

Premios Panorama 2019



El pasado día 4 de noviembre de 2019 se celebró en Madrid la reunión de trabajo del Jurado (**Imagen 1**) para la concesión de los premios PANORAMA 2019, formado en esta ocasión por los siguientes miembros:

- **D. Jesús Aguilar Santamaría.** Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (Presidente del Jurado).
- **D. Antonio L. Doadrio Villarejo.** Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.
- **D. Pere Berga Martí.** Vicepresidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.
- **D. Valentín Ceña Callejo.** Presidente de la Sociedad Española de Farmacología.
- **D. Ramón Palop Bauxauli.** Jefe de la unidad de Apoyo a la Dirección, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Dña. Ana Isabel López-Casero Beltrán.** Tesorera del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (Directora de Panorama Actual del Medicamento).
- **D. Francisco Zaragoza García.** Vocal

Nacional de Investigación y Docencia del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España.

- **D. Eugeni Sedano Monasterio.** Vocal Nacional de Industria del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España.
- **D. Carlos Fernández Moriano.** Editor científico y coordinador de la revista Panorama Actual del Medicamento. Dpto. Servicios Técnicos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (Secretario del Jurado).

Los PREMIOS PANORAMA valoran el grado de innovación. Todos los medicamentos, tanto los no innovadores como los innovadores, tienen utilidad terapéutica en tanto que su autorización por las autoridades sanitarias (AEMPS/EMA) implica que han demostrado rigurosamente su eficacia, su seguridad, su calidad y las condiciones de uso (incluyendo la información contenida en la ficha técnica –sumario de características– y en el prospecto del medicamento). Por tanto, la valoración que se hace en este informe se refiere a la incorporación, en el grado indicado, de algún elemento innovador con respecto a otros medicamentos autorizados previamente para iguales o similares indicaciones terapéuticas

o, en su caso, cubriendo la ausencia de éstas.

Asimismo, debe considerarse que ésta es una evaluación que se practica coincidiendo con la comercialización inicial del medicamento. Se trata, por consiguiente, de una **valoración provisional de la innovación**, realizada en función de la evidencia clínica disponible hasta ese momento; lo cual no prejuzga, en ningún caso, la disponibilidad futura de nuevos datos clínicos o la posible autorización de nuevas indicaciones terapéuticas, así como tampoco la potencial aparición de aspectos desfavorables previamente desconocidos (efectos adversos graves, contraindicaciones, interacciones, etc.).

Se consideran **tres posibles niveles**, adjudicados en función de la naturaleza de la(s) innovación(es) presentes en el nuevo medicamento, siempre en relación al arsenal terapéutico disponible comercialmente en España en el momento de la comercialización:

- **SIN INNOVACIÓN (*).** No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.
- **INNOVACIÓN MODERADA (**).** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

- **INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)**. Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Se distinguen dos niveles de evidencia científica para los aspectos innovadores de los nuevos medicamentos:

- **Evidencia clínica:** mediante estudios controlados con placebo o comparadores activos, de buena calidad metodológica y específicamente diseñados y desarrollados para demostrar lo que pretende ser un avance o mejora sobre la terapia estándar.
- **Potencialidad:** existencia de aspectos en el medicamento que racionalmente podrían mejorar la terapéutica actual, pero que no han sido adecuadamente demostradas mediante ensayos clínicos, bien por motivos éticos o bien por imposibilidad de realización en el momento de la comercialización del nuevo medicamento: perfil de interacciones, mecanismos nuevos que permiten nuevas vías terapéuticas,

la eficiencia económica, etc.

El rigor de los datos contrastados mediante ensayos clínicos controlados (evidencia clínica) sobre el grado de mejora de los resultados de la intervención con el nuevo medicamento en relación con la terapia estándar, es determinante en la valoración global de la innovación, mientras que las potencialidades solo tienen un carácter accesorio en esta valoración. En ningún caso, un medicamento es valorado con un nivel de innovación importante en función de sus ventajas potenciales, si no aporta otras ventajas demostradas clínicamente. Se analizan cinco aspectos de la innovación: clínica, molecular, toxicológica, físico-química y económico-tecnológica, aunque, como ya se ha indicado, la fundamental y determinante es la novedad clínica.

El **periodo analizado** transcurre entre el **1 de octubre de 2018 y el 30 de septiembre de 2019**, a partir de los datos recogidos en el Nomenclátor Oficial de la Prestación Farmacéutica

del Medicamento a lo largo del periodo mencionado.

Tras la discusión de los méritos de cada uno de los medicamentos estudiados, el Jurado de los Premios Panorama 2019 ha querido reincidir sobre el importante papel promotor que vienen ejerciendo los **medicamentos huérfanos** en la innovación farmacológica y terapéutica desde hace dos décadas, fruto del cual ha sido desarrollado un amplio conjunto de medicamentos para diagnosticar, prevenir, curar o paliar enfermedades graves que afectan a pequeños colectivos de personas carentes de una respuesta satisfactoria frente a su situación patológica.

Atendiendo a estas consideraciones y a los méritos específicos de cada uno de los medicamentos reseñados, el Jurado acordó conceder *ex aequo* el Premio Panorama 2019 a:

- **TISAGENLECLEUCEL** (Kymriah®), del laboratorio NOVARTIS, y
- **AXICABTAGÉN CILOLEUCEL** (Yescarta®), del laboratorio KITE PHARMA,

Imagen 1



nuevos perfiles bioquímicos frente a mecanismos de resistencia microbiana, posibilidad de combinar con otros medicamentos para la misma indicación terapéutica, efectos sobre el cumplimiento terapéutico (por mejoras en la vía, número de administraciones diarias, etc.), mejora de

del Sistema Nacional de Salud. En estos 12 meses, un total de **24 medicamentos con nuevos principios activos** han sido comercializados por vez primera en España, todos los cuales han sido revisados y evaluados anteriormente, y las correspondientes monografías fueron publicadas en *Panorama Actual*

Por representar un cambio de paradigma y una innovación disruptiva en el campo de la onco-hematología, al tratarse de los dos primeros medicamentos CAR-T disponibles comercialmente. Están constituidos por linfocitos T autólogos (del propio paciente) modificados genéticamente *ex vivo* para expresar un **receptor de antígeno quimérico (CAR)** anti-CD19, que les permite unirse a las células B cancerosas y provocar su apoptosis o necrosis mediante la producción de citocinas y citotoxicidad.

Kymriah® ha sido autorizado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) refractaria, en recaída postrasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad; también está indicado en el tratamiento del linfoma B difuso

de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos (incluyendo trasplante de progenitores hematopoyéticos). Por su parte, Yescarta® se ha autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Se diferencian entre sí en la estructura del CAR y en el vector viral empleado en la transducción del gen.

Ambos medicamentos de terapia génica inauguran una vía farmacológica muy prometedora en cuadros resistentes/refractarios de neoplasias hematológicas agresivas, aportando una respuesta clínica relevante en situaciones con escasas opciones terapéuticas y pronóstico pobre. Si bien los datos de seguimiento en ensayos clínicos son limitados, lo cual impide confirmar aún su potencial curativo, las tasas de respuesta y los resultados de supervivencia global son muy esperanzadores. El perfil toxicológico es importante pero el balance beneficio-riesgo es indudablemente favorable.

Las monografías con la evaluación de estos nuevos medicamentos han sido publicadas previamente en los números 422 (Kymriah®) y 426 (Yescarta®) de Panorama Actual del Medicamento. Ambos han sido considerados como medicamentos que suponen una **innovación importante (***)**, suponiendo una aportación sustancial a la terapéutica estándar. A modo de resumen, se recogen a continuación los principales aspectos innovadores de ambos.

Tisagenlecleucel (Kymriah®), de Novartis

El tisagenlecleucel es un tratamiento de inmunoterapia consistente en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados que expresan CAR a las células que expresan CD19 –células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales–, la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a esas células CD19+, así como una señal que favorece la expansión de las células T y la persistencia de tisagenlecleucel.

El medicamento ha sido oficialmente autorizado como **medicamento huérfano** para el tratamiento, en perfusión única, de pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída postrasplante o en segunda o posterior recaída, y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

La eficacia y seguridad clínicas de tisagenlecleucel en **LLA** han sido evaluadas en un ensayo pivotal de fase 2 (B2202), abierto y de un único brazo (sin comparadores directos), en que el fármaco indujo una tasa de respuesta global del 81% (66% incluyendo pacientes tratados y no tratados), teniendo un 60% de los pacientes RC y el 21% RCi. Si se analizan estos resultados junto a los obtenidos en los ensayos de soporte B2205J y B2102J, con un total de 160 pacientes perfundidos con tisagenlecleucel, se observa la consistencia de los resultados clínicamente relevantes de la respuesta global en todos los subgrupos pronósticos y demográficos.

La población tratada en estos ensayos refleja en gran medida la población clínica de pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B recidivante o refractaria. No obstante, las peculiaridades de la patología y del tipo de pacientes estudiados con los demás fármacos aprobados en la misma indicación (se han descrito tasas de respuesta global del 30% para clofarabina, del 44% para blinatumomab y del 81% para inotuzumab onogamicina¹) hacen difícil realizar comparaciones indirectas y establecer la superioridad clínica de tisagenlecleucel.

En relación con la duración de la respuesta, la mediana de la duración de la respuesta no fue alcanzada en el momento de la autorización de tisagenlecleucel, pero en torno a la mitad de los pacientes presentaban respuesta a los 12 meses posperfusión. A pesar de los prometedores resultados, las limitaciones del periodo de seguimiento en los ensayos clínicos acota la posibilidad de establecer que tisagenlecleucel mantiene a los pacientes libres de la enfermedad a largo plazo, lo cual se esclarecerá con mayor robustez estadística con los nuevos resultados que vayan surgiendo.

Con respecto a la indicación del fármaco en **LDCGB**, los datos de eficacia y seguridad proceden de un único ensayo de fase 2 (C2201) –también abierto y sin comparadores directos– en que la perfusión del fármaco se realizó en un total de 111 pacientes; casi la mitad de ellos había recibido previamente un TPH autólogo y, a pesar de ello, estaban en recaída/refratariedad, situación en la cual las opciones terapéuticas son muy limitadas y el pronóstico desfavorable. En general, la población incluida en el estudio se puede asemejar a la población diana, lo que en parte valida sus resultados principales: la tasa de respuesta global alcanzó valores del 52% (34% en el total de pacientes incluidos en el estudio, tratados o no), con una mediana de supervivencia global de 12

1 Blinatumomab e inotuzumab onogamicina, además de no estar comercializados, sólo están autorizados para el tratamiento de pacientes adultos.

meses (8 meses en el total de pacientes incluidos).

De forma interesante, al tratarse de un estudio de un único brazo, en el EPAR (*Public Assessment Report*) de la EMA –como se recoge también en el IPT de la AEMPS– se realizan comparaciones indirectas de los resultados de eficacia del estudio C2201 con datos cohortes históricas de pacientes con LDCGB que habían recibido diferentes terapias de rescate. La diferencia entre los pacientes tratados con tisagenlecleucel y aquellos del estudio SCHOLAR-1 (Crump *et al.*, 2018) –que analizó datos retrospectivos de pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo refractario a varias líneas de quimioterapia– fue del 31% en la tasa de respuesta completa (IC_{95%} 20–42%, $p < 0,01$), con una razón de riesgos (HR) de 0,68 para la supervivencia global (IC_{95%} 0,48–0,96, $p < 0,05$). Los resultados fueron parecidos al comparar con el ensayo CORAL (Thieblemont *et al.*, 2011) –que evaluó el régimen quimioterapéutico R-DHAP frente al R-ICE–, demostrando, para los pacientes perfundidos, una diferencia significativa en la tasa de respuesta completa (+12%; IC_{95%} 1–23%, $p < 0,01$) y una mejoría de la supervivencia global (HR 0,41; IC_{95%} 0,31–0,54, $p < 0,01$) a favor de tisagenlecleucel.

Para la misma indicación de LDCGB, también se ha aprobado recientemente otro fármaco de terapia génica CAR-T anti-CD19, denominada axicabtagén ciloleucel² (Yescarta®), que no ha sido aún comercializado en España. Por las notables diferencias en los criterios de inclusión y exclusión de pacientes en los ensayos clínicos, no se pueden establecer conclusiones de la comparación de eficacia de ambos fármacos, si bien los datos publicados para axicabtagén ciloleucel (Roberts *et al.*, 2018) sugieren que, con un perfil de seguridad similar, puede aportar una tasa de respuesta global (y completa) y una supervivencia

global a 12 meses superiores a tisagenlecleucel y a los controles históricos. No obstante, un ensayo que compare ambas terapias arrojará luz sobre la cuestión de cuál de los dos tratamientos es más eficaz.

Es importante resaltar el hecho de que el retraso en la fabricación de la terapia génica –desde que los pacientes son incluidos en el estudio hasta que son tratados– puede suponer, a pesar de la quimioterapia puente (en general, con efectos limitados en pacientes en recaída/refractarios), un avance del tumor que podría enmascarar los resultados parcialmente. Podría ser esperable que una mejora en el tiempo de producción se tradujera a su vez en una mejora de la tasa de respuestas. Por otro lado, ese retraso fue la causa de que muchos pacientes se retiraran de los ensayos clínicos (en mayor número en el caso del ensayo con pacientes con LDCGB) previamente a la infusión de tisagenlecleucel. Esto pudo implicar, no obstante, que solo fueran tratados con el fármaco aquellos pacientes con un mejor estado clínico, lo cual podría representar un factor de confusión en la tasa de respuesta global y de duración de la misma. Hasta el momento, además, no se ha establecido el impacto del tratamiento puente (ni de la quimioterapia de linfodepleción previa a la perfusión) en los resultados observados con tisagenlecleucel (IPT, 2018).

El **perfil toxicológico** de tisagenlecleucel es importante, con un alto porcentaje (cercano al 90%) de pacientes que sufren reacciones adversas específicas graves (grado ≥ 3) o potencialmente mortales en el periodo posperfusión, y principalmente en las primeras 8 semanas. Los eventos adversos, también influidos por la quimioterapia previa, fueron algo menores en los pacientes con LDCGB frente a los de LLA, lo cual se refleja, por ejemplo, en la frecuencia del síndrome de liberación de citoqui-

nas (58% vs 77%). El manejo de este SLC –para el que se requiere la disponibilidad de tocilizumab– es quizá la cuestión clave de la seguridad de esta terapia génica. Por su relevancia clínica, también sobresalen los efectos adversos neurológicos graves (en un 12–13% de los pacientes) e infecciones (20–44%) y neutropenia febril severas (13–36%). Debe tenerse en cuenta que el uso de dosis elevadas de corticosteroides para el tratamiento de SLC o neurotoxicidad podrían interferir en la eficacia de tisagenlecleucel por su efecto sobre el sistema inmune.

Otros efectos secundarios comunes de tisagenlecleucel son, por ejemplo, fiebre, diarrea, náuseas, cansancio, presión arterial baja, edema y dolores de cabeza. No hay datos, para ninguna de las dos indicaciones, de seguridad (ni de eficacia) en mujeres embarazadas o en fase de lactancia, ni para la producción del fármaco en pacientes positivos para el VIH o los virus de la hepatitis B o C. Además, la persistencia de tisagenlecleucel en el organismo (a día de hoy se ha confirmado su presencia en líquido cefalorraquídeo y en plasma durante 1 y 2 años posperfusión, respectivamente) hace necesario desarrollar estudios clínicos que evalúen el efecto del fármaco sobre la seguridad clínica a largo plazo, identificando el riesgo potencial de desarrollo de neoplasias secundarias, reactivaciones virales, etc.

De acuerdo con lo anterior, a fin de minimizar los riesgos derivados del empleo de estas novedosas terapias CAR-T, el Ministerio de Sanidad ha publicado recientemente un *Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud*, que define una serie de requisitos y medidas que permitan atenuar y manejar la toxicidad clínica por parte de profesionales sanitarios especialmente entrenados en centros capacitados.

2 La principal diferencia entre axicabtagén ciloleucel y tisagenlecleucel reside en la estructura y modo de expresión del receptor de antígeno quimérico que se transfecta *ex vivo* en las células T extraídas del paciente. En axicabtagén ciloleucel, el CAR es expresado por transducción retroviral y comprende un fragmento variable de cadena única (scFv) anti-CD19 murino unido a los dominios coestimuladores CD28 y CD3-zeta.

A modo de resumen, el diseño no comparativo de los estudios de fase 2 conducentes a la autorización de tisagenlecleucel en sus dos indicaciones (casos en recaída o refractarios de LLA-B y LDCGB) dificulta el análisis del impacto real de su utilidad clínica. Sin embargo, teniendo en consideración las escasas opciones terapéuticas y sus limitados resultados en ambas patologías, los resultados aquí comentados –sugieren de un aumento de la tasa de respuesta global y duración de la misma (que pueden suponer un incremento de supervivencia global)– aportan la base científica que refleja un beneficio clínico para determinados pacientes. Los limitados periodos de seguimiento de los pacientes en los ensayos clínicos y la escasa experiencia posautorización hasta la fecha –incertidumbres asumibles para este tipo de medicamentos huérfanos– impiden confirmar todavía su consideración como tratamiento curativo, y se debe esperar a estudios con un seguimiento más largo (de hasta 5 años), a los que se ha comprometido el titular de autorización, para verificar si existe beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.

En definitiva, tisagenlecleucel representa la primera terapia génica CAR-T comercial disponible en España. Por su fundamento, mecanismo de acción y resultados clínicos, supone una innovación disruptiva en el área clínica de la onco-hematología, que viene a posicionarse como una herramienta terapéutica con gran utilidad potencial en dos indicaciones consideradas necesidades médicas no cubiertas. Es probable que los criterios de inclusión tan restrictivos en los ensayos clínicos y su coste económico releguen el acceso a corto plazo a tisagenlecleucel a pacientes con relativo buen estado funcional que no dispongan de otras alternativas farmacológicas adecuadas. También se puede presumir que la mayor experiencia clínica y los resultados de futuros estudios que evalúen su eficacia cuando se administra a otro tipo de pacientes (por ejemplo, en refractariedad o recaída tras una única línea de tratamiento o

incluso sin trasplante de precursores hematopoyéticos previo) permitan ampliar el espectro de pacientes en sus indicaciones.

Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®), de Kite Pharma

El **axicabtagén ciloleucel** es un novedoso fármaco de inmunoterapia consistente en células T CD3+ autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados a las células que expresan CD19 –células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales–, la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias que dan lugar a la activación, proliferación, secreción de citocinas y quimiocinas inflamatorias de las células T y adquisición de funciones efectoras como la citotoxicidad. En base a ello, el medicamento, designado como **huérfano**, ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento, en perfusión intravenosa única, de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

La eficacia clínica de axicabtagén ciloleucel ha sido contrastada en su indicación y dosis autorizadas en un ensayo de fase 2 (ZUMA-1), abierto y de un único brazo (diseño no comparativo), que está aún en marcha. En el análisis a 24 meses, con una mediana de seguimiento de 27,1 meses, el fármaco ha inducido una tasa de respuesta objetiva del 74% en pacientes tratados (68% si se incluyen pacientes no tratados), con un 54% de los pacientes en respuesta completa y un 20% en respuesta parcial (50% y 18%, respectivamente, en la población ITT); estos resultados están refrendados por los similares hallazgos de la fase 1 del estudio (TRO de 71% y RC de 57%). El impacto de la eficacia clínica del fármaco se ve reflejado en los prometedores resultados de super-

vivencia: todavía no se ha alcanzado la mediana de supervivencia global en pacientes perfundidos y asciende a 17,4 meses en el global de la población ITT (sin conocerse el límite superior del intervalo); a día de hoy no se puede determinar con precisión la duración de la respuesta. Se ha estimado una SG del 50,5% de pacientes a los 24 meses.

Al tratarse de un estudio de un solo brazo, las variables como la SG y la SLP podrían verse condicionadas por diversos factores, por lo cual la selección de la TRO como variable primaria (y su duración) se considera adecuada a fin de establecer el efecto del fármaco. No obstante, la falta de comparador activo dificulta la evaluación del impacto real de axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de LDCGB y LBPM.

Para poder interpretar los resultados de eficacia del estudio ZUMA-1 en el contexto histórico, hay que aludir a un meta-análisis retrospectivo (SCHOLAR-1) que ha combinado los datos –procedentes de 2 estudios randomizados de fase 3 y dos bases de datos observacionales– relativos a 636 pacientes con LDCGB refractarios a la última línea de tratamiento o con recaída en los 12 meses post-TPH autólogo. La quimioterapia estándar hasta ahora disponible aporta unas tasas de TRO del 26% (IC_{95%} 21-31) y de RC del 7% (IC_{95%} 3-15), con una mediana de supervivencia global de 6,3 meses (Crump *et al.*, 2017). Estos datos aportan una visión global de la relevancia clínica y la superioridad de axicabtagén ciloleucel sobre las opciones terapéuticas hasta ahora disponibles.

En cuanto a la seguridad, su perfil toxicológico es muy importante, aunque se considera clínicamente manejable y aceptable dada la gravedad de la patología. Se asocia con una elevada incidencia (55% de pacientes) de eventos adversos graves (grado ≥3) o potencialmente mortales en el periodo posperfusión, siendo los más frecuentes (>10%) la encefalopatía (31%), las infecciones (28%) y el síndrome de liberación de citocinas (11%). Se ha postulado que el SLC y la toxicidad neuro-

lógica son aquellas reacciones adversas más notorias y probablemente asociadas con el fármaco, mientras que las citopenias –y las subsecuentes infecciones– se relacionan en mayor medida con la quimioterapia de acondicionamiento u otros tratamientos previos.

Muchas de las reacciones adversas descritas (por ejemplo, pirexia, taquicardia,

del empleo de estas novedosas terapias, el Ministerio ha publicado un *Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud*, que define una serie de requisitos y medidas para atenuar y manejar la toxicidad clínica por parte de profesionales sanitarios especialmente entrenados en centros capacitados.

datos de eficacia y toxicidad del ensayo clínico aquí comentadas.

Por otro lado, hace muy pocos meses, se comercializó en España tisagenlecleucel (Kymriah®), el primer fármaco a base de linfocitos T CAR anti-CD19, también indicado en el tratamiento de LDCGB en recaída o refractario tras ≥ 2 líneas de tratamiento. Una comparación

Tabla 1. Principales resultados de eficacia y seguridad de los estudios C2201 (tisagenlecleucel) y ZUMA-1 (axicabtagén ciloleucel) en pacientes perfundidos (ITTm) con LDCGB en recaída/refractoriedad.

	Tisagenlecleucel	Axicabtagén ciloleucel
Periodo de seguimiento	14 meses	12 meses
Edad mediana (años)	56 (22-76)	58 (23-76)
Líneas de tratamiento (mediana)	2,5 (1-6)	3 (1-10)
TPH autólogo previo	48%	21%
Tasa global de respuesta (%) Respuesta completa	52% 40%	72% 51%
Duración de la respuesta a los 6 meses	68%	-
Supervivencia global a 6 meses Supervivencia global a 12 meses	62% 49%	79,2% 60,4%
Seguridad clínica (% pacientes)		
Eventos adversos	84%	100%
Eventos adversos graves	64%	55%
Síndrome de liberación de citocinas	58%	93%

escalofríos, cambios electrolíticos, cefalea, etc.) son debidas al SLC –que se asoció incluso con 2 muertes en el ensayo clínico–, principalmente en las dos primeras semanas posinfusión. Por ello, se ha determinado la necesidad de que los hospitales donde se administren las terapias CAR-T deben disponer de tocilizumab para su rápido tratamiento. A fin de minimizar los riesgos derivados

De manera interesante, se debe mencionar que en el congreso de la *American Society of Hematology* dos grupos de investigación independientes han comunicado sus datos en práctica clínica de vida real con axicabtagén ciloleucel (Jacobson *et al.*, 2018; Nastoupil *et al.*, 2018), demostrándose en ambas publicaciones que se reproducen los

entre los resultados de ambos fármacos (**Tabla 1**) puede facilitar la comprensión de su posicionamiento, aunque con grandes limitaciones y sesgos por las diferentes poblaciones de pacientes incluidas en los ensayos clínicos³ que impiden conclusiones sólidas (AEMPS, 2019). Parece que el perfil de seguridad de ambos fármacos es similar, aunque ligeramente más benigno para axicab-

3 El ensayo clínico de tisagenlecleucel en LDCGB incluyó pacientes que al menos habían recibido 2 o más líneas de tratamiento sistémico previo y habían fracasado postrasplante o no eran elegibles, se permitió el uso de quimioterapia puente y no se incluyeron pacientes con LBPM. En el ensayo de axicabtagén ciloleucel se incluyeron pacientes sin respuesta tras una primera línea de tratamiento o posteriores, o refractarios a trasplante, no se permitió el uso de terapia puente y sí se incluyeron pacientes con LBPM. El tiempo de manipulación/procesamiento del producto y, en consecuencia, el número de pacientes no tratados con axicabtagén ciloleucel fue menor en comparación con el ensayo de tisagenlecleucel (aproximadamente el 9% vs. 30% de pacientes).

tagén ciloleucel, como se refleja en el número de pacientes con eventos adversos graves (55% vs. 64,9%).

En definitiva, los resultados de eficacia de axicabtagén ciloleucel parecen clínicamente muy relevantes –tasas de respuesta superiores a los controles históricos (aunque las comparaciones indirectas tienen muchas limitaciones)– en una indicación que representa una necesidad médica no cubierta, con pronóstico grave y pobres resultados para las terapias existentes (no curativas), especialmente en pacientes no candidatos a TPH autólogo o quienes recaen tras el mismo. En este momento no puede

considerarse un tratamiento curativo, a expensas de datos más maduros para comprobar si se confirma el beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Al tratarse de un estudio en curso, del que se conocen datos para un número de pacientes y periodo de seguimiento limitados, resulta necesario esperar a conocer nuevos resultados para analizar su impacto real en la práctica clínica.

A falta de conocer las consideraciones del IPT de la AEMPS, axicabtagén ciloleucel representa la segunda terapia génica CAR-T disponible comercialmente en España, y redonda en la innovación

disruptiva en términos mecanísticos, de concepto y de resultados clínicos que éstas han abierto en la onco-hematología. Sin tener en cuenta criterios económicos, puede posicionarse como una prometedora alternativa terapéutica –de elección sobre regímenes quimioterapéuticos– en su indicación aprobada en pacientes con buen estado funcional que no dispongan de otras alternativas farmacológicas adecuadas; no se dispone de una comparación fiable de la eficacia con la otra nueva alternativa de terapia génica autorizada (tisagenlecleucel), aunque previsiblemente axicabtagén ciloleucel podría dar lugar a tasas de respuesta superiores.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisa-genlecleucel (Kymriah®). IPT, 7/2019. V1. Publicación a 25 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>

Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130(16): 1800-8. *Blood*. 2018; 131(5): 587-88. DOI: 10.1182/blood-2017-11-817775.

Fernández-Moriano C. Tisagenlecleucel (Kymriah®) en leucemia linfoblástica aguda de células B y linfoma difuso de células grandes B. *Panorama Actual Med*. 2019; 43(422): 339-51.

Jacobson CA, Hunter B, Armand P, et al. Aggressive lymphoma (diffuse large B-cell and other aggressive B-cell Non-Hodgkin lymphomas)—results from retrospective/observational studies: outcomes with CD19

CAR T therapy and checkpoint blockade in the real-world setting. In: *Proceedings from the American Society of Hematology*; 2018; San Diego, CA. Abstract 92.

Nastoupil L, Jain MD, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, et al. Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 91.

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(8): 1785-96. DOI: 10.1080/10428194.2017.1387905.

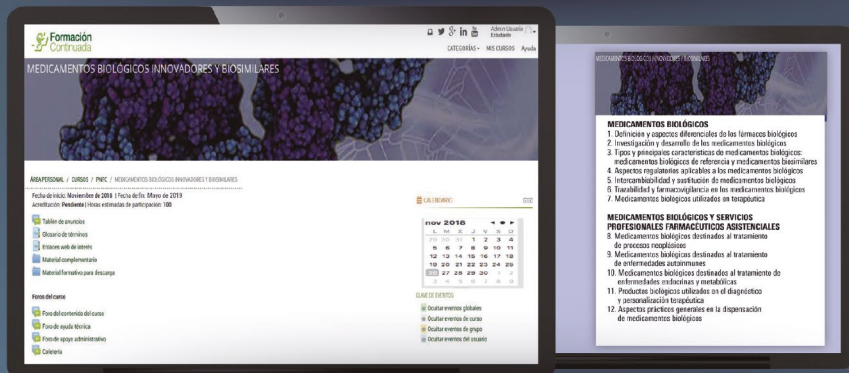
Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol*. 2011; 29:4079-4087.

PROGRAMA
FORMATIVO
2020
FORMACIÓN
CONTINUADA

Curso
**ON-
LINE**

Medicamentos biológicos innovadores y biosimilares

3ª Edic.: Duración del curso: 6 meses
Del 13 de enero al 13 de julio de 2020



DIRIGIDO A: FARMACÉUTICOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer los conceptos generales relacionados con los medicamentos biológicos innovadores y biosimilares y su utilización específica en distintos campos de la terapéutica

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir las características de los principales grupos de productos biotecnológicos
- Identificar las características diferenciales de los medicamentos biológicos innovadores y biosimilares
- Definir el proceso de investigación y desarrollo de los medicamentos biológicos y sus aspectos regulatorios
- Indicar la importancia de la trazabilidad y farmacovigilancia en este tipo de medicamentos
- Señalar los aspectos prácticos generales en la dispensación de los medicamentos biológicos

METODOLOGÍA

El curso se realizará a través de la Plataforma de Formación del Consejo General (<https://formacion.nodofarma.es>)
Contenidos en formato PDF para su descarga o impresión

PROGRAMA

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

1. Definición y aspectos diferenciales de los fármacos biológicos
2. Investigación y desarrollo de los medicamentos biológicos
3. Tipos y principales características de los medicamentos biológicos: medicamentos biológicos de referencia y medicamentos biosimilares.
4. Aspectos regulatorios aplicables a los medicamentos biológicos
5. Intercambiabilidad y sustitución de medicamentos biológicos
6. Trazabilidad y Farmacovigilancia de medicamentos biológicos
7. Medicamentos biológicos en terapéutica

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y SERVICIOS PROFESIONALES FARMACÉUTICOS ASISTENCIALES

8. Medicamentos biológicos destinados al tratamiento de procesos neoplásicos
9. Medicamentos biológicos destinados al tratamiento de enfermedades reumáticas
10. Medicamentos biológicos destinados en enfermedades endocrinas y metabólicas
11. Productos biológicos en diagnóstico y personalización terapéutica
12. Aspectos prácticos en la dispensación de medicamentos biológicos



INSCRÍBETE

10€
COLEGIADOS
100€ NO
COLEGIADOS

Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: www.madrid.org

Con la colaboración de



Más información e inscripción: www.portalfarma.com

902 460 902 / 91 431 26 89 • Síguenos en

Síguenos en Twitter @FNFC_GCOG

> 12 Créditos

