
Axicabtagen ciloleucel i tisagenlecleucel per al tractament del limfoma B de cèl·lules grans

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
21 de març de 2019

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro i Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Julio Delgado (Servei d'Hematologia de l'Hospital Clínic de Barcelona).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Mercè Obach, Antoni Vallano i Caridad Pontes.
- Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament: Enrique Alonso i Marta Roig.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Axicabtagen ciloleucl i tisagenlecleucl per al tractament del limfoma B de cèl·lules grans. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Paraules clau: CAR-T, tisagenlecleucl, axicabtagen ciloleucl, limfoma B difús de cèl·lules grans, LBDCG, limfoma primari mediastínic de cèl·lules grans B, LPMCGB.

Alguns drets reservats

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva dels medicaments	6
3.1. Mecanisme d'acció	7
3.2. Indicacions i data d'autorització	8
3.3. Procediment d'utilització i dosi recomanada	8
3.4. Utilització en poblacions especials	9
3.5. Dades farmacocinètiques	10
4. Evidència disponible	10
4.1. Estudis pivot	10
5. Avaluació de l'eficàcia	11
5.1. Assaigs clínics	11
6. Avaluació de la seguretat	17
6.1. Esdeveniments adversos	17
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	20
6.3. Pla de gestió de riscos	21
7. Validesa interna i aplicabilitat	22
8. Àrea econòmica	24
8.1. Cost del tractament	24
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	25
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	27
Avaluacions d'altres organismes	27
Bibliografia	29

1. Punts clau

- Axicabtagen ciloleucl i tisagenlecleucl són dues teràpies gèniques que contenen limfòcits T del propi pacient manipulats prèviament per tal que expressin, a la seva membrana, un receptor antigènic quimèric o CAR. Aquest receptor permet el reconeixement de l'antigen limfocitari CD19, tant dels limfòcits B malignes com no malignes. Les dues teràpies difereixen en el domini intracel·lular coestimulador i en el vector viral emprat per a la transducció del gen.
- Les dues teràpies CAR-T han estat autoritzades a Europa per al tractament del limfoma B difús de cèl·lules grans (LBDCG) en pacients adults. A més, axicabtagen ciloleucl també ha estat autoritzat per al tractament del limfoma primari mediastínic de cèl·lules grans B (LPMCGB).
- L'evidència disponible per a ambdós fàrmacs prové d'un estudi pivot per a cada fàrmac de fase I-II o fase II, obert i amb un sol braç de tractament. S'ha de prendre en consideració que els pacients inclosos i els criteris d'avaluació de la resposta són diferents.
- Axicabtagen ciloleucl i tisagenlecleucl han mostrat una taxa global de resposta en els pacients infosos de 83% i 52%, respectivament, i per als pacients inclosos als estudis de 76% i 33,9%, respectivament. La durada mediana de resposta va ser d'11,1 mesos (IC 95%: 4,2 a NA) per a axicabtagen ciloleucl. En el cas de tisagenlecleucl la durada mediana de resposta encara no s'ha pogut determinar (límit inferior de l'interval de confiança de 10 mesos). La mediana de supervivència global en els pacients infosos no es va assolir per a axicabtagen ciloleucl (IC 95%: 12,8 a NA) i va ser de 12 mesos (IC 95%: 7 a NA) per a tisagenlecleucl.
- El fet que els estudis s'hagin realitzat sense comparador directe i que, en el cas de tisagenlecleucl es va permetre la utilització de teràpies pont fins a la infusió del fàrmac, dificulta la interpretació dels resultats obtinguts fins al moment.
- Les cèl·lules CAR-T generen efectes adversos freqüents i greus que impliquen un estret seguiment del pacient. Són d'especial interès i requereixen d'aprenentatge específic per part dels facultatius, la síndrome d'alliberació de citocines i les reaccions neurològiques. Altres riscos importants identificats o potencials són: citopènies, síndrome de lisi tumoral, replicació de virus competents i segones neoplàsies, entre d'altres.
- Amb la informació actualment disponible no és possible extreure conclusions sòlides sobre el benefici en la supervivència global i l'impacte en l'evolució de la malaltia.
- Atesa la complexitat del procés assistencial de les cèl·lules CAR-T s'està desenvolupant un Pla estratègic nacional per a l'abordatge de les teràpies avançades. L'accés a aquest tractament, per tant, haurà de seguir les pautes establertes al Pla d'abordatge del Sistema Nacional de Salut.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

AUTORITZACIÓ INDIVIDUALITZADA

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El limfoma no Hodgkin (LNH) és un grup heterogeni de neoplàsies hematològiques limfoproliferatives que tenen en comú el seu origen en cèl·lules limfoides de diferents tipus. El subtipus més freqüent i agressiu de LNH en adults és el limfoma B difús de cèl·lules grans (LBDCG), el qual representa aproximadament un 30% - 40% dels casos de LNH.^{1,2}

La incidència estimada a Europa i als Estats Units oscil·la entre 3,13 i 5,5 casos per 100.000 habitants/any.^{1,3} A Catalunya, la incidència de LNH oscil·la entre 9 i 14 casos nous per cada 100.000 habitants/any.² En el nostre entorn la neoplàsia limfoide suposa el 4,09% de tots els casos nous de càncer.

La incidència mostra un predominí masculí amb un 55% dels casos presentats per homes a una edat mitja de 60 anys. La majoria dels casos són formes *de novo* però també poden ser deguts a la progressió o transformació d'una malaltia limfoproliferativa prèvia.²

La fisiopatologia del LBDCG és complexa i, en part, desconeguda. En aquesta intervenen múltiples etapes que afecten les cèl·lules B (d'origen centre germinal o bé no germinal); principalment es descriuen acumulacions de lesions als protooncogenes o als gens supressors de tumors (p. ex: BCL6, BCL2 i MYC) que originen una proliferació expansiva d'aquests tipus cel·lulars. L'etiologia d'aquestes lesions és molt diversa i preveu des de translocacions cromosòmiques, infeccions, factors ambientals, estats d'immunodeficiència i inflamació crònica.^{1,4}

A més a més, dins del LBDCG existeixen un nombre d'entitats clinicopatològiques que són suficientment diferents com per considerar-les de forma separada, com per exemple el limfoma primari mediastínic de cèl·lules grans B (LPMCGB). El LPMCGB és una variant del limfoma B difús de cèl·lules grans que s'origina en els limfòcits B presents en el timus. El perfil genètic d'aquest tipus de limfoma suggereix que és més semblant al limfoma de Hodgkin que al no Hodgkin.⁴

Les manifestacions clíniques de la patologia són molt variables i depenen del lloc d'afectació. Els LBDCG són tumors de creixement ràpid i causen símptomes quan infiltrin teixits o obstrueixen diferents òrgans. Els pacients poden presentar dolor, febre, suor nocturna i pèrdua de pes. Altres símptomes inclouen: anorèxia, edema a les cames, fatiga o dificultat respiratòria.⁵

El diagnòstic del LBDCG es porta a terme en laboratoris hematopatològics especialitzats en interpretació morfològica. La biòpsia és actualment el mètode de diagnòstic més òptim, però en tots els casos s'ha de confirmar amb panells de gens realitzats amb immunohistoquímica i/o citometria de flux. Els panells s'han de dissenyar de manera que puguin diferenciar els dos subtipus de LBDCG, germinal o no germinal, i les seves variants, com per exemple el limfoma primari mediastínic.¹

2.2. Tractament de la malaltia

El tractament actual de primera línia per a LNH agressius consisteix generalment en quimioteràpia combinada, que inclou rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina i prednisona (R-CHOP) seguida o no de radioteràpia focal.

El nombre de cicles de tractament, així com el tractament posterior amb radioteràpia, dependrà de l'estadiatge de la malaltia i d'una sèrie de factors clínics i de risc del pacient (edat > 60 anys, estadi \geq III, lactat deshidrogenasa elevada, mala situació funcional o \geq 2 localitzacions extranodals).^{1,2}

Després d'una primera línia de tractament, entre el 40% i el 60% dels pacients no assoleix resposta o recau després del tractament.^{1,5,6} El tractament de segona línia, per a la malaltia refractària o en recaiguda, inclou la quimioteràpia de rescat basada en platí (DHAP, GDP, ICE, IVE), amb rituximab o sense, seguida de trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (auto-TPH) en aquells casos que això sigui possible.⁷ Està descrit que aproximadament la meitat dels pacients no són candidats a l'auto-TPH, principalment per la seva edat o estat clínic per malalties associades. Per als candidats a auto-TPH, aproximadament la meitat no responen a la quimioteràpia de rescat; entre els qui finalment es realitza l'auto-TPH, un 50%-60% experimenten una recaiguda post-auto-TPH.

