacientes tratados con la quimioterapia de agente único elegida por el investigador (8). Teniendo en cuenta todos estos condicionantes, se puede concluir que el pronóstico del LDCGB R/R es desfavorable. De hecho, no existe ningún tratamiento estándar para los pacientes con LDCGB R/R tras dos o más líneas de tratamiento, siendo en la actualidad candidatos a tratamiento experimental o paliativo. De cara a afrontar este escenario, es particularmente relevante la valoración de la afectación emocional del paciente.

Asimismo, el pronóstico de los pacientes con LPMCGB y LFT en recaída o situación de refractariedad es igualmente desfavorable.

AXICABTAGÉN CILOLEUCEL (YESCARTA®)

El axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) es una terapia génica que contiene linfocitos T del propio paciente. Estos linfocitos han sido reprogramados genéticamente *ex vivo* usando un vector viral. De esta forma se introduce un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR), el cual permite a estos linfocitos T identificar y eliminar células que expresen el antígeno CD19. Dichas células no solo incluyen los linfocitos malignos, sino también los linfocitos B normales. El transgén contiene un fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD19 (FMC63) unido a los dominios intracelulares CD28 y CD3zeta (9).

El procedimiento de uso de axicabtagén ciloleucel se establece en tres etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucoaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral (terapia génica) y expansión celular; 3) e infusión del producto al paciente.

El axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) está indicado en pacientes adultos con LDCGB y LPMCGB R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

La dosis recomendada es 2×10^6 células CAR⁺/kg, pero con una dosis máxima de 2×10^8 células CAR⁺ en los pacientes de 100 o más kg.

Axicabtagén ciloleucel se presenta en forma de una suspensión para su infusión intravenosa de unos 68 ml aproximadamente. Se presenta como una dispersión celular transparente o levemente opaca que además contiene 34 ml de Cryostor CS10 (DMSO al 5%), 27,2 ml de cloruro sódico al 0,9%, y 6,8 ml de albúmina sérica humana. Es un producto indicado únicamente para uso autólogo (es un producto único para cada paciente). Las células se infunden en una única administración intravenosa. Se ruega ver ficha técnica del medicamento para más información (10).

Previamente a su infusión, es necesario que el paciente reciba quimioterapia linfodepletiva. Axicabtagén ciloleucel deberá administrarse 3 días después de finalizar dicho tratamiento. Los fármacos y las dosis recomendadas son: fludarabina 30 mg/m² diario durante 3 días (en los días -5, -4 y -3, considerando como día 0 el día de la administración del axicabtagén ciloleucel) y ciclofosfamida 500 mg/m² diario durante 3 días (en los días -5, -4 y -3, considerando como día 0 el día de la administración del axicabtagén ciloleucel).

Premedicación: en ambas indicaciones, para minimizar el riesgo de reacciones infusionales agudas se recomienda la administración de paracetamol (0,5-1 g) y difenhidramina (12,5 mg) aproximadamente 60 minutos antes de la infusión de axicabtagén ciloleucel.

Por razones de seguridad debe retrasarse la administración de axicabtagén ciloleucel en pacientes con efectos adversos graves no resueltos a la quimioterapia previa, infecciones activas no resueltas, enfermedad activa de injerto contra huésped.

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

Farmacología

Axicabtagén ciloleucel es una terapia génica que contiene células autólogas modificadas de forma que implica la reprogramación de los linfocitos T del paciente. Estos linfocitos se unen a las células que expresan CD19 (células tumorales, pero también linfocitos B normales), de manera que la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a las células CD19⁺, así como la expansión y persistencia *in vivo* de las células.

No se han realizado estudios de absorción. La distribución se ha estudiado en un modelo de ratón, observándose que las células CAR⁺ solo se detectan en el bazo de los ratones en el día +8, pero en ningún caso más allá de día +63 post-infusión. Por ser un producto celular, no existen modelos adecuados para evaluar el metabolismo, la excreción o las interacciones farmacocinéticas del axicabtagén ciloleucel (11).

