
Tisagenlecleucel per al tractament de la leucèmia limfoblàstica aguda

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: Susana Rives (Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Mercè Obach, Antoni Vallano i Caridad Pontes.
- Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament: Anna Reyes 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. Tisagenlecleucel per al tractament de la leucèmia limfoblàstica aguda. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Paraules clau: CAR-T, tisagenlecleucel, leucèmia limfoblàstica aguda, LLA.

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 del medicament	7
3.1. Mecanisme d'acció	7
3.2. Indicacions i data d'autorització	8
3.3. Procediment d'utilització i dosi recomanada	9
3.4. Utilització en poblacions especials	10
3.5. Dades farmacocinètiques	10
4. Evidència disponible	11
4.1. Estudi pivot	11
5. Avaluació de l'eficàcia	11
5.1. Assaigs clínics	11
6. Avaluació de la seguretat	16
6.1. Esdeveniments adversos	16
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	17
6.3. Pla de gestió de riscos	19
7. Validesa interna i aplicabilitat	20
8. Àrea econòmica	22
8.1. Cost del tractament	22
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	23
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	25
Bibliografia	27

1. Punts clau

- Tisagenlecleucel és una teràpia gènica que conté limfòcits T del mateix 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 els no malignes.
- Tisagenlecleucel ha estat autoritzat a Europa per al tractament de pacients pediàtrics i adults joves fins a 25 anys amb leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) de cèl·lules B en recaiguda o refractària i en pacients adults per al tractament del limfoma B difús de cèl·lules grans (LBDCG).
- L'evidència disponible que ha permès l'autorització del fàrmac per a la seva indicació en LLA prové d'un assaig clínic pivot de fase II, obert, amb un únic braç de tractament sense grup control.
- Tisagenlecleucel ha mostrat una taxa global de resposta, definida com la proporció de pacients amb remissió completa amb recuperació o sense del recompte sanguini, del 81% dels pacients que van rebre la infusió del fàrmac i del 66,3% dels pacients inclosos a l'estudi. La mediana de durada de resposta encara no es va assolir a data de desembre de 2017, però el límit inferior de l'interval de confiança va ser de 12,1 mesos.
- Els qüestionaris de qualitat de vida avaluats en pacients responsius indiquen una millora global clínicament rellevant.
- Tisagenlecleucel provoca 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 sobre l'eficàcia i seguretat no és possible extreure conclusions sòlides sobre el seu potencial benefici en la millora de la supervivència global i el potencial impacte en l'evolució de la malaltia.
- Atesa la complexitat del maneig de les cèl·lules CAR-T s'està desenvolupant un Pla estratègic nacional per a l'abordatge de les teràpies avançades en el Sistema Nacional de Salut. 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

La leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) és una malaltia hematològica minoritària que implica la transformació i proliferació de limfòcits immadurs o limfoblasts (B o T segons el precursor cel·lular) a la medul·la òssia, sang perifèrica i altres òrgans.^{1,2}

És la leucèmia més comú en nens i nenes i el segon càncer més comú en la infància. Malgrat que la LLA pot aparèixer a qualsevol edat, mostra un patró d'incidència bimodal. El primer pic es detecta entre els 2 i 5 anys d'edat, de manera que el 60% dels pacients acostumen a ser menors de 20 anys. El segon pic, en canvi, té lloc a l'edat adulta al voltant dels 60 anys.^{3,4}

En pediatria, la incidència anual és de 3,5 casos per cada 100.000 habitants als Estats Units, i 2,9 casos per cada 100.000 habitants a Europa.⁴ En la infància, la LLA s'acostuma a desenvolupar de manera més freqüent en nens que en nenes (taxa nen:nena de 55%:45%).²

En la majoria dels casos l'etiologia és desconeguda. Malgrat això, hi ha certs factors genètics i síndromes d'immunodeficiència que es relacionen amb un risc més elevat per desenvolupar LLA (síndrome de Down, neurofibromatosi tipus I i atàxia telangièctasi, entre d'altres).¹ Altres factors de predisposició inclouen variants polimòrfiques en diversos gens (ARID5B, CEBPE, GATA3 i IKZF1), i factors de risc ambientals, com l'exposició a radiacions i a alguns agents químics.² Aquests mecanismes subjacents impliquen múltiples mutacions genètiques que desencadenen la proliferació cel·lular descontrolada. L'excés de limfòcits immadurs a la medul·la òssia interfereix amb la producció habitual de glòbuls vermells, blancs i plaquetes noves.⁴

En general, les manifestacions clíniques de la LLA acostumen a ser conseqüència de l'acumulació de limfoblasts a la medul·la òssia, a la sang perifèrica i a localitzacions extramedul·lars. Aquestes poden incloure anèmia, trombocitopènia, leucopènia i altres símptomes com febre, fatiga, pèrdua de pes, suors nocturnes, facilitat per sagnar, dispnea, dolor ossi i infeccions. La implicació d'altres òrgans es pot presentar en forma d'esplenomegàlia, hepatomegàlia i limfadenopatia en un 20% dels pacients.¹

El diagnòstic de LLA s'estableix en centres especialitzats i l'avaluació del pacient inclou l'examen clínic i la biòpsia o aspirat de medul·la òssia. És important determinar el fenotip de leucèmia, així com l'absència o presència d'anormalitats citogenètiques. En casos on no es pugui realitzar un aspirat o una biòpsia de medul·la es pot utilitzar sang perifèrica. Per avaluar la implicació del sistema nerviós central es realitza una punció lumbar amb l'anàlisi del líquid cefalorraquídi. Si el resultat és positiu es recomana realitzar una ressonància magnètica.^{1,3}

En absència de tractament, la LLA progressa de manera ràpida i pot provocar la mort dels pacients en setmanes o mesos. No obstant això, amb un tractament adequat es pot aconseguir curar un 50% dels lactants, un 80% dels nens i un 35% dels adults.^{1,2}

2.2. Tractament de la malaltia

L'objectiu del tractament de la LLA és la curació. El maneig actual de la patologia es divideix en tres fases: inducció, consolidació i manteniment. La majoria dels protocols de tractament necessiten de 2 a 3 anys per completar-se.