En la situació actual, on la majoria de pacients reben com a tractament de primera línia un règim basat en rituximab i antraciclins, es consideren com a situacions de mal pronòstic la refractarietat a diverses línies de tractament, el fet de no ser candidat a rebre trasplantament després d'una recaiguda, i l'aparició d'una recaiguda precoç poc després del trasplantament.⁵

3. Àrea descriptiva dels medicaments

Taula 1. Característiques d'axicabtagen ciloleucel i de tisagenlecleucel

	Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Laboratori	Gilead Science SL	Novartis Europharm Limited
Presentacions	0,4-2 x 10 ⁸ cèl·lules en dispersió per perfusió	1,2 x 10 ⁶ a 6,0 x 10 ⁸ cèl·lules en dispersió per perfusió
Excipients de declaració obligatòria	Clorur de sodi	Dimetilsulfòxid, dextrosa, clorur de sodi, clorur de potassi, acetat sòdic, gluconat de sodi, dextrosa, sodi, potassi
Codi ATC	Pendent	Pendent
Procediment d'autorització	Centralitzat	
Data de comercialització/finançament de la indicació	Pendent	01.01.2019
Condicions de dispensació	Dispensació hospitalària	
Informació de registre	Medicament orfe	

Es recomana consultar la fitxa tècnica ([Yescarta](#) i [Kymriah](#)) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

3.1. Mecanisme d'acció

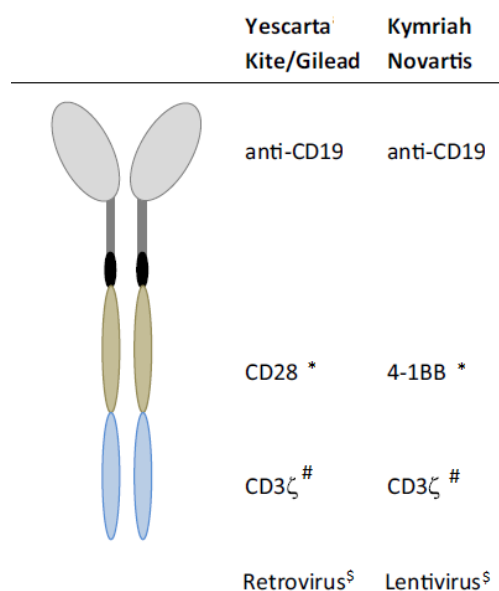
El Comitè de Teràpies Avançades de l'EMA classifica l'axicabtagen ciloleucl i tisagenlecleucl com una teràpia gènica que conté limfòcits T del mateix pacient. Aquests limfòcits es manipulen *ex vivo* emprant un vector viral, amb el qual es transdueix un gen. Aquest gen codifica un receptor antigènic quimèric (en anglès, CAR-T), amb un domini extracel·lular reconeixedor d'antigen i un domini intracel·lular senyalitzador.

El domini extracel·lular d'aquests receptors és específic per reconèixer l'antigen limfocitari CD19, i permet al limfòcit T identificar selectivament les cèl·lules que expressin l'antigen CD19 a la membrana, i que inclouen tant els limfòcits B malignes com els no malignes. El domini intracel·lular senyalitzador consta de dos components, un dels quals condiona l'activació dels mecanismes de destrucció cel·lular, i l'altre l'expansió i persistència de les cèl·lules T modificades.

El mecanisme d'acció és anàleg per a les dues teràpies CAR-T, però ambdues difereixen d'una banda en el domini intracel·lular del receptor, i de l'altra en el vector emprat per a la transducció (figura 1). Així, tisagenlecleucl empra un vector lentiviral i compta amb un domini intracel·lular 4-1BB i CD3 zeta, mentre que axicabtagen ciloleucl empra un vector retroviral i compta amb un domini intracel·lular CD28 i CD3 zeta. Es considera que el component CD3 zeta és el responsable d'activar la diferenciació i activació del limfòcit en resposta al reconeixement antigènic, i els components 4-1BB o CD28, respectivament, serien els responsables de l'expansió limfocitària i la persistència del medicament al llarg del temps.

Per tant, després de la unió de les cèl·lules CAR-T amb les cèl·lules que expressen el CD19, el fàrmac exerceix la seva acció antineoplàstica.

Figura 1. Diferències en el disseny de les dues CAR-T autoritzades



*Domini coestimulador: produeix l'activació i proliferació de les cèl·lules T modificades.

[#]Domini d'activació: estimula l'activació de les cèl·lules T modificades.

[§]Vector utilitzat per a la transducció del transgèn.

Imatge adaptada de Salmikangas *et al.*

3.2. Indicacions i data d'autorització

Taula 2. Indicacions aprovades i data d'autorització

	Axicabtagen ciloleu cel	Tisagenlecleu cel
EMA (data autorització)	Està indicat per al tractament de pacients adults amb limfoma B difús de cèl·lules grans refractari o en recaiguda i el limfoma B primari mediastínic de cèl·lules grans, després de dos o més línies de tractament sistèmic. (23.08.2018)	Leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) de cèl·lules B refractària, en recaiguda posttrasplantament o en segona o posterior recaiguda en pacients pediàtrics i adults joves de fins a 25 anys d'edat. (23.08.2018) Limfoma B difús de cèl·lules grans en recaiguda o refractari després de dos o més línies de tractament sistèmic en pacients adults. (23.08.2018)
FDA (data autorització)	Pacients adults amb limfoma B difús de cèl·lules B grans amb recaiguda o refractari després de dos o més línies de tractament sistèmic incloent-hi el limfoma B primari mediastínic de cèl·lules grans, el limfoma B d'alt grau i el LBDCG provinent d'un limfoma fol·licular. (18.10.2017)	Pacients de fins a 25 anys d'edat amb leucèmia limfoblàstica aguda de cèl·lules B refractaris al tractament o en segona o posterior recaiguda. (30.08.2017) Pacients adults amb limfoma B difús de cèl·lules grans amb recaiguda o refractari després de dos o més línies de tractament sistèmic incloent-hi els que provenen del limfoma fol·licular i el limfoma B d'alt grau (extranodal). (01.05.2018)

3.3. Procediment d'utilització i dosi recomanada

Per al procediment d'obtenció i administració de les cèl·lules CAR-T s'estableixen tres etapes:

1. Extracció de la sang del pacient i obtenció de les cèl·lules T mitjançant leucafèresi.
2. Manipulació cel·lular mitjançant transducció del vector viral (teràpia gènica) que conté el gen del receptor quimèric, i expansió cel·lular posterior.
3. Infusió del producte final al pacient.

Pel fet de tractar-se d'una teràpia gènica que utilitza les cèl·lules del mateix pacient, intervenen diferents centres a l'hora de manipular les cèl·lules. Una part de la manipulació cel·lular es porta a terme als centres hospitalaris on es fa l'afèresi i també la infusió del producte acabat. Des del punt de vista de qualitat i control de producció, són necessaris uns requeriments i controls extensos de cadascun dels passos requerits per a la manufactura i administració del medicament.

Les cèl·lules CAR-T s'administren en una única infusió intravenosa. És un producte indicat únicament per a ús autòleg.

Ambdós fàrmacs requereixen de quimioteràpia limfodepletiva prèvia a la infusió (taula 3).

Taula 3. Dosis d'administració i quimioteràpia limfodepletiva de les cèl·lules CAR-T

	Axicabtagen ciloleucl	Tisagenlecleucl
Dosis d'administració	2 x 10 ⁶ cèl·lules CAR-T/kg, amb una dosi màxima de 2 x 10 ⁸ cèl·lules CAR-T per a pacients que pesen 100 kg o més.	0,6 a 6 x 10 ⁸ cèl·lules CAR-T sense la necessitat d'ajustar per pes.
Quimioteràpia limfodepletiva	Fludarabina 30 mg/m ² i ciclofosfamida 500 mg/m ² diari durant 3 dies. Les cèl·lules CAR-T s'han d'administrar tres dies després de finalitzar el tractament.	Es recomana sempre que el recompte leucocitari sigui superior a 1 x 10 ⁹ cèl·lules/L. Fludarabina 25 mg/m ² i ciclofosfamida 250 mg/m ² diari durant 3 dies. Les cèl·lules CAR-T s'han d'administrar entre 2 i 14 dies després de finalitzar el tractament.

Per tal de minimitzar el risc de reaccions infusionals agudes (vegeu secció 6) es recomana l'administració de paracetamol i difenhidramina entre 30 i 60 minuts abans de la infusió.

Per raons de seguretat, la infusió de cèl·lules CAR-T no es pot administrar fins a resoldre els efectes adversos greus a la quimioteràpia prèvia, infeccions actives, en cas de malaltia activa d'empelt contra hoste o en cas d'empitjorament clínic significatiu del limfoma després de la teràpia limfodepletiva.

És molt important el monitoratge del pacient després de la infusió de les cèl·lules per detectar signes i símptomes d'una possible síndrome d'alliberació de citocines, reaccions neurològiques i altres toxicitats associades a aquest tractament (vegeu secció 6). Per aquest motiu, es recomana un estret seguiment del pacient en un entorn hospitalari i la disponibilitat de tocilizumab per al tractament d'alguns dels efectes adversos.

