



# 3

## Desarrollo clínico, posicionamiento y evaluación: aspectos diferenciales

Laila Abdel-Kader Martín  
Sandra Flores Moreno



**Laila Abdel-Kader Martín**

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.



**Sandra Flores Moreno**

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

# Índice

1. Introducción
2. Desarrollo
3. Procedimientos: obtención del producto celular de linfoaféresis, recepción, dispensación y administración de CART
4. Eficacia de las terapias avanzadas
  - 4.1. Leucemia linfocítica aguda de células B en pediatría y adultos jóvenes
  - 4.2. Linfomas no Hodgkin
  - 4.3. Situación de la investigación de la terapia con CART en diferentes indicaciones
5. Seguridad de las terapias avanzadas
  - 5.1. Síndrome de liberación de citocinas
  - 5.2. Neurotoxicidad
  - 5.3. Aplasia de células B
6. Evaluación crítica: necesidad y aspectos diferenciales
  - 6.1. Análisis y valoración de las variables
7. Evaluación económica
  - 7.1. Otras consideraciones en la evaluación de las terapias con CART
8. Aspectos relacionados con la financiación
9. Bibliografía

# 1. Introducción

Se definen como “medicamentos de terapia avanzada” los medicamentos de terapia génica, los medicamentos de terapia celular somática, los productos de ingeniería tisular y los medicamentos combinados de terapia avanzada.

Se considera “medicamento de terapia celular somática” la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto de origen autólogo (procedentes del propio paciente) como alogénico (procedentes de otro ser humano) o xenogénico (procedentes de animales). Entre los productos de terapia celular existe una familia de medicamentos que se denominan de forma genérica medicamentos CAR (*Chimeric Antigen Receptor*). Cuando las células que se emplean son linfocitos T modificados de los pacientes, se conocen como CART (*Chimeric Antigen Receptor T-cells*)<sup>1</sup>.

Las CART se consiguen modificando genéticamente los linfocitos T para expresar anticuerpos de forma estable en su superficie. Para ello, se añade un gen que codifica un re-

ceptor con capacidad de unión a las proteínas de las células tumorales del paciente. Estos linfocitos se unen a las células que expresan el antígeno diana (generalmente CD19) de las células tumorales, pero también a los linfocitos B normales, de manera que la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a las células CD19+, así como la expansión y la persistencia *in vivo* de CART<sup>2-6</sup>. Por lo tanto, las CART son una mezcla de terapia celular y terapia génica, con todo lo que esto lleva implícito desde el punto de vista regulatorio y clínico.

La proteína CD19 ha sido elegida como el antígeno diana más frecuente por varias razones: primero, por su frecuente expresión en leucemias y linfomas de células B; segundo, por su mayor expresión en comparación con otros objetivos potenciales, como CD20 y CD22; y tercero, por su confinamiento al tejido sano del linaje de las células B. Por otro lado, CD19 no se expresa en las células madre hematopoyéticas, lo cual es fundamental para preservar la hematopoyesis del pacien-

te. Por lo tanto, la focalización inmunológica de CD19 conlleva un riesgo mínimo de autoinmunidad y de toxicidad de médula ósea<sup>2,7</sup>.

Hay dos tipos de células tumorales que habitualmente no expresan CD19: las de los pacientes con linfoma de Hodgkin y con mieloma múltiple; por ello, se están investigando dianas alternativas para estas neoplasias.

En agosto de 2018, la Comisión Europea aprobó los primeros medicamentos CART: tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) y axicabtagén ciloleucel (Yescarta®, Gilead). El primero está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) de células B refractaria o en recaída en pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años, y para el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en adultos. El segundo está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con LDCGB refractario o en recaída, o con linfoma B primario mediastínico de células grandes, tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Ambos tienen como antígeno diana a CD19, expresado en la gran mayoría de las neoplasias linfoides de estirpe B. En la actualidad hay, además, numerosas iniciativas académicas para el desarrollo de CART.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), el 15 de noviembre de 2018, aprobó el “Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos

CAR”. En él se definen, entre otras iniciativas, el establecimiento de los criterios para la designación de los centros que administrarán las terapias CAR, o el establecimiento de protocolos farmacoclinicos para la selección y la evaluación de los pacientes candidatos a recibir estos tratamientos, así como para la valoración de la seguridad<sup>1</sup>.

La aféresis de células, su biovigilancia, el procesamiento, el acondicionamiento y la administración, así como su manejo, seguimiento clínico, trazabilidad y farmacovigilancia, son procesos esenciales en el uso de medicamentos CAR. Todo ello conforma un proceso asistencial complejo que requiere el trabajo coordinado de todos los agentes implicados y una necesaria especialización. Además, precisa que el SNS disponga de un modelo organizativo y de un modelo asistencial para la utilización óptima de estos medicamentos, garantizando el acceso equitativo, seguro y eficiente a todas las personas en las que está indicado. El modelo organizativo que se ha propuesto para la utilización de los medicamentos CAR en el SNS es el de la designación de centros de referencia<sup>8</sup>, tal como se detalla en otro artículo de esta monografía. Dado que todas las terapias avanzadas son medicamentos, la responsabilidad de su gestión, desde el proceso de selección hasta la adquisición, la conservación y la dispensación, es del servicio de farmacia hospitalaria.

## 2. Desarrollo

Las CART son híbridos genéticamente modificados de anticuerpos y células T. Constan de un dominio de superficie similar a un anticuerpo, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. La parte extracelular consiste en cadenas pesadas y ligeras derivadas de un anticuerpo para formar un fragmento variable de cadena sencilla. Esto redirige la especificidad del receptor para reconocer los antígenos tumorales, con independencia del complejo mayor de histocompatibilidad. El dominio transmembrana, que conecta las partes extracelular e intracelular, se construye típicamente a partir de moléculas CD8 o IgG4. La activación de células T se debe a un dominio de señalización intracelular que consiste en un dominio coestimulador y la cadena CD3 $\zeta$ .

En resumen, una CART está compuesto por cuatro dominios o componentes fundamentales:

- Un dominio de reconocimiento antigénico (fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo, o scFv).
- Un dominio transmembrana.
- Dos dominios de señalización, de los que normalmente uno es CD3 $\zeta$  y el otro varía entre CD28 y 4-1BB, aunque también se están probando otros alternativos.

El motivo por el cual se emplean dos dominios de señalización es que los medicamentos CAR iniciales solo poseían uno y tenían una eficacia muy escasa.

Con el desarrollo de la ingeniería genética, la tecnología CART ha ido experimentado numerosas innovaciones en sus procesos de fabricación. Los medicamentos CAR de primera generación contienen clásicamente solo un dominio de señalización, en general el dominio de señalización citoplasmático de la cadena CD3 TCR $\zeta$ . Los medicamentos CAR de segunda generación incorporan un dominio más de señalización de los receptores coestimuladores CD28, 4-1BB u OX-40, entre otros. El acoplamiento con dominios de señalización coestimuladores adicionales (por ejemplo, CD28 o 4-1BB) condujo a una

mejor activación y una mayor persistencia de las CART en el paciente<sup>9</sup>. Estos receptores de segunda generación son la base de las terapias con CART actualmente aprobadas. Los medicamentos CAR de tercera generación combinan el potencial de señalización de al menos dos dominios coestimuladores: clásicamente el dominio CD28 seguido por los dominios de señalización 4-1BB u OX-40. Los medicamentos CAR de cuarta generación incluyen, entre otros, transgenes adicionales para la secreción de citocinas (por ejemplo, interleucina [IL] 12) o ligandos coestimuladores adicionales (es decir, 4-1BBL)<sup>5,7</sup>.

sicamente el dominio CD28 seguido por los dominios de señalización 4-1BB u OX-40. Los medicamentos CAR de cuarta generación incluyen, entre otros, transgenes adicionales para la secreción de citocinas (por ejemplo, interleucina [IL] 12) o ligandos coestimuladores adicionales (es decir, 4-1BBL)<sup>5,7</sup>.

### 3. Procedimientos de obtención del producto celular de linfoaféresis, recepción, dispensación y administración de CART

El procedimiento se establece en tres etapas (Figura 1): 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucoaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral (terapia génica) y expansión celular; y 3) infusión del producto al paciente<sup>6</sup>.

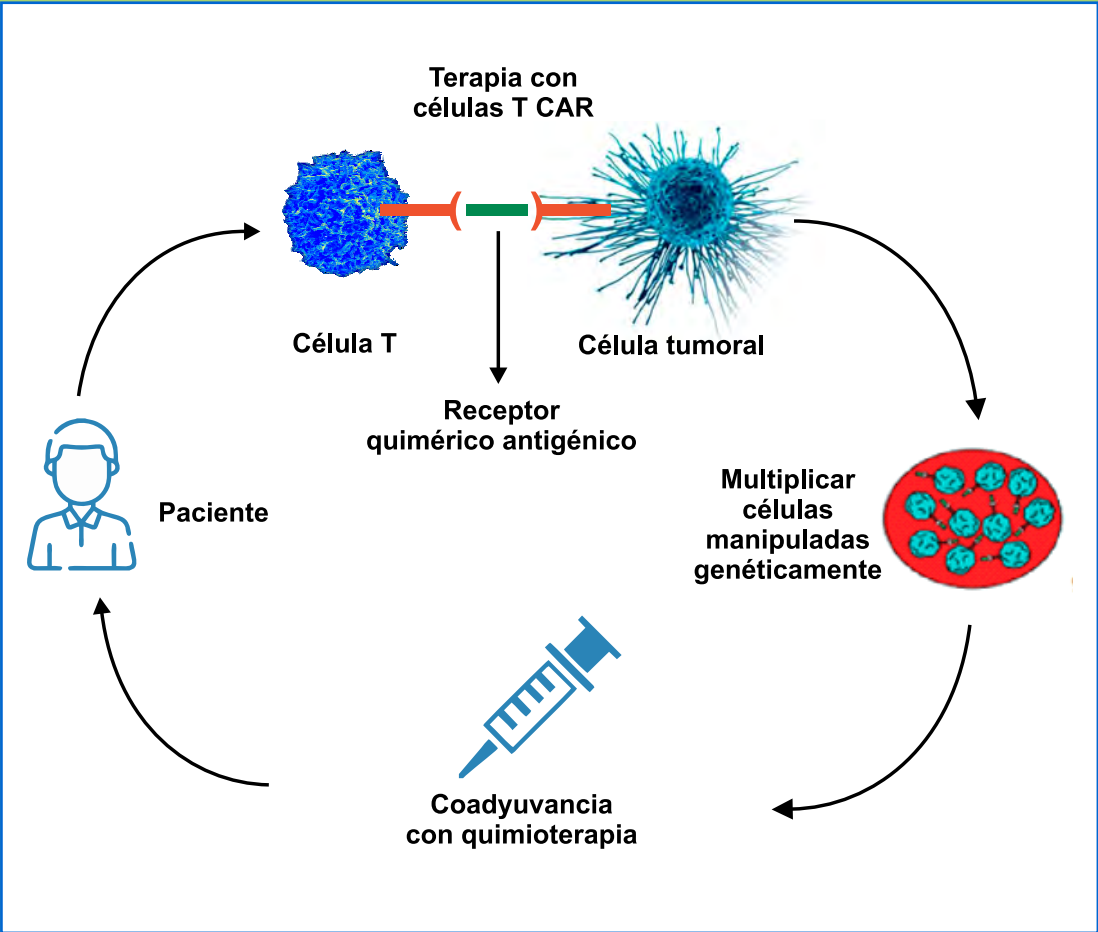
La fabricación de CART es un procedimiento complejo y cuidadosamente controlado. Comienza con la recolección de leucocitos mediante leucoaféresis. La separación de las células T puede lograrse de varias maneras: los gradientes de densidad eliminan los glóbulos rojos y las plaquetas; otros dispositivos dividen las células por tamaño y densidad, eliminan monocitos y aíslan linfocitos. Un paso adicional permite una mayor separación en los subconjuntos de células T CD4, CD8, CD25 o CD62L.

El proceso de enriquecimiento de las células T difiere según los productos aprobados y las indicaciones clínicas. Las poblaciones iniciales cosechadas y enriquecidas con células T se modifican genéticamente con vectores virales. Los vectores lentivirales proporcionan un perfil de integración genómica más seguro que los gammaretrovirales, por lo que se han utilizado con más frecuencia.

Para generar dosis terapéuticas de CART hay varias plataformas disponibles que permiten una rápida expansión celular y un bajo riesgo de contaminación. Ambos productos comerciales se generan por estimulación inespecífica utilizando perlas CD3/CD28 y citocinas definidas; sin embargo, las compañías farmacéuticas no revelan por completo los detalles<sup>7</sup>. Se desconoce cuáles son los factores concretos que provocan que en determina-

# F01

Figura 1.  
Terapia con CART  
(Chimeric Antigen  
Receptor T-cells).



Consiste en extraer células T del paciente, manipularlas genéticamente y añadirles el receptor antigénico quimérico para permitir que se multipliquen exponencialmente dentro del sujeto, permitiéndole una adecuada preparación para el tratamiento coadyuvante con quimioterapia. (Imagen cedida por Martínez-Sánchez *et al.*<sup>11</sup>).



En algunas ocasiones este proceso no sea viable. Los acuerdos actualmente vigentes en el SNS exigen al sistema sanitario de abonar estos medicamentos si la aféresis no se ha realizado de forma correcta.

Previamente a la infusión, es necesario que el paciente reciba quimioterapia linfodepletiva. Los fármacos y las dosis recomendadas de esta quimioterapia dependen de la indicación y de los antecedentes del paciente:

- En LLA: fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> diario durante 4 días y ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> diario durante 2 días. Si el paciente tiene antecedente de cistitis hemorrágica de grado 4, o la enfermedad es refractaria a la ciclofosfamida, se recomienda citarabina 500 mg/m<sup>2</sup> diario durante 2 días más etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> diario durante 3 días.
- En LDCGB: fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> diario durante 3 días y ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> diario durante 3 días. Si el paciente tiene antecedente de cistitis hemorrágica de grado 4, o la enfermedad es refractaria a la ciclofosfamida, se recomienda bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> diario durante 2 días<sup>6,10</sup>.

El día de la infusión se descongelan las CART, siguiendo exhaustivamente el protocolo, en cada una de las bolsas que se van a infundir. Es imprescindible controlar los tiempos y las temperaturas en los diferentes subprocesos. Es habitual realizar simulacros del procedimiento durante o al finalizar los procesos de acreditación de los centros hospitalarios donde pueden infundirse CART. El paso final es la infusión única del medicamento CART. La infusión debe realizarse entre 2 y 14 días después de finalizar el tratamiento de acondicionamiento<sup>6</sup>.

## 4. Eficacia de las terapias avanzadas

A continuación se detalla la evidencia derivada de los ensayos clínicos que ha permitido la autorización de los dos medicamentos CAR anti CD-19 en sus diferentes indicaciones.

### 4.1. Leucemia linfocítica aguda de células B en pediatría y adultos jóvenes

El ensayo clínico ELIANA global (NCT02435849) fue un estudio de fase II que analizó el uso del tisagenlecleucel en infusión única en 75 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B. Los pacientes recibieron una mediana de 3 (1-8) terapias previas y el 61% habían recibido un trasplante de células hematopoyéticas alogénico. La tasa de respuesta global fue del 81%. Todos los pacientes que respondieron al tratamiento tuvieron enfermedad mínima residual negativa. La mediana de seguimiento fue superior a 1 año. La supervivencia libre de eventos y la supervivencia global a los 12 meses fueron del 56% y el 76%, respectivamente, con una mediana de duración de la remisión no

alcanzada. El tisagenlecleucel se detectó en los pacientes hasta 20 meses después, lo que demuestra su persistencia a largo plazo<sup>6,12</sup>.

El tisagenlecleucel se convirtió en la primera terapia con CART en obtener acceso al mercado, para la LLA refractaria de células B CD19 positivas, por la Food and Drug Administration (FDA), en agosto de 2017<sup>13</sup>. El 27 de agosto de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó también el tisagenlecleucel para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con LLA de células B refractaria, en recaída después del trasplante o en segunda o posterior recaída. Actualmente, el tisagenlecleucel es la única terapia con CART aprobada por la FDA y la EMA para la LLA infantil<sup>7</sup>.

### 4.2. Linfomas no Hodgkin

El ensayo clínico JULIET<sup>14</sup> fue el estudio de registro del tisagenlecleucel. Se trata de un ensayo clínico de fase 2 de un solo brazo,

abierto, multicéntrico, en pacientes adultos con LDCGB refractario o en recaída, que no eran elegibles o que estaban en progresión tras un trasplante de células hematopoyéticas autólogo. La variable principal fue la mejor tasa de respuesta global (es decir, el porcentaje de pacientes que tuvieron una respuesta completa o parcial), evaluada por un comité independiente. Recibieron la infusión 93 pacientes. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 14 meses (rango: 0,1-26). La tasa de respuesta global fue del 52%. El 40% de los pacientes presentaron respuesta completa y el 12% respuesta parcial. Las tasas de respuesta fueron consistentes en todos los subgrupos pronósticos. Al año, la tasa de supervivencia libre de recaída se estimó en el 65% (79% entre los pacientes con respuesta completa). La supervivencia global al año fue del 49%<sup>6,14</sup>.

En mayo de 2018, la FDA aprobó el tisagenlecleucel (Kymriah®) para pacientes adultos con linfoma de células B grandes recidivante o refractario tras dos o más líneas de terapia sistémica, incluidos el LDCGB no especificado, el linfoma de células B de alto grado y el LDCGB derivado de linfoma folicular<sup>15</sup>. El 27 de agosto de 2018, la EMA aprobó el tisagenlecleucel para el LDCGB tras dos o más líneas de terapia sistémica<sup>16</sup>.

El axicabtagén ciloleucel (Yescarta®), como el tisagenlecleucel, es una inmunoterapia de células T autólogas, genéticamente modificada y dirigida a CD19. Sin embargo, los dos productos difieren en varios aspectos; el principal es que el axicabtagén ciloleucel usa un vector retroviral para transducir las células T y el dominio intracelular de CD28 para coestimular las células T, mientras que el ti-

sagenlecleucel usa un vector lentiviral y el dominio intracelular es 4-1BB.

En el ensayo de registro ZUMA-1 (NCT 02348216), de fase I-II, de un solo brazo, se administró axicabtagén ciloleucel a 101 pacientes adultos con linfoma no Hodgkin agresivo refractario. El 82% de los pacientes que recibieron una infusión única de axicabtagén ciloleucel respondieron a la terapia y el 54% tuvo una respuesta completa (evaluada por un comité independiente). La mediana de seguimiento fue de 15,4 meses. Al año de la infusión, el 60% de los pacientes estaban vivos y no se alcanzó la mediana de supervivencia global<sup>17,18</sup>.

El axicabtagén ciloleucel fue aprobado por la FDA en octubre de 2017 para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células B grandes recidivante o refractario después de dos o más líneas de terapia sistémica, incluidos el LDCGB no especificado de otro modo, el linfoma de células grandes B primario mediastínico, el linfoma de células B de alto grado y el LDCGB derivado de linfoma folicular<sup>14,19-20</sup>. Casi 1 año después, el 27 de agosto de 2018, la EMA aprobó la autorización del axicabtagén ciloleucel para pacientes adultos con LDCGB refractario o en recaída o linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico<sup>21</sup>.

En todo caso, como puede observarse, los ensayos clínicos que han permitido la aprobación de estos medicamentos son abiertos, sin grupo comparador y de corta duración, por lo que será necesario esperar a disponer de datos de la vida real que ayuden a disminuir la incertidumbre sobre la eficacia y la seguridad de estos tratamientos.

### 4.3. Situación de la investigación de la terapia con CART en diferentes indicaciones

La eficacia y la seguridad de las terapias con CART en las distintas indicaciones en las cuales se han llevado a cabo estudios han sido evaluadas en una revisión sistemática que incluyó 60 estudios de intervención, con un total de 913 pacientes evaluados.

El 32% (n = 19) de los estudios se realizaron en LLA, el 30% (n = 18) en tumores malignos sólidos (por ejemplo, metástasis hepáticas, glioblastoma), el 18% (n = 11) en linfoma no Hodgkin, el 3% (n = 2) en leucemia mieloide aguda, el 2% (n = 1) en leucemia linfocítica crónica, el 2% (n = 1) en linfoma de Hodgkin y el 13% (n = 8) en pacientes con más de un tipo de neoplasia hematológica. El 57% fueron estudios de fase I, el 22% fueron de fase I-II, el 3% fueron de fase II y el 3% fueron de fase 0. Los periodos de seguimiento fueron muy variables (rango: 20 días a 77 meses). La mayoría de los estudios se realizaron en los Estados Unidos (41 estudios, 68%) y China (13 estudios, 22%).

El 57% de los estudios investigaron CD19 y el 43% se centraron en otros antígenos alternativos. El 82% investigaron CART autólogas y el 12% CART alogénicas. La dosis de CART que se administró varió considerablemente ( $2 \times 10^5$  a  $1 \times 10^{10}$  células/kg). El 41,7% de los estudios usó un dominio coestimulador 4-1BB y 33,3% un dominio coestimulador CD28.

Los resultados del metaanálisis muestran la eficacia de la terapia con CART dirigida a CD19 en pacientes con neoplasias hematológicas, aunque con un alto grado de heterogeneidad. En los estudios de terapia con CART

no CD19 se observa una mayor variabilidad y una menor eficacia. La tasa de respuesta completa en los pacientes tratados con CART dirigidas a CD19 fue del 54% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 43-66). En los pacientes con respuesta completa, el 53% lograron la ausencia de enfermedad mínima residual. En los pacientes tratados con CART no CD19, la prevalencia de respuesta completa fue del 24% (IC95%: 9-50).

Las tasas de respuesta global oscilaron entre el 67% (IC95%: 56-76) en los pacientes que recibieron CART dirigidas a CD19 y el 48% (IC95%: 32-63) en los que recibieron CART no CD19.

En cuanto al riesgo de recaída, la prevalencia fue del 37% (IC95%: 29-45) en los que recibieron CART dirigidas a CD19 y del 76% (IC95%: 56-88) en los que recibieron CART no CD19.

No se llevó a cabo un metaanálisis para la variable de supervivencia global dada la variabilidad en el tiempo de seguimiento entre los distintos ensayos. En los estudios con CART dirigidas a CD19, la supervivencia global varió del 5% al 95%, mientras que en los estudios con CART no CD-19 la supervivencia global varió del 74% al 97%.

El análisis de subgrupos por tipo de neoplasia hematológica CD19+ muestra que los pacientes con LLA tienen una mejor respuesta completa en comparación con aquellos con leucemia linfocítica crónica o linfoma, con unas tasas de respuesta completa del 77% (IC95%: 63-87), el 26% (IC95%: 14-42) y el 44% (IC95%: 34-55), respectivamente.

En las patologías CD19+ no se observaron diferencias en cuanto a respuesta completa entre las terapias con CART autólogas y alo-

génicas, ni entre la edad pediátrica y la adulta. En cambio, sí se observaron diferencias en la tasa de respuesta completa por tipo de dominio coestimulador (4-1BB vs. CD28). La respuesta completa es mejor con el constructo 4-1BB ( $p < 0,05$ ), incluso después de controlar por el tipo de enfermedad<sup>22</sup>. Los pacientes que reciben acondicionamiento con quimioterapia tienen tasas de respuesta significativamente más altas que aquellos que no lo reciben.

Actualmente no existe ninguna terapia avanzada con indicación aprobada para el tratamiento de tumores sólidos. Sin embargo,

se han llevado a cabo estudios en distintas neoplasias, aunque los resultados no son tan prometedores como en los tumores hematológicos. Según la revisión sistemática y metaanálisis de Grigor *et al.*<sup>22</sup>, la tasa de respuesta completa en pacientes tratados con CART no CD19 fue del 4% (IC95%: 2-11), la tasa de respuesta objetiva fue del 10% (IC95%: 5-19) y la tasa de supervivencia global fue del 34% (IC95%: 16-58), con un rango entre los estudios que varía del 7% al 92%. La tasa de recaída se indica en un solo estudio de neoplasia sólida (tres pacientes evaluables), y todos los pacientes recayeron en un plazo inferior a 1 año.

# 5. Seguridad de las terapias avanzadas

Las CART, a diferencia del trasplante alogénico, no se asocian a enfermedad del injerto contra el huésped (a excepción de las CART alogénicas, en las que se ha descrito una prevalencia del 23%)<sup>22</sup>, por lo que no se requiere la administración concomitante de inmunosupresores. Sin embargo, tienen otros efectos tóxicos muy característicos que es necesario conocer y saber manejar.

## 5.1. Síndrome de liberación de citocinas

La prevalencia del síndrome de liberación de citocinas en los pacientes con neoplasias hematológicas tratados con CART es del 55% (IC95%: 40-69), y en los pacientes con neoplasias sólidas es del 5% (IC95%: 1-30%). Se ha especulado que su desarrollo está asociado con la eficacia, pero el análisis de los datos de Grigor *et al.*<sup>22</sup> no demuestra asociación entre este evento adverso y la respuesta completa; esta relación deberá explorarse más a fondo utilizando datos de pacientes individuales. En cambio, se ha observado que la probabili-

dad de desarrollar un síndrome de liberación de citocinas grave está estrechamente relacionada con la carga tumoral<sup>3,23</sup>. Este efecto adverso se ha descrito como probablemente relacionado con un proceso inflamatorio sistémico progresivo iniciado y mantenido por las CART activadas *in vivo* en el momento de unirse con el antígeno CD19. Como consecuencia del síndrome de liberación de citocinas se produce fiebre, que comienza unas 24 horas después de la infusión y puede persistir durante varios días, acompañada de una liberación de citocinas que puede producir, además, efectos secundarios hemodinámicos (hipotensión, hipoxia) o cardíacos y trastornos neurológicos que requieren intervención médica urgente<sup>4</sup> (Tabla 1). En ocasiones se manifiesta sutilmente, con dificultad para nombrar objetos, desorientación temporoespacial o dificultad para realizar cálculos matemáticos, y en casos más graves con pérdida de la consciencia y coma. La patogenia completa es desconocida, pero parece que están implicadas las citocinas IL-6 y sobre todo IL-1. El tratamiento de elección son los corticoides, a menos que el síndrome sea grave, en cuyo

T01

Tabla 1.

Síntomas del síndrome de liberación de citocinas<sup>23</sup>

Órgano o sistema	Síntomas
Constitucional	Fiebre, malestar, fatiga, anorexia, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, dolor de cabeza
Piel	Exantema
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, diarrea
Respiratorio	Taquipnea, hipoxemia
Cardiovascular	Taquicardia, hipotensión, incremento del gasto cardiaco (temprano), disminución del gasto cardiaco (tardío)
Coagulación	Elevación del dímero D, hipofibrinogenemia ± sangrado
Renal	Azotemia
Hepático	Hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia

caso se recomiendan el bloqueo del receptor de IL-6 (con tocilizumab), vasopresores, anti-epilépticos, antipiréticos y ventilación mecánica administrada en la unidad de cuidados intensivos. También se está evaluando el empleo de anticuerpos anti-IL-1 (anakinra) tras el fracaso con tocilizumab.

## 5.2. Neurotoxicidad

La prevalencia de neurotoxicidad es de aproximadamente el 35% en los pacientes con tumores hematológicos y del 12% en aquellos con tumores sólidos. Este efecto no difiere en función de los tipos de neoplasias hematológicas, los dominios coestimuladores ni el tipo de ensayo clínico realizado. La toxicidad neurológica consiste en confusión, obnubilación, convulsiones o afasia. El mecanismo subyacente a esta respuesta no está claro<sup>3,23</sup>. La toxicidad neurológica también se observa con terapias que utili-

zan conjugados de proteínas biespecíficas CD19/CD3 $\zeta$  (blinatumumab).

## 5.3. Aplasia de células B

La aplasia de células B es un resultado directo del tratamiento, pues los linfocitos B normales también expresan CD19. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de este efecto. No obstante, la aplasia de células B fue originalmente una razón para seleccionar el CD19 como objetivo, porque un déficit en la producción de anticuerpos puede manejarse con la administración intravenosa de inmunoglobulina. Además, la aplasia de células B es reversible cuando las CART desaparecen o cuando los pacientes se someten a un trasplante de células madre hematopoyéticas<sup>3</sup>. La persistencia de la aplasia de células B varía de 1 mes a 4 años según los estudios<sup>22</sup>. La aplasia de células B solo es una preocupación en aquellos pocos pacientes que retienen las CART CD19 a largo plazo.



## 6. Evaluación crítica de la evidencia: necesidad y aspectos diferenciales

Existe una extensa y detallada normativa, así como recomendaciones por parte de las agencias reguladoras en terapias avanzadas, sobre directrices de investigación y evaluación de estas terapias. Su principal objetivo es intentar encontrar el equilibrio entre una autorización temprana de los medicamentos, que permita un precoz acceso a ellos por parte de los pacientes, y asegurar a su vez que este acceso se produce con suficientes garantías de eficacia y seguridad. Sin embargo, las propias agencias son conocedoras de las actuales limitaciones para lograr este equilibrio en determinadas terapias, especialmente las avanzadas.

En el caso de la EMA, existe un Comité para la Evaluación de Terapias Avanzadas cuya principal responsabilidad es elaborar un informe para cada una de las solicitudes de terapias avanzadas presentadas a la EMA, antes de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano emita una opinión final sobre la autorización de comercialización del medicamento en cuestión. Entre otras actividades de este comité se incluye el asesoramiento científico

en el seguimiento de la eficacia, la farmacovigilancia o los sistemas de gestión de riesgos para las terapias avanzadas. Este comité señala que las principales incertidumbres sobre la eficacia de las terapias avanzadas se relacionan fundamentalmente con la falta de evidencia de su efectividad en la vida real a largo plazo. Ello se debe fundamentalmente a:

- Los potenciales cambios en las características del material vivo en las terapias avanzadas a lo largo del tiempo que pueden afectar la eficacia.
- Las CART, al ser un tratamiento único en la vida, precisan un seguimiento a largo plazo para demostrar la sostenibilidad de la eficacia.
- La eficacia puede depender en gran medida de la calidad del procedimiento de administración (por ejemplo, acondicionamiento del paciente, trasplantes, etc.). Esto puede diferir entre los ensayos clínicos y la práctica habitual<sup>24</sup>.

Más allá de estas incertidumbres, una evaluación exhaustiva y de calidad de la eficacia, la seguridad y la eficiencia de una nueva terapia avanzada está sujeta a numerosas limitaciones<sup>25-27</sup>. Algunas publicaciones, la mayor parte de ellas elaboradas por agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, coinciden en que en la evaluación crítica de la evidencia sobre la eficacia, la seguridad y la eficiencia de los medicamentos CAR los principales retos *a priori* son la incertidumbre a medio y largo plazo, el valor social frente al beneficio de salud incremental esperado con este tipo de terapias, el impacto presupuestario, la tasa de descuento a aplicar, la evidencia en la vida real, la seguridad y los aspectos éticos (acceso a terapias sin alternativas terapéuticas, de elevado coste y gran incertidumbre). No obstante, a pesar de las limitaciones expuestas, a continuación se indican los aspectos clave que pueden ayudar a evaluar críticamente y posicionar este tipo de terapias.