La teràpia d'inducció consisteix principalment en esquemes de quimioteràpia que inclouen els corticoesteroides, vincristina i asparaginasa i/o antraciclins, i inhibidors de la tirosina-cinasa (ITK) en els casos de cromosoma Philadelphia positiu. La finalitat del tractament d'inducció és aconseguir la remissió completa (< del 5% de limfoblasts a la medul·la òssia i a la sang) i restablir l'hematopoesi (comptatge sanguini perifèric normal).^{1,5}

Un cop aconseguida la remissió completa, s'inicia la fase de consolidació que té per objectiu prevenir la recaiguda i reduir la càrrega tumoral residual amb un règim de tractament diferent al de la inducció. Aquest inclou fàrmacs com la citarabina, metotrexat, antraciclins i agents quelants, entre d'altres. En pacients de risc elevat se'ls ofereix teràpia d'intensificació i/o, en casos seleccionats, el trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics (alo-TPH).^{1,2} Els pacients que no es trasplanten reben quimioteràpia de manteniment (6-mercaptopurina, metotrexat, vincristina i corticoesteroides, entre d'altres).

Aproximadament un 15%-20% dels pacients pediàtrics recauran al tractament de primera línia, i en un percentatge major en aquells pacients de risc elevat (25%-30%). En cas de malaltia en recaiguda o refractària (R/R), el tractament consisteix en quimioteràpia de rescat, amb una combinació de fàrmacs diferents als utilitzats, i alo-TPH en cas d'assolir remissió completa amb malaltia residual mínima baixa o negativa. En alguns pacients concrets s'utilitzen tractaments dirigits contra antígens de membrana com el CD22 o el CD19 o davant alguna diana molecular, com els inhibidors de tirosina-cinasa en els pacients amb BCR-ABL1.

La clofarabina és un fàrmac autoritzat per al tractament de pacients pediàtrics amb LLA R/R, però l'eficàcia demostrada és molt limitada (taxa global de resposta de 30% i una mediana de supervivència global de 13 setmanes).⁶

A data de febrer de 2019 també es troben autoritzats, però no comercialitzats al nostre entorn, dos fàrmacs per al tractament en pacients adults de LLA en R/R: inotuzumab ozogamicina (anticòs conjugat anti-CD22) i blinatumomab (anticòs biespecífic anti-CD19).^{7,8}

Actualment, l'única opció potencialment curativa per als pacients amb LLA R/R és l'alo-TPH, però els resultats de supervivència global als 5 anys són d'entre el 20% i el 45% en aquest subgrup de pacients pediàtrics.⁹

En aquells pacients en recaiguda posterior a l'alo-TPH o en aquells pacients no candidats ja sigui per l'edat, comorbiditats, manca de donant, entre d'altres, no existeix cap tractament estàndard a part de la clofarabina, que té una baixa taxa de resposta, i el tractament pal·liatiu. Per tant, en aquests pacients hi ha una necessitat mèdica no coberta.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de tisagenlecleucel

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

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

3.1. Mecanisme d'acció

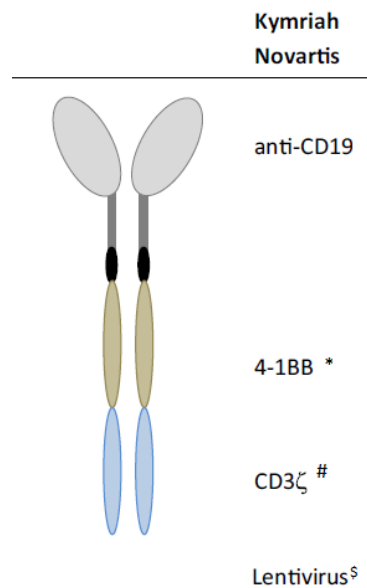
El Comitè de Teràpies Avançades de l'EMA classifica tisagenlecleucel com una teràpia gènica que conté limfòcits T del mateix pacient. Aquests limfòcits es manipulen *ex vivo* emprant un vector viral, amb el qual es transdueix un gen. Aquest gen codifica un receptor antigènic quimèric en els limfòcits T (que és l'acrònim en anglès de *Chimeric Antigen Receptor T-cell* o 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 condiciona l'activació dels mecanismes de destrucció cel·lular, i l'altre l'expansió i persistència de les cèl·lules T modificades.

Tisagenlecleucel empra un vector lentiviral i compta amb un domini intracel·lular 4-1BB 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 el component 4-1BB 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 neoplàstiques que expressen el CD19, el fàrmac exerceix la seva acció antineoplàstica.

Figura 1. Disseny de tisagenlecleucel



*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

EMA (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.
- Limfoma B difús de cèl·lules grans en recaiguda o refractari després de dos o més línies de tractament sistèmic en pacients adults.

FDA

- 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 els 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.

En el maneig de les CAR-T, per tant, intervenen tant el centre hospitalari com el laboratori titular de comercialització. Els centres hospitalaris és on es realitza l'afèresi i també la infusió del producte acabat. El procés de manipulació cel·lular (transducció del vector viral i expansió cel·lular posterior) es realitza als centres productors del laboratori titular de comercialització.

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.

Es requereix de quimioteràpia limfodepletiva prèvia a la infusió (taula 2).