Es recomana consultar la fitxa tècnica (Yescarta i Kymriah) per obtenir informació més detallada.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 4. Poblacions especials

	Axicabtagen ciloleucl	Tisagenlecleucl
Pacients d'edat avançada	No requereix ajust de dosi.	
Pediatria	No es disposa de dades. No s'ha establert l'eficàcia i seguretat en població d'edat inferior a 18 anys.	En la indicació de LLA el medicament té la indicació en població pediàtrica i adults joves. Per a la indicació de LBDCG no es disposa de dades pediàtriques.
Pacients amb infecció per virus d'immunodeficiència adquirida (VIH), virus de l'hepatitis B (VHB) i el de l'hepatitis C (VHC)	No es disposa d'experiència en pacients amb infecció activa per VIH, VHB i VHC.	

3.5. Dades farmacocinètiques

Les dades farmacocinètiques convencionals no són rellevants per a cap dels dos productes, en tant que són teràpies on s'administren cèl·lules de manera intravenosa i per a les quals no existeixen models per avaluar-ne el metabolisme, l'excreció o les interaccions farmacocinètiques.

Per a tisagenlecleucl s'ha observat, després de la seva administració a pacients, una expansió cel·lular ràpida seguida d'una disminució lenta biexponencial. L'expansió cel·lular ràpida inicial també s'ha observat per a axicabtagen ciloleucl, amb un pic entre els 5 i els 15 dies després de la infusió; al cap d'un mes el nombre de cèl·lules era d'un 5% de la C_{max}, i al cap de 2 mesos d'un 1% de la C_{max}. Per a ambdós fàrmacs, l'expansió inicial molt intensa i ràpida s'associa a una elevada freqüència d'un efecte advers específic anomenat síndrome d'alliberament de citocines (SLC) (vegeu secció 6). Per a tisagenlecleucl, l'expansió ràpida s'ha associat a una millor resposta de la malaltia en els pacients amb leucèmia limfocítica aguda; en pacients amb LBDCG aquesta associació no és tan evident.⁸ Per a axicabtagen ciloleucl, la mediana de cèl·lules en la C_{max} en els pacients amb resposta clínica favorable va ser més elevada que la dels pacients sense resposta.⁵

Respecte a la persistència del medicament, s'ha detectat tisagenlecleucl a la sang i medul·la òssia dels pacients infosos més enllà de 2 anys després de la infusió en pacients amb LLA i fins a 2 anys en pacients amb LDCGB, i s'han detectat limfòcits T modificats en el líquid cefalorraquidi fins a un any després de la infusió en pacients amb LLA.⁸ Per a axicabtagen ciloleucl, s'han detectat nivells quantificables en 21 (66%) dels 32 pacients que es troben en resposta en el darrer punt avaluat, al cap de 24 mesos.^{5,9}

El fragment extracel·lular de la proteïna quimèrica transduïda és d'origen murí, i potencialment pot ser immunogènic.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de febrer de 2019.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'axicabtagen ciloleucl i de tisagenlecleucl per al tractament del LBDCG prové d'un estudi pivot per a cada fàrmac, respectivament.

4.1. Estudis pivot

- **Axicabtagen ciloleucl:** ZUMA-1 fase 2 (NCT02348216), assaig clínic obert fase I-II d'un braç únic, multicèntric en pacients adults amb LNH agressiu i refractari.⁹
- **Tisagenlecleucl:** JULIET (NCT02445248), assaig clínic obert fase II d'un braç únic, multicèntric en pacients adults amb LBDCG en recaiguda o refractari.¹⁰

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb les dades incloses a la publicació de l'estudi o estudis.^{5,11}

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Axicabtagen ciloleucel: ZUMA-1

L'estudi pivot ZUMA-1 es divideix en dues parts diferenciades, anomenades fase 1 i fase 2. La fase 1 tenia per objectiu seleccionar la dosi de la quimioteràpia limfodepletiva prèvia i la dosi de cèl·lules CAR-T. La fase 2 tenia per objectiu avaluar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat de l'axicabtagen ciloleucel en pacients adults amb LNH de cèl·lules B agressiu i refractari, incloent-hi el LBDCG, la forma primària mediastínica (LPMCGB) i el limfoma fol·licular transformat (LFT). Les dades recollides en aquest informe es basaran en els resultats obtinguts en la segona part de l'estudi (ZUMA-1 fase 2).

Tisagenlecleucel: JULIET

L'estudi pivot JULIET tenia per objectiu avaluar l'eficàcia i seguretat de tisagenlecleucel en pacients adults amb LBDCG en recaiguda o refractari. L'estudi inclou una cohort principal, corresponent als pacients que van rebre el producte fabricat a les instal·lacions de New Jersey, i una segona cohort (cohort A) corresponent als pacients que van rebre el producte fabricat a unes instal·lacions d'Alemanya. La seguretat es va avaluar de manera conjunta, però el conjunt d'anàlisi d'eficàcia es va realitzar només en els pacients de la cohort principal i que tenien 3 o més mesos de seguiment.

Les característiques principals dels assaigs clínics es presenten a la taula 5.

Taula 5. Característiques dels assaigs clínics inclosos

	ZUMA-1 (fase 2)	JULIET
Disseny	Estudi fase I-II, obert, amb un braç únic i multicèntric	Estudi fase II, obert, amb un braç únic i multicèntric
Definició d'inclusió i nombre de pacients	Inclòs: pacient que iniciava leucafèresi Inclusos: N = 111 Infosos: 101 (90,1%)	Inclòs: pacient que iniciava leucafèresi Inclusos: N = 165 Infosos: 111 (67,3%)
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 anys • Diagnòstic confirmat histològicament de: LBDCG, LPMCGB o LFT • Malaltia refractària a 1a línia o posteriors de quimioteràpia, o refractària o recaiguda < 1 any després de trasplantament • Tractament previ amb anti-CD20 i quimioteràpia amb antraciclina • ECOG: 0-1 • Funció renal, hepàtica, pulmonar i cardíaca adequades • Reserva adequada de medul·la òssia sense transfusió 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 anys, • Diagnòstic confirmat histològicament de LBDCG • Malaltia refractària o en recaiguda després de ≥ 2 línies de quimioteràpia, o recaiguda després d'auto-TPH, o no candidats a auto-TPH • Tractament previ incloent-hi rituximab i antraciclina • ECOG: 0-1 • Funció renal, hepàtica, pulmonar i cardíaca adequades • Reserva adequada de medul·la òssia sense transfusió

<p>Críteris d'exclusió</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacients amb transformació de Richter • Trasplantament al·logènic previ recent • Auto-TPH 6 setmanes abans de la infusió • Infecció per VIH i/o antecedents d'infecció per VHB i VHC i càrrega viral detectable • Tractament previ amb anti-CD19 o recent amb immunoestimuladors • Afectació del sistema nerviós central 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacients amb transformació de Richter, limfoma de Burkitt, LPMCGB, limfoma B primari cutani de cèl·lules grans, limfoma B de cèl·lules grans ric en cèl·lules T/histiòcits • Trasplantament al·logènic previ o apte per a auto-TPH • Infecció per VIH i/o antecedents d'infecció per VHB i VHC o amb replicació activa • Tractament previ amb anti-CD19 o recent amb immunoestimuladors • Afectació del sistema nerviós central 	
<p>Durada</p>	<p>Seguiment cada 3 mesos fins a 18 mesos, semestral fins a 5 anys i, posteriorment, anual fins a 15 anys</p>	<p>Seguiment principal fins a 5 anys, i secundari fins a 15 anys, a intervals semestrals i anuals</p>
<p>Grup intervenció</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inducció limfodepletiva amb ciclofosfamida i fludarabina • Tractament amb axicabtagen ciloleucl <p>No es permetia teràpia pont entre la limfodepleció i la infusió</p> <p>Es considerava possible 1 retractament</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inducció limfodepletiva amb ciclofosfamida o bendamustina, i fludarabina • Tractament amb tisagenlecleucl <p>Es permetia teràpia pont entre la limfodepleció i la infusió, si calia</p> <p>No es permetia cap retractament</p>
<p>Grup control</p>	<p>No es disposa de grup control. Els resultats es comparen amb una cohort històrica</p>	<p>No es disposa de grup control. Els resultats es comparen amb diferents cohorts històriques</p>
<p>Variable principal i tipus d'anàlisi</p>	<p>Taxa global de resposta segons criteris de Cheson (2007); mITT</p>	<p>Taxa global de resposta segons criteris de Lugano (2014); mITT</p>
<p>Càlcul de mida mostral</p>	<p>L'estudi es va dissenyar per tenir com a mínim un poder del 90% amb una alfa de 0,025 (una cua) per diferenciar entre una taxa de resposta del 40% en el grup d'intervenció respecte a altres teràpies amb una taxa de resposta estimada \leq 20%</p>	<p>80 pacients a l'anàlisi primari proporcionaria un poder del 94% amb una alfa de 0,025 (una cua) per obtenir una taxa de resposta del \geq 20% respecte a altres teràpies</p>

LBDCG: limfoma B difús de cèl·lules grans; **LPMCGB:** limfoma primari mediastínic de cèl·lules grans B; **LFT:** limfoma fol·licular transformat; **auto-TPH:** trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; **mITT:** anàlisi per intenció de tractar modificat (definit com: tots els pacients que han rebut la infusió); **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.