En cuanto a los estudios toxicológicos, no se han realizado estudios de toxicidad tras infusión única o infusiones repetidas. Tanto el análisis de la literatura como la experiencia clínica llevan a la conclusión de que la probabilidad de mutagénesis por inserción del gamma-retrovirus es muy baja (12-14).

En cuanto a los estudios clínicos, la información farmacocinética proviene fundamentalmente de los ensayos NCI-09-C-082 (15) y ZUMA-1 (16). En el ensayo 082 se incluyeron 13 pacientes, y todos presentaban células CAR⁺ en los días +7 y +14, alcanzándose un pico (C_{máx}) de 86 células CAR⁺/μl. En el ensayo ZUMA-1 también se detectaron células CAR⁺ en los primeros 14 días en todos los pacientes, con una tendencia hacia la desaparición a los 3 meses. La C_{máx} en este ensayo fue 42 células CAR⁺/μl, que se obtuvo en los primeros 8-15 días posteriores a la infusión.

La farmacodinamia del axicabtagén ciloleucel se ha estudiado indirectamente midiendo los cambios en los niveles de una serie de citocinas, quimiocinas y moléculas efectoras inmunes tras la infusión del fármaco. Tanto en el estudio 082 como en el ZUMA-1 se constató un aumento de al menos 2 veces en la concentración de 9 de estas sustancias (p.e. IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15) en al menos el 30% de los pacientes. En el ensayo ZUMA-1 se observó un efecto similar y además se pudo correlacionar el aumento de IL-6 e IL-15 con la incidencia de SLC y neurotoxicidad grado ≥3. También se ha analizado la pérdida de linfocitos B normales en sangre periférica, que pasó de no ser detectable en 60% al 83% de los pacientes (pre-acondicionamiento e infusión y sexto mes post-infusión, respectivamente).

Tanto en el estudio 082 como en el ZUMA-1 (fase I) se evaluó el efecto dosis-respuesta y la seguridad del axicabtagén ciloleucel (a una dosis de 2 x10⁶ células/kg) tras quimioterapia linfodepletiva con fludarabina (dosis total de 90 mg/m²) y ciclofosfamida (dosis total de 1500 mg/m²), concluyéndose que el esquema era tolerable y adecuado para la realización de un ensayo fase II.

Eficacia

La eficacia del fármaco está apoyada principalmente por el ensayo ZUMA-1 fase II y, como comparador histórico, se utilizó el estudio poblacional SCHOLAR-1, quedando la fase I del ensayo ZUMA-1 y el estudio NCI-09-C-082 como estudios de soporte.

ZUMA-1 (fase II) es un ensayo clínico abierto, de un solo brazo, multicéntrico, en pacientes adultos con LNH agresivo refractario, incluyendo pacientes con LDCGB (cohorte 1, n=81), y LPMCGB y LFT (cohorte 2, n=30) (11,17). Se consideraron pacientes refractarios a los pacientes que no responden a la primera o siguientes líneas de quimioterapia y en el caso de los pacientes que han tenido un autoTPH, si ha recaído antes de 1 año del trasplante. En el momento de la elaboración de este IPT hay una tercera cohorte en el estudio ZUMA-1 que está en período de reclutamiento, en la

que se incluyen pacientes con LDCGB, LPMCGB y LFT R/R que no son candidatos a trasplante y de la que se dispone información preliminar. Todos los pacientes debían tener ECOG 0-1 y adecuada función hepática, renal, pulmonar y cardíaca. Quedaron excluidos los pacientes con transformación de Richter (es decir, a partir de una leucemia linfocítica crónica), en recaída tras aloTPH, o en recaída precoz (≤ 6 semanas) tras autoTPH., los pacientes con antecedentes de infección HIV, y los pacientes con hepatitis B ó C y carga viral detectable. No se permitió la utilización de quimioterapia puente entre la leucoaféresis y la infusión del producto. El objetivo primario del estudio era la tasa global de respuestas (TGR), definido como la suma de las respuestas completas (RC) y respuestas parciales (RP) según la clasificación de Lugano (18), determinada por los investigadores. Los objetivos secundarios eran TGR según revisión centralizada independiente, duración de la respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y seguridad, determinada por la incidencia de efectos adversos, anomalías significativas de laboratorio, inmunogenicidad frente al scFv murino y presencia de retrovirus competentes para la replicación (RCR). En este estudio no se permitió la quimioterapia sistémica de puente entre la leucoaféresis y la quimioterapia de acondicionamiento.