Taula 2. Dosis d'administració i quimioteràpia limfodepletiva de tisagenlecleucel

	Tisagenlecleucel
Dosis d'administració	Per a pacients ≤ 50 kg: $0,2$ a 5×10^6 cèl·lules CAR-T positives viables/kg de pes corporal. Per a pacients > 50 kg: $0,1$ a $2,5 \times 10^8$ de cèl·lules CAR-T positives viables (no basat en pes corporal).
Quimioteràpia limfodepletiva	Es podria ometre la quimioteràpia limfodepletiva si el recompte de glòbuls blancs una setmana abans de la perfusió és ≤ 1.000 cèl·lules/ μ l. Fludarabina 30 mg/ m^2 al dia durant 4 dies i ciclofosfamida 500 mg/ m^2 al dia durant dos dies, començant amb la primera dosi de fludarabina. Alternativament i en cas necessari es pot administrar: citarabina 500 mg/ m^2 al dia durant dos dies i etopòsid 150 mg/ m^2 al dia durant tres dies, començant amb la primera dosi de citarabina.

Per tal de minimitzar el risc de reaccions infusionals agudes (vegeu secció 6) es recomana l'administració de paracetamol i dexclorfeniramina entre 30 i 60 minuts abans de la infusió. No s'haurien d'utilitzar corticoides excepte en el cas d'emergència potencialment mortal.

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 de l'empelt contra l'hoste o en cas d'empitjorament clínic significatiu de la leucèmia 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.

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

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials

	Tisagenlecleucel
Pacients d'edat avançada	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en aquesta població per a la indicació de LLA. Per a la indicació de LBDCG no es requereix ajust de dosi en pacients major de 65 anys.
Pediatria	No s'han realitzat estudis formals en pacients pediàtrics menors de 3 anys d'edat.
Pacients amb infecció per virus d'immunodeficiència adquirida (VIH), virus de l'hepatitis B (VHB) i el de l'hepatitis C (VHC)	No hi ha experiència d'ús en pacients amb resultats positius per VHB, VHC i VIH actius. No s'acceptarà per a la fabricació de tisagenlecleucel material de leucafèresi d'aquests pacients.

3.5. Dades farmacocinètiques

Les dades farmacocinètiques convencionals no són rellevants per a aquest producte, ja que és una teràpia on s'administren cèl·lules de manera intravenosa i no existeixen models per avaluar-ne el metabolisme, l'excreció o les interaccions farmacocinètiques.

Per a tisagenlecleucel s'ha observat, després de la seva administració a pacients, una expansió cel·lular ràpida seguida d'una disminució lenta biexponencial. Aquesta 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). D'altra banda, l'expansió ràpida també s'ha associat a una millor resposta de la malaltia en els pacients amb leucèmia limfoblàstica aguda; en pacients amb LBDCG aquesta associació no és tan evident.¹⁰

Respecte a la persistència del medicament, s'ha detectat tisagenlecleucel 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.¹⁰

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

4. Evidència disponible

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

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de tisagenlecleucel per al tractament de la LLA prové d'un únic estudi pivot.

4.1. Estudi pivot

- **Tisagenlecleucel:** B2202 (NCT02435849),¹¹ assaig clínic obert, fase II, multicèntric en pacients pediàtrics i adults joves amb LLA de cèl·lules B en R/R.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb les dades incloses a la publicació de l'estudi.⁴

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

L'objectiu principal de l'estudi pivot B2202 era determinar la farmacocinètica, l'eficàcia i la seguretat de tisagenlecleucel en pacients pediàtrics i adults joves, d'entre 3 i 25 anys, amb LLA refractària o en segona recaiguda o posterior o en recaiguda post-alo-TPH (o no candidats a aquest).¹¹

Les característiques principals de l'assaig clínic es presenten a la taula 4.

Taula 4. Característiques de l'assaig clínic

B2202	
Disseny	Estudi fase II, obert, amb un braç únic i multicèntric
Nombre de pacients	Inclòs: pacient a qui es realitza la leucafèresi. Infòs: pacient a qui s'administra tisagenlecleucel Inclusos: 92 Infosos: 75 (82%)
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none">• 3 anys en el moment del criatge i fins a 21 en el moment de diagnòstic• LLA-B en R/R: recaiguda \geq 2 línies prèvies o recaiguda després d'alo-TPH (o no candidats) o refractari a primera línia de tractament o pacients amb cromosoma Philadelphia positiu refractaris o intolerants a dues línies de TKI (o contraindicat a TKI)• Expressió de CD19 demostrada 3 mesos abans d'entrar a l'estudi• Funció dels òrgans adequada• Medul·la òssia amb \geq 5% de limfoblasts• Esperança de vida $>$ 12 setmanes• Karnofsky o Lansky \geq 50• Candidat a leucafèresi segons criteris del centre
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none">• Recaiguda de malaltia extramedul·lar aïllada• Síndromes associats a estats de fallida de medul·la òssia• Tractament previ amb teràpia gènica o teràpies que incloguin anti-CD19 (p. ex: blinatumomab)• VHB activa o latent, VHC actiu i/o positiu per VIH• Malaltia de l'empelt contra hoste agut de grau 2-4 o crònica extensa• Profilaxi o tractament de malaltia de l'empelt contra hoste• Ús de determinats tractaments com: esteroides, teràpia cel·lular al·logènica, tractaments per a la malaltia de l'empelt contra hoste, entre d'altres