Variables utilitzades als assaigs

La variable principal dels estudis va ser la taxa global de resposta (TGR) definida com la proporció de pacients amb resposta completa (RC) o parcial (RP), segons la classificació de Lugano^{12,13} determinada per un comitè independent en l'estudi JULIET, i segons la classificació de Cheson determinada pels investigadors en l'estudi ZUMA-1.

Els objectius secundaris avaluats van incloure:

- TGR segons la revisió centralitzada independent.
- Durada de la resposta (DR) definida com el temps des de la primera resposta objectiva a progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa. La DR es valorarà tant pels investigadors com per revisió centralitzada independent.
- Supervivència lliure de progressió (SLP) definida com el temps des de la infusió fins a la data de progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa.

- Supervivència global (SG) definida com el temps des de la infusió fins a la data de mort per qualsevol causa.
- Seguretat.

Característiques dels pacients inclosos

Axicabtagen ciloleucl: ZUMA-1

En l'estudi es van incloure 111 pacients dels quals 101 es van infondre amb axicabtagen ciloleucl. Dels 10 pacients que no van rebre tractament, un d'ells va ser degut a un error en la producció, i la resta per progressió de la malaltia, efectes adversos greus després de l'afèresi o la quimioteràpia limfodepletiva, o per malaltia no mesurable. D'aquests 10 pacients que no es van infondre 2 es van morir (1 per progressió de la malaltia i 1 per síndrome de lisi tumoral conseqüència de la quimioteràpia limfodepletiva).

Els pacients inclosos havien rebut una mediana de 3 tractaments previs, que van incloure l'auto-TPH en un 21 % dels pacients. Dels 101 pacients, 77 estaven diagnosticats de LBDCG, 8 de LPMCGB i 16 de LFT i es trobaven entre els estadis III i IV de la malaltia.

La mediana de temps entre la leucafèresi i la infusió cel·lular va ser de 24 dies, amb un rang d'entre 16 a 73 dies.

Tisagenlecleucl: JULIET

En l'estudi pivot es van incloure 165 pacients dels quals 111 van rebre la infusió del fàrmac. Els motius per no rebre la infusió inclouen: la retirada de l'estudi (50 pacients), problemes en la fabricació (12 pacients), altres raons no especificades (38 pacients) i en quatre pacients la cèl·lules estaven en procés de manipulació en el tall de data de l'estudi.

La majoria de pacients havien rebut ≥ 2 tractament previs.

La mediana de temps entre la leucafèresi i la infusió cel·lular va ser de 54 dies, amb un rang d'entre 30 a 357 dies. En aquest període la majoria de pacients van rebre teràpia pont (92%) la qual va incloure rituximab (54%), gemcitabina (40%), etopòsid (26%), dexametasona (25%), cisplatí (19%), citarabina (19%), ibrutinib (9%) i lenalidomida (7%).

Les característiques basals dels pacients es descriuen a la taula 6.

Taula 6. Característiques basals dels pacients infosos en els estudis d'axicabtagen ciloleucel i de tisagenlecleucel

	Axicabtagen ciloleucel ZUMA-1 (fase 2) N =1 01	Tisagenlecleucel JULIET N = 111
Edat; mediana (DE)	56,3 (12)	53,9 (12,95)
Homes; N (%)	68 (67)	68 (61,3)
ECOG; N (%)	42 (42)	
0	59 (58)	61 (55)
1		50 (45)
Subtipus de limfoma; N (%)		
LBDCG	75 (74)	88 (79,3)
LFT	16 (16)	21 (18,9)
LPMCGB	8 (8)	1 (0,9)
Altres	2 (2)	1 (0,9)
Estadi de la malaltia; N (%)		
I	4 (4)	8 (7,2)
II	11 (11)	19 (17,1)
III	28 (28)	22 (19,8)
IV	58 (57)	62 (55,9)
Nombre de tractaments previs rebuts; N (%)		
1	2 (2)	5 (4,5)
2	29 (29)	49 (44,1)
3	30 (30)	34 (30,6)
4	28 (28)	15 (13,5)
5	6 (6)	7 (6,3)
> 5	6 (6)	1 (0,9)
Auto-TPH previ; N (%)	25 (25)	54 (49)

LBDCG: limfoma B difús de cèl·lules grans; LPMCGB: limfoma primari mediastínic de cèl·lules grans B; LFT: limfoma fol·licular transformat; auto-TPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Resultats

La variable principal de TGR es va avaluar sota els criteris de Cheson 2007 o Lugano 2014 al primer mes de la infusió i després cada tres mesos fins als dos anys.

La mediana de seguiment dels pacients a l'estudi ZUMA-1 va ser de 27,1 mesos.

A l'estudi JULIET es va avaluar la millor resposta aconseguida en aquells pacients amb un seguiment ≥ 3 mesos després de la infusió, la mediana de seguiment dels pacients en el tall de dades de desembre de 2017 va ser de 11,4 mesos.¹¹

A l'estudi ZUMA, el 76% dels pacients inclosos van assolir l'objectiu de l'estudi i un 33,9% a l'estudi JULIET. Els resultats detallats obtinguts de la variable principal es mostren a la taula 7.

Taula 7. Resultats de la variable principal dels estudis pivot ZUMA-1 i JULIET

Variable principal	Axicabtagen ciloleucl ZUMA-1		Tisagenlecleucl JULIET	
	ITT (N = 111)	mITT (N = 101)	ITT (N = 165)	mITT (N = 93)*
TGR; N (%)	84 (76)	84 (83)	56 (33,9)	48 (52)
RC; N (%)	59 (53)	59 (58)	40 (24,2)	37 (40)
RP; N (%)	25 (23)	25 (25)	16 (9,7)	11 (12)
Resposta als 3 mesos				
TGR; N (%)			39 (23,6)	35 (38)
RC; N (%)			33 (20)	30 (32)
Resposta als 6 mesos				
TGR; N (%)			34 (20,6)	30 (33)
RC; N (%)			30 (18,2)	27 (29)

TGR: taxa global de resposta; ITT: pacients amb intenció de tractar, pacients inclosos; mITT: pacients amb ITT modificada, que van ser els pacients infosos de la cohort principal; RC: resposta completa; RP: resposta parcial.

*Pacients infosos a la cohort principal (New Jersey).

A l'estudi ZUMA-1, dels 17% dels pacients restants de la població mITT, un 10% van assolir malaltia estable com a millor resposta al tractament, un 5% van progressar i un 2% no es van poder avaluar. Les anàlisis de subgrups realitzades no semblen mostrar diferències en la TGR segons l'ECOG, ni el nombre de teràpies prèvies rebudes ni segons el subtipus de limfoma (ZUMA-1).

Les variables secundàries més rellevants dels estudis es presenten a la taula 8.

Taula 8. Variables secundàries més rellevants dels estudis pivot ZUMA-1 i JULIET

Variables secundàries	Axicabtagen ciloleucl ZUMA-1			Tisagenlecleucl JULIET	
	ITT (N = 111) 12 mesos	mITT (N = 101) 12 mesos	mITT (N = 101) actualitzat (agost 2018)	ITT (N = 165)	mITT (N = 111) actualitzat (dec, 2017)
Durada mediana de resposta; mesos (IC 95%)	11,1 (4,2 a NA)	11,1 (3,9 a NA)	11,1 (4,2 a NA)	--	NA (10 a NA)
SLP; mediana en mesos (IC 95%)	6,3 (4 a 12,7)	5,9 (3,3 a NA)	5,9 (3,3 a 15)	--	--
SLP; % als 6 mesos (IC 95 %)	--	--	--	--	40 (30,5 a 49,7)
SLP; % als 24 mesos (IC 95%)*	--	--	72 (56 a 83)	--	--
SG; mediana en mesos (IC 95%)	17,4 (11,6 a NA)	NA (12,8 a NA)	NA (12,8 a NA)	8,3 (5,8 a 11,7)	12 (7 a NA)
SG; % als 6 mesos	81,1 (72,5 a 87,2)	79,2 (69,9 a 58,9)	--	56	62

SG; % als 9 mesos	69,4 (59,9 a 77)	69,3 (59,3 a 77,3)	--	--	--
SG estimada; % als 12 mesos	59,3 (49,6 a 67,8)	60,4 (50,2 a 69,2)	--	40 (32 a 49)	49 (39 a 59)
SG estimada; % als 24 mesos	--	--	50,5 (40,2 a 59,7)	--	--

SLP: supervivència lliure de progressió; **SG**: supervivència global; **NA**: no assolida.

*Anàlisi *post hoc*.