Se incluyeron 111 pacientes, aunque solo se llegó a infundir axicabtagén ciloleucel a 101 de ellos (91% de los pacientes reclutados), 77 pacientes con LDCGB, 8 tenían LPMCGB y 16 LFT. De los 10 pacientes no infundidos, uno fue por fracaso de producción, y el resto por progresión, efectos adversos graves tras la aféresis o la quimioterapia, o enfermedad no medible. De estos 10 pacientes 2 fallecieron (1 por progresión de la enfermedad y uno por un síndrome de lisis tumoral relacionada con la quimioterapia linfodepletiva) La mediana de tiempo entre leucoaféresis y perfusión fue 24 días (intervalo de 16 a 73 días), y la mediana de dosis fue 2 x10⁶ células CAR⁺/kg (extremos: 1,1-2,2 x10⁶ células/kg). Se infundieron 33 mujeres y 68 varones, y la mediana de edad era de 58 años en el momento de la inclusión (rango: 23-76). La mediana de tratamientos previos fue 3 (1-6), incluyendo autoTPH en 21 (21%). De los 101 pacientes, 77 tenían LDCGB, 8 tenían LPMCGB y 16 tenían LFT y la mayoría se encontraban en estadios III – IV de la enfermedad (86 pacientes). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 1.

Los resultados de eficacia entre LDCGB primario y LPMCGB/LFT se muestra en la Tabla 2.

Finalmente, se realizó una comparación de los resultados del estudio ZUMA-1 con la cohorte histórica SCHOLAR-1. La cohorte SCHOLAR consistió en una agrupación retrospectiva de pacientes procedentes de dos ensayos clínicos de fase III (LYSARC-CORAL y LY.12) y dos bases de datos observacionales de pacientes con LDCGB, LPMCGB, y LFT. El estudio demostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes incluidos del ensayo ZUMA-1 vs. los incluidos en la cohorte SCHOLAR-1 en cuanto a TGR (66% vs. 26%), TRC (47% vs. 7%), especialmente cuando se consideraban los pacientes infundidos.

En cuanto a los estudios de soporte destaca el estudio 082, que incluyó 13 pacientes con LDCGB, LPMCGB o LFT de características similares al ZUMA-1, y que recibieron la misma dosis de axicabtagén ciloleucel. La TGR fue 69% (39-91%) con una TRC del 62%. La DR mediana fue 8,8 meses (extremos, 3-18 m). En el ZUMA-1 (fase I) se incluyeron 7 pacientes de características similares y se obtuvo una TGR del 71% (57% TRC).

Poblaciones especiales: No hay experiencia en pacientes con infección activa por VIH, VHB o VHC. Tampoco se han establecido datos de seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. En pacientes mayores de 65 años no se realizó ningún ajuste de dosis, siendo la eficacia en este subgrupo similar a la global. Aunque

los datos son escasos (3 pacientes), parece que los pacientes de origen asiático tienen una C_{\max} y ABC entre 10 y 20 veces superiores a las de los pacientes de otras razas.

Tabla 1: Resultados de eficacia en LDCGB (estudio ZUMA-1, fase II)

	Pacientes incluidos N = 111	Pacientes tratados N= 101
TGR, % (IC 95%)	66 (56-75)	72 (62-81)
TRC, %	47%	51%
DR, mediana en meses (rango)	14 (0,0, 17,3)	14 (0,0-17,3)
DR en caso de RC, mediana en meses (rango)	NA (0,4, 17,3)	NA (0,4, 17,3)
SG, mediana en meses (IC 95%)	17,4 (11,6, NA)	NA (12,8-NA)
SG (%) a los 6 meses (IC 95%)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9-58,9)
SG (%) a los 9 meses (IC 95%)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3-77,3)
SG (%) a los 12 meses (IC 95%)	59,3 (49,6, 67,8)	60,4 (50,2-69,2)