Durada	Durada de la fase principal de 5 anys amb una extensió de 15 anys
Grup intervenció	<ul style="list-style-type: none">LeucafèresiInducció limfodepletiva amb ciclofosfamida i fludarabina, en cas necessari es podia utilitzar etopòsid i citarabinaTractament amb tisagenlecleucel:<ul style="list-style-type: none">pacients ≤ 50 kg: $0,2$ a 5×10^6 cèl·lules CAR-T positives viables/kg de pes corporalpacients > 50 kg: $0,1$ a $2,5 \times 10^8$ de cèl·lules CAR-T positives viables (no basat en pes corporal) <p>Es permetia teràpia pont entre la limfodepleció i la infusió, si calia (87% dels pacients)</p> <p>No es permetia cap retractament</p>
Grup control	No es disposa de grup control
Variable principal i tipus d'anàlisi	Taxa global de resposta (remissió completa o remissió completa però amb recuperació incompleta del recompte sanguini). Determinat per un comitè independent als tres mesos de l'administració de tisagenlecleucel a tots els pacients infosos (FAS)
Càlcul de mida mostral	76 pacients a l'anàlisi primari que rebin tisagenlecleucel aportaran un poder del 95% per rebutjar la hipòtesi nul·la de la taxa global de resposta davant del 20% contra la hipòtesi alternativa de taxa global de resposta del 45% o superior amb un error alfa de 2,5% en una prova d'hipòtesi unilateral

LLA: leucèmia limfoblàstica aguda; **R/R:** en recaiguda o refractaris; **TKI:** inhibidors de les tirosina-cinasa; **alo-TPH:** trasplantament al·logènic de cèl·lules hematopoètiques; **VHB:** virus hepatitis B; **VHC:** virus hepatitis C; **VIH:** virus de la immunodeficiència adquirida; **FAS:** *full analysis set*.

Previ a la infusió de tisagenlecleucel, el pacient no podia mostrar símptomes significatius de progressió de la malaltia durant o després de la teràpia limfodepletiva, com per exemple, increment significatiu de blasts circulants, increment significatiu en organomegàlies o evidència clínica de malaltia nova a SNC.

Variables utilitzades a l'assaig

La variable principal de l'estudi va ser la **taxa global de resposta** (TGR) definida com la proporció de pacients amb la millor resposta global de la malaltia que inclou la remissió completa (RC) o remissió completa, però amb recuperació incompleta del recompte sanguini (RCi). La millor resposta global de la malaltia és aquella millor resposta recollida entre l'administració de tisagenlecleucel fins a l'inici d'una nova teràpia per al tractament de la leucèmia. L'estat de remissió de la malaltia s'havia de mantenir com a mínim durant 28 dies sense evidència clínica de recaiguda.

A la taula 5 es defineix la RC, RCi i la recaiguda.

Taula 5. Definició de RC, RCi i recaiguda

Tipus de resposta	Definició
Remissió completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> - < 5% de blasts en MO Sang perifèrica: <ul style="list-style-type: none"> - Neutròfils > $1 \times 10^9/L$ i - Plaquetes > $100 \times 10^9/L$ i - Blasts circulants < 1% Sense evidència de malaltia extramedul·lar Transfusió independent de plaquetes i neutròfils com a mínim set dies abans de l'avaluació de la malaltia
Remissió completa però amb resposta incompleta de recompte sanguini (RCi)	Tots els criteris anteriors excepte els següent: <ul style="list-style-type: none"> - Neutròfils $\leq 1 \times 10^9/L$ i - Plaquetes $\leq 100 \times 10^9/L$ i - Transfusió de plaquetes i neutròfils ≤ 7 dies previs a l'avaluació de la malaltia
Recaiguda de la malaltia	Només en aquells pacients que aconseguen RC o RCi: <ul style="list-style-type: none"> - Reparició de blasts a la sang ($\geq 1\%$) o - Reparició de blasts en MO ($\geq 5\%$) o - (Re)aparició de malaltia extramedul·lar després de RC o RCi

Altres variables secundàries estudiades van ser:

- Percentatge de pacients amb remissió completa amb recuperació completa o sense del recompte cel·lular que presentaven malaltia mínima residual negativa (< 0,01%) en medul·la òssia mitjançant citometria de flux.
- Durada de la remissió en pacients responsius.
- Supervivència lliure de progressió (SLP) / supervivència lliure d'esdeveniments (SLE).
- Supervivència global (SG).
- Qualitat de vida mesurada amb els qüestionaris PedsQL i EQ-5D.

Característiques dels pacients inclosos

En l'estudi pivot es van incloure 92 pacients dels quals 75 (82%) van rebre la infusió del fàrmac. Les causes per no rebre el fàrmac van ser la mort (7 pacients; 7,6%), fracàs de producció (7 pacients; 7,6%) i esdeveniments adversos previs a la infusió (3 pacients; 3,3%).

La mitjana d'edat dels pacients inclosos va ser d'11 anys (rang: 3 a 23) i un 65,7% presentaven un bon estat funcional (Karnofsky/Lansky de 90 a 100).

La mediana de tractaments previs realitzats va ser de 3, incloent-hi alo-TPH en 46 pacients (61%).

La mediana de temps entre l'inici de l'estudi i la infusió va ser de 45 dies (rang: 30 a 105) i la durada mediana de seguiment dels pacients infosos va ser de 13,1 mesos.

Abans de rebre la infusió de tisagenlecleucel, 72 pacients (96%) van rebre quimioteràpia limfodepletiva.

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

Taula 6. Característiques basals dels pacients infosos en l'estudi pivot de tisagenlecleucel

	Tisagenlecleucel N = 75
Edat; mediana (rang) en anys	11 (3-23)
Homes; N (%)	43 (57)
Alo-TPH previ; N (%)	
0	29 (38,7)
1	40 (53,3)
2	6 (8)
Estat de la malaltia; N (%)	
Refractari (mai remissió completa abans de l'estudi)	6 (8)
≥ 1 recaiguda prèvia a l'estudi	69 (92)
Nombre de línies prèvies de tractament; mediana (rang)	3 (1 a 8)

Resultats

Els resultats obtinguts de la variable principal mostren que els pacients infosos amb tisagenlecleucel i com a mínim amb tres mesos de seguiment assoleixen una taxa global de resposta del 81 % (IC 95%: 71 a 89). El 60% (N = 45) d'aquests amb RC i el 21% (N = 16) amb RCi. La taxa global de resposta disminueix si es consideren els 92 pacients inclosos (66,3 %).

