INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-337/V1/14012025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de brexucabtagén autoleucel (Tecartus®) en el tratamiento de pacientes adultos de 26 años de edad y mayores con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B refractaria o en recaída

Fecha de publicación: 14 de enero de 2025

Índice

Introducción 1
Brexucabtagén autoleucel (brexu-cel) (Tecartus®) 3
Farmacología 4
Eficacia 4
Estudio pivotal ZUMA-3 4
Seguridad 6
Discusión 7
Conclusión 9
Referencias 10
Grupo de Expertos 12
Anexo 13

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras en la medula ósea, en sangre periférica y en otros órganos lo que resulta en pérdida de la hematopoyesis normal y fracaso orgánico que conduce a la muerte si no se trata.

La LLA representa el 20% de las leucemias agudas en adultos y el 80% en la edad pediátrica. Presenta un pico de máxima incidencia en niños de 2 a 5 años, su incidencia desciende progresivamente desde entonces y aumenta ligeramente a partir de los 50 años. La LLA tiene una incidencia de 1,7casos por 100.000 personas/ año en EEUU (1) y de 1,45 en Europa (2), lo que supone unos 7.200 casos anuales en Europa, de los que un 40 % aproximadamente corresponden a pacientes adultos. Según el informe del grupo REDECAN la incidencia en España, estimada a partir de registros poblacionales de diversas provincias, se sitúa entorno 1,51 casos por cada 100.000 personas/año (3) lo que supone alrededor de unos 300 nuevos pacientes adultos cada año (4).

Debido a diferencias en su tratamiento es importante distinguir entre la LLA con cromosoma Filadelfia (Ph+), la LLA de línea B madura (tipo Burkitt), las LLA de precursores B y las LLA de precursores T. La mayoría de las LLA de precursores B, incluida la LLA Ph+, expresan el antígeno CD19, un 20-30% expresan el CD20 y >80% el CD22 (3). En los adultos el 70% de las LLA son de precursores B, un 5% son LLA B maduras y un 25% son LLA-T. Dentro de las LLA de precursores B un

25% corresponden a LLA Ph+. Esta frecuencia supera el 40% a partir de los 55-60 años (5). En los últimos años, merced a las técnicas de secuenciación génica, se han detectado nuevos subgrupos de LLA, lo que ha permitido constatar que esta enfermedad es enormemente compleja a nivel genético (6,7).

El objetivo principal del tratamiento de la LLA es conseguir remisión completa (RC) con enfermedad residual medible (ERM) negativa (inmunofenotípica y/o molecular) lo que es esencial para lograr una supervivencia prolongada de los pacientes (35), y para lograrlo el tratamiento se realiza en 3 fases: inducción a la remisión, consolidación/intensificación y mantenimiento.

La quimioterapia en combinación es la base del tratamiento inicial de la LLA, a la que se han añadido en algunos subtipos el tratamiento dirigido a dianas moleculares y la inmunoterapia. La selección del tratamiento depende de factores como la edad, estado general del paciente, la existencia de comorbilidades y la presencia de factores pronósticos biológicos adversos.

Los resultados del tratamiento varían en función de la edad. Globalmente, entre el 5% y el 10% de los pacientes son refractarios a los regímenes actuales de poliquimioterapia. La supervivencia en los adultos (5,8):

- 18-40 años es del 60-70%
- 40-60 años es del 50%
- 60 años es del 15-20%

En la experiencia del grupo PETHEMA, la probabilidad de supervivencia global a 5 años fue (9,10,11):

- 74% en los adolescentes y adultos jóvenes hasta 30 años
- 49% en adultos de 18 a 60 años con características de alto riesgo
- 17% en pacientes de más de 60 años.

En determinados subgrupos se han registrado importantes mejoras en los resultados del tratamiento. Así, la introducción de los inhibidores de tirosincinasa (ITK) en la LLA Ph+, ha conseguido una supervivencia libre de progresión (SLE) en los adultos del 50% (12,13), proporción que aumenta al 70-80% si se asocia el anticuerpo biespecífico blinatumomab al tratamiento con ITK, según resultados de ensayos clínicos recientes (14,15). Por su parte, gracias a la administración de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en la LLA B madura se obtienen SLE del 80% en niños y del 60-70% en adultos (16, 17). También se ha observado mejor SLE si se añade rituximab al tratamiento de la LLA de precursores B que expresen CD20 en más de un 20% de los blastos (18).

A pesar de los avances registrados en el tratamiento de primera línea, aproximadamente un 5%-10% de los pacientes adultos con LLA son refractarios primarios a los regímenes actuales de poliquimioterapia el 40%-50% experimentarán una recaída. No existe un tratamiento estándar para estos pacientes y los resultados, en general, son poco satisfactorios, siendo el pronóstico muy desfavorable. Por ello, el tratamiento de los pacientes con LLA recaída o refractaria (R/R) constituye una necesidad médica no cubierta. En los adultos en primera recaída, los tratamientos quimioterápicos de rescate actuales, como los del grupo cooperativo español PETHEMA (19,20) y del grupo MRC británico en el ensayo MRC UKALL XII (16), alcanzan una RC de 30-40% (21) con una mediana de supervivencia global (SG) de 4,5 a 6 meses. Los factores que se asociaron a un curso más favorable incluyeron la menor edad y una duración de la primera RC (RC1) superior a 2 años. Los pacientes que presentan una segunda recidiva tienen una mediana de supervivencia de 3 meses y una probabilidad de SLE a 3 años inferior al 5% (22).