TGR, tasa global de respuestas; TRC, tasa de respuestas completas; DR, duración de la respuesta; NA, no alcanzada

Tabla 2: Resultados de eficacia de los pacientes incluidos en LDCGB (estudio ZUMA-1, fase II) en función del subtipo histológico (LDCGB vs. LPMCGB/LFT)

	LDCGB	LPMCGB/ LFT
TGR, % (IC 95%)	64 (53-74)	70 (52-83)
TRC, %	46	50
DR, mediana de meses (IC 95%)	10,9 (5,4-NA)	NA (11,1-NA)

TGR, tasa global de respuestas; TRC, tasa de respuestas completas; DR, duración de la respuesta; NA, no alcanzada

Seguridad

Para el análisis de seguridad se han incluido pacientes de ambas fases del estudio ZUMA-1 (fases I y II, 108 pacientes infundidos en total). El 100% de los pacientes sufrió algún efecto adverso (EA). Los acontecimientos adversos (AA) se atribuyeron al fármaco cuando tuvieron lugar durante los 30 días posteriores a la infusión del axicabtagén ciloleucel, aunque para algunas categorías (SLC, neurotoxicidad, infecciones y citopenias) también se consideraron eventos posteriores a los 30 días. Además, el 55% presentó efectos adversos graves (EAGs) atribuidos al fármaco y el 97% padeció EAs grado ≥ 3 , también atribuidos al fármaco. En cuanto a los 44 fallecimientos, la mayoría fueron debidas a la progresión de la enfermedad, y 4 fueron debidos a AA, 2 de ellos relacionados con el fármaco. El primero fue un paciente que desarrolló SLC grado 4 seguido de parada cardíaca, y el segundo un caso de linfocitosis hemofagocítica probablemente relacionada con el fármaco (19). El tercer caso falleció de embolia de pulmón tras SLC,

y el cuarto falleció de hemorragia intracraneal en el contexto de trombocitopenia y sepsis secundaria a la quimioterapia linfodepletiva y no directamente relacionada con el axicabtagén ciloleucel.

En el estudio ZUMA-1 se definió una serie de efectos adversos de especial interés (EAEI) potenciales en los pacientes que recibían tratamiento con axicabtagén ciloleucel. Estos EAEI son SLC, neurotoxicidad, síndrome de lisis tumoral, neutropenia febril, infecciones, citopenias persistentes más allá de 30 días post-infusión, hipogammaglobulinemia, segundas neoplasias y el análisis de retrovirus competentes para la replicación.

El EAEI más frecuente fue el SLC (93%), que se produjo en grado ≥ 3 en 12% de los pacientes. La mediana de tiempo para el inicio del SLC fue de 2 días tras la infusión (rango: 1-12), y la mediana de la duración fue de 7 días (rango: 2-29). Los síntomas o signos más frecuentemente asociados al SLC fueron fiebre (76%), hipotensión (41%), hipoxia (21%), taquicardia (21%) y escalofríos (19%). El 98% de los pacientes se recuperaron del SLC. EAGs asociados con el SLC fueron insuficiencia renal aguda, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, síndrome de fuga capilar, hipotensión, hipoxia y linfocitosis hemofagocítica.

Se identificaron EAs neurológicos en 65% de pacientes (31% grado ≥ 3). Estos ocurrieron una mediana de 5 días tras la infusión (extremos, 1-17 días) con una duración mediana de 13 días (extremos, 1-191). Los síntomas o signos más frecuentemente asociados a EAs neurológicos fueron encefalopatía (58%), temblor (31%), afasia (18%) y delirio (17%). La aparición de eventos neurológicos grado ≥ 3 se asoció a la C_{\max} y ABC de diversas citocinas. Por otro lado, se observaron casos de edema cerebral en 2 pacientes, uno en la cohorte de expansión del ensayo ZUMA-1 y otro en un paciente con linfoma de células del manto en el ensayo ZUMA-2 (20).