## 6.1. Análisis y valoración de las variables

Uno de los principales aspectos que hay que tener en cuenta al evaluar cualquier medicamento es la relevancia de las variables de resultado medidas en los ensayos. En el caso de las CART, al igual que en el resto de los medicamentos oncohematológicos, las variables finales deberían ser clínicamente relevantes y estar ya validadas o aceptadas. La supervivencia global continúa siendo la variable final objetivo. Las variables subrogadas, de forma análoga a lo que ocurre con el resto de los medicamentos, son aceptables siempre que hayan demostrado estar correlacionadas con un resultado clínicamente relevante (supervivencia global o calidad de vida). Como se ha visto, la duración de los ensayos no va a

permitir en muchos casos disponer de este dato, por lo que la variable final debería evaluarse a largo plazo (mediante autorizaciones condicionadas, puesta en marcha de estudios posautorización, etc.).

Un aspecto diferencial importante de este tipo de medicamentos para su evaluación respecto a los medicamentos convencionales es que es necesario disponer de datos de seguimientos prolongados y de manera fidedigna, ya que el resultado previsto del tratamiento es la persistencia y la funcionalidad a largo plazo del producto de expresión transgénica, y esto necesariamente debería reflejarse con una adecuada duración del seguimiento. El futuro parece que va a depender de la adecuada integración de datos de los ensayos clínicos junto con los de la vida real.

Otra dificultad adicional en la evaluación crítica de los ensayos con terapias avanzadas es la valoración de la adecuación del comparador, ya que habitualmente se van a incluir pacientes con escasas o nulas opciones terapéuticas disponibles, de pronóstico fatal, y el uso de un grupo control no sería ético. Por tanto, a pesar de los numerosos sesgos asociados a los estudios de un solo brazo, a menudo será este el nivel de evidencia máximo del que se disponga. En tales circunstancias, disponer de evidencia con datos de la vida real es de nuevo una verdadera necesidad<sup>25,28-29</sup>.

Al igual que ocurre con la inmunoterapia, en este tipo de medicamentos, con los que se observa una proporción de pacientes con supervivencias a largo plazo, las técnicas estadísticas tradicionales empleadas en los análisis de supervivencia pueden subestimar los resultados de estas terapias o al menos no dar una imagen real de su beneficio neto. Esto es así porque el modelo de riesgos pro-

porcionales de Cox no cumple el supuesto de proporcionalidad y, por tanto, la estimación de la eficacia basándose en el *hazard ratio* no es adecuada. La mediana de la función de supervivencia obtenida a partir del estimador de Kaplan-Meier tampoco es representativa de los resultados, porque hay una proporción de pacientes que progresan rápidamente y otra proporción que son largos supervivientes. Para esta situación se han propuesto diferentes soluciones, tales como la estimación de la media en lugar de la mediana, la comparación de áreas bajo la curva de supervivencia o el método Milestone<sup>30,31</sup>.

En el caso de las CART, la evaluación de su seguridad a largo plazo es un área de gran incertidumbre, y debe ser evaluada y contrastada de forma periódica. De este modo, aunque se realice una evaluación de la seguridad similar a la del resto de los medicamentos, hay que

tener en cuenta algunas particularidades. Sería deseable disponer de datos del riesgo del procedimiento terapéutico en su conjunto, incluido el riesgo asociado a:

- La adquisición de células en un entorno autólogo.
- Los procedimientos de administración.
- Cualquier terapia concomitante requerida, por ejemplo el uso de inmunosupresores o de linfodepleción.
- Las reacciones adversas tardías y la disminución de la eficacia para las células genéticamente modificadas (se sabe que están relacionadas con el vector utilizado para la modificación genética de la célula, la naturaleza del producto génico, la vida útil de las células modificadas y la biodistribución)<sup>28</sup>.

## 7. Evaluación económica

Una de las principales características de este tipo de medicamentos, que va a influir claramente en la evaluación económica llevada a cabo, es que se trata de una tecnología que requiere una gran inversión en un momento concreto (el coste no se produce a lo largo de un periodo, como con otro tipo de terapias, sino con una sola dosis), mientras que el beneficio, además de incierto, debido a todas las limitaciones antes comentadas, se produce a muy largo plazo. Este hecho provoca, sobre todo, desconocimiento en cuanto a la tasa de descuento que debe aplicarse en los modelos económicos. ¿Es la tasa de descuento habitual la adecuada (que de por sí no está exenta de pros y contras) o habría que modificarla teniendo en cuenta la asimétrica distribución de los costes y de los beneficios?<sup>26</sup>.

Debido a la gran incertidumbre sobre la efectividad, las evaluaciones habituales de coste-eficacia o *coste-QUALY* estarán también sujetas a múltiples limitaciones, si bien será preciso llevar a cabo modelos que intenten minimizar dicha incertidumbre. No se han localizado recomendaciones claras sobre el

horizonte temporal ideal que debe aplicarse en los modelos de evaluación económica llevados a cabo con terapias avanzadas.