A l'estudi ZUMA-1 la resposta mantinguda al llarg dels 24 mesos es va associar amb concentracions més elevades de cèl·lules CAR-T durant els primers 28 dies després de la infusió d'axicabtagen ciloleucel. S'estima que el 72% (IC 95%: 56·0–83·0) dels pacients amb resposta completa als 3 mesos i el 75% (IC 95%: 31·5–93·1) dels pacients amb resposta parcial es mantindran lliures de recaiguda durant els 24 mesos posteriors.⁹

A l'estudi JULIET, malgrat no haver assolit la mediana de durada de resposta en el moment d'aquesta avaluació, s'estima que el 79% (IC 95%: 60-89) dels pacients amb resposta completa i el 65% (IC 95%: 49 a 78) dels pacients amb resposta parcial es mantindran lliures de recaiguda durant els 12 mesos posteriors.

Els resultats d'eficàcia obtinguts entre els diferents subtipus histològics es presenten a la taula següent, els resultats descrits són previs a l'última actualització i s'obtenen a partir de dades dels EPAR i dels IPT corresponents.

Taula 9. Dades d'eficàcia dels diferents subtipus histològics anteriors a l'última actualització

Variables secundàries	Axicabtagen ciloleucel ZUMA-1		Tisagenlecleucel JULIET	
	LBDCG	LPMCGB/LFT	LBDCG	LFT
TGR; % (IC 95%)	64 (53 a 74)	70 (52 a 83)	44,6% (33 a 57)	83,3 (59 a 96)
TRC; %	46	50	34	67
DR, mediana de mesos (IC 95%)	10,9 (5,4 a NA)	NA (11,1 a NA)	--	--
DR a 6 mesos; % (IC 95%)	--	--	64,9 (46 a 79)	76,9 (44 a 92)

LBDCG: limfoma B difús de cèl·lules grans; LPMCGB: limfoma primari mediastínic de cèl·lules grans B; LFT: limfoma fol·licular.

A l'estudi JULIET es va avaluar la qualitat de vida dels pacients utilitzant un qüestionari específic (FACT-lym) i un qüestionari general SF-36. Un total de 76 pacients van respondre els qüestionaris al moment basal i 34 pacients als tres mesos d'haver rebut el tractament. Els resultats semblen indicar una petita millora en qualitat de vida en aquells pacients responsius en termes de taxa global de resposta.¹¹

Comparació dels resultats amb les cohorts històriques

Axicabtagen ciloleucl

Es va realitzar una comparació dels resultats de l'estudi ZUMA-1 amb la cohort històrica SCHOLAR-1. La cohort SCHOLAR-1 integra dades de dos estudis pivot de fase III (LYSARC-COLAR i LY.12) i dos bases de dades observacionals americanes de pacients amb LBDCG, LPMCGB i LFT refractària o en recaiguda després d'auto-TPH. Els pacients inclosos havien d'haver rebut un règim de tractament amb anticossos anti-CD 20 i antraciclins. L'estudi comparatiu va demostrar una diferència estadísticament significativa en els resultats de la taxa global de resposta dels pacients tractats amb axicabtagen ciloleucl davant dels de la cohort SCHOLAR-1 (83% vs. 26%).

La mediana de supervivència global de l'estudi SCHOLAR-1 va ser de 6,3 mesos.

Tisagenlecleucl

Es va realitzar una comparació dels resultats de l'estudi JULIET amb resultats obtinguts de diferents cohorts històriques de pacients que havien rebut diferents teràpies de rescat (SCHOLAR-1, CORAL i PIX301) amb tècniques de comparació indirecta de dades aparellades.

Es disposa de la diferència de la taxa global de resposta dels pacients infosos entre l'estudi JULIET i les cohorts històriques SCHOLAR-1 i CORAL que va ser de 20,5% i 12,2%, respectivament. Així mateix, s'observa una millora de la durada de resposta.

Aquests resultats són de difícil interpretació, ja que els pacients de l'estudi JULIET podien rebre teràpies pont durant el període entre la leucafèresi i la infusió del fàrmac.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

Axicabtagen ciloleucl

En l'anàlisi de seguretat d'axicabtagen ciloleucl s'han inclòs els pacients de les dues fases de l'estudi ZUMA-1.

El 100% (N = 108) dels pacients van patir algun efecte advers i en més del 80% de pacients van ser de grau 3 o superiors. Els efectes adversos de grau 3 o superiors més comuns van ser: encefalopatia (30%), infeccions no específiques (19%), síndrome d'alliberació de citocines (11%), infecció bacteriana (8%), afàsia (7%), infecció viral (6%), deliri (6%), hipotensió (6%) i hipertensió (6%).

Els esdeveniments adversos (EA) es van atribuir al fàrmac quan es van produir durant els 30 dies posteriors a la infusió de les cèl·lules CAR-T, malgrat que per a algunes categories (síndrome d'alliberació de citocines, neurotoxicitat, infeccions i citopènies) també es van considerar esdeveniments posteriors als 30 dies.

Esdeveniments adversos d'interès especial

Es van definir una sèrie d'esdeveniments adversos d'interès especial (EAIE) potencials en els pacients que van rebre tractament amb les cèl·lules CAR-T. Aquests són: la síndrome d'alliberació de citocines (SLC), la neurotoxicitat, la síndrome de lisi tumoral, la neutropènia febril, les infeccions, les citopènies persistents més enllà de 30 dies postinfusió, hipogammaglobulinèmia, segones neoplàsies i l'anàlisi de retrovirus competents per a la replicació.

Síndrome d'alliberació de citocines

L'EAIE més freqüent va ser la SLC en un 93% dels pacients (11% de grau ≥ 3). La mediana de temps per a l'inici de la SLC va ser de 2 dies després de la infusió (rang: 1 a 12 dies), i la mediana de la seva durada va ser de 7 dies (rang: 2 a 29 dies). Els signes o símptomes més freqüents associats a la SLC van ser febre (76%), hipotensió (41%), hipòxia (21%), taquicàrdia (21%) i calfreds (19%). El 98% dels pacients es van recuperar de la SLC. Els EA greus associats a la SLC van ser la insuficiència renal aguda, fibril·lació auricular, taquicàrdia ventricular, parada cardíaca, insuficiència cardíaca, síndrome de fuga capil·lar, hipotensió, hipòxia i limfohistiocitosi hematofagocítica.

Neurotoxicitat

Es van identificar EA neurològics en un 65% dels pacients (32% de grau ≥ 3). La mediana de temps per a l'inici d'aquests EA va ser de 5 dies després de la infusió (rang: 1 a 17) amb una durada mediana de 13 dies (rang: 1 a 191). Els signes o símptomes més freqüents associats als EA neurològics van ser l'encefalopatia (58%), tremolor (31%), afàsia (18%) i deliri (17%). L'aparició dels EA de grau ≥ 3 es va associar a la Cmax i a l'àrea sota la corba de diverses citocines. Es van notificar dos casos d'edema cerebral.

Altres esdeveniment adversos

De la resta d'EAIE un 1% de pacients va presentar síndrome de lisi tumoral de grau 3, un 35% neutropènia febril i un 38% infeccions. També es van observar citopènies prologades (31% neutropènies, 27% trombocitopènia i 17% anèmia).

La immunogenicitat davant del domini murí del receptor va ser positiva en tres pacients, però no es va correlacionar amb una disminució de l'eficàcia ni amb problemes de seguretat.

S'han documentat dos casos de segones neoplàsies (dues mielodisplàsies) que no s'han pogut relacionar ni amb l'administració de les cèl·lules CAR-T ni amb la quimioteràpia limfodepletiva. Fins a data d'agost de 2018, no s'ha produït cap neoplàsia secundària relacionada amb el tractament.

Morts

S'han notificat 54 morts (50%) dels 108 pacients que han rebut tractament, la majoria conseqüència de la progressió de la malaltia, i 4 deguts a efectes adversos, 2 d'ells relacionats amb el fàrmac. El primer cas va ser un pacient que va desenvolupar SLC de grau 4 seguit de parada cardíaca i, el segon, un cas de limfohistiocitosi hemofagocítica probablement relacionada amb el fàrmac.¹⁴ El tercer cas va ser una embòlia pulmonar que no es va relacionar amb la teràpia

CAR-T i, el quart, d'una hemorràgia intracranial en el context de trombocitopènia i sèpsia secundària a la quimioteràpia limfodepletiva.

Tisagenlecleucl

En l'anàlisi de seguretat es van considerar els pacients inclosos en l'estudi JULIET. Es van avaluar 111 pacients amb una mediana de durada del seguiment de 13,9 mesos. En un 84,8% dels pacients es van observar efectes adversos en les primeres 8 setmanes de la infusió i un 28,2% van presentar efectes adversos posteriors a les 8 setmanes. No es van observar efectes adversos a l'any després de la infusió.

Els EA no hematològics més freqüents van ser la SLC (58%), infeccions (54%), pirèxia (35%), diarrea (32%), nàusees (29%), hipotensió (26%) i fatiga (26%).

Esdeveniments adversos d'interès especial

Síndrome d'alliberació de citocines

La incidència de la SLC va ser del 58% (22% de grau ≥ 3). La mediana de temps per a l'inici de la SLC va ser de 3 dies després de la infusió (rang: 1 a 9) i amb una durada mediana de 7 dies (rang: 2 a 18).