Tots els pacients amb RC amb recuperació completa hematològica o sense van ser negatius en l'anàlisi de malaltia mínima residual.

A la taula 7 es mostren els resultats més rellevants de l'estudi pivot.

Taula 7. Resultats de la variable principal i secundàries de l'estudi pivot B2202

Variable principal	Tisagenlecleucel	
	N = 75 (infosos)	N = 92 (inclosos)
TGR; % (IC 95%)	81,3 (70,7 a 89,4)	66,3 (55,7 a 75,8)
RC; N (%)	45 (60)	48,9 %
RCi; N (%)	16 (21,3)	--
Variables secundàries		
Resposta amb MMR negativa, % (IC 95%)	81,3 (70,7 a 89,4)	66,3 (55,7 a 75,8)
Durada resposta a 6 mesos; % (IC 95%)	79,5% (65,1 a 88,5)	79,5%
Durada resposta a 12 mesos; % (IC 95%)	50,5% (41 a 72,5)	--

Supervivència global als 6 mesos; % (IC 95%)	90,3% (81 a 95)	77,4%
Supervivència global als 12 mesos; % (IC 95%)	76,4% (63 a 86)	70,3%
Mediana de supervivència global; mesos (IC 95%)	19,1 (15,2 a NA)	19,4 (14,8 a NA)
SLE als 12 mesos; % (IC 95%)	50,5% (41,1 a 72,5%)	--

TGR: taxa global de resposta; **RC:** remissió completa; **RCi:** remissió completa amb resposta incompleta de recompte sanguini; **MMR:** malaltia mínima residual; **SLE:** supervivència lliure d'esdeveniments; **NA:** no assolit.

En una anàlisi de subgrups que va incloure pacients amb trasplantament previ o sense, amb un risc elevat de lesions genòmiques o pacients amb síndrome de Down, la taxa global de resposta va ser de 79% a 83%.

Fins a data de 25 d'abril de 2017, dels 61 pacients que van aconseguir la remissió, 44 pacients continuaven en remissió i 17 van recaure. Les recaigudes van tenir lloc entre els 48 i 269 dies després de la remissió. Es van censurar 14 pacients per a l'avaluació de durada de la resposta pels motius següents: a set pacients se'ls va realitzar un trasplantament quan estaven en remissió, sis pacients s'han tractat amb altres fàrmacs per la LLA quan estaven en remissió i un pacient per manca de seguiments adequats.⁴

La mediana de durada de resposta no es va assolir, però el límit inferior de la interval de confiança va ser de 12,1 mesos (dades actualitzades a 31 de desembre de 2017).

La qualitat de vida dels pacients iguals o majors de 8 anys es va avaluar amb el PedsQL i el EQ-5D. Els resultats obtinguts indiquen una millora global clínicament rellevant dels 48 pacients responsius avaluats.

Estudis de suport

Actualment, es disposa de dos estudis de suport en poblacions similars a l'estudi pivot. L'estudi B2205J en pacients pediàtrics i adults joves amb LLA de cèl·lules B R/R amb una mediana d'edat de 12 anys (rang: 3 a 25) dels quals es van infondre 29. Els pacients infosos havien rebut com a mediana 3 tractaments previs (rang: 1 a 9), i el 58,6% dels pacients havien fracassat a alo-TPH.

El segon estudi B2101J va ser un estudi de fase I/II, de braç únic, que va incloure 56 pacients pediàtrics i adults joves d'entre 1 i 24 anys d'edat amb mal pronòstic i sense opcions curatives de tractament. En aquest estudi es va administrar tisagenlecleucel de manera escalada amb la següent aproximació: 10% a dia 0, 30% a dia 1 i 60% a dia 14 (o més endavant), amb una dosi total de $1,5 \times 10^7$ a 5×10^9 .

Els resultats obtinguts es presenten a la taula 8.

Taula 8. Resultats d'eficàcia en pacients amb LLA de cèl·lules B R/R dels estudis de suport

Variabls d'eficàcia estudis suport	B2205J (N = 29)	B2102J (N = 56)
TGR; % (IC 95%)	69 (43,6 a 88,1)	94,6 (85,1 a 98,9)
RC; %	62,1	75
Resposta amb MMR negativa, % (IC 95%)	62,1 (42,3 a 79,3)	85,7 (73,8 a 93,6)
Durada resposta a 12 mesos; % (IC 95%)	66,4 (39,3 a 83,6)	73,2 (58,1 a 83,7)
SLE als 12 mesos; % (IC 95%)	55 (35,3 a 70,9)	73,9 (59,9 a 83,7)
Supervivència global als 12 mesos; % (IC 95%)	77 (55,7 a 87,6)	85,7 (73,5 a 92,6)
Mediana de supervivència global; mesos (IC 95%)	NA	37,9 (22,7 a NA)

TGR: taxa global de resposta; RC: remissió completa; MMR: malaltia mínima residual; SLE: supervivència lliure d'esdeveniments; NA: no assolit.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

L'anàlisi de seguretat es va portar a terme en un total de 104 pacients infosos provinents dels estudis B2202 i B2205J.

La majoria de pacients (95%) van notificar algun efecte advers (EA) degut al tractament amb tisagenlecleucel. D'aquests, el 69% va presentar EA greus atribuïts al fàrmac i el 74% EA de grau 3 o superiors també atribuïts al tractament.

La gran majoria dels EA greus o de grau 3 van tenir lloc a les 8 setmanes posteriors a la infusió de tisagenlecleucel.

Esdeveniments adversos d'interès especial

Es van considerar EA d'interès especial (EAIE) els esdeveniments següents: la síndrome d'alliberació de citocines (SLC), la neurotoxicitat, les infeccions, la neutropènia febril, les citopènies persistents més enllà dels 28 dies postinfusió i la síndrome de lisi tumoral.

Aquests EAIE es van observar en un 93,3% dels pacients, dels quals són de grau ≥ 3 en el 78,7% dels pacients i atribuïts al fàrmac en el 86,7%.

Síndrome d'alliberació de citocines

La SLC es va notificar en un 80,1% (N = 84/104) dels pacients, i de grau ≥ 3 en el 44%. La mediana de temps d'inici de la SLC va ser de 3 dies després de la infusió (rang: 1 a 22 dies), i la durada mediana va ser de 8 dies (rang: 1 a 36). No es va poder determinar en cap moment una relació entre la dosi de tisagenlecleucel i l'aparició de la SLC.

La majoria de pacients amb SLC van presentar febre elevada (95,2%) i hipotensió (58,3%).

Neurotoxicitat

En la població pediàtrica i adults joves un 40% va presentar manifestacions d'encefalopatia i/o deliri (en un 13% de grau ≥ 3). La incidència d'esdeveniments neurològics i la seva gravetat es va associar amb SLC de major gravetat.

Infeccions

La incidència global va ser del 65%. Les infeccions greus de graus 3 i 4 es van observar en 44% dels pacients.

Citopènies hematopoètiques

Les citopènies de graus 3 o 4 que no es van resoldre als 28 dies després de la infusió inclouen: trombocitopènia (41%), limfopènia (28%), neutropènia (24%), leucopènia (21%) i anèmia (14%).

Altres esdeveniments d'interès van ser: esdeveniments cardíacs (47%), hipogammaglobulinèmia (45%), pirèxia (41%), pèrdua de gana (40%), vòmits (36%), neutropènia febril (35%), mal de cap (35%), hipotensió (31%), nàusees (31%), hemorràgies (29%), insuficiència renal amb necessitat de diàlisi (19%) i síndrome de lisi tumoral (3%).

Immunogenicitat

Atès que el fragment extracel·lular de la proteïna quimèrica és d'origen murí, existeix un risc d'immunogenicitat per als pacients tractats. En aquest sentit, es van observar anticossos anti-mCAR19 en un 34,6% dels pacients amb LLA. Els anticossos no es van relacionar amb una pèrdua de resposta clínica ni amb el perfil de seguretat, tampoc amb l'impacte en l'expansió i persistència de tisagenlecleucel.

Morts

Dels 104 pacients que es van infondre amb tisagenlecleucel, van morir 29 pacients (28%). Un total de quatre pacients (4%) van morir durant el mes posterior a l'administració del fàrmac, 2 per progressió de la leucèmia, 1 d'hemorràgia cerebral en el context de coagulació intravascular disseminada i 1 d'un ictus embòlic secundari a una mucormicosi cardíaca. Després del primer mes van morir 25 pacients més, 20 per progressió de la malaltia, 3 d'infeccions, 1 de malaltia hepatobiliar i 1 de causa desconeguda.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (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 de l'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'han 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 poden ser més vulnerables a les conseqüències de les reaccions adverses descrites i poden necessitar 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

	Tisagenlecleucel
Riscos importants identificats	Síndrome d'alliberament de citocines Reaccions adverses greus neurològiques Citopènies no resoltes després de 28 dies de la infusió Infeccions Agammaglobulinèmia Síndrome de lisi tumoral
Riscos potencials	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 de l'empelt contra hoste Disminució de la viabilitat cel·lular conseqüència d'una manipulació inadequada
Manca d'informació	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 està condicionada a portar a terme dos estudis:

- Estudi observacional de seguretat a llarg termini basat en dades d'un registre de pacients amb LLA i limfoma B difús de cèl·lules grans.
- Estudi d'eficàcia i seguretat en pacients amb LLA menors de 3 anys basat en dades d'un registre de pacients amb LLA.

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

Tisagenlecleucel és una teràpia gènica autoritzada per al tractament de pacients pediàtrics i adults joves amb LLA de cèl·lules B refractàries, en recaiguda posttrasplantament o en segona o posterior recaiguda. Les dades són limitades i provenen d'un estudi pivot i dos estudis de suport. Els tres estudis han estat oberts, d'un únic braç de tractament sense grup comparador.

Les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos als estudis són més restrictives que la indicació finalment obtinguda per tisagenlecleucel en LLA de cèl·lules B. Les dades d'eficàcia i seguretat en pacients menors de 3 anys és molt limitada i, en aquest sentit, s'ha sol·licitat un estudi postautorització d'eficàcia i seguretat específic per a aquesta població.

Els criteris d'inclusió també limiten el tractament en aquells pacients amb més bon estat funcional i en pacients que no hagin rebut prèviament teràpies anti-CD19. Per tant, l'experiència en l'administració de tisagenlecleucel en pacients que no compleixin aquests criteris és molt limitada.

El nombre de pacients inclosos és adequat tenint en consideració que es tracta d'una malaltia minoritària. En canvi, la durada del tractament és limitada per poder avaluar l'eficàcia i seguretat de les cèl·lules CAR-T a llarg termini; 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.

L'absència d'un grup control comparador juntament amb la utilització permesa de teràpies pont durant el període comprès entre la leucafèresi i la infusió del fàrmac dificulta la interpretació dels resultats, tant d'eficàcia com de seguretat, obtinguts.

A l'estudi B2202 es van detectar desviacions del protocol en 22 pacients (29,3%), la majoria d'elles considerades menors i relacionades amb l'avaluació cardíaca, la documentació requerida i la mostra de biomarcadors, entre d'altres.

La variable principal utilitzada a l'estudi pivot es considera adequada en estudis de fase II sense un braç comparador, no obstant això, manquen dades de supervivència global més enllà dels 12 mesos.

El disseny de l'estudi pivot de tisagenlecleucel per a la indicació de LLA no va incloure un grup comparador. Malgrat això, les agències reguladores van considerar adequat el disseny de l'estudi en tenir en compte les diferents línies de tractament dels pacients inclosos, així com la necessitat mèdica no coberta.

Tampoc es van realitzar comparacions indirectes de tisagenlecleucel amb cohorts històriques sota el maneig actual de la malaltia ni amb altres fàrmacs autoritzats en la mateixa indicació. Actualment, estan autoritzats la clofarabina en pacients pediàtrics i el blinatumomab i el inotuzumab ozogamicina en pacients adults. En el moment de l'elaboració d'aquest informe el blinatumomab presenta una resolució de no finançament i l'inotuzumab ozogamicina està pendent de la decisió de preu i finançament. En relació amb els resultats d'eficàcia obtinguts, la clofarabina va mostrar una TGR del 30%, amb blinatumomab un 39% dels pacients pediàtrics van assolir resposta completa i un 67% de pacients tractats amb inotuzumab ozogamicina també van assolir resposta completa.^{6,12,13} No obstant això, la realització de comparacions indirectes entre els

diferents fàrmacs no seria adequada perquè les poblacions incloses en els estudis són diferents i també perquè a l'estudi pivot de tisagenlecleucel es va permetre la realització de teràpia pont.

Els resultats d'eficàcia a llarg termini com la durada de la resposta, la supervivència lliure de progressió i la supervivència global necessiten dades més madures per poder-se valorar adequadament. En aquest sentit, és d'obligat compliment l'elaboració d'un registre de pacients i tractament que permetrà la valoració d'aquestes dades a llarg termini juntament amb la seguretat del fàrmac.

Una de les limitacions importants d'aquesta teràpia és el temps de preparació de tisagenlecleucel que a l'estudi pivot va arribar a una mediana de 45 dies a causa dels temps entre la inclusió del pacient, la realització de la leucafèresi i, finalment, la manufactura i infusió del tractament. Aquest fet va ocasionar que un percentatge de pacients no pogués rebre el tractament (18%) i que la majoria de pacients haguessin d'utilitzar teràpies pont (87%). És important destacar que 18 pacients inclosos a l'estudi van morir abans de l'administració de tisagenlecleucel, 10 per progressió de la malaltia i 8 per efectes adversos de la teràpia pont. És difícil establir l'impacte de les teràpies pont en els resultats d'eficàcia i seguretat de l'estudi pivot, no obstant això, aquestes teràpies sense una consolidació amb trasplantament és poc probable que aconseguixin una remissió duradora.

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 dels 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 del fàrmac. 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.

Amb l'evidència disponible fins al moment no és 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.

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 amb 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 preveu 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 de tractament amb tisagenlecleucel.

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 de tisagenlecleucel

	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Presentació	1,2 x 10 ⁶ a 6,0 x 10 ⁸ cèl·lules en dispersió per perfusió
Preu envàs / Preu unitari†	319.488 €
Posologia	Pacients ≤ 50 kg: 0,2 a 5,0 x 10 ⁶ cèl·lules T CAR positives viables /kg de pes corporal Pacients > 50 kg: 0,1 a 2,5 x 10 ⁸ cèl·lules T CAR positives viables
Cost tractament	319.488 €

† Preu en €, 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 LLA candidats a CAR-T		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya, anual		
A. Població catalana entre 1 i 19 anys*		1.559.049
A.1. Població catalana amb LLA, incidència 2,9/100.000⁴		53
A.2. Població catalana amb LLA de tipus B	85%	45
1. Població tractada en primera línia	100%	45
1.1. Població de molt alt risc refractària a la quimioteràpia de primera línia	2%	1
1.2. Població d'alt risc refractària a la quimioteràpia de primera línia	5%	2
1.2.1. Població que recau a l'alo-TPH⁹	30%	1
1.3. Població que recauen a la primera línia i reben quimioteràpia de rescat en segona línia	13%	7
1.3.1. Població amb resposta completa	10%	1
1.3.2. Població sense resposta i no candidats a alo-TPH^{1,2}	30%	2
1.3.3. Població que rep un alo-TPH	60%	4
1.3.3.1. Població que respon a alo-TPH⁹	60%	2
1.3.3.2. Població que recau després d'alo-TPH (candidats a CAR-T)⁹	40%	2
B. Població diana (entre 1 i 19 anys)		6 = 1 + 1 + 2 + 2
C. Població catalana entre 20 i 25 anys*		369.432
C.1. Població catalana amb LLA		9
C.2. Població catalana amb LLA de tipus B	75%	7
1. Població tractada en primera línia	100%	7
1.1. Població de molt alt risc refractària a primera línia	3%	0
1.2. Població que respon a la quimioteràpia de primera línia i reben TPH	10%	1
1.2.1. Població que recau després d'alo-TPH⁹	30%	0
1.3. Població que recau després de la primera línia i rep quimioteràpia de rescat en segona línia	24%	2
1.3.1. Població que no respon a la segona línia	40%	1

1.3.2. Població que rep alo-TPH	45%	1
1.3.2.1. Població que recau després de l'alo-TPH⁹	50%	1
D. Població diana (20-25 anys)		2 = 1+1
E. POBLACIO DIANA TOTAL (B+D)		8 = 6+2

*Població a 1 de gener de 2018, Idescat.