### 7.1. Otras consideraciones en la evaluación de las terapias con CART

Tal como dijo la Dra. Ana Clopés en las jornadas de evaluación de medicamentos de terapias avanzadas en el año 2019<sup>32</sup>, uno de los retos en la evaluación de este tipo de tratamientos es incorporar a la evaluación, y posteriormente a la toma de decisiones, el valor social frente al beneficio en salud incremental esperado. De este modo, se plantea la posibilidad de incorporar a las evaluaciones de las terapias avanzadas, que servirán para la toma de decisiones, elementos adicionales no incluidos habitualmente en las evaluaciones de coste-utilidad: aspectos tales como considerar que nos encontramos ante enfermedades sin alternativas terapéuticas, a menudo huérfanas y que los resultados esperables en determinadas ocasiones son la curación del enfermo.

## 8. Aspectos relacionados con la financiación

En el artículo ya citado de Jönsson *et al.*<sup>26</sup> se propone que, ante la situación descrita a lo largo de este capítulo, cuando se realiza una evaluación de este tipo de terapia, parece conveniente valorar opciones de financiación diferentes a las habituales. Plantean medidas como:

- Llevar a cabo contratos basados en resultados o cobertura condicional, entendiendo además que los datos aportados disminuirán parte de las incertidumbres. Esta ha sido la fórmula utilizada hasta el momento en el SNS para financiar los dos medicamentos CAR actualmente disponibles, en todas sus indicaciones. El tipo de resultados que deben medirse y el momento de hacerlo han diferido entre ambas opciones terapéuticas.
- Crear registros de resultados a largo plazo de las terapias avanzadas, que deberían ser idealmente independientes e inclusivos para todas las tecnologías, poblaciones e indicaciones.
- Establecer un consenso internacional respecto al impacto del factor tiempo (en la medida de la eficacia, la seguridad y las evaluaciones económicas).

## 9. Bibliografía

1. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan\\_Abordaje\\_Terapias\\_Avanzadas\\_SNS\\_15112018.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf)
2. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;365:725-33.
3. Sadelain M. Terapia CAR: el paradigma CD19. *J Clin Invest*. 2015;125:3392-400.
4. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6:224ra225.
5. Brentjens RJ, Curran KJ. Nuevas terapias celulares para la leucemia: células T modificadas con CAR dirigidas al antígeno CD19. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:143-51.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 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; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>
7. Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Humpe A. Chimeric antigen receptor T cells: a race to revolutionize cancer therapy. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:15-24.
8. Red de centros designados para el uso de medicamentos CAR-T en el SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Terapias avanzadas. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias\\_Avanzadas.htm](https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm)
9. Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat Med*. 2015;21:581-90.
10. Roberts ZJ, Better M, Bot A, Roberts MR, Ribas A. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:1785-96.
11. Martínez-Sánchez L, Álvarez-Hernández L, Roldán-Isaza M. Células T CAR: proeza que traspasa los avances en el tratamiento de las hemopatías malignas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2018;34(4).
12. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439-48.
13. Rose S. First-ever CAR T-cell therapy approved in U.S. *Cancer Discov*. 2017;7:OF1.
14. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse Large C-cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380:45-56.
15. Food and Drug Administration. KYMRIA (tisagenlecleucel). Disponible en: <https://www.fda.gov/>

- vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymriah-tisagenlecleucel
- ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat
16. Agencia Europea de Medicamentos. Kymriah. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf)
  17. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM. Phase 1 results of ZUMA-1: a multi-center study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther*. 2017;25:285-95.
  18. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, *et al*. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-44.
  19. Food and Drug Administration. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/yescarta-axicabtagene-ciloleucel>
  20. Zachary JR, Better M, Bot A, Roberts MR, Ribas A. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:1785-96.
  21. Agencia Europea de Medicamentos. Yescarta. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf)
  22. Grigor EJM, Fergusson D, Kekre N, Montroy J, Atkins H, Seftel MD, *et al*. Risks and benefits of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2019;33:98-110.
  23. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, *et al*. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188-95.
  24. European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>
  25. Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, *et al*. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-204.
  26. Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, Schunburg J, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Econ*. 2019;20:427-38.
  27. Brixner DI, Egami M, Garrison LP, Jonsson B, Newmann PJ, Kamae I. Regenerative medicine and health technology assessment: vision and challenges. *J Regen Med*. 2016;1:014.
  28. European Medicines Agency. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified_en.pdf)
  29. Marsden G, Towse A. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: is the NICE approach fit for purpose? London: Office of Health Economics; 2017.
  30. Ferrara R, Pilotto S, Caccesse M, Grizzi G, Sperduti I, Giannarelli D, *et al*. Do immune checkpoint inhibitors need new studies methodology? *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 13):S1564-80.
  31. Chen TT. Milestone survival: a potential intermediate endpoint for immune checkpoint inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(9).
  32. Clopés A. Evaluación de medicamentos de terapias avanzadas. 2019. Disponible en: [https://www.sefh.es/sefhjornadas/77\\_07\\_evaluacion\\_de\\_medicamento.pdf](https://www.sefh.es/sefhjornadas/77_07_evaluacion_de_medicamento.pdf)