Neurotoxicitat

Els EA neurològics es van observar en un 21% dels pacients (12% de grau ≥ 3). Els signes o símptomes més freqüents associats van ser la confusió (8%), l'encefalopatia (6%), disfàgia (4%), tremolor (3%), afàsia (3%) i deliri (3%). Un total de 12 pacients van experimentar esdeveniments neurològics múltiples, i la majoria dels pacients també van notificar SLC.

Altres EAIE van ser les infeccions (44%), neutropènia febril (15%), citopènies prolongades (36%), esdeveniments cardíacs (47,1%) i efectes adversos derivats d'una aplàsia prolongada de limfòcits B (4%).

Morts

S'han notificat 9 morts (8%) durant l'estudi pivot. Dos pacients van morir a conseqüència d'una disfunció multiorgànica, i les altres causes de mortalitat documentades van ser: hemorràgia cerebral, insuficiència renal crònica, hemorràgia duodenal, infecció, carcinoma neuroendocrí, hemorràgia pulmonar i sèpsia.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (Yescarta i Kymriah) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o als excipients inclosos. També s'han de considerar les contraindicacions de la quimioteràpia limfodepletiva i la de tocilizumab, en cas necessari.

Precaucions:

- Atès els riscos associats a l'administració de les cèl·lules CAR-T, no s'haurien d'administrar fins a resoldre les afectacions següents:
 - Reaccions adverses greus no resoltes, en especial les reaccions pulmonars, les cardíques o la hipotensió, que incloguin les de quimioteràpies prèvies.
 - Infeccions actives.
 - Malaltia activa d'empelt contra hoste.
 - Empitjorament clínic significatiu de la càrrega leucèmica o del limfoma després de rebre la quimioteràpia limfodepletiva.
- Els pacients tractats amb les cèl·lules CAR-T no podran donar sang, òrgans, teixits i cèl·lules per a trasplantament.
- L'ús de les cèl·lules CAR-T és autòleg i s'hauran de prendre precaucions especials en comprovar que la identitat del pacient coincideix amb els identificadors de la bossa per infusió.
- Els pacients amb trastorn actiu del sistema nerviós central o funció renal, hepàtica, pulmonar o cardíaca inadequada són més vulnerables a les conseqüències de les reaccions adverses descrites i necessitin una atenció especial.
- No s'ha establert el benefici-risc de les cèl·lules CAR-T en pacients amb leucèmia o limfoma del sistema nerviós central actiu.

Interaccions:

- No s'han realitzat estudis d'interacció amb altres fàrmacs. No s'ha estudiat formalment l'ús concomitant amb medicaments que estimulin o inhibeixin la funció de les cèl·lules T.
- No s'ha estudiat la seguretat de la immunització amb vacunes amb virus vius durant o després del tractament amb les cèl·lules CAR-T. No es recomana l'administració d'aquest tipus de vacunes durant les sis setmanes prèvies a la quimioteràpia limfodepletiva, durant el tractament amb les cèl·lules CAR-T, i fins a la recuperació del sistema immunològic després del tractament.

6.3. Pla de gestió de riscos

A la taula 10 s'inclouen els riscos identificats o potencials rellevants, així com les condicions amb manca d'informació.

Taula 10. Pla de gestió de riscos

	Axicabtagen ciloleucl	Tisagenlecleucl
Riscos importants identificats	Reaccions adverses greus neurològiques Síndrome d'alliberament de citocines Citopènies Infeccions Hipogammaglobulinèmia	Reaccions adverses greus neurològiques Síndrome d'alliberament de citocines Citopènies Infeccions Hipogammaglobulinèmia Síndrome de lisi tumoral
Riscos potencials	Segones neoplàsies Immunogenicitat	Edema cerebral Replicació de virus competents Trastorns hematològics Segones neoplàsies Exacerbacions o nous esdeveniments d'un trastorn autoimmunitari Transmissió d'agents infecciosos Empitjorament de malaltia d'empelt contra hoste Disminució de la viabilitat cel·lular conseqüència d'una manipulació inadequada
Manca d'informació	Embaràs i lactància Població no caucàsica Exacerbacions o nous esdeveniments d'un trastorn autoimmunitari	Embaràs i lactància Immunogenicitat Seguretat a llarg termini Pacients amb VIH, VHB, VHC. Trastorn actiu del sistema nerviós central

A més a més, l'autorització per a les dues CAR-T està condicionada a portar a terme un estudi prospectiu observacional, a llarg termini, amb els pacients amb LBDCG en recaiguda o refractaris i que s'han tractat amb cèl·lules CAR-T. Aquest estudi es porta a terme per obtenir informació addicional dels riscos identificats i potencials, així com de la manca d'informació en el moment de l'autorització.

Altres punts fonamentals que es preveuen en el Pla de gestió de riscos inclou també:

- La certificació del centre.
- Programa educacional dels facultatius (i eventualment dels pacients).
- La disponibilitat de tocilizumab.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Axicabtagen ciloleucl i tisagenlecleucl són dues teràpies gèniques autoritzades per al tractament de LBDCG i LBPMCG (en el cas d'axicabtagen ciloleucl) refractari o en recaiguda en pacients adults després de dos o més línies de tractament sistèmic. L'autorització a Europa s'ha obtingut a partir dels estudis pivot d'un sol braç, obert i sense comparador.

Les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos als estudis són extrapolables a la població diana del tractament i recullen l'heterogeneïtat observada a la pràctica clínica habitual. Destacar que s'han inclòs aquells pacients amb més bon estat funcional.

El nombre de pacients inclosos és adequat prenent en consideració que es tracta d'una malaltia minoritària. En canvi, les dades actualment disponibles per avaluar l'eficàcia i seguretat a llarg termini són limitades; en aquest sentit està en marxa un registre de pacients i tractament que valorarà de forma prospectiva aquells aspectes previstos al Pla de gestió de riscos, a més d'altres assaigs clínics.

L'eficàcia i seguretat d'ambdós fàrmacs s'ha avaluat en un únic estudi pivot. Malgrat que els resultats s'han comparat de manera indirecta amb aquells obtinguts a partir de cohorts històriques, aquests s'han d'interpretar amb cautela i prenent en consideració el risc de biaix degut a la manca de comparadors directes durant els assaigs clínics.

A l'estudi ZUMA-1 es van detectar 19 desviacions del protocol que afectaven a 17 pacients de la població mITT. La majoria d'elles es refereixen a la data de realització del PET basal, d'altres en la utilització del corticoides i altres en la utilització d'altres productes compromesos.

A l'estudi JULIET es van detectar desviacions del protocol en 48 pacients (el 59,3% de la cohort principal) i en 57 pacients del total de les dues cohorts (57,6%). La majoria de les desviacions es van considerar menors i es van basar en la manca d'avaluació dels pacients abans de la infusió de tisagenlecleucl, en la manca del consentiment informat abans de la realització dels procediments, en la notificació tardana d'efectes adversos greus, en l'administració de dosis superiors o inferiors al rang establerts, en les avaluacions de respostes fora de les descrites al protocol, entre d'altres.

La variable principal utilitzada en ambdós estudis pivot es considera adequada en estudis de fase II, no obstant això, manquen dades de supervivència global per tal de valorar l'eficàcia a llarg termini.

Els criteris de resposta utilitzats en els estudis pivot difereixen en la valoració de la resposta completa. Axicabtagen ciloleucl va utilitzar els criteris de Cheson de l'any 2007 mentre que tisagenlecleucl utilitza els criteris actualitzats de Lugano de 2014. Malgrat que els criteris de Lugano de 2014 preveuen l'activitat metabòlica residual del tumor, el fet d'utilitzar uns criteris o uns altres no implicarien canvis rellevants en l'obtenció de la resposta completa.

Els resultats d'axicabtagen ciloleucl com tisagenlecleucl es van comparar amb les cohorts històriques SCHOLAR-1 i CORAL, principalment. La cohort SCHOLAR-1 es va desenvolupar per tal de contextualitzar els resultats obtinguts de l'estudi ZUMA-1.¹⁵ En l'inici de l'estudi pivot ZUMA-1 es va especificar que la TGR històrica era del 20%. En canvi, després d'obtenir les dades de l'estudi SCHOLAR-1 es va considerar que la TGR històrica era massa baixa i es va actualitzar a

25,7%. Aquest fet va posar en dubte la superioritat estadística de la comparació indirecte entre l'estudi pivot i la cohort històrica i, per aquest motiu, es va demanar la reavaluació de la comparació. L'estudi comparatiu es va repetir prenent en consideració els resultats obtinguts pels pacients infosos com pels inclosos i en ambdós casos els resultats van seguir sent superiors a la cohort històrica.