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

Població 1-19 anys

- La distribució és 85% amb LLA de tipus B i 15% amb LLA de tipus T.
- Un 2% dels pacients tractats en primera línia es consideren de perfil de molt alt risc, per tant, serien pacients refractaris a la inducció de primera línia i candidats a CAR-T. Un altre 5% són considerats d'alt risc i serien candidats a alo-TPH en primera línia.
- Dels pacients que reben quimioteràpia de rescat en segona línia, un 30% serien no responsius i no candidats a alo-TPH, per la qual cosa optarien al tractament amb CAR-T. Un altre 60% serien candidats a procedir amb alo-TPH.

Població 20-25 anys

- La distribució és 75% amb LLA de tipus B i 25% amb LLA de tipus T.
- Un 3% dels pacients tractats en primera línia es consideren de molt alt risc i amb mal pronòstic, són pacients refractaris a la inducció de primera línia i, per tant, candidats a CAR-T.
- Es considera que un 24% dels pacients que reben quimioteràpia en primera línia són de perfil de risc estàndard i, per tant, poden rebre una segona línia amb quimioteràpia de rescat.

A la taula 13 es presenta l'impacte pressupostari teòric. En l'estudi pivot es van incloure 92 pacients dels quals 75 (82%) van rebre la infusió del fàrmac, per tant, s'ha considerat aquest percentatge de pacients infosos sobre la població diana ($7 = 8 \cdot 82\%$) per tal de calcular l'impacte pressupostari.

Taula 13. Estimació de l'impacte pressupostari de tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel (Kymriah [®])	Any 1	Any 2	Any 3
Estimació de la població diana	7	7	7
Cost del tractament	319.488 €	319.488 €	319.488 €
Impacte pressupostari	2.236.416 €	2.236.416 €	2.236.416 €

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Avaluacions d'altres organismes

Actualment, es disposa de l'Informe de posicionamiento terapéutico de tisagenlecleucel.¹⁰ En aquest, es posiciona la teràpia CAR-T com una nova opció terapèutica en els pacients següents:

- Mínim dues recaigudes prèvies.
- No candidats a alo-TPH.
- Recaiguda a alo-TPH a partir dels 6 mesos post-TPH.
- Refractaris a primer cicle de QT estàndard o posteriors.
- Cromosoma Philadelphia positiu: R/R a dues línies d'ITK.
- Expressió de CD19 a cèl·lula tumoral.
- Bon estat funcional segons l'índex Karnofsky o Lansky ($\geq 50\%$).
- No presentar: recaiguda de malaltia extramedul·lar aïllada, ni VHB, VHC, VIH actiu o latent, malaltia d'empelt contra hoste actiu.
- 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 14).

Taula 14. Recomanacions d'altres organismes sobre tisagenlecleucel

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹⁴	Anglaterra	21.12.2018: el NICE recomana l'ús de tisagenlecleucel dins el seu programa de Cancer Drug Fund sempre que es compleixin els acords d'entrada gestionats.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ¹⁵	Escòcia	11.01.2019: el SMC recomana l'ús de tisagenlecleucel després de realitzar un acord de risc gestionat amb la companyia.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹⁶	Canadà	01.01.2019: es recomana la inclusió al sistema nacional de salut associat a una reducció substancial de preu en les condicions següents: <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)¹⁷	França	<p>12.12.2018: la comissió considera que el fàrmac aporta una millora moderada (ASMR III) en l'estratègia per a la gestió de pacients pediàtrics i adults joves amb leucèmia limfoblàstica aguda de cèl·lules B refractàries, amb recaiguda després de trasplantament o després de la segona recaiguda o més.</p> <p>Es recomana el seu ús en:</p> <ul style="list-style-type: none">- recaiguda després de trasplantament al·logènic o en pacients no candidats a trasplantament;- malaltia refractària primària;- en segona o més línies després de recaiguda de tractament sistèmic,- pacients amb cromosoma Philadelphia positiu quan es presentin contraindicacions al tractament amb inhibidors de tirosina-cinases o després de recaure com a mínim en dues línies prèvies de tractament. <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. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7:577.
2. Hunger S, Mullighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541–52.
3. Horton TM, Steuber CP. Overview of the presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. In: *UptoDate*, Rose BD (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2018. 2018;1–24.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Kymriah (tisagenlecleucel). EMEA/H/C/004090/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juny 2018 [consultat: febrer 2019]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/documents/as>.
5. Horton TM, Steuber CP. Overview of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. In: *UptoDate*, Rose BD (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2018.
6. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al. Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24:1917–23.
7. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376:836–47.
8. Kantarjian H, DeAngelo D, Stelljes M. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375:740–53.
9. Peters C, Schrappe M, Stackelberg A Von, Schrauder A, Bader P, Ebell W, et al. Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia : A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors — The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:1265–74.
10. Informe de posicionamiento terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior.
11. Maude T, Laetsch T, Buechner J, Rives M, Boyer H, Bittencourt P. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48.
12. Stackelberg A Von, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I / Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed / Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36).
13. Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, Rodriguez V, Yuan C, Maureen MS, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed / refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2018.
14. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years (TA554). Manchester (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); diciembre 2018 [consultat: febrer 2019].
15. tisagenlecleucel 1.2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cells dispersion for infusion (Kymriah®). SMC2129. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2019 [consultat: febrer 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4132/tisa>.
16. Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-cell Lymphoma: Recommendations. Ottawa: CADTH; 2019 Jan. (CADTH optimal use report, vol.8, no.3g).

17. Tisagenlecleucel. Traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B r éfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus. Paris (France): Hauté Autorité Santé (HAS).