En los pacientes con LLA R/R el objetivo del tratamiento es alcanzar RC y realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), lo que permite obtener supervivencias prologadas en una fracción de estos pacientes. Estudios fase III basados en anticuerpos monoclonales como blinatumomab (23) o inotuzumab (24) han

demostrado una eficacia superior a la quimioterapia de rescate en pacientes con LLA B en recaída refractaria que expresen CD19 o CD22, respectivamente y están indicados en estos casos. De ellos, únicamente inotuzumab está comercializado en España. Es importante resaltar que el tratamiento con blinatumomab o inotuzumab en pacientes con LLA R/R no asegura curación si no va seguido de aloTPH.

En los últimos años se ha desarrollado una nueva estrategia de inmunoterapia celular que ha demostrado eficacia en la LLA R/R, como son las células CAR T, en concreto CAR T autólogas dirigidas frente al antígeno CD19. En base a estudios fase II se han aprobado dos CAR T para uso clínico en LLA R/R: tisagenlecleucel (tisa-cel) (25) y brexucabtagene autoleucel (brexu-cel o KTE-X19) (26). El primero está aprobado para pacientes con LLA de células B refractaria, en recaída post-trasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad, inclusive. El segundo se aprobó en Europa para tratamiento de pacientes adultos (≥26 años) con LLA R/R. En España se dispone de otro CAR T 19, el ARI001, aprobado por la AEMPS en régimen de exención hospitalaria para la LLA de células B CD19+ en recaída o refractaria tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída post-trasplante en pacientes adultos mayores de 25 años (27). En la Tabla 1 se resumen estas opciones de anticuerpos monoclonales y terapia celular.

Brexucabtagén autoleucel (brexu-cel) (Tecartus®)

Tecartus ha obtenido autorización condicional en la indicación para el tratamiento de pacientes adultos de 26 años de edad y mayores con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B refractaria o en recaída.

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de células T CAR positivas viables en un envase. La dosis objetivo es de 1 x 10^6 células T CAR positivas viables por kg de peso corporal, con un máximo de 1 x 10^8 células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más.

Se recomienda administrar brexu-cel de 2 a 14 días después de haber completado la quimioterapia de linfodepleción en los pacientes con LLA. Se debe confirmar la disponibilidad del tratamiento antes de comenzar el tratamiento de linfodepleción. La quimioterapia de linfodepleción debe consistir en 900 mg/m^2 de ciclofosfamida durante 60 minutos antes de administrar la perfusión de brexu-cel. Se recomienda realizarlo el segundo día antes de la perfusión de brexu-cel. Se debe administrar 25 mg/m^2 de fludarabina durante 30 minutos antes de administrar la perfusión de brexu-cel. Los días recomendados son el cuarto, tercer y segundo día previo a la perfusión de brexu-cel.

Premedicación: para minimizar el riesgo de reacciones infusionales agudas se recomienda la administración de paracetamol (0,5-1 g) vía oral y difenhidramina (12,5 mg-25 mg) aproximadamente 60 minutos antes de la infusión de brexu-cel. No se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos.

Ante el riesgo de síndrome de liberación de citocinas, debe haber disponibilidad de 1 o más dosis de tocilizumab antes de la administración de brexu-cel. Por razones de seguridad debe retrasarse la administración de brexu-cel en pacientes con efectos adversos graves no resueltos en la quimioterapia previa, infecciones activas no resueltas o enfermedad de injerto contra huésped activa.

Tras la infusión del brexu-cel se recomienda la monitorización diaria durante 10 días, preferentemente en el ámbito hospitalario, para valorar la aparición de complicaciones y posteriormente según decisión médica.

Brexu-cel se debe administrar en centros acreditados y la terapia se debe iniciar bajo supervisión de un profesional con experiencia en tratamientos de neoplasias malignas hematológicas y formación específica para el uso de este producto. Se debe contar, además, con el equipo multidisciplinar idóneo para manejar las posibles reacciones adversas (37).

Brexucabtagén autoleucel (brexu-cel) es un CAR-T anti-CD19 de segunda generación, que comparte con su predecesor Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19) el dominio co-estimulador combinado con la subunidad CD3ζ, que en ambos es la molécula derivada de las inmunoglobulinas CD28, pero diferenciándose en que el procedimiento de preparación de

brexu-cel incluye la eliminación de células tumorales circulantes con expresión de CD19 del producto obtenido en la leucaféresis.

Tanto la estructura como el procedimiento de preparación de brexu-cel tienen gran importancia en su actividad y mecanismo de acción, ya que el dominio co-estimulador CD28 mejora la eficacia antitumoral, prolongando la persistencia de las células CAR-T en la circulación y aumentando su capacidad de proliferación y de citotoxicidad.La especificidad de brexu-cel frente a CD19 restringe su actividad a las neoplasias de células B.

Además, el hecho de eliminar las células tumorales CD19-positivas circulantes del producto de aféresis antes de la preparación de brexu-cel tiene la ventaja adicional de enriquecer el producto final en células CAR-T y evitar su activación y agotamiento, ya que en pacientes con carga tumoral circulante elevada, el exceso de linfocitos B tumorales en sangre periférica reduce el porcentaje relativo de linfocitos T y contamina la recogida de éstos durante la aféresis, dando lugar a un producto pobre en linfocitos T (que son los que se convertirán en células CAR-T), lo cual podría comprometer su eficacia. Además, como las células B tumorales expresan CD19, si no se eliminan del producto podrían activar y agotar la capacidad inmune de los linfocitos CAR-T anti-CD19 antes de su infusión al paciente, lo cual también comprometería la eficacia. Por estos motivos, tanto la estructura de base como la eliminación de los linfocitos tumorales CD19-positivos en el proceso de fabricación de los CAR-T KTE-X19 optimizan al máximo la eficacia y el rendimiento del producto.

Después de la infusión de brexu-cel a la dosis de 1×10^6 células CAR T viables por kg de peso corporal, brexu-cel presentó una fase inicial de expansión rápida, alcanzando la expansión máxima 14 días después de la infusión y persistiendo en la sangre periférica durante una mediana de 53,3 días (0-535 días). Los niveles de citocinas y quimiocinas alcanzaron su punto máximo dentro de los primeros 8 días y, en general, regresaron a la situación basal dentro de los primeros 28 días.

Farmacología

Brexu-cel, una terapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigida contra CD19, se une a las células cancerosas y a las células B normales que expresan CD19. Una vez las células T CAR anti-CD19 se unen a las células diana que expresan CD19, el dominio coestimulador CD28 y el dominio de señalización CD3ζ activan cascadas de señalización que dan lugar a la activación, proliferación, adquisición de funciones efectoras y secreción de citoquinas y quimioquinas inflamatorias de las células T. Esta secuencia de acontecimientos provoca la destrucción de las células que expresan CD19 (37).

Eficacia

Estudio pivotal ZUMA-3

Estudio Fase 1 (28)

ZUMA-3 (NCT02614066) es un ensayo clínico fase 1 y 2 internacional multicéntrico de un solo brazo para evaluar la seguridad y eficacia de Brexu-cel en pacientes mayores de 18 años con LLA de células B recidivante o refractaria (R/R). El ensayo se llevó a cabo en 19 ciudades en Estados Unidos. El objetivo fue evaluar la seguridad de KTE-X19 y determinar la dosis óptima para el estudio fase 2 basada en la incidencia de toxicidades limitantes de dosis (DLT) y el perfil general de seguridad. Las DLT se definieron como eventos adversos relacionados con KTE-X19 que ocurrieran dentro de los primeros 28 días posteriores a la infusión, incluyendo eventos adversos no hematológicos de grado 3 que duraran más de 7 días, eventos adversos no hematológicos de grado 4 independientemente de la duración, excepto eventos esperados preespecificados, y eventos adversos hematológicos de grado 4 que duraran más de 30 días, excepto linfopenia. Los pacientes elegibles fueron aquellos mayores de 18 años con LLA-B R/R, con al menos un 5% de blastos en la médula ósea, un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 o 1, y función renal, hepática y

cardíaca adecuadas. Después de la linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida los pacientes recibieron una única infusión de Brexu-cel a dosis de $2x10^6$, $1x10^6$ o $0,5x10^6$ células por kg. El objetivo primario fue establecer la dosis máxima tolerada (DLT) en los 28 días después de la infusión de brexu-cel. Se administró brexu-cel a 45 de los 54 pacientes incluidos. No se llegó a la DLT. Entre los eventos adversos más comunes reportados se incluyeron el estado confusional, temblores, afasia, encefalopatía, letargo, cambios en el estado mental, agitación, disartria, inquietud, convulsiones y ataxia. Estos eventos adversos variaron en frecuencia y severidad, con algunos pacientes experimentando múltiples efectos secundarios. Se reportaron dos muertes directamente relacionadas con el tratamiento. Un paciente falleció en el día 6 debido a fallo multiorgánico secundario al síndrome de liberación de citoquinas (SLC). Otro paciente murió en el día 7 como resultado de un accidente cerebrovascular (ACV) en el contexto del SLC y eventos neurológicos. Las frecuencias del SLC y de eventos neurológicos (EN) de grado ≥3 fueron del 31% y el 38%, respectivamente. Para optimizar la relación riesgo-beneficio, la dosis óptima de brexu-cel se estableció en $1x10^6$ células por kg. En los 9 pacientes tratados con esta pauta, el 33% tuvo SLC de grado 3 y el 11% sufrió EN de grado 3, sin EN de grado 4 o 5. La tasa de RC se correlacionó con la expansión de células CAR-T y fue del 83% en pacientes tratados con $1x10^6$ células por kg y del 69% en la serie global. La enfermedad residual (ER) a día 28 fue indetectable en todos los pacientes que respondieron. Con una mediana de seguimiento de 22,1 meses (límites, 7,1-36,1 meses), la mediana de duración de la RC fue de 17,6 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,8-17,6 meses) en pacientes tratados con $1x10^6$ células por kg y 14,5 meses (IC 95%, 5,8-18,1 meses) en todos los pacientes. Ello permitió establecer la dosis de $1x10^6$ células/kg como la dosis recomendada para la fase 2.

Estudio fase 2 (36)

El estudio fase 2 ZUMA-3, es un estudio internacional, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, llevado a cabo en 25 centros de EE. UU., Canadá y Europa, que evaluó la eficacia y seguridad de KTE-X19 en pacientes adultos con LLA B R/R.. Los criterios de elegibilidad para el estudio fase 2 incluyeron: LLA primariamente refractaria o en primera recaída con duración de la RC<12 meses, R/R después de 2 o más líneas previas de terapia, recaída después de un aloTPH y, por último, evidencia de enfermedad visible (>5% blastos en médula ósea (MO)). El empleo previo de Blinatumomab estaba permitido si >90% de blastos expresaban CD19. Se evitó el uso de glucocorticoides (>5 mg/día de prednisona o equivalente) u otros fármacos inmunodepresores durante los 7 días previos a la leucaféresis. Se permitió a los pacientes recibir una terapia puente para controlar la enfermedad a la espera la devolución del producto fabricado después de la leucaféresis. Los pacientes recibieron quimioterapia de acondicionamiento con fludarabina (25 mg/m^2 los días -4, -3, -2) y ciclofosfamida (900 mg/m^2 el día -2) antes de la infusión de Brexu-cel. El objetivo principal fue la tasa de RC o de RC con recuperación hematológica incompleta [RCi] evaluadas centralizadamente. Los objetivos secundarios incluyeron la duración de la remisión, la supervivencia libre de recaída (SLR), la SG, la tasa de negatividad de la enfermedad residual medible (ERM) y la tasa de aloTPH. Se realizaron análisis de eficacia y seguridad en la población tratada (todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de KTE-X19).

Se incluyeron 71 pacientes. La fabricación tuvo éxito en 65 pacientes (92%), y 55 pacientes (77%) fueron infundidos. El tiempo medio desde la leucaféresis a la liberación del producto fue de 13 y 14,5 días para EE. UU. y Europa, respectivamente. La edad mediana de los pacientes infundidos fue de 40 años, con 8 pacientes >65 años. En general, los pacientes habían recibido 3 o más tratamientos previos, de modo que la muestra era representativa de la población de pacientes con LLA R/R. El 45% recibió previamente blinatumomab, el 22% había recibido inotuzumab, y el 42% de pacientes había recaído tras aloTPH. Treinta y cuatro pacientes (62%) tenían >25% de blastos en medula ósea. Se trató con Tecartus a pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC) asintomática de nivel máximo SNC-2 (definido como leucocitos < 5/µl en líquido cefalorraquídeo con presencia de linfoblastos) sin cambios neurológicos clínicamente evidentes; sin embargo, los datos son limitados en esta población. Quince pacientes (27%) tenían LLA Ph+ y se les permitió reiniciar el inhibidor de tirosincinasa 2 meses después de la infusión.

La mediana de seguimiento de los pacientes de la fase 2 del estudio fue de 16,4 meses. De los pacientes infundidos, 39 (71%) lograron la RC o RCi) y 31 (56%) pacientes alcanzaron la RC., con una mediana de tiempo a la obtención de la RC/RCi de 1.1 meses (extremos 1.1-1.9 meses). En el 97% de los respondedores la ERM fue negativa por citofluorometría, con una sensibilidad de 0,01%. Las tasas de RC/RCi fueron consistentemente altas entre la mayoría de los subgrupos, incluyendo pacientes de 65 años o más (8/8 [100%]), aquellos con una línea previa de terapia (9/10 [90%]), o aquellos que recibieron previamente blinatumomab (15/25 [60%]), inotuzumab ozogamicina (8/12 [67%]), o aloTPH (16/23 [70%]). La respuesta fue inferior en los enfermos con >75% de blastos en MO, que constituyen un grupo de especial mal pronóstico. En los 39 pacientes con RC/RCi, el tiempo medio hasta la primera RC/RCi fue de 1,1 meses (IQR 1,0-1,9). La mediana de supervivencia global (SG) para la cohorte infundida fue de 18,2 meses (IC95%: 15,9-no estimable). No se alcanzó la mediana de SG para los pacientes que obtuvieron RC/RCi. La mediana de (SLR fue de 11,6 meses (IC95%:(2,7-15,5) .y la mediana de duración de la RC fue de 12,8 meses (IC95 %: 8,7, no estimable). Hubo 10 pacientes (18%) en RC/RCi que recibieron posteriormente aloTPH según criterio médico tras una mediana de 98 días. Todos los pacientes tratados experimentaron al menos un evento adverso. Los eventos más comunes de grado 3 o superior incluyeron anemia (49%) y fiebre (36%). El SLC ocurrió en el 89% de los pacientes, con un 24% de pacientes con SLC de grado 3 o 4. Los EN ocurrieron en el 60% de los pacientes, y un 25% sufrieron eventos de grado 3 o superior, incluyendo una hernia cerebral. Las infecciones de grado 3 o superior ocurrieron en el 25% de los pacientes. En total, 20 pacientes (36%) murieron durante el seguimiento, con 13 muertes (24%) debidas a progresión de la enfermedad y 6 muertes (11%) debidas a eventos adversos graves, de los cuales dos fueron directamente relacionados con KTE-X19: una hernia cerebral y un shock séptico.

Seguimiento del estudio ZUMA-3

En 2022 se publicó una actualización de los resultados del ensayo ZUMA-3 con una mediana de seguimiento de 26,8 meses (30). Se realizaron evaluaciones de subgrupos *post hoc* (edad [18–25, 18–39, 40–59, ≥60 años] y blastos en médula ósea [0–5%, >5–25%, >25–50%, >50–75%, >75–100% después de la terapia puente y antes de la infusión de brexu-cel) y se comparó los resultados del ensayo con los de un grupo control histórico de pacientes de características similares (SCHOLAR-3) (31).

La tasa de RC/RCi fue del 71 % (tasa de RC del 56 %); las medianas de la duración de la RC y SG fueron de 14,6 y 25,4 meses, respectivamente. La mayoría de los pacientes respondieron a brexu-cel independientemente de la edad o el porcentaje de blastos en la MO inicial, aunque la respuesta fue inferior en el grupo de >75% de blastos en MO. Se observaron resultados similares en un análisis combinado de los pacientes incluidos en los ensayos fase 1 y 2 (N=78). Por último, las medianas de SG para los pacientes tratados de ZUMA-3 (N=49) y los controles históricos emparejados mediante *propensity score* (SCHOLAR-3, N=40) fueron de 25,4 y 5,5 meses, respectivamente.

En el análisis por intención de tratar, 65 pacientes de ZUMA-3 se emparejaron con 65 pacientes del grupo control. Las medianas de SG fueron de 23,1 meses (IC95% 9,9–NE) para pacientes ZUMA-3 (N = 65) y 6,0 meses (IC95 % 4.2–7.3) para los pacientes del grupo control (N = 65; HR, 0.47 [IC95% 0.29–0,76]; p = 0,0011). Estos datos sugieren que brexu-cel proporciona un beneficio de supervivencia clínicamente significativo con una toxicidad manejable en adultos con LLA R/R.

Seguridad

En el estudio ZUMA-3, los pacientes fueron tratados en régimen de ingreso hospitalario durante al menos 7 días después de la infusión de brexu-cel. Tras registrarse 2 muertes relacionadas con el tratamiento en la fase 1 de ZUMA-3, se permitió tratar anticipadamente con glucocorticoides en caso de toxicidad neurológica. La incidencia de SLC en el ensayo fase 2 fue del 89% y el 24 % de los pacientes tuvieron toxicidad grado 3 o 4 y el 40% requirieron vasopresores. La mediana de tiempo hasta la aparición del SLC fue de 5 (3-7) días, y su mediana de duración fue de 7,5 (5-18) días. El 60 % de los

pacientes tuvo toxicidad neurológica, en el 25% fue de grado 3, y 1 paciente tuvo un evento de grado 5 debido a hernia intracraneal. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neurotoxicidad fue de 9 (7-11) días, y la mediana de duración fue de 7 (4-19) días. La mayoría de los pacientes fueron tratados con tocilizumab (80%) y/o glucocorticoides (75%). Ocurrieron infecciones de grado ≥3 en el 25% de los pacientes, con 1 evento de grado 5 por sepsis. No se detectaron otras toxicidades emergentes y tampoco se registraron en el estudio de seguimiento a largo plazo (30).

Discusión

Los pacientes con LLA-B refractaria a la terapia de inducción o que han experimentado múltiples recaídas tienen pocas opciones de tratamiento realmente eficaces. Tras la aprobación de brexu-cel, los pacientes adultos con LLA R/R disponen de una nueva opción de rescate eficaz con terapia con células CAR T. Los resultados del estudio ZUMA-3 respaldan la eficacia de una dosis única de brexu-cel, como lo demuestra la alta tasa de RC (71%) y la durabilidad de la RC en pacientes adultos con LLA de precursores B R/R. Debido a la naturaleza potencialmente mortal de la LLA R/R en adultos, las reacciones adversas de SLC y la toxicidad neurológica, si se manejan adecuadamente y con un plan estricto de mitigación de riesgos, representan toxicidades que son aceptables desde una perspectiva de beneficio-riesgo en el población prevista.

Los resultados en pacientes con LLA R/R tratados con brexu-cel (RC 71%; mediana SG 18,2 meses, mediana duración RC 12,8 meses, y de 26 meses y 38,9 meses, en el seguimiento a 1 año y 3 años respectivamente) se comparan de manera favorable frente a los de los pacientes tratados con anticuerpos anti CD-22 y anti CD-19. Además, al igual que muchos de los estudios con CART, los resultados de eficacia del ensayo ZUMA-3 se refieren solo para los pacientes infundidos. Quedarían excluidos los fracasos del tratamiento por falta de ventana clínica para la leucaféresis, fallo de producción e incapacidad de esperar el tratamiento mientras se realiza la manufactura. Todos estos factores indican la necesidad de medir la respuesta mediante intención de tratar. Cabe citar que hasta la actualidad no se dispone de evaluación del beneficio clínico de brexu-cel por instrumentos como la escala de la ESMO adaptada a enfermedades hematológicas.Las principales limitaciones del desarrollo clínico del medicamento consisten, por una parte, en la falta de un ensayo clínico fase III que compare ZUMA-3 con otras estrategias de tratamiento para la LLA R/R y, por otra, en el número limitado de pacientes con LLA R/R incluidos en el ensayo ZUMA-3. Este último hecho es común en todos los estudios publicados de CAR T en adultos con LLA R/R, dada la baja incidencia de la enfermedad. La ausencia de un comparador se ha intentado paliar con la comparación mediante *propensity score* con un grupo similar de pacientes incluidos en el estudio retrospectivo SCHOLAR-3, aunque la validez de estas comparaciones es limitada. Por otra parte, el limitado número de pacientes impide evaluar la eficacia de brexu-cel en subgrupos específicos de LLA, como la LLA-Ph+, o con reordenamientos KMT2A o la LLA Ph-like, entre otras.

Es de gran importancia el posicionar brexu-cel frente a las alternativas existentes para la LLA R/R. No se considerará la quimioterapia de rescate, al haberse demostrado de menor eficacia que las estrategias de inmunoterapia. Por ello la comparación debe efectuarse con los anticuerpos monoclonales aprobados para LLA R/R (blinatumomab [actualmente sin comercializarse en España] e inotuzumab ozogamicina) y también con el CAR T ARI001, aunque solo dispone de exención hospitalaria con autorización de uso en un único hospital. No se discutirá el tisagenlecleucel porque su uso está limitado a pacientes de edad igual o inferior a 25 años, por lo que no se puede comparar con brexu-cel.

Cuando hay posibilidad de elección entre diversas alternativas, la elección de la terapia se basará en varios hechos, como la carga tumoral de LAL, los tratamientos previos y su toxicidad (incluyendo el alo-TPH si se hubiera efectuado previamente), la posibilidad de efectuar un alo-TPH (caso de no haberse realizado o haberse realizado mucho tiempo antes), y la posibilidad de aplicar CAR T.

Blinatumomab (no comercializado en España) e inotuzumab (comercializado en España) tienen la ventaja del mayor tiempo de empleo, su disponibilidad inmediata y sobre todo, del hecho de que su eficacia ha sido comparada con la

terapia de rescate estándar en ensayos clínicos fase 3. Su mayor inconveniente es que no son curativos por sí mismos en la situación de LLA R/R y precisan de un ulterior alo-TPH, no siempre factible, como se demostró en los ensayos fase 3.

Inotuzumab, en el estudio INO-VATE, mostró una tasa de respuesta global (RC+RCh+RCi) del 80,7 %; con una mediana de SG de 7,7 meses y una mediana de duración de la RC 4,7 meses. Blinatumomab, en el estudio TOWER, mostró una tasa de RC del 35,1%; con una mediana de SG 7,7 meses y mediana de duración de la RC 7,3 meses.

ARI-001, en el estudio CART19-BE-01, mostró una tasa de respuesta global en los pacientes mayores de 25 años del 50% (6/12) en la población incluida y del 66,6% (6/9) en la población infundida. Las tasas de RC en ambas poblaciones fueron de 41,6% (5/12) y 71,4% (5/9), respectivamente.

La terapia CAR T presenta algunos inconvenientes. En primer lugar, su disponibilidad no es inmediata, ya que es necesaria una leucaféresis y un proceso de producción, que en la actualidad se sitúa alrededor de los 10-14 días, y en este tiempo los pacientes con LLA R/R deben recibir un tratamiento (incluyendo tratamiento con blinatumomab o inotuzumab entre otras alternativas) que permita estabilizar la enfermedad hasta la infusión del CAR T. Ello comporta que no todos los pacientes seleccionados para terapia CAR T y aferizados lleguen a ser infundidos. Esta tasa de pérdidas se sitúa alrededor del 15-20%. En segundo lugar, los datos de eficacia y toxicidad provienen únicamente de estudios fase 2. No existe comparación directa entre el tratamiento con anticuerpos monoclonales (blinatumomab o inotuzumab) seguida de alo-TPH y la terapia con células CAR T autólogas anti CD19, como brexu-cel y ARI-001, que ayudaría a posicionar los CAR T anti CD19 autólogos dentro de la terapia de la LLA R/R.

Sin embargo, existe una comparación indirecta: el ensayo clínico ZUMA-3 presenta como principales limitaciones la falta de comparación con otras estrategias de tratamiento para la LLA R/R y el número limitado de pacientes incluidos, que contribuye a la incertidumbre en los beneficios observados y en relación a los resultados. Con todo, se ha publicado un estudio donde se efectúan comparaciones indirectas de los pacientes del ensayo ZUMA-3 con los de los ensayos TOWER (blinatumomab vs. quimioterapia de rescate) e INOVATE (Inotuzumab vs. quimioterapia de rescate) empleando la metodología MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparisons), donde se demostró una SG y SLE significativamente más prolongada en los pacientes que recibieron brexu-cel en comparación con los que recibieron blinatumomab o inotuzumab (38).

En ausencia de las citadas comparaciones directas hay una serie de subgrupos dentro de la LLA R/R que cabría considerar a la hora de incluir brexu-cel dentro del tratamiento de la LLA R/R en pacientes adultos. En primer lugar, cabría citar a los adultos de más de 25 años no candidatos a recibir alo-TPH bien sea por comorbilidades o por edad avanzada. En este grupo la administración de anticuerpos monoclonales no tendría mucho sentido al no poder efectuarse un ulterior alo-TPH y, en cambio, no tendrían contraindicación para recibir terapia CAR T. En segundo lugar, cabe citar los casos con recaída precoz tras alo-TPH. Aunque serían candidatos para recibir inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, el escaso intervalo entre un hipotético segundo alo-TPH lo hace muy poco recomendable por riesgo elevado de mortalidad relacionada con el procedimiento y la poca eficacia (34). Un tercer grupo serían los pacientes con recaída aislada en el SNC. Estos enfermos deben ser valorados cuidadosamente antes de recibir inmunoterapia con blinatumomab o inotuzumab, y en ellos la terapia CAR T ha demostrado eficacia comparable a la obtenida en casos de recaída medular (32).

Otro aspecto a comentar es la autorización de uso en el Hospital Clinic de Barcelona, de un medicamento CAR T, el ARI001, aprobado por la AEMPS para su uso en régimen de exención hospitalaria para la LLA. Los criterios de aprobación para brexu-cel y ARI 001 son algo diferentes (pacientes adultos mayores de 25 años con LLA de células B CD19+ R/R para brexu-cel por parte de la EMA frente a LLA de células B CD19+ en recaída o refractaria tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída post-trasplante en pacientes adultos mayores de 25 años para ARI001 por parte de la AEMPS).

Conclusión

Brexu-cel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos de 26 años de edad y mayores con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B refractaria o en recaída, basado en los resultados del ensayo clínico ZUMA-3, un fase II de un solo brazo en el que 71 fueron sometidos a leucaféresis y de los cuales 55 recibieron el tratamiento con brexu-cel.

De los pacientes infundidos, 39 (71%) lograron la RC o la RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) y la mediana de SG fue de 18,2 meses y de SLR de 11,6 meses (seguimiento inicial de 16,4 meses).

En cuanto a la seguridad, brexu-cel está asociado a eventos adversos específicos graves o incluso potencialmente mortales (entre los que se encuentra el SLC, problemas de toxicidad neurológica, citopenias, e infecciones). Estos EA fueron similares a los previamente descritos en otras terapias basadas en CAR T, existiendo una alta incidencia de EA grado ≥ 3.

Se ha publicado una comparación indirecta utilizando la metodología MAIC donde se demostró que los pacientes que recibieron brexu-cel obtuvieron una SG y SLE significativamente más prolongada en comparación con los que recibieron blinatumomab o inotuzumab. Sin embargo, deberíamos tener en cuenta las limitaciones de dicha comparación.

En pacientes con LLA de precursores B, R/R, mayores de 26 años, Brexu-cel constituye una opción terapéutica, al igual que blinatumomab e inotuzumab.

Existen subgrupos dentro de la LLA R/R donde brexu-cel que se beneficiarían especialmente, como son los pacientes con LLA R/R no candidatos a aloTPH (por edad, comorbilidades o toxicidad importante del tratamiento de rescate) o en recaída precoz tras aloTPH, o con recaída aislada en el SNC, ya que no disponen de otras alternativas médicas eficaces.

Referencias

1.The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) 2015. Available from: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html.

2.Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer. 2011;47(17):2493-511.

3.Sanvisens A, Ameijide A, Carulla M, Marcos-Gragera R; en representación de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimates of the incidence of hematological neoplasms in Spain, 2021: Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). Med Clin (Barc). 2022;158(6):284-290.

4.Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. Cancer Causes Control. 2015;26(11):1627-42.

5.Curran E, Muffly L, Luskin MR. Innovative Approaches to the Management of Acute Lymphoblastic Leukemia Across the Age Spectrum. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;42:1-11.

6.Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7): 1720-1748.

7.Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. Blood. 2022. doi: 10.1182/blood.2022015850.

8.Bassan R, Bourquin JP, DeAngelo DJ, Chiaretti S. New Approaches to the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2018. doi: 10.1200/JCO.2017.77.3648.

9.Ribera JM, Morgades M, Montesinos P, Tormo M, Martínez-Carballeira D, González-Campos J, et al. A pediatric regimen for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: Results of the ALLRE08 PETHEMA trial. Cancer Med. 2020;9(7):2317-2329.

10.Ribera JM, Morgades M, Ciudad J, Montesinos P, Esteve J, Genescà E, et al. Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome-negative adult lymphoblastic leukemia. Blood. 2021;137(14):1879-1894.

11.Ribera JM, García O, Oriol A, Gil C, Montesinos P, Bernal T, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. Leuk Res. 2016;41:12-20.

12.Foà R, Chiaretti S. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2022;386(25):2399-2411.

13.Ribera JM, García-Calduch O, Ribera J, Montesinos P, Cano-Ferri I, Martínez P, et al. Ponatinib, Chemotherapy, and Transplant in Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood Adv. 2022. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007764.

14.Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC; GIMEMA Investigators. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 2020;383(17):1613-1623.

15.Jabbour E, Short NJ, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, Banerjee P, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2022. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00319-2.

16.Ribera JM, García O, Grande C, Esteve J, Oriol A, Bergua J, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: final results of a phase 2 study (Burkimab). Cancer. 2013;119(9):1660-8.

17.Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;387(10036):2402-11.

18.Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F; for GRAALL. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375(11):1044-53.

19.Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica. 2010;95(4):589-96.

20.Ribera JM, Morgades M, Genescà E, Chapchap EC, Montesinos P, Acuña-Cruz E, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with refractory or relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia included in measurable residual disease-oriented trials. Hematol Oncol. 2021;39(4):529-538.

21.Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood. 2007;109(3):944-50.

22.Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016;101(12):1524-33.

23.Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836-47.

24.Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375(8):740-53.

25.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(5):439-448.

26.Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet. 2021; 398(10299):491-502.

27.Ortíz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, Alonso-Saladrigues A, Benítez-Ribas D, Caballero-Baños M, et al.CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+ Relapsed/Refractory Malignancies. Mol Ther. 2021;29(2):636-644.

28.Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, et al.KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy inadult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. Blood. 2021;138(1):11-22.

29.Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. Blood. 2021;138(1):11-22.

30. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. Two-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and its contextualization with SCHOLAR-3, an external historical control study. J Hematol Oncol. 2022;15(1):170. doi: 10.1186/s13045-022-01379-0.

31. Shah BD, Faghmous I, Whitmore J, et al. The comparison of KTE-X19 to current standards of care: a prespecifed synthetic control study utilizing individual patient-level data from historic clinical trials (SCHOLAR-3). Blood. 2021;138(Supplement 1):3844.

32.Leahy AB, Newman H, Li Y, Liu H, Myers R, DiNofia A, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CNS relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia: a post-hoc analysis of pooled data from five clinical trials. Lancet Haematol. 2021; 8(10): e711-e722.

33. Bouchkouj N, Lin X, Wang X, Przepiorka D, Xu Z, Purohit-Sheth T, et al. FDA Approval Summary: Brexucabtagene Autoleucel for Treatment of Adults With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. Oncologist. 2022;27(10):892-899.

34. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2019 ;54(6):798-809.

35. Kruse A, Abdel-Azim N , Kim H , Ruan Y , Phan V , Ogana H , Wang , Lee R et al. Minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. Int J Mol Sci . 2020 Feb 5;21(3):1054.

36. Shah B, Ghobadi, Oluwole OO, Logan A , Boissel N, Cassaday R et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet. 2021 Aug 7;398(10299):491-502

37. Ficha técnica de Tecartus (brexucabtagén autoleucel). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_es.pdf

38. Shah B, Chen JMH, Wu JJ, Feng C, Zhou L, Park JE, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Brexucabtagene Autoleucel with Alternative Standard Therapies for Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Patients. Adv Ther. 2023 ;40(12):5383-5398.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Josep-Maria Ribera Santasusana. Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales de los principales comparadores

Nombre	Blinatumomab	Inotuzumab ozogamicina	Brexucabtagén autoleucel
Presentación	Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Células CAR T autólogas para administración IV
Posología	Cada ciclo consiste en Infusión IV continua mediante bomba, durante 4 semanas, seguidas de dos semanas de reposo entre ciclos. . El número de ciclos dependerá de la respuesta al tratamiento	Todos los ciclos constan de 3 dosis divididas entre los días 1, 8 y 15. El primer ciclo tiene una duración de 3 semanas y los posteriores tienen una duración de 4 semanas. El número de ciclos dependerá de la respuesta al tratamiento .	Infusión IV del producto celular
Indicación aprobada en FT en adultos (LLA R/R)	Monoterapia para LLA de precursores B CD19 positivo y en situación refractaria o en recaída. Los pacientes con LLA de precursores B Ph+ deben haber recibido tratamiento previo sin éxito con al menos 2 TKI y no tener otras opciones de tratamiento alternativas.	Monoterapia para LLA de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria. Los pacientes con LLA de precursores de linfocitos B con Ph+ R/R deben tener fracaso terapéutico con al menos un TKI.	Si, adultos de edad igual o superior a 26 años con LLA de células B refractaria o en recaída
Efectos adversos	Neurotoxicidad, síndrome de liberación de citocinas, Infecciones	Hepatotoxicidad, síndrome de oclusión sinusoidal, infecciones	Síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad, infecciones, hipogammaglobulinemia
Utilización de recursos	Administración en régimen de ingreso los primeros días. Necesidad de recambio de la bomba cada 3-4 días (durante ingreso o en Hospital de Día) Necesidad de formación específica para su preparación y administración	Administración en régimen de ingreso o en Hospital de Día	Necesidad de tratamiento linfodepletivo. Administración en régimen hospitalario, únicamente en centros aprobados para efectuar este tratamiento