Del resto de EAEI, hay que destacar un 1% de síndrome de lisis tumoral grado 3, 35% de casos de neutropenia febril y 38% de infecciones (25% de grado ≥ 3). También se documentaron citopenias grado ≥ 3 prolongadas (más allá de 30 días post-infusión) en 31% (neutropenia), 27% (trombocitopenia) y 17% (anemia) de los pacientes, mientras que la hipogammaglobulinemia se objetivó en el 17% de los mismos. La inmunogenicidad frente a la porción murina del transgén fue evaluada mediante ELISA, y resultó ser positiva en 3 pacientes sin que se pudiera correlacionar con ningún cambio en la eficacia o seguridad del producto. En cuanto a segundas neoplasias, por el momento se han documentado dos casos de mielodisplasia, ambos considerados no relacionados con la quimioterapia de acondicionamiento o el axicabtagén ciloleucel. Finalmente, no ha habido ningún caso de retrovirus competente para la replicación.

Tratamiento del SLC/EAs neurológicos: El tratamiento recomendado del SLC grave es tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL6R), con o sin corticoides. Se recomienda la administración de tocilizumab en caso de SLC grado 2, o en caso de EAs neurológicos que coexisten con SLC (19). El tratamiento de elección en el caso de EAs neurológicos aislados es con corticosteroides. En el caso concreto del ensayo ZUMA-1, tocilizumab se administró a 43/101 pacientes: 17 pacientes que padecían SLC, 33 que padecían EAs neurológicos (con o sin SLC) y 5 por otros motivos. Se administraron corticosteroides a 27/101 pacientes: 6 con SLC, 15 con EAs neurológicos y 1 por otros motivos. Finalmente, 25 pacientes recibieron tocilizumab + corticosteroides.

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

Interacciones farmacológicas: En el estudio ZUMA-1, 27% de los pacientes recibieron corticosteroides, 43% recibieron tocilizumab, 25% ambos fármacos, 17% vasopresores y 6% inmunoglobulinas. No se apreció ninguna diferencia en la C_{máx}, ABP, TGR o SLP de estos pacientes respecto a los que no recibieron estos fármacos.

Plan de gestión de riesgos y farmacovigilancia: Para minimizar los riesgos asociados al tratamiento con axicabtagén ciloleucel, se ha impuesto un plan de gestión de riesgos que incluye riesgos importantes identificados (EAs neurológicos, SLC, etc.), riesgos importantes potenciales (segundas neoplasias, inmunogenicidad, etc.) e información desconocida (embarazo, lactancia, etc.). Dicho plan consiste en la creación de un registro en el contexto de un programa de distribución controlada a centros con experiencia, de manera que se pueda asegurar que: 1) los facultativos que indican y administran el fármaco han completado un programa educacional y 2) tienen acceso inmediato a tocilizumab. Así pues, el fármaco solo se suministrará a aquellos centros acreditados a tal efecto. Además, se creará un registro de pacientes, que será de obligatorio cumplimiento por parte de los centros.

DISCUSIÓN

Axicabtagén ciloleucel ha obtenido la opinión positiva de la EMA en las dos indicaciones ya mencionadas mediante un estudio pivotal de un solo brazo, abierto, con un diseño no comparativo, lo que dificulta la evaluación del impacto real del fármaco en el tratamiento de ambas patologías.

Aproximadamente el 40-50% de los pacientes con LDCGB recaen o son refractarios al tratamiento de primera línea. En aquellos pacientes menores de 70 años se recomienda tratamiento de rescate seguido, en aquellos que responden (40-60%) de autoTPH. Los pacientes no candidatos a autoTPH (por edad, enfermedades asociadas o refractariedad de la enfermedad), o aquellos cuya enfermedad recae tras autoTPH tienen pocas opciones terapéuticas y no tienen un buen pronóstico. En el estudio SCHOLAR-1, la tasa de respuestas fue 26% y la mediana de supervivencia de 6 meses en este subgrupo de pacientes. En el estudio CORAL, la tasa de respuesta fue 40% y la mediana de supervivencia de 6 meses (21-23).

Axicabtagén ciloleucel consiguió una TGR del 66% (TRC del 47%) en los pacientes con LDCGB, LPMCGB o LFT incluidos en el estudio (incluyendo aquellos que no se llegaron a infundir) y tras la revisión centralizada independiente, lo que es superior al estudio SCHOLAR-1. Otros estudios de soporte (ZUMA-1 fase I y 082) consiguieron resultados similares (15,16). Es importante destacar que solo el 10% de los pacientes incluidos no recibieron el fármaco en estudio. A pesar de que el objetivo primario del estudio era la TGR determinada por los investigadores, la concordancia con la revisión centralizada independiente fue del 70%, y sistemáticamente con resultados mejores en la evaluación de los investigadores que en la revisión centralizada, por lo que quizá debería emplearse la revisión centralizada para la evaluación del fármaco, manteniéndose la superioridad frente al comparador histórico. En cuanto a la DR mediana, esta fue de 14 meses en el total de pacientes que respondieron (RC+RP), pero al evaluar específicamente a los pacientes que habían conseguido RC, la DR mediana no se había alcanzado con un seguimiento mediano de 11,3 meses. En cuanto a los diferentes subtipos histológicos, no se pueden extraer conclusiones definitivas dado el pequeño tamaño de la muestra de pacientes con LFT y LPMCGB, que se tuvieron que analizar juntos por este motivo. Por otro lado, dado que el LFT se engloba dentro del LDCGB en la clasificación de la OMS, se decidió que la mención al LFT era redundante y por eso se eliminó de la indicación aprobada (que solo hace referencia a LDCGB y LPMCGB).

Deben señalarse ciertas diferencias entre la población incluida en el estudio SCHOLAR-1 y la incluida en el ZUMA-1. La población estudiada tenía una menor edad en SCHOLAR-1 que en ZUMA-1 (85% menores de 65 años vs 76%), con estadios menos avanzados (67% estadio III-IV vs 85%), y menos líneas de previas de tratamiento (2 o menos 74% vs 31%), menos LPMCGB/LFT (4% vs 24%), y más trasplantes autólogos o alogénicos (32% vs 11%), si bien tenían un ECOG superior (≥ 2 20% vs 0). Tras reanalizar el estudio SCHOLAR-1, se llegó a la conclusión de que la estimación de la TGR del 20% era demasiado baja si consideramos una población con las mismas características que la del ZUMA-1 fase II. La nueva estimación fue de 25,7% (IC 95% 21-31%), solicitándose además al promotor que empleara el límite superior del intervalo de confianza. El estudio comparativo se repitió, tanto para pacientes incluidos como infundidos, y en ambos casos el tratamiento con axicabtagén ciloleucel obtuvo una TGR y una TRC significativamente superior a la de la cohorte histórica (11). Dado que en el ensayo ZUMA-1 no estaba permitida la quimioterapia “puente” entre la leucoaféresis y la quimioterapia linfodepletiva de acondicionamiento, este factor de confusión no es relevante para este estudio.

La elección de la variable primaria TGR (así como de las secundarias) se considera adecuada, ya que al tratarse de un estudio de un sólo brazo, variables como la SG podrían verse afectados por diversos factores, mientras que con la variable TGR lo que pretende es establecer el efecto del fármaco.

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

La indicación aprobada parece más restrictiva que la población objeto del ensayo clínico, pero esto se debe a que el LFT se debe considerar como un tipo de LDCGB y no como una entidad independiente.

Todos los pacientes presentaron EAs atribuibles al axicabtagén ciloleucel, siendo los más frecuentes SLC (93%), encefalopatía (58%) e infecciones (38%). De todos ellos, más del 80% fueron grado ≥ 3 , siendo los más frecuentes encefalopatía (30%), infección no especificada (19%), SLC (12%), infección bacteriana (8%), afasia (7%), infección vírica (6%), delirium (6%), hipotensión (6%) e hipertensión (6%). Parecería por tanto, que los efectos neurológicos graves son más frecuentes que el SLC grave, incluyendo casos de edema cerebral, lo que se ha identificado como un riesgo específico de este producto de cara al plan de gestión de riesgos. Serán necesarios estudios post-autorización para la obtención de datos de seguridad a largo plazo incluyendo aquellos riesgos potenciales como el desarrollo de segundas neoplasias como consecuencia de la inserción de los virus, etc. Como se ha comentado anteriormente, también es necesaria la obtención de datos de eficacia a más largo plazo para poder establecer el beneficio real de axicabtagén ciloleucel.

En consecuencia, como medidas adicionales post-autorización, es necesario realizar un estudio no-intervencionista post-autorización, basado en un registro, que evalúe el perfil de seguridad del axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de las neoplasias linfoides B. Considerando todos estos aspectos, la eficacia del fármaco, las escasas opciones curativas de los pacientes con LDCGB y LPMCGB R/R y sopesando la gravedad de los AA, se estima que la relación beneficio/riesgo es positiva, asumiendo que se realizará el plan de gestión de riesgos que tiene cuatro puntos fundamentales:

- Certificación del centro
- programa educacional de los facultativos (y eventualmente de los pacientes)
- Disponibilidad de tocilizumab
- Puesta en marcha del estudio post-autorización no intervencionista.

Existe una superposición considerable entre los criterios de selección para ser candidato en pacientes con LNH agresivo R/R y para utilizar axicabtagén ciloleucel. Dado el perfil de efectos adversos del medicamento, es conveniente que los pacientes candidatos a utilizar el medicamento tengan un buen estado funcional (todos los pacientes incluidos en el ensayo tenían un ECOG 0 o 1).

Los pacientes con LNH agresivo R/R que no son candidatos a trasplante tienen pocas opciones de tratamiento. En el ensayo ZUMA-1 está prevista la inclusión de una tercera cohorte para estudiar la eficacia y seguridad de axicabtagén ciloleucel en esta población.

Dado que tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel se han aprobado simultáneamente en una indicación muy parecida (LDCGB R/R) se propone una tabla comparativa que podría ayudar en el posicionamiento de ambos fármacos (Tabla 3).

Tabla 3: Principales diferencias de las características basales de la población y de los resultados de eficacia y seguridad de los estudios C2201 (tisagenlecleucel) y ZUMA-1 (axicabtagén ciloleucel) en pacientes con LDCGB R/R

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

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

En cualquier caso, es muy importante destacar las limitaciones y sesgos inherentes a la comparación de pacientes de ensayos clínicos diferentes. Cabe destacar que el ensayo de tisagenlecleucel incluyó pacientes que al menos habían recibido 2 o más líneas de tratamiento sistémico previo y habían fracasado post-trasplante o no eran elegibles, mientras que en el ensayo de axicabtagén ciloleucel se

incluyeron pacientes sin respuesta primera línea o posteriores o refractarios a trasplante. También a diferencia con tisagenlecleucel, en el ensayo de axicabtagén ciloleucel no se permitió el uso de terapia puente y sí se incluyeron pacientes con linfoma primario mediastínico de células grandes B. El tiempo de manipulación/procesamiento del producto fue menor con axicabtagén ciloleucel y el número de pacientes no tratados menor (aproximadamente el 30% de los pacientes no recibieron tratamiento con tisagenlecleucel respecto al 9% con axicabtagén ciloleucel. Todo ello impide establecer conclusiones firmes respecto a la eficacia relativa de ambos medicamentos.

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

CONCLUSIÓN

LDCGB

Axicabtagén ciloleucel está autorizado como tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento, basado en los resultados de un ensayo clínico fase II sin comparador que muestra una TGR de 64%. La mediana de la DR fue de 10,9 meses.

En comparación indirecta con cohortes históricas la TGR resulta mejor que la observada, si bien debe tenerse en cuenta las limitaciones inherentes a este tipo de comparaciones.

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

Axicabtagén ciloleucel es una terapia génica que se posiciona como una nueva opción terapéutica en pacientes con LDCGB R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes con buen estado funcional.

Los pacientes candidatos a tratamiento son aquellos con características similares a los incluidos en el estudio fase II con axicabtagén ciloleucel, que fueron aquellos que:

- no hubieran respondido a dos o más líneas de tratamiento o que fueran refractarios al trasplante autólogo.

Los pacientes tenían que haber recibido un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (salvo que el tumor fuera CD20 negativo) y un régimen de quimioterapia con antraciclinas. Los pacientes con LF transformado tenían que haber recibido QT previa para LF y ser refractarios tras la transformación a LDCGB.

Asimismo, los pacientes no podían presentar historia previa de infección por VIH, hepatitis B ni hepatitis C (salvo en carga viral indetectable en pacientes con hepatitis B y C). No existe evidencia en pacientes con ECOG de 2 o superior o transformación de Richter.

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

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

Axicabtagén ciloleucel se debe administrar en centros acreditados y la terapia se debe iniciar bajo supervisión de un

profesional con experiencia en tratamientos de neoplasias malignas hematológicas y formación específica para el uso de este producto. Además, los centros deben disponer de tocilizumab para el manejo de los efectos indeseados del tratamiento.

LPMCGB

Axicabtagén ciloleucel está autorizado como tratamiento de pacientes adultos con linfoma primario mediastínico de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento, basado en los resultados de 8 pacientes incluidos como parte de una cohorte en un ensayo clínico fase II con un único brazo de tratamiento que muestra una TGR de 70%. La mediana de la DR no ha sido alcanzada aún con axicabtagén ciloleucel siendo el límite inferior al 95% de 11,1 meses.

En comparación con cohortes históricas la TGR resulta mejor que la observada, si bien debe tenerse en cuenta las limitaciones inherentes a este tipo de comparaciones.

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

Axicabtagén ciloleucel es una terapia génica que se posiciona como una nueva opción terapéutica en pacientes con LPMCGB R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes con buen estado funcional.

Los pacientes candidatos a tratamiento son aquellos con características similares a los incluidos en el estudio fase II con axicabtagén ciloleucel, que son aquellos mencionados anteriormente para la indicación de LDCGB.

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

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

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

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

REFERENCIAS

1. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2018
2. RARECARENet 2017. SEER Cancer Query System (Internet) Retrieved from <http://www.rarecarenet.eu/rarecarenet/> (Accessed October 4th, 2017)
3. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346:235-242
4. Gisselbrecht C, Van den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018; in press (doi: 10.1111/bjh.15412) (epub ahead of print).
5. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemoimmunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:1729-1736
6. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1342-1348
7. Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51:51-57.
8. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:696-706
9. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.* 2018; 379:64-73
10. Ficha Técnica de Yescarta disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf
11. EPAR de Yescarta disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. Newrzela S, Cornils K, Li Z, et al. Resistance of mature T cells to oncogene transformation. *Blood* 2008;112:2278-2286
13. Biasco L, Ambrosi A, Pellin D, et al. Integration profile of retroviral vectors in gene therapy treated patients is cell-specific according to gene expression and chromatin conformation of target cell. *EMBO Mol Med.* 2011;3:89-101
14. Aiuti A, Cossu G, de Felipe P, et al. The Committee for Advanced Therapies' of the European Medicines Agency Reflection Paper on Management of Clinical Risks Deriving from Insertional Mutagenesis. *Hum Gene Ther Clin Develop* 2013;24:47- 54
15. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T-cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015;33:540-549.
16. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther.* 2017;25:285-295.
17. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-2544.
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32:3059-3068.
19. Porter D, Frey N, Wood PA, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol.* 2018;11:35



20. Wang M, Locke FL, Munoz J, et al. ZUMA-2: Phase 2 multicenter study evaluating efficacy of KTE-C19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2018; TPS3102 (Abstract).
21. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. J Clin Oncol. 2011; 29:4079-4087
22. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130:1800-1808
23. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010; 28:4184-4190

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

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

Julio Delgado

Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

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

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

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