L'estudi CORAL avaluava una tercera línia de tractament en aquells pacients diagnosticats amb LBDCG en recidiva o recaiguda.^{16,17} La TGR va ser d'un 40% i la mediana de supervivència va ser de 6 mesos. L'EMA va recomanar que el benefici clínic de tisagenlecleucel fos com a mínim superior al demostrat en l'estudi CORAL. En canvi, l'estudi JULIET es va realitzar tenint en consideració la hipòtesi nul·la de $TGR \leq 20\%$. Malgrat que la TGR obtinguda amb tisagenlecleucel sigui semblant a la de CORAL, la supervivència global estimada, la taxa de resposta completa i la durada de resposta es podrien considerar superiors.

A l'estudi ZUMA-1 els resultats de la revisió centralitzada independent van ser inferiors als obtinguts pels investigadors. No obstant això, aquests segueixen demostrant superioritat davant de la comparació indirecta amb l'estudi SCHOLAR-1.

Una de les limitacions important de l'estudi JULIET és el temps de preparació de tisagenlecleucel que va arribar a una mediana de 54 dies. Aquest fet va ocasionar que un percentatge elevat de pacients no pogués rebre el tractament (32,7%) i que la majoria de pacients haguessin d'utilitzar teràpies pont (92%). El fet de permetre l'ús de teràpies pont implica que no sigui possible establir l'impacte d'aquests en la resposta final de l'estudi pivot.

Les dades obtingudes de pacients diagnosticats amb LFT i LPMCGB són limitades i, per tant, és complicat extreure conclusions fermes sobre el benefici dels fàrmacs en els diferents subtipus histològics.

És important considerar que la teràpia amb les cèl·lules CAR-T té efectes secundaris d'especial interès com la SLC i la neurotoxicitat. L'elevat percentatge de pacients que presenten SLC obliga al centre hospitalari a disposar de tocilizumab abans de la infusió del fàrmac, així com un entrenament específic als facultatius que l'administren. També és necessari un entrenament específic per al tractament dels efectes adversos neurològics greus. La resta de complicacions de grau 3 o superiors, com la neutropènia febril i les infeccions, són esperables i també estan associades amb la quimioteràpia limfodepletiva prèvia a l'administració de les cèl·lules CAR-T. Malgrat que es tracta d'efectes adversos greus, es considera que poden ser manejables per especialistes formats amb les mesures establertes en el Programa de minimització de riscos.

En general, manquen dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini en ambdós fàrmacs, així com dades de qualitat de vida dels pacients sota el tractament d'axicabtagen ciloleucel. Amb l'evidència disponible fins al moment no es possible determinar si els resultats d'eficàcia observats es tradueixen en una millora en la supervivència global i el potencial impacte que tindran en l'evolució de la malaltia. En aquest sentit, s'ha sol·licitat la realització d'un estudi de seguretat per ambdós fàrmacs dins el Pla de gestió de riscos i per a tisagenlecleucel es requereix, a més a més, la realització d'un estudi observacional prospectiu, basat en dades de registre, per descriure addicionalment dades d'eficàcia del fàrmac.

Actualment, no existeixen comparacions directes entre axicabtagen ciloleucl i tisagenlecleucl. És important tenir en compte que els pacients inclosos en ambdós assaigs són diferents pel que fa a les línies de tractament previ rebudes, a l'ús de teràpia pont i a la inclusió de pacients amb limfoma primari mediastínic de cèl·lules B grans. A més, el temps de manipulació de les cèl·lules va ser diferent entre les dues teràpies, en el cas de tisagenlecleucl el material obtingut de la leucafèresi ha de ser criopreservat després de la seva extracció. Totes aquestes diferències no permeten extreure conclusions respecte a l'eficàcia i seguretat comparada entre els dos medicaments en la indicació compartida.

El procés d'administració de les cèl·lules CAR-T requereix d'uns procediments tècnics adequats per garantir la qualitat del producte que engloba diversos passos a tenir en compte. En aquests passos, hi participen tant el centre sanitari com el laboratori titular de comercialització i es divideixen de la següent manera: l'obtenció del producte cel·lular per leucafèresi realitzat pels centres sanitaris, el procés de manipulació gènica i cel·lular desenvolupat pels centres productors dels titulars d'autorització de comercialització, i el procés de recepció dels productes d'immunoteràpia CAR-T, condicionament i administració als pacients en els centres sanitaris. A més, el seguiment clínic dels pacients i els aspectes de traçabilitat i de farmacovigilància també són importants, perquè aquestes teràpies s'associen a efectes adversos freqüents que poden ser molt greus i requerir l'ingrés dels pacients a la unitat de cures intensives de l'hospital.

Així doncs, els requeriments tècnics i logístics dels centres sanitaris són un factor important que condiciona el maneig de les cèl·lules CAR-T, i que limita el nombre de centres qualificats i amb capacitat per utilitzar-los a Espanya. El nombre limitat de centres també implica establir un circuit de flux de pacients entre els centres de diferents comunitats autònomes.

D'altra banda, per tal de resoldre les incerteses en relació amb l'eficàcia i seguretat a llarg termini serà necessari crear un registre de pacients i tractament per realitzar el seguiment d'aquests i analitzar-ne després els resultats en salut. Per tots aquests motius, es troba en desenvolupament un Pla d'estratègia nacional per a l'abordatge de les teràpies avançades en el Sistema Nacional de Salut, el qual s'emmarcarà dins el Pla estratègic de medicina personalitzada. Aquest Pla estratègic ha de preveure diferents aspectes com la selecció de centres acreditats, el circuit de sol·licitud de tractament per a cada pacient, la decisió d'idoneïtat de rebre tractament, el flux de pacients entre comunitats autònomes per a l'administració del fàrmac als centres acreditats, els protocols d'ús farmacoclínic, de farmacovigilància, de procediments tècnics per garantir els procediments d'obtenció de les cèl·lules, dispensació, condicionament i administració del producte i el registre de pacients i tractament, entre d'altres.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 11 es presenta el cost del tractament amb axicabtagen ciloleucl i tisagenlecleucl.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 11. Cost d'axicabtagen ciloleucel i tisagenlecleucel

	Axicabtagen ciloleucel Yescarta[®]	Tisagenlecleucel Kymriah[®]
Presentació	0,4-2 x 10 ⁸ cèl·lules en dispersió per perfusió	1,2 x 10 ⁶ a 6,0 x 10 ⁸ cèl·lules en dispersió per perfusió
Preu cèl·lules per perfusió†	327.000,00 €* [†]	319.488,00 €
Posologia	2 x 10 ⁶ cèl·lules T CAR-positives viables per kg de pes corporal (màxim de 2 x 10 ⁸ cèl·lules T CAR-positives viables per pacients ≥ 100 kg)	0,6 a 6x10 ⁸ cèl·lules T CAR-positives viables (no basat en el pes)
Cost tractament	327.000,00 €* [†]	319.488,00 €

* S'ha considerat el preu de reemborsament als EUA reportat pel laboratori, ja que axicabtagen ciloleucel es troba actualment en negociacions de preu i reemborsament amb el Ministeri de Sanitat, Consum i Benestar Social.

† Preu en euros, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), PVL notificat + IVA 4% - RD8/2010).

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 12. Estimació de la població diana

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: pacients amb LBDCG candidats a CAR-T		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya, anual		
A. Població adulta a Catalunya*		7.543.825
B. Població amb LNH a Catalunya, incidència 12/100.000.²		905
C. Població amb LBDCG a Catalunya^{1,2,18}	30%	272
1. Població tractada en primera línia	100%	272
1.2. Població refractària a la quimioteràpia de primera línia^{1,5,6}	50%	136
1.2.1. Població refractària a la quimioteràpia de segona línia i/o que no és candidata a trasplantament (candidats a CAR-T)^{7,19}	50%	68
1.2.2. Població amb resposta a la quimioteràpia de segona línia i candidata a trasplantament^{7,19}	50%	68
1.2.2.1. Població que respon al TPH (IPT yescarta)	50%	34
1.2.2.2. Població que recau després de TPH (candidats a CAR-T) (IPT yescarta)	50%	34
D. POBLACIO DIANA (37,5% de la població amb LBDCG)		102 = 68+34

*Població a 1 de gener de 2018, Idescat.

Per fer el càlcul de la població diana anual de candidats al tractament amb CAR-T (axicabtagen ciloleucel i tisagenlecleucel), es considera que tots els pacients amb LBDCG a Catalunya es tractarien en primera línia. Es tenen en compte els supòsits següents:

- La taxa de resposta a la primera línia de quimioteràpia és d'un 50%; els pacients refractaris opten a línies posteriors.
- El 50% dels pacients serien refractaris a la segona línia i/o no candidats a trasplantament, per tant, el 25% dels pacients amb LBDCG serien candidats a CAR-T.
- Dels pacients amb resposta a la segona línia i candidats a trasplantament, un 50% recauria després d'aquest. Per tant, un 12,5% dels pacients amb LBDCG serien candidats a CAR-T.

En global, quan es consideren els diferents escenaris, un **37,5%** dels pacients amb LBDCG a Catalunya podrien ser candidats a tractament amb CAR-T, és a dir, **102 pacients**.

A l'estudi pivot de tisagenlecleucel es van incloure 165 pacients dels quals 111 (67%) van rebre la infusió del fàrmac; per tant, s'ha considerat el mateix percentatge de pacients infosos sobre la població diana per tal de calcular l'impacte pressupostari (**68 = 102*67%**)

A continuació es presenta l'impacte pressupostari teòric d'ambdós teràpies sense tenir en compte la distribució de mercat entre els dos fàrmacs.

Taula 13. Estimació de l'impacte pressupostari de tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel Kymriah®	Any 1	Any 2	Any 3
Estimació de la població diana	68	68	68
Cost del tractament	319.488 €	319.488 €	319.488 €
Impacte pressupostari	21.725.184 €	21.725.184 €	21.725.184 €

En l'estudi pivot d'axicabtagen ciloleucel es van incloure 111 pacients dels quals 101 (91%) van rebre la infusió del fàrmac; s'ha considerat aquest percentatge de pacients infosos sobre la població diana per tal de calcular l'impacte pressupostari (**93 = 102*91%**).

Taula 14. Estimació de l'impacte pressupostari d'axicabtagen ciloleucel

Axicabtagen ciloleucel Yescarta®	Any 1	Any 2	Any 3
Estimació de la població diana	93	93	93
Cost del tractament	327.000 €	327.000 €	327.000 €
Impacte pressupostari	30.411.000 €	30.411.000 €	30.411.000 €

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Avaluacions d'altres organismes

Actualment, es disposa de l'Informe de posicionamiento terapéutico de tisagenlecleucl.⁸ En aquest, es posiciona la teràpia CAR-T com una nova opció terapèutica en els pacients següents:

- Refractaris o en recaiguda a 2 línies o més de quimioteràpia (que inclogui rituximab i antraciclina), o bé no responsius a auto-TPH o no candidats a aquest.
- Bon estat funcional (ECOG 0-1)
- No presentin hepatitis B activa o latent, hepatitis C activa, VIH.
- No hi ha evidència en pacients amb limfoma primari mediastínic i transformació de Richter, ni en pacients en recaiguda després d'alo-TPH.
- L'administració s'ha de realitzar en centres acreditats i han de disposar de tocilizumab per al tractament dels efectes adversos.

A continuació, es presenten les recomanacions realitzades per altres organismes (taula 15).

Taula 15. Recomanacions d'altres organismes sobre axicabtagen ciloleucl i tisagenlecleucl

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^{20,21}	Anglaterra	Axicabtagen ciloleucl (23.01.2019): recomana l'ús d'axicabtagen ciloleucl dins el seu programa de Cancer Drug Fund sempre que es compleixin els acords d'entrada gestionats. Tisagenlecleucl (febrer 2019): recomana l'ús de tisagenlecleucl dins el seu programa de Cancer Drug Fund sempre que es compleixin els acords d'entrada gestionats.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ^{22,23}	Escòcia	<u>Axicabtagen ciloleucl</u> (11.01.2019): no es recomana la seva utilització dins el servei nacional de salut. Es va considerar que el cost del tractament en relació amb el benefici en salut no era suficient. A més a més, el SMC va considerar que la companyia no havia presentat una anàlisi econòmica suficientment robusta. <u>Tisagenlecleucl</u> (08.02.2019): no es recomana la seva utilització dins el servei nacional de salut. Es va considerar que el cost del tractament en relació amb el benefici en salut no era suficient. A més a més, el SMC va considerar que la companyia no havia presentat una anàlisi econòmica suficientment robusta.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁴	Canadà	<p><u>Axicabtagen ciloleucl</u>: en avaluació. Publicació esperada a agost de 2019.</p> <p><u>Tisagenlecleucl</u> (01.01.2019): es recomana la inclusió al sistema nacional de salut associat a una reducció substancial de preu en les següents condicions:</p> <ul style="list-style-type: none">- Realitzar acords interprovincials per a l'accés equitatiu entre els pacients susceptibles a rebre tractament.- Desenvolupament d'uns criteris d'inclusió clars i transparents basats en la indicació del producte.- Creació d'un registre de pacients i tractament canadenc per a la recollida de resultats a llarg termini i la reavaluació del fàrmac.
Haute Autorité de Santé (HAS) ^{25,26}	França	<p><u>Axicabtagen ciloleucl</u> (05.12.2018): La comissió considera que el fàrmac proporciona una eficàcia moderada (ASMR III) respecte al tractament actual del limfoma B difús de cèl·lules grans i del limfoma mediastínic primari de cèl·lules B que és refractari o en recaiguda després de dos o més línies de tractament.</p> <p>En recomana el seu ús com a tractament de tercera línia en ambdues indicacions en pacients que han fracassat com a mínim a dues línies de tractament sistèmic amb un historial de trasplantament autòleg per a pacients que n'eren candidats.</p> <p>La prescripció anirà condicionada a la creació d'un registre de pacients i tractaments el qual permetrà l'avaluació a llarg termini de l'eficàcia i seguretat dels pacients tractats.</p> <p><u>Tisagenlecleucl</u> (12.12.2018): La comissió considera que el fàrmac proporciona una eficàcia petita (ASMR IV) en comparació amb el tractament actual en aquesta indicació.</p> <p>Es recomana el seu ús com a tractament de tercera línia o més en el limfoma B difús de cèl·lules grans en aquells pacients que com a mínim hagin rebut dues línies de tractament sistèmic previ amb un antecedent de trasplantament autòleg per a aquells pacients candidats.</p> <p>La prescripció anirà condicionada a la creació d'un registre de pacients i tractaments el qual permetrà l'avaluació a llarg termini de l'eficàcia i seguretat dels pacients tractats.</p>

Bibliografia

1. Tilly H, Silva MG, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Walewski J. clinical practice guidelines Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and. 2018;26(August).
2. ICOpraxis per al tractament mèdic i amb irradiació del limfoma B difús de cèl·lula gran. Institut Català d'Oncologia; 2012. 2012.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, Angelis R De, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype : results of the HAEMACARE project. 2010;116(19):3724–35.
4. Brown JR, Freedman, AS, Aster JC. Pathobiology of diffuse large B cell lymphoma and primary mediastinal large B cell lymphoma. In: UptoDate, Rose BD (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2017.
5. Committe for Medicinal Products for Huymen Use (CHMP). EPAR. Yescarta (axicabtagene ciloleucl). EMEA/H/C/004480/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juny 2018 [consultat: febrer de 2019]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/docu>.
6. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(4):235–42.
7. Gisselbrecht C. How I manage patients with relapsed / refractory diffuse large B cell lymphoma. 2018;(June):633–43.
8. Informe de posicionamiento terapéutico de tisagenlecleucl (Kymriah) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior.
9. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm , multicentre , phase 1 – 2 trial. Lancet Oncol. 2018;2045(18):1–12.
10. Schuster S, Bishop M, Tam C, Waller E, Brochmann P, McGuirk J. Tisagenlecleucl in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378:439–48.
11. Committe for Medicinal Products for Huymen Use (CHMP). EPAR. Kymriah (tisagenlecleucl). EMEA/H/C/004090/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juny 2018 [consultat: febrer de 2019]. Disponibles a: <https://www.ema.europa.eu/documents/as>.
12. Cheson B, Pfistner B, Juweid M, Gascoyne R, Specht L, Horning S. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. 2007;25(5):579–86.
13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation , Staging , and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma : The Lugano Classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059–68.
14. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucl. J Hematol Oncol. 2018;11–35.
15. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Neste E Van Den, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130:1800–8.
16. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker H, Cuccuini W, Hirchaud E, 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(31):4079–87.
17. Neste E Van Den, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, 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):51–7.

18. Gumà et al. 2014 J VII curso GOTEL Epidemiología de los linfomas en España, 2014. Disponible a: http://www.doctaforum.net/congresos/gestor/ckfinder/userfiles/files/gotel/presentaciones/S1_02_Dr.%20Guma.pdf.
19. Friedberg JW: Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011(1):498-505. 10.1182/asheducation-2011.1.498.
20. Axicabtagene ciloleucl for treating diffuse large B- cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies (TA559). Manchester (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Gener 2019.
21. Tisagenlecleucl for treating relapsed or refractory diffuse large B- cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Manchester (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); febrer 2019. Disponible a: <https://www.nice.org>.
22. Axicabtagene ciloleucl 0.4 – 2 x 10⁸ cells dispersion for infusion dispersion for infusion (Yescarta®). SMC2114. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2019 [consultat: febrer de 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmed>.
23. Tisagenlecleucl 1.2 x 10⁶ to 6 x 10⁸ cells dispersion for infusion (Kymriah®). SMC2141. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2019 [consultat: febrer de 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4228/>.
24. Tisagenlecleucl for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-cell Lymphoma: Recommendations. Ottawa: CADTH; 2019 Jan. (CADTH optimal use report, vol.8, no.3g).
25. Axicabtagen ciloleucl. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); decembre 2018 [consultat: febrer de 2019]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf.
26. Tisagenlecleucl. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); decembre 2018 [consultat: febrer de 2019]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf.