|  |
| --- |
| **AXICABTAGEN CILOLEUCEL**  **en linfoma difuso de células B grandes refractario o en recaída**  **Informe GENESIS-SEFH**  Fecha redacción 25 de marzo de 2019  Fecha fin: julio de 2019  Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH |

**ÍNDICE:**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 3

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 3

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD 3

3.1 Área descriptiva del medicamento 3

3.2 Área descriptiva del problema de salud 4

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 4

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias 5

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 7

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. 8

4.1 Mecanismo de acción. 8

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación 8

4.3 Posología, forma de preparación y administración. 8

4.4 Utilización en poblaciones especiales. 9

4.5 Farmacocinética. 9

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. 10

5.1. c Definiciones utilizadas en los ensayos 10

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 10

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 10

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 11

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 13

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones 17

5.4 Evaluación de fuentes secundarias 18

5.4.1 Guías de Práctica clínica 18

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes 19

5.4.3 Opiniones de expertos 21

5.4.4 Otras fuentes. 21

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD 21

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 21

6.3. Fuentes secundarias de seguridad 23

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 24

7. ÁREA ECONÓMICA 31

7.1 Costes. Coste incremental 31

7.2 Evaluaciones económicas publicadas 32

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas 32

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas 32

7.3 Evaluación económica de elaboración propia 36

7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios 37

7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios 38

7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios 38

7.3.4. Análisis de sensibilidad 38

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud 38

7.4.1. Estimación de la población diana 38

7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud 39

7.4.3.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital 39

7.5. Propuesta de posicionamiento 40

7.5.1 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia. 42

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. 43

9. AREA DE CONCLUSIONES. 44

ANEXO I 50

ANEXO II 51

**Glosario:**

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**AUC:** Área bajo la curva

**AVG:** Años de vida ganados

**AVAC:** Años de vida ajustados por calidad

**CAR T**: Células que expresan el receptor del antígeno quimérico

**CADTH:** *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

**Cmax:** Concentración plasmática máxima

**CRI:** Comité revisor independiente

**DMSO:** Dimetilsulfóxido

**DRO:** Duración de la respuesta objetiva

**ECOG:** *Eastern cooperative oncology group*

**EICH:** Enfermedad de injerto contra huésped

**EMA:** *European Medicines Agency*

**EPAR:** *European Public Assessment Report*

**EPR:** esquema de pago por resultados

**ESMO:** *European Society for Medical Oncology*

**FAS:** *Full analysis set*

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**FNT:** Factor de necrosis tumoral

**FT:** Ficha técnica

**GELTAMO:** Grupo español de linfomas y trasplantes de médula ósea

**HDVVC:** Hemodiálisis veno-venosa continua

**IC:** Intervalo de confianza

**ICER:** *Institute for Clinical and Economic Review*

**IL-6:** Interleucina 6

**ITT:** Intención de tratar

**IV:** Intravenoso

**IWG:** *International working group*

**LBPM:** LDBCG primario de mediastino

**LDCBG:** Linfoma difuso de células grandes B

**LLA**: Leucemia linfoide aguda

**LLC**: Leucemia linfocítica crónica

**LNH:** Linfoma no Hodgkin.

**mITT:** Intención de tratar modificado

**N.A.:** Not available (no disponible)

**NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network*

**QT:** Quimioterapia

**RC:** Respuesta completa

**RCi:** respuesta completa con recuperación hematológica incompleta

**R-CEPP:** Rituximab ± (ciclofosfamida, etopósido, prednisona, procarbazina)

**R-CEOP:** Rituximab ± (ciclofosfamida, etopósido, prednisona, vincristina)

**R-CHOP:** Rituximab ± (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona)

**RCR:** *Replication competent retrovirus*

**R-DA-EPOCH** Rituximab ± (etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina)

**R-DHAP:** Rituximab ± (dexametasona, cisplatino, citarabina)

**R-ESHAP:** Rituximab ± (etoposido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino)

**R-GDP:** Rituximab ± (gemcitabina, dexametasona, cisplatino)

**R-GemOX:** Rituximab ± (gemcitabina, oxaliplatino)

**R-ICE:** Rituximab ± (ifosfamida, carboplatino, etopósido)

**R-MINE:** Rituximab ± (mesna, ifosfamida, mitoxantrona, etopósido)

**RP:** Respuesta parcial

**SG:** Supervivencia global

**SLC:** Síndrome de liberación de citoquinas

**SLP:** Supervivencia libre de progresión

**SLT:** Síndrome de lisis tumoral

**SNC:** Sistema nervioso central

**TAPH:** Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

**TRO:** Tasa de respuesta objetiva

**VHB**: Virus de la hepatitis B

**VHC:** Virus de la hepatitis C

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana

**VO:** Vía oral

**Citar este informe como:** Borrego Izquierdo Y, Robustillo Cortés MDA, Espinosa Bosch M.Axicabtagen ciloleucel en linfoma difuso de células B grandes refractario o en recaída. Febrero 2019. Informe compartido del Grupo GENESIS- SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), [2019]. ISBN Depósito legal

|  |
| --- |
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME |

**Fármaco**: Axicabtagen ciloleucel

**Indicación clínica solicitada:** Linfoma difuso de Células B grandes refractario o en recaída.

**Autores / Revisores:** Yolanda Borrego Izquierdo, María de las Aguas Robustillo Cortés (\*), María Espinosa Bosch (\*\*), Grupo Coordinador GENESIS.

(\*) Gerencia Atención Primaria Cantabria.

(\*\*) Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Regional de Málaga.

**Tipo de informe:** Definitivo.

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0[[1]](#footnote-1) y Guía EE e IP[[2]](#footnote-2)

|  |
| --- |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN |

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del Grupo GENESIS, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyo lugar en terapéutica precisa evaluación en el entorno hospitalario

|  |
| --- |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD |

## 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico**: Axicabtagen ciloleucel

**Nombre comercial**: Yescarta®

**Laboratorio**: Kite Pharma EU B.V.

**Grupo terapéutico**. Denominación: Otros agentes antineoplásicos Código ATC: L01X

**Vía de administración**: Intravenosa

**Tipo de dispensación**: Uso Hospitalario

**Información de registro**: Registro centralizado en la EMA, medicamento huérfano

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVL + IVA (1) |
| Yescarta 0,4 - 2x10E8 células dispersión para perfusión, bolsa 68 ml | 1 bolsa | 723562 | 327.000 € |

(1) Precio propuesto en la sesión 189 de la Comisión Interministerial de precios

## 3.2 Área descriptiva del problema de salud

## 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

|  |  |
| --- | --- |
| **Descripción del problema de salud** | |
| Definición | El LDCBG es una neoplasia linfoide de fenotipo B compuesta por células de tamaño grande (el núcleo de una única célula neoplásica es al menos dos veces el de un linfocito normal o mayor que el núcleo de un macrófago), que infiltra de forma difusa el tejido. Puede presentarse tanto en los ganglios como en localizaciones extraganglionares. |
| Principales manifestaciones clínicas | LDCBG crece rápidamente en los ganglios linfáticos y es frecuente que afecte el bazo, el hígado, la médula ósea u otros órganos. La mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada presentan linfoadenopatías. Los signos y síntomas son fiebre, sudores nocturnos recidivantes y pérdida de peso. Estos síntomas también se llaman síntomas B. |
| Incidencia y prevalencia | LDCBG es el tipo más común de linfoma no Hodgkin, representa entre el 30-40% de los casos3. Aunque la mayoría de los pacientes se curan con 6-8 ciclos de quimioterapia, aproximadamente el 10-15% tienen enfermedad refractaria primaria y más de un 20-30% recaída. La edad mediana de presentación es de 70 años; sin embargo, puede ocurrir a cualquier edad, con una incidencia ligeramente mayor en los hombres. La tasa de incidencia de LDCBG fue de 3,44 / 100.000 en la Unión Europea (UE) en 20144. La probabilidad de tener LDCBG aumenta con la edad, de 0,13% y 0,09% antes de la edad de 29 años y 1,77% y 1,4% después de la edad de 70 en hombres y mujeres, respectivamente. |
| Evolución / Pronóstico | Numerosos factores relacionados con el estado del paciente y las características del tumor intervienen en el pronóstico. Existen distintos índices pronósticos que combinan factores clínicos con influencia pronóstica independiente, entre ellos el IPI, NCCN-IPI y GELTALMO-IP5. |
| Grados de gravedad / Estadiaje | |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Estadio** | **Afectación** | **Afectación extranodal** | | **Limitado** | | | | | **I** | Un ganglio o grupo ganglionar | Afectación extraganglionar única sin afectación ganglionar | | **II** | Dos o más grupos ganglionares a un lado del diafragma | Estadio I o II por afectación ganglionar con afectación extraganglionar contigua | | **Avanzado** | | | | | **III** | Ganglios a ambos lados del diafragma o ganglios supradiafragmáticos y afectación esplénica | N. A | | **IV** | Afectación extraganglionar no contigua | N. A | |
| Carga de la enfermedad\* | No se han encontrado estudios epidemiológicos centrados en este grupo de población que analicen la carga de la enfermedad específica, pero se supone alta pues en estadios avanzados el paciente suele tener muchas necesidades. |

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

## 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

**LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES**

El tratamiento estándar de los pacientes con LDCBG ha sido la poliquimioterapia tipo CHOP durante muchos años. La aparición de rituximab ha aumentado considerablemente la supervivencia a largo plazo. Los pacientes se estratifican según la diseminación de la enfermedad, la edad del paciente y los factores pronósticos al diagnóstico. La combinación del R-CHOP se considera actualmente el tratamiento estándar del LDCBG en primera línea, con el que se consigue globalmente una supervivencia a largo plazo del 60-70%. La adición de radioterapia podría reservarse para los pacientes que no alcanzan la remisión completa o aquellos con masas voluminosas4.

Los pacientes que no responden a estos tratamientos de elevada eficacia son más difíciles de rescatar5. El tratamiento de rescate está determinado por la capacidad del paciente de recibir dosis altas de QT convencional y someterse a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

**-Pacientes candidatos a quimioterapia a altas dosis seguido de TAPH**

En este grupo de pacientes no existe ningún régimen de rescate que haya demostrado superioridad sobre los demás y todos ellos han mostrado pobres resultados en pacientes pretratados con rituximab. La elección de uno u otro dependerá de la experiencia clínica del centro y el perfil de toxicidad de cada régimen. El régimen de rescate con un perfil de toxicidad más adecuado es R-GDP, aunque otros regímenes como R-ESHAP, R-DHAP o R-ICE presentan una eficacia similar y pueden también emplearse (tabla 3)4,6. En los pacientes con respuesta completa se procederá posteriormente a intensificación con TAPH. Si se obtiene una buena respuesta parcial con poca enfermedad residual, se podría valorar radioterapia pretrasplante y posterior TAPH. En los pacientes con respuesta parcial se puede valorar el trasplante alogénico7.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 3 . Esquemas de rescate en pacientes candidatos a quimioterapia a altas dosis seguido de TAPH6.** | |
| **Nombre** | **Componentes** |
| **R-DHAP** | Rituximab ± (dexametasona, cisplatino, citarabina) |
| **R-ESHAP** | Rituximab ± (etoposido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino) |
| **R-GDP** | Rituximab ± (gemcitabina, dexametasona, cisplatino) |
| **R-GemOX** | Rituximab ± (gemcitabina, oxaliplatino) |
| **R-ICE** | Rituximab ± (ifosfamida, carboplatino, etopósido) |
| **R-MINE** | Rituximab ± (mesna, ifosfamida, mitoxantrona, etopósido) |

**-Pacientes NO candidatos a quimioterapia a altas dosis seguido de TAPH**

Hay un porcentaje importante de pacientes que no son candidatos al tratamiento a altas dosis de QT convencional seguido de TAPH. Entre las principales causas se encuentra la edad del paciente y las comorbilidades presentes, aunque no todas son contraindicación expresa para el tratamiento. La evidencia es escasa, especialmente en pacientes frágiles, de edad avanzada o con comorbilidades importantes ya que no se incluyen en los ensayos clínicos. Los esquemas más empleados son el R-GemOX o el R-Bendamustina. La pixantrona también puede emplearse y es el único fármaco en monoterapia con indicación en tercera y cuarta línea (Tabla 4).

A partir de la segunda recaída, la evidencia científica es inferior a la disponible en líneas previas. Entre las opciones disponibles, se encuentran los esquemas de tratamiento con poliquimioterapia anteriormente incluidos en segunda línea que no presenten resistencias cruzadas con los esquemas previos administrados o esquemas de monoterapia, como pixantrona o lenalidomida (uso fuera de ficha técnica). Otras opciones son la inclusión en un ensayo clínico, la radioterapia o las medidas de soporte paliativo.

El LDCBG es una enfermedad grave. Los pacientes refractarios o en recaída presentan una supervivencia limitada, con pobres respuestas a los sucesivos esquemas de QT8,9. Los nuevos fármacos CAR T anti-CD19 suponen una alternativa a los tratamientos descritos en pacientes refractarios o en recaída tras dos o más líneas de tratamiento.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 4. Esquemas de rescate en pacientes NO candidatos a quimioterapia a altas dosis seguido de TAPH6.** | |
| **Nombre** | **Componentes** |
| **R-Bendamustina** | Rituximab + bendamustina |
| **Brentuximab** | Brentruximab vedotin para pacientes con CD30+ |
| **R-CEPP** | Rituximab ± (ciclofosfamida, etopósido, prednisona, procarbazina) |
| **R-CEOP** | Rituximab ± (ciclofosfamida, etopósido, prednisona, vincristina) |
| **R-DA-EPOCH** | Rituximab ± (etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina) |
| **R-GDP** | Rituximab ± (gemcitabina, dexametasona, cisplatino) |
| **R-GemOX** | Rituximab ± (gemcitabina, oxaliplatino) |
|  | Rituximab ± (gemcitabina, vinorelbina) |
|  | Pixantrona |
|  | Ibrutinib (Non-GCB) |
|  | Rituximab - lenalidomida |

**LINFOMA PRIMARIO MEDIASTÍNICO**

El tratamiento de primera línea del LBPM suele contemplar esquemas R-CHOP o similares o pautas más intensivas como R-DA-EPOCH4,6. Según el estudio de Dunleavy *et al*10, en los pacientes con respuesta metabólica completa debería omitirse la radioterapia excepto que se haya empleado un esquema convencional tipo R-CHOP.

No se recomienda tratamiento de intensificación con trasplante autólogo en los pacientes en respuesta completa. En pacientes que no alcanzan respuesta completa tras la primera línea y tras la primera recaída se puede valorar el TAPH.

El tratamiento suele basarse en inmunoquimioterapia de rescate similar a la empleada en el LDCBG y consolidación con TAPH, aunque con peores resultados que en el LDCBG.

El presente informe describe y discute en profundidad únicamente la indicación de LDCBG refractario o en recaída.

## 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles para la misma indicación.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | | | |
| **Nombre** | **Axicabtagen ciloleucel11** | **Tisagenlecleucel12** | **Pixantrona13** | **R-GEMOX** | **R-GDP** |
| Presentación | Yescarta® bolsa para perfusión única específica del paciente (contiene una dispersión de células CAR T anti-CD 19 en 68 ml) | Kymriah® bolsa de perfusión que contiene células de tisagenlecleucel  en dispersión en un lote dependiente de la concentración de las células T autólogas genéticamente modificadas que expresan un receptor de anti-CD19 | Pixuvri® 29 mg polvo para concentrado para solución para perfusión | Rituximab ± (gemcitabina, oxaliplatino) | Rituximab ± (gemcitabina, dexametasona, cisplatino) |
| Posología | Dosis única IV | Dosis única IV ( 1-3 bolsas de perfusión) | 50 mg/m2 de pixantrona los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días hasta  un máximo de 6 ciclos. | Rituximab 375 mg/m² IV d1, Gemcitabina 1000 mg/m2  IV d2, Oxaliplatino 100 mg/m2 IV d2, Dexametasona 20 mg VO d1-3, cada 2  semanas, 6-8 ciclos. | Rituximab 375 mg/m² IV d1, Gemcitabina 1000 mg/m2  IV d1 y 8, Cisplatino 75mg/m2 IV d1, Dexametasona 40 mg VO d1-4, cada 3  semanas, 6 ciclos. |
| Indicación aprobada en FT | Tratamiento de pacientes adultos con LDCBG refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. | Leucemia linfoblástica aguda (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.  Linfoma B difuso de célula grande (LDCBG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de  tratamiento sistémico en pacientes adultos. | Monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no  hodgkinianos (LNH) de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento. | Diferentes patologías hematológicas malignas, tumores genitourinarios y de testículos | Linfoma no Hodgkin de células B CD20 en recaída o refractario. |
| Efectos adversos | Síndrome de liberación de citoquinas, citopenias, efectos neurotóxicos, infecciones y neutropenia febril, encefalopatía, hipogammaglobulinemia, reacciones de hipersensibilidad, alteraciones de electrolitos, alteraciones gastrointestinales | Síndrome de liberación de citoquinas, citopenias, efectos neurotóxicos, infecciones y neutropenia febril, encefalopatía, hipogammaglobulinemia, reacciones de hipersensibilidad, alteraciones de electrolitos, alteraciones gastrointestinales | Citopenias, infecciones, trastornos cardiacos, trastornos gastrointestinales, trastornos cutáneos, cromaturia y astenia | Rituximab:  Síntomas relacionados con la infusión, cansancio, dolor de cabeza, rash, neutropenia  Gemcitabina:  Alopecia, elevación de enzimas hepáticas, proteinuria, mielosupresión, rash, náuseas, vómitos, diarrea,  Edemas, cansancio y síndrome flu-like  Oxaliplatino: leucopenia, trombocitopenia, anemia, cansancio, náuseas, vómitos, diarrea, alopecia, neuropatía sensitiva | Rituximab:  Síntomas relacionados con la infusión, cansancio, dolor de cabeza, rash, neutropenia  Gemcitabina:  Alopecia, elevación de enzimas hepáticas, proteinuria, mielosupresión, rash, náuseas, vómitos, diarrea,  Edemas, cansancio y síndrome flu-like  Cisplatino: nefrotoxicidad, náuseas, vómitos, ototoxicidad, neuropatía periférica, toxicidad hematológica |
| Utilización de recursos | Linfodepleción + procesado de la muestra+  Administración hospitalaria | | Administración en Hospital de día | | |

|  |
| --- |
| 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. |

## 4.1 Mecanismo de acción.

Axicabtagen ciloleucel es una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente, se une a las células cancerosas y células B normales que expresan CD19. Una vez las células CAR T anti-CD19 se unen a las células diana que expresan CD19, los dominios coestimuladores CD28 y CD3-zeta 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 apoptosis y necrosis de las células diana que expresan CD19.

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS: tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LDCBG) refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. [06/09/2018]

EMA: tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LDCBG) refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. [23/08/2018]

FDA: tratamiento de pacientes adultos con linfoma B refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico incluido linfoma B difuso de células grandes, linfoma B primario mediastínico de células grandes y linfoma B difuso de células grandes derivado de linfoma folicular [18/10/2017]

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Axicabtagen ciloleucel está destinado sólo para uso autólogo. Una dosis única contiene 2 x 106 células CAR T positivas viables por kg de peso corporal (o un máximo de 2 x 108 células CAR T positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más) en aproximadamente 68 ml de dispersión en una bolsa para perfusión. Se debe confirmar la disponibilidad de axicabtagen ciloleucel antes de comenzar el tratamiento de linfodepleción8.

Tratamiento previo (quimioterapia de linfodepleción)

• Se debe administrar un tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consiste en 500 mg/m2 de ciclofosfamida y 30 mg/m2 de fludarabina por vía intravenosa, en el quinto, cuarto y tercer días previos a la perfusión de axicabtagen ciloleucel.

Medicación previa

• Se recomienda la administración de 500-1000 mg de paracetamol por vía oral y de 12,5 mg de difenhidramina por vía intravenosa u oral (o equivalente), aproximadamente 1 hora antes de la perfusión de axicabtagen ciloleucel.

• No se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos debido a que puede interferir en la actividad de axicabtagen ciloleucel.

## 4.4 Utilización en poblaciones especiales11.

Pediatría: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de axicabtagen ciloleucel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años: No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. La eficacia fue consistente con la población general de pacientes tratados.

Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC): No se dispone de experiencia clínica en pacientes con infección activa por el VIH, VHB o VHC.

## 4.5 Farmacocinética11.

Las concentraciones máximas de células CAR T anti-CD19 se alcanzaron entre los primeros 8 y 15 días después de la perfusión de axicabtagen ciloleucel. La mediana de la concentración plasmática máxima (Cmáx) de células CAR T anti-CD19 fue de 38,3 células/µl (intervalo: 0,8-1513,7 células/μl), que descendió hasta una mediana de 2,1 células/µl al cabo de 1 mes (intervalo: 0-167,4 células/μl) y hasta una mediana de 0,4 células/µl (intervalo: 0-28,4 células/μl) 3 meses después de la perfusión de axicabtagen ciloleucel. La edad (intervalo de 23 a 76 años) y el sexo no tuvieron ningún efecto significativo en el AUC y la Cmáx de axicabtagen ciloleucel. Se ha establecido una asociación positiva entre la cantidad de células CAR T anti-CD19 en la sangre y la respuesta objetiva (RC o RP). La mediana de los niveles de Cmáx. de células CAR T anti-CD19 en pacientes que alcanzaron respuesta (n = 73) fue un 205 % más elevada que los valores correspondientes de los pacientes que no alcanzaron respuesta (n = 23) (43,6 células/μl frente a 21,2 células/μl). La mediana del AUC día 0 - 28 en pacientes que alcanzaron respuesta (n = 73) fue un 251 % más elevada que los valores correspondientes en pacientes que no alcanzaron respuesta (n = 23) (557,1 días x células/μl frente a 222,0 días x células/μl). No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal y hepática con axicabtagen ciloleucel.

|  |
| --- |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. |

## 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del European Public Assessment Report (EPAR) de axicabtagen ciloleucel14, publicado por la European Medicines Agency (EMA) en septiembre de 2018, así como del informe homólogo de la FDA15, de octubre de 2017. En dichos informes se analiza el ensayo pivotal del fármaco en la indicación evaluada: estudio ZUMA-1, estudio fase I/II, abierto y de un solo brazo, no comparativo. Para confirmar la tasa de respuesta del control preespecificada y el contexto histórico para interpretar los resultados del ensayo pivotal se revisó el estudio SCHOLAR-1, análisis retrospectivo combinado a nivel de paciente de los resultados en LNH agresivo refractario.

Se realizó con fecha 10 de octubre de 2018 una búsqueda bibliográfica en PubMed, con el objeto de identificar información complementaria, utilizando para ello la siguiente estrategia: (Receptors Antigen, T-Cell “AND “Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse” OR “Lymphoma, B-Cell” AND Axicabtagene ciloleucel OR “KTE-C19” OR “autologous T cells” y utilizando como filtro de búsqueda “*clinical trial*”, “*humans*” y “*adults*”, obteniendo como resultado de búsqueda 3 estudios, el estudio pivotal16, la publicación de la fase I del mismo17 y un pequeño estudio local18.

El análisis de eficacia se limita al ensayo pivotal, y en concreto a la fase II del mismo.

## 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tabla. 6 Variables empleadas en los ensayos clínicos pivotales | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable** |
| Variable principal | Tasa de respuesta objetiva (TRO), según investigador | Proporción de pacientes con respuesta completa o parcial al tratamiento, determinada por el investigador, según los criterios del International Working Group (IWG) para Linfomas malignos20 | Variable intermedia |
| Variables secundarias | TRO, según comité central independiente | Proporción de pacientes con respuesta completa o parcial al tratamiento, determinada por un comité central, según los criterios del International Working Group (IWG) para Linfomas malignos20 | Variable intermedia |
| Duración de la respuesta objetiva (DRO) según investigador y según comité central | Intervalo de tiempo comprendido entre la primera respuesta documentada (completa o parcial) y el primer evento documentado de progresión de la enfermedad o muerte | Variable intermedia |
| Supervivencia libre de progresión | Intervalo de tiempo comprendido entre la dosis de Axicabtagen ciloleucel y la fecha del primer evento documentado de progresión de la enfermedad (según CRI o investigador) o muerte. | Variable intermedia |
| Supervivencia global | Intervalo de tiempo comprendido entre la dosis de Axicabtagen ciloleucel y la fecha de muerte. | Variable Final |
| **SEGURIDAD** |  |  |  |
| Variable principal | Incidencia de efectos adversos | | Variable Final |
| Variables secundarias | Alteraciones de laboratorio | | Variable intermedia |
| Presencia de *replication competent retrovirus* (RCR) o anticuerpos anti  FMC63 o presencia de la albumina plasmática bovina en la sangre de los individuos | | Variable intermedia |

## 5.1. c Definiciones utilizadas en los ensayos

Se define la enfermedad refractaria a QT como aquella que cumple UNO de los siguientes criterios14:

-No respuesta a la primera línea de QT (enfermedad refractaria primaria) que incluye progresión a la primera línea o estabilización tras 4 ciclos de la primera línea no superior a 6 meses desde el último ciclo.

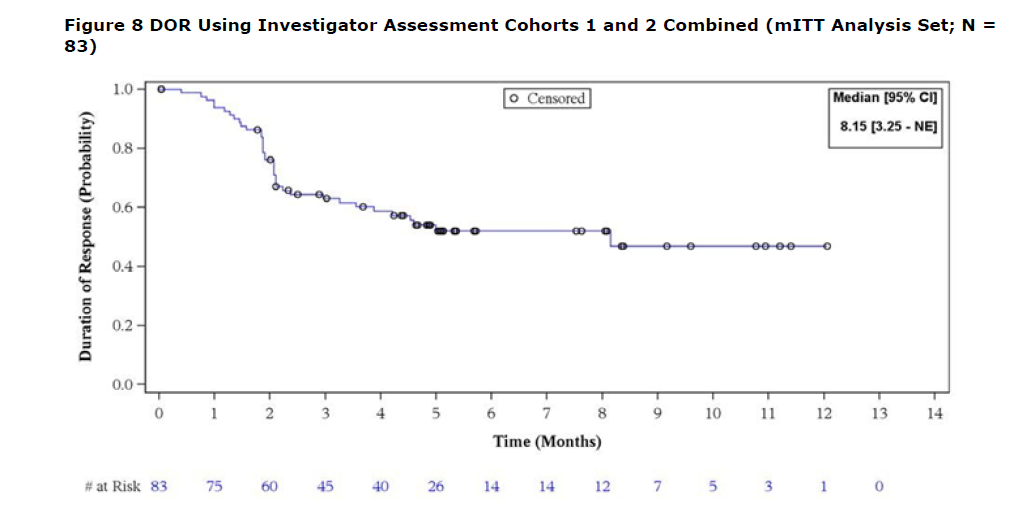
- No respuesta a segundas líneas o superiores que incluye progresión al último tratamiento o estabilización de la enfermedad tras 2 ciclos con una duración inferior a los 6 meses desde el último tratamiento.

-Fracaso tras TAPH, que consiste en progresión de la enfermedad o recaída en los 12 primeros meses tras el TAPH (debe confirmarse con biopsia). También se incluyen los pacientes que han sido tratados con tratamiento de rescate post-TAPH y no han respondido o han recaído.

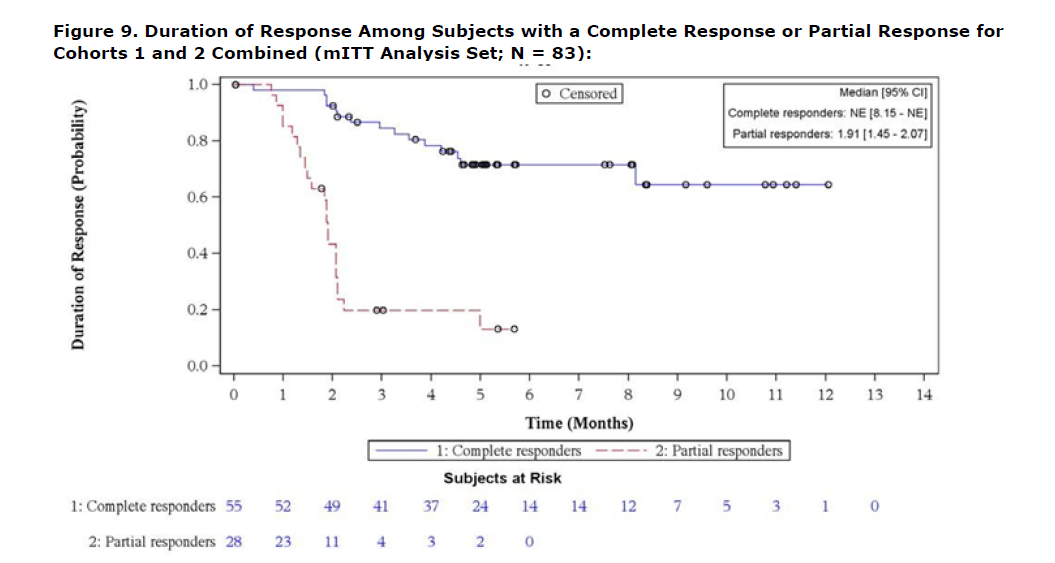
## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 7.* Estudio ZUMA-1 (FASE II)16**  ***Referencia:*** ***Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(26):2531-44. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.*** | | | | | | |
| **Breve descripción:**  -Nº de pacientes: 111 pacientes  -Diseño: estudio fase I/II, abierto, de un único brazo, multicéntrico.  -Tratamiento: Quimioterapia de linfodepleción + dosis única de axicabtagen ciloleucel 2 x 106 células CAR T positivas viables por kg de peso corporal (o un máximo de 2 x 108 células CAR T positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más). En casos determinados se permite una segunda infusión celular.  -Criterios de inclusión: ≥ 18 años, ECOG PS ≤ 2, confirmación histológica de linfoma NH de células B agresivo (linfoma de células B difuso, primario mediastínico o trasformación de linfoma folicular), refractarios al tratamiento QT o no respondedores a 2ª o más líneas o refractarios al TAPH, debiendo haber recibido una primera línea apropiada basada en fármacos anti-CD20 y antraciclinas. En trasformación de linfoma folicular, debían haber recibido tratamiento adecuado de primera línea para ese tipo de linfoma. La toxicidad a las líneas previa debe ser aceptable (Grado ≤ 1). Presencia de al menos una lesión según los criterios de IWG y ausencia de linfoma con afectación del SNC.  -Criterios de exclusión: Antecedentes de otro tipo de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma o cáncer in situ) y linfoma folicular salvo periodo libre de enfermedad superior a los 3 años. Historia de trasformación de Richter en LLC. TPAH en las seis semanas previas a la administración del fármaco o trasplante alogénico. Tratamiento previo con fármacos CAR T anti-CD19 exceptuando los pacientes incluidos en este ensayo candidatos a retratamiento. Presencia de HIV, hepatitis C o B ( si carga indetectable por PCR/análisis de nucleótidos sí se permite la participación).~~.~~ Pacientes con linfoma con afectación cardiaca auricular o ventricular y patología cardíaca. Pacientes que han requerido tratamiento urgente debido al tamaño de las masas tumorales (compresión vascular u obstrucción digestiva), pacientes con inmunodeficiencias primarias, antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en los 6 meses antes del inicio del estudio, presencia de cualquier otra condición médica que interfiera en la valoración de la eficacia y seguridad del fármaco. Vacunación con vacunas vivas atenuadas en los 6 meses previos al acondicionamiento farmacológico. Enfermedad autoinmune con afectación de órganos o con tratamiento inmunosupresor sistémico en los últimos 2 años.  -Pérdidas: Se incluyeron 101 pacientes de un total de 111 cribados. De los 10 pacientes no incluidos finalmente, no se trataron por fallo en la técnica (1), por progresión de la enfermedad y muerte (1), efectos adversos graves tras la leucoaféresis (4) o con la quimioterapia linfodeplectiva (1+1 muerte) o por enfermedad indetectable (2).  -Tipo de análisis: El análisis primario de eficacia empleó un ITT modificado (mITT) que incluía todos los pacientes incluidos y tratados con el fármaco a dosis de al menos 1 x 106 anti-CD19 CAR+ T cels/kg. Se empleó un análisis completo (FAS) en el análisis de sensibilidad. Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.  - Cálculo de tamaño muestral: El tamaño muestral planeado fue de 72 pacientes para la cohorte 1 de pacientes con LDCBG y de 20 para la cohorte 2 de LBPM y transformación de linfoma folicular. El estudio se diseñó para mostrar mejora en la tasa de respuesta comparada con un control histórico Se consideró clínicamente relevante un aumento de la tasa de respuesta del 20%, con un poder estadístico del 90% y un valor de alfa de 0.025.  -Control histórico: Se realizó un análisis retrospectivo combinado a nivel de paciente de los resultados en LNH agresivo refractario (N = 636)19 para confirmar la tasa de respuesta del control preespecificada del 20 % y el contexto histórico para interpretar los resultados del ZUMA-1. En el análisis se incluyó a pacientes que no alcanzaron una respuesta a la última línea de tratamiento o que presentaron una recaída en los 12 meses después del TAPH. Se evaluaron la respuesta y la supervivencia después del tratamiento con la terapia estándar disponible. La TRO fue del 26 % (IC95%:21-31) y la tasa de RC fue del 7 % (IC95%:3- 15), con una mediana de la SG de 6,3 meses. | | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | | |
|  | ***Resultados de eficacia en la población mITT. Análisis actualizado (11/08/2017)*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***LDCBG***  ***(Cohorte 1)***  ***N=77*** | | ***LBPM + Transf. Folicular (Cohorte 2) N=24*** | | ***Todos los pacientes (Cohorte 1+2)***  ***N=101*** | |
| ***VARIABLE PRINCIPAL*** | | | | | | |
| ***TRO según investigador***  **% (IC 95%)** | *83 (73-91)* | | *83 (63-95)* | | *83 (74-90)* | |
| ***VARIABLES SECUNDARIAS*** | | | | | | |
| ***TRO según grupo independiente* % (IC 95%)** | *68 (56-78)* | | *88 (68-97)* | | *72 (62-81)* | |
| ***DRO según investigador (*meses), mediana (IC 95%)** | *5,0 (2,1-NE)* | | *NE (11,1-NE)* | | *11,1 (3,1-NE)* | |
| ***DRO según grupo (*meses), mediana (IC 95%)** | *10,9 (5,4-NE)* | | *NE (11,.1-NE)* | | *14,0 (8,3-NE)* | |
| ***SLP según investigador (*meses), mediana**  **(IC 95%)** | *5,1 (3,0-9,1)* | | *NE (3,7-NE)* | | *5,9 (3,3-NE)* | |
| ***SLP según comité independiente (*meses), mediana (IC 95%)** | *6,9 (4,5-11,8)* | | *12,5 (9,0-NE)* | | *9,1 (5,8-12,5)* | |
| ***SG (*meses), mediana**  **(IC 95%)** | *15,4 (10,4-NE)* | | *NE (NE-NE)* | | *NE (12,8-NE)* | |
|  | | | | | | |
| **Tabla 8. Resultados de eficacia disponibles en la población por intención de tratar del estudio pivotal a los 12 meses de tratamiento.** | | | | | | | |
| **Variable** | | ***LDCBG***  ***(Cohorte 1)***  ***N=81*** | | ***LBPM + Transf. Folicular (Cohorte 2) N=30*** | | ***Todos los pacientes***  ***(Cohorte 1+2)***  ***(N = 111)*** | |
| ***VARIABLE PRINCIPAL*** | | | | | | | |
| ***TRO según investigador* % (IC 95%)** | | ***79 (69-87)*** | | ***73 (54-88)*** | | ***77 (69-85)*** | |
| ***VARIABLES SECUNDARIAS*** | | | | | | | |
| ***TRO según grupo independiente* % (IC 95%)** | | *64 (53-75)* | | *70 (51-85)* | | *66 (56-75)* | |
| ***DRO según investigador (*meses), mediana (IC 95%)** | | *5,0 (2,1-NE)* | | *NE (11,1-NE)* | | *11,1 (4,2-NE)* | |
| ***DRO según grupo (*meses), mediana (IC 95%)** | | *10,9 (5,4-NE)* | | *NE (11,1-NE)* | | *14,0 (8,3-NE)* | |
| ***SLP según comité independiente (*meses), mediana (IC 95%)** | | *7,3 (5,2-12,4)* | | *12,9 (4,5-NE)* | | *9,5 (6,1-12,9)* | |
| ***SG (*meses), mediana (IC 95%)** | | *15,4 (11,1-NE)* | | *NE (10,9-NE)* | | *17,4(11,6-NE)* | |

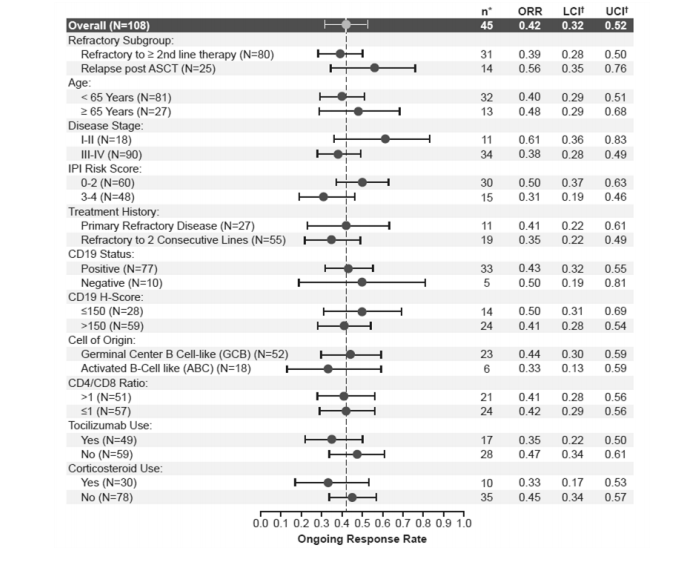
**Figura 1. Duración de la respuesta objetiva en las cohortes 1 y 2 del estudio ZUMA-1 (m-ITT, n=83).** Tomada de: *European Medicines Agency. Yescarta Assessment Report*

****

**Figura 2. Duración de la respuesta en sujetos con respuesta completa o parcial en las cohortes 1 y 2 del estudio ZUMA-1 (m-ITT, n=83).** Tomada de: *European Medicines Agency. Yescarta Assessment Report*

****

**Tabla 9. Análisis de subgrupos para la variable TRO (según investigador), en la población con respuesta evaluable del estudio ZUMA-1.** Tomada de: *European Medicines Agency. Yescarta Assessment Report*

****

Recientemente, y posterior a la publicación de la primera versión de este informe, se han actualizado los resultados con un periodo de seguimiento a 24 meses. Estos resultados se han actualizado en la ficha técnica pero no se ha actualizado en EPAR: basado en la población mITT (resultados de la revisión de un comité de revisión independiente), la TRO y la tasa de RC fueron del 74% y del 54% respectivamente. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,0 mes (intervalo: de 0,8 a 12,2 meses). La DR fue mayor en los pacientes que alcanzaron una RC frente a los pacientes que alcanzaron como mejor respuesta una RP. De los 55 pacientes que alcanzaron una RC, 7 pacientes tenían EE y 10 presentaban RP en la evaluación tumoral inicial y alcanzaron una RC incluso hasta 12 meses después de la perfusión de axicabtagen ciloleucel. No se han alcanzado ni la mediana de la duración de la respuesta ni la mediana de la SG

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Diseño de los estudios

La principal limitación de la evidencia disponible radica en la ausencia de estudios controlados y aleatorizados, que permitan determinar la eficacia y seguridad relativas de este fármaco frente a sus comparadores. Los estudios disponibles están en estadios iniciales (fase I y II). La comparación del fármaco frente a datos históricos es difícil de evaluar por los sesgos que conlleva. En el estudio SCHOLAR-1 se incluyeron pacientes con características basales poco comparables con la población a estudio ya que habían seguido menos líneas de tratamiento y había una mayor proporción de pacientes sometidos a TAPH, por lo que podría existir diferencias en la respuesta al tratamiento y no representar la práctica clínica habitual en nuestro entorno11.

SCHOLAR-1 se desarrolló como un estudio complementario de ZUMA-1 para proporcionar un contexto para interpretar los resultados de este ensayo. De los 636 pacientes evaluables en el estudio SCHOLAR-1, 389 procedían de dos estudios clínicos aleatorizados de fase III (CORAL n=170 y LY12 n = 218), mientras que los 247 pacientes restantes se obtuvieron de bases de datos retrospectivas (MAYO n = 82, MDACC n = 165). Entre los 603 sujetos evaluables del estudio SCHOLAR-1 para la SG, la mediana fue de 6,3 meses. Las tasas de supervivencia a 6 meses y 1 y 2 años fueron del 53%, 28% y 20%. Los análisis de subgrupos de SG indican que la supervivencia es pobre en todos los subgrupos evaluados. De acuerdo con la revisión de la literatura, la mediana de SG fue inferior a 10 meses en todos los subgrupos, excepto en aquellos que se sometieron a trasplante después de que se determinó que eran refractarios. En cualquier caso, este estudio integra información procedente de dos ensayos clínicos y datos observacionales cuya calidad metodológica es dudosa para servir de comparación con los resultados del estudio ZUMA-1.

El estudio ZUMA-1 es un estudio abierto, lo que no permite descartar la existencia de sesgos en la selección de los pacientes, ni la existencia de una evaluación sesgada de los resultados a favor de axicabtagen ciloleucel. No obstante, este riesgo de sesgo intentó minimizarse mediante la evaluación de las variables de respuesta por parte de un CRI, de acuerdo con criterios estandarizados (Criterios del *International Working Group* para Linfomas malignos20). Es de resaltar la diferencia obtenida en los resultados entre el grupo investigador y el comité independiente, siendo la TRO en la población ITT del 77% en la evaluación de los investigadores y del 66% en la evaluación por el comité independiente.

Hay que remarcar que la variable principal considerada (TRO) fue una variable subrogada.

Por otro lado, la eficacia para la indicación de LDCBG se basa en los resultados obtenidos en 77 pacientes, mientras que para la indicación de LBPM únicamente se conocen los resultados en 8 pacientes y la duración del estudio es corta con un seguimiento inferior a los 2 años.

Existen tratamientos alternativos para estos pacientes, como pixantrona o R-GEMOX y sería deseable tener los resultados de un ensayo comparativo frente a estas alternativas.

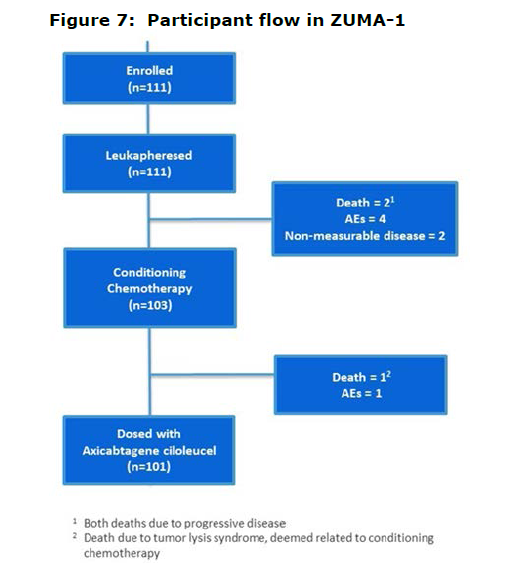
Seguimiento y análisis de datos

En relación al seguimiento de los sujetos se especifica de manera clara la relación de pérdidas y sus causas. No se presentan pérdidas importantes que hagan pensar que puedan estar perdiéndose datos relevantes de cara a los resultados que se pretenden demostrar según el diseño del estudio.

El análisis de las principales variables fue por intención de tratar modificado, incluyendo a todos los pacientes que se trataron con el fármaco. Por tanto, se excluyen del análisis de eficacia 10 pacientes que habiendo sido reclutados y sometidos a aféresis no llegaron a recibir la infusión de axicabtagen ciloleucel.

Los resultados en la población ITT aparecen en la tabla 8, incluyendo a los 10 pacientes que habiendo sido reclutados y sometidos a aféresis no llegan a recibir la infusión de axicabtagen ciloleucel.

**Figura 4. Diagrama de flujo del estudio ZUMA-1**



B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Las variables utilizadas en el ensayo son los objetivos de tratamiento habituales en la práctica clínica y por tanto reflejan el seguimiento habitual de la enfermedad. (Anexo II).

Es cierto que no se dispone de información respecto a la eficacia y seguridad del fármaco en pacientes con capacidad funcional disminuida (ECOG > 2), ya que fueron excluidos de los ensayos. Además, todos los pacientes incluidos presentaron un estado funcional ECOG = 0 ó 1, por lo que los pacientes con ECOG = 2 no estuvieron representados. Asimismo, es destacable la ausencia de datos en pacientes con insuficiencia renal o hepática, o inadecuada función hematológica, pacientes con infección por VIH, VHC o VHB o que sufrieron reacciones adversas tras la primera línea de tratamiento o con afectación del SNC, por tratarse de criterios de exclusión del estudio pivotal.

En la práctica, la demora desde la decisión de tratamiento hasta la infusión del medicamento puede suponer un problema de aplicabilidad al tratarse de pacientes en recaída.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Los resultados del estudio ZUMA-1 fase II muestran un incremento de TRO y mejor perfil de eficacia que el comparador histórico. Según el análisis ITT la TRO fue del 66% con una tasa de respuesta completa del 47% y parcial del 19% según revisores independientes. La revisión de los datos en el corte de agosto-2017 con el análisis ITT modificado y la valoración por el investigador muestra unos resultados de 83% (IC95%:74-90) de TRO y una respuesta completa del 58% con una mediana de duración de la respuesta de 11 meses. Los datos tras la revisión del centro independiente y el análisis por ITT sin modificar son inferiores con un TRO de 66% (IC95%:56-75) aunque el beneficio sigue siendo importante y clínicamente relevante, dado el pronóstico de los pacientes incluidos.

El análisis del estudio SCHOLAR-1 incluyó pacientes que no habían respondido a su última línea de tratamiento, o que habían recaído dentro de los 12 meses posteriores a la ASCT. La TRO fue del 26% (IC del 95% 21- 31) y la tasa de RC fue del 7% IC del 95% 3 - 15). La estimación puntual actual del SCHOLAR-1 para la tasa de respuesta fue del 25,7% (IC del 95%: 20,9% - 31,3%). En este sentido, se requieren análisis adicionales para mostrar que la TRO en ZUMA-1 también es ("significativamente") más alta que el control histórico refinado basado en la estimación puntual.

La mediana de SG en el análisis actualizado del estudio ZUMA-1 (ITT, N=111) es de 17,4 meses (IC 95% 11,6 – NA) mientras que en el SCHOLAR-1 la mediana de SG fue de 6,3 meses (IC 95% 5,9 – 7,0).

Según se indica en el EPAR, se realizó un nuevo análisis como "peor de los casos", al excluir a los pacientes con ECOG 2-4, a los pacientes con ECOG desconocido y a los pacientes cuya evaluación inicial fue más de 3 meses antes de que se diagnosticara la enfermedad de recaída / refractaria. Con estos pacientes, se realizó una comparación de respuesta (CR + PR), CR y OS comparando SCHOLAR-1 y ZUMA-1. En esta comparación, la diferencia en las tasas de respuesta entre SCHOLAR-1 (subconjunto del "peor caso") y ZUMA-1 (conjunto mITT) fue de 53,1% (IC 95% 43,6% - 62,5%), la diferencia en las tasas de RC fue de 46,9% (IC 95% 36,4% - 57,4%), y el índice de riesgo para la reducción del riesgo de muerte para los sujetos en el estudio ZUMA-1 fue 0,4 (IC 95% 0,29 - 0,56). Revisando el análisis ITT y la revisión central, la diferencia para ORR entre SCHOLAR-1 (30,1%) y ZUMA-1 fase II (66%) fue de 35,9% y para RC entre SCHOLAR-1 (11,5%) y ZUMA-1 fase II (47%) 35,5%. Estos valores son más bajos que los proporcionados por el solicitante, pero sin embargo indican un efecto de tratamiento superior para axicabtagen ciloleucel.

La evidencia disponible, procedente de estudios no comparativos, impide determinar la magnitud del efecto de axicabtagen ciloleucel respecto a sus comparadores.

Recientemente se ha autorizado tisagenlecleucel para la misma indicación, de acuerdo con el estudio C2201, un ensayo clínico fase II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, en pacientes adultos con LDCGB R/R que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento previo y habían fracasado a autoTPH o bien no eran candidatos; los pacientes debían presentar ECOG 0-1, y reserva adecuada de médula ósea. Se excluyeron pacientes con linfoma primario mediastínico, los que tenían transformación de Richter (es decir, a partir de leucemia linfocítica crónica), los que habían recibido blinatumomab, los que habían recaído tras aloTPH, pacientes con hepatitis B activa o latente o C activa, con test positivo de VIH, así como el uso de determinados medicamentos (profilaxis de enfermedad del SNC o inmunosupresores entre otros) según el caso. El estudio permitió la administración de quimioterapia en aquellos casos en que fuera necesaria para la estabilización de la enfermedad del paciente durante el proceso de producción del producto (terapia puente). Se incluyeron 147 pacientes, aunque solo recibieron tisagenlecleucel 99 de ellos, el 67% de los pacientes reclutados: a diferencia del estudio ZUMA-1 en el que se minimizó el tiempo desde la leucoféresis hasta la infusión del tratamiento, en este estudio los pacientes una vez incluidos esperaron una mediana de 40 días hasta la infusión. Un número importante de pacientes no fue elegible para la infusión del tratamiento.

Se infundieron 36 mujeres y 63 varones, y la mediana de edad era de 56 años (rango: 22-76). La mayoría de los pacientes (75,7%) eran R/R a 2 ó 3 tratamientos previos (rango: 1-6), incluyendo autoTPH en 47 (48,5%) y el 77% de los pacientes estaban en estadio III-IV al entrar en el estudio. Tisagenlecleucel consiguió una TRO del 34% y la mediana de SG fue de 8 meses en los pacientes incluidos en el estudio (infundidos y no infundidos). Los resultados obtenidos sólo en los pacientes infundidos alcanzan TRO del 52% y mediana de SG de 13 meses. Sin embargo, los datos más relevantes se consideran aquellos que reflejan la población incluida en el estudio con el fin de evitar un posible sesgo en la selección de los pacientes. En este sentido, un problema del uso de tisagenlecleucel en LDCGB fue el tiempo de preparación de las células, que provocó que 43 (29%) pacientes (50 (30%) en una actualización posterior) no recibieran el producto.

Otras alternativas de tratamiento disponibles desde hace más tiempo son:

* Pixantrona, que en su ensayo pivotal28 demuestra una tasa de respuesta del 20% (IC95% 11,4-31,3%), una mediana de SLP de 5,3 meses y una mediana de SG de 9,6 meses
* R-GEMOX en su ensayo principal29 demuestra una tasa de respuesta del 61% (IC95% 45-74%), con una mediana de SLPG de 5 meses y una mediana de SG de 11 meses.

No se ha valorado la repercusión del tratamiento en la calidad de vida en el estudio ZUMA-1 fase II, aunque sí se están llevando a cabo en otros estudios que incluyen esta evaluación como en la cohorte 3 del ZUMA-1 o en el estudio fase III (ZUMA-7 NCT03391466, en primera línea).

El estudio fase III aleatorizado compara axicabtagen ciloleucel con la práctica clínica habitual en LDCBG e incluirá valoración de la calidad de vida de los pacientes. Actualmente el ensayo está en fase de reclutamiento y no se esperan resultados hasta 2022.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Actualmente no existen estudios de equivalencia publicados.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

No se han identificado revisiones sistemáticas sobre la eficacia de axicabtagen ciloleucel en el tratamiento de pacientes con LDCBG refractario o en recaída.

Tampoco se han identificado comparaciones indirectas ajustadas entre axicabtagen ciloleucel y sus comparadores.

Disponemos de los resultados del estudio fase II (C2201) de tisagenlecleucel en pacientes adultos con LDCBG. Este estudio es multicéntrico, abierto de un solo brazo comparado con tres cohortes históricas incluidas la del estudio SCHOLAR-1. No es posible realizar la comparación indirecta al no disponer del mismo comparador. Además, cada estudio ha empleado una versión de los criterios diagnósticos diferente.

## 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Igualmente, hasta que no se disponga de estudios controlados en la indicación evaluada, tampoco será posible la elaboración propia de comparaciones indirectas ajustadas entre los tratamientos.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

## 5.4.1 Guías de Práctica clínica

**Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015)8**

* En pacientes menores de 70 con buen PS y sin comorbilidades importantes la terapia de rescate consiste en QT seguido de TAPH (IIA).
* Los regímenes más empleados son R-DHAP y R-ICE. R-GDP tiene una eficacia similar pero una menor toxicidad (IA).
* Los pacientes no candidatos a QT a altas dosis pueden emplear esquemas como R-GEMOX (IIIB), pixantrona (IIC) o incluirse en un ensayo clínico.

**Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016)9.**

* La recurrencia en el LBPM es mucho más infrecuente que en el resto de LDCBG.
* El tratamiento de rescate es similar al del resto de LDCBG y consiste en la reinducción con otros agentes que no se hubieran empleado anteriormente, seguido de consolidación con altas dosis de quimioterapia y TAPH (IIA).
* Si no se empleó la radioterapia en la primera línea de tratamiento, puede considerarse preferiblemente post-transplante.

***B-cell Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2018)7:***

* En pacientes con LDCBG tras primera recaída o refractario, el tratamiento dependerá de la capacidad del paciente de someterse a altas dosis de quimioterapia y TAPH o no.
* En pacientes que pueden someterse a dosis alta de quimioterapia, el tratamiento consistirá en una inducción con fármacos no empleados en primera línea y una etapa de consolidación.
* En pacientes no candidatos a este tipo de tratamiento, se puede administrar un tratamiento de segunda línea, la inclusión en ensayos clínicos, radioterapia paliativa o terapia de soporte.
* Tras dos o más fallos las alternativas incluyen los fármacos CAR-T anti-CD19 (axicabtagen ciloleucel o tisagenlecleucell), participar en ensayo clínico, segunda línea con fármacos no cruzados, radioterapia paliativa o terapia de soporte.

***Non-Hodgkin’s lymphoma: diagnosis and management. NICE guideline (2016)21***

* QT de rescate y consolidación con TAPH en pacientes con LDCBG que toleren terapia intensiva.
* En los pacientes que no se sometan a un TAPH la QT puede ser beneficiosa, pero es más adecuado elegir un esquema con menos toxicidad (R-GDP)
* Puede considerarse un trasplante alogénico en pacientes con respuesta parcial a la QT y que hayan sido refractarios a un TAPH o aquellos que el procedimiento no sea posible.

***Tratamiento del linfoma B difuso de célula grande (LDCBG). GETALMO Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (2016)4***

* El tratamiento estándar de los pacientes con LDCBG ha sido la poliquimioterapia tipo CHOP. La aparición de rituximab ha aumentado considerablemente la supervivencia.
* El tratamiento de rescate está determinado por la capacidad del paciente de recibir dosis altas de QT convencional y someterse a un TAPH.
* En pacientes que toleren tratamiento intensivo no existe ningún régimen de rescate que haya demostrado superioridad sobre los demás y todos ellos han mostrado pobres resultados en pacientes pre-tratados con rituximab. El régimen que ha mostrado mejor perfil eficacia/toxicidad en estudios fase III es el R-GDP (1B)
* Siempre que se pueda estos pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos con regímenes de rescate que incorporen nuevos fármacos (1B)
* En pacientes que no toleren tratamientos agresivos se recomienda utilizar esquemas de moderada-baja intensidad basados como R-GemOx o R-Bendamustina (1B) o incluir en ensayo clínico (1C)
* No hay recomendaciones claras sobre terceras líneas o posteriores. Valorar pixantrona en monoterapia (1B)

En el anexo IV se recogen los algoritmos propuestos por las diferentes guías para el tratamiento del LBDCG. En el anexo V se recogen las diferentes clasificaciones de niveles de evidencia y grados de recomendación utilizadas en cada una de las guías.

## 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

**En otros países:**

- NICE: Axicabtagen ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [TA559]22

Recomienda el uso del axicabtagen ciloleucel para LDCBG y LBPM tras 2 o más líneas de tratamiento, dentro de un programa de acceso controlado, con cargo a los fondos reservados para tratamientos de final de la vida en paciente oncológico y con un descuento confidencial en el precio de adquisición. El proveedor se compromete a aportar datos de seguimiento del estudio ZUMA-1 a 3 y 5 años y posteriormente el NICE publicará una reevaluación del medicamento. Considera que no hay un tratamiento de elección en los pacientes refractarios o en recaída pero que pueden beneficiarse de QT de rescate. A pesar de los prometedores resultados del estudio pivotal, se trata de un estudio pequeño sin brazo control. No se conoce cuál sería el beneficio si se compara con la terapia habitual de rescate empleada en nuestro entorno. La ratio coste-efectividad puede ser favorable, pero existe alta incertidumbre debido a que los datos de supervivencia global aún son inmaduros.

- CADTH: Axicabtagen Ciloleucel for Adults With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma.

(prevista la publicación del informe definitivo en agosto de 2019)

El informe publicado hasta la fecha describe la búsqueda bibliográfica y la metodología de evaluación que se va a llevar a cabo, pero aún no describe resultados.

-Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B Cell Cancers: Effectiveness and Value. ICER (2018)23:

La revisión de la efectividad clínica comparativa de las terapias CART con otras terapias de rescate en la LBDCG presenta una baja calidad científica ya que los estudios clínicos fueron pequeños, diseños de un solo brazo con seguimiento limitado e informe incompleto. Dado que ningún ensayo tuvo grupo de control, no es posible estimar los beneficios o daños comparativos de estas terapias novedosas en relación con terapias anteriores con indicaciones de la FDA para las mismas poblaciones de pacientes mediante comparaciones directas o indirectas. Por lo tanto, todas las comparaciones de los resultados de la terapia CART deben considerarse descriptivas y potencialmente sujetas a sesgos de selección significativos y otros factores de confusión. Además, los tamaños de muestra pequeños y el seguimiento corto se suman a la incertidumbre para las estimaciones de eficacia clínica.

En relación con la eficacia, los resultados de remisión completa del ZUMA-1 (54%) han sido analizados por intención de tratar modificado incluyendo solo a los pacientes que se han tratado con el fármaco. Incluso con este cambio, las tasas de remisión completa son superiores con axicabtagen ciloleucel frente al resto de esquemas. En el SCHOLAR-1 la mediana de supervivencia fue de 6,3 meses y la estimación de la tasa de supervivencia al año y a los dos años fue 28% y 20% respectivamente. A los seis meses, se estima un SG de 80% en el ZUMA-1 y 55% en el SCHOLAR-1.

**A nivel nacional:**

No se han localizado evaluaciones en agencias de evaluación de tecnologías, sociedades u organismos españoles ni finalizadas ni en proceso. El Informe de Posicionamiento Terapéutico está pendiente.

## 5.4.3 Opiniones de expertos

No se dispone de opiniones de expertos al respecto

## 5.4.4 Otras fuentes.

No procede.

|  |
| --- |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. |

## 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La descrita en el apartado de eficacia.

## 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el estudio pivotal16 fueron: Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (93 %), encefalopatía (58 %) e infecciones (38 %).

El 55% de los pacientes sufrieron reacciones adversas graves. Las más importantes fueron encefalopatía (20%), infección sin patógeno claro (15%), infección bacteriana (5%), infección vírica (5%), pirexia (5%) y neutropenia febril (5%). Más del 80% de los pacientes sufrió una reacción adversa grado 3. Se observó neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 o superior, presentes aún en el día 30 o después, en el 31%, 27% y 17% de los pacientes, respectivamente. La seguridad de axicabtagen ciloleucel en pacientes con LDCBG refractario o en recaída se ha evaluado en 108 pacientes (7 Fase I y 101 Fase II).

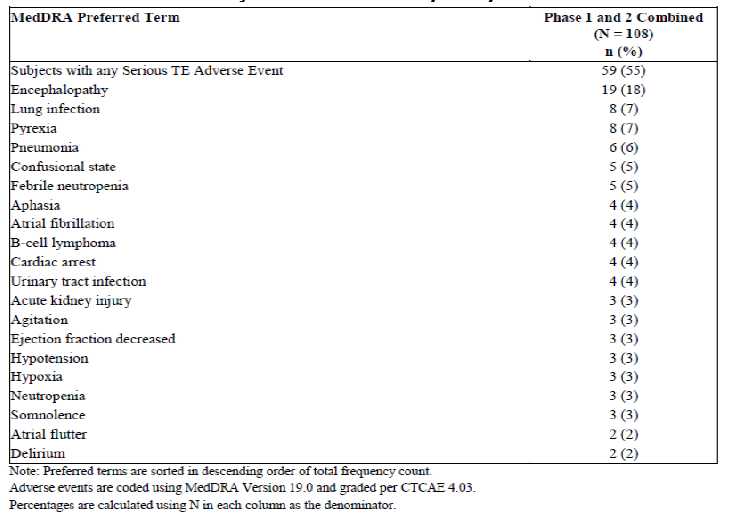
En la tabla 10 se describen los eventos adversos observados en el análisis combinado y actualizado del estudio pivotal.

En la tabla 11 se muestran los eventos adversos graves ocurridos en la población analizada.

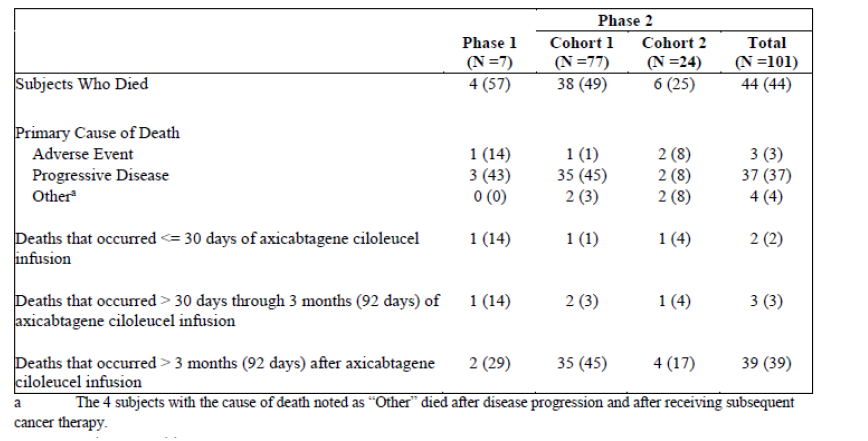
**Tabla 10. Eventos adversos observados en el estudio pivotal16**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 10. Estudio ZUMA-1 (FASE II)16**  ***Referencia:*** ***Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(26):2531-44. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.*** | | | |
|  | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | |
| ***Efectos adversos*** | ***Cualquier grado*** | ***Grado I-II*** | ***Grado III-IV*** |
|  | ***Nº pacientes (%)*** | | |
| *-Cualquier efecto adverso*  *-Pirexia*  *-Neutropenia*  *-Anemia*  *-Hipotensión*  *-Trombocitopenia*  *-Nauseas*  *-Cansancio*  *-Disminución de la ingesta*  *-Dolor de cabeza*  *-Diarrea*  *-Hipoalbuminemia*  *-Hipocalcemia*  *-Escalofríos*  *-Taquicardia*  *-Neutropenia febril*  *-Encefalopatía*  *-Vómitos*  *-Hipokalemia*  *-Hiponatremia*  *-Estreñimiento*  *-Recuento bajo de células blancas* | *101 (100)*  *86 (85)*  *85 (84)*  *67 (66)*  *60 (59)*  *59 (58)*  *59 (58)*  *52 (51)*  *50 (50)*  *47 (47)*  *43 (43)*  *41 (41)*  *40 (40)*  *39 (39)*  *39 (39)*  *35 (35)*  *34 (34)*  *34 (34)*  *33 (33)*  *33 (33)*  *31 (31)*  *31 (31)* | *5 (5)*  *72 (71)*  *6 (6)*  *24 (24)*  *46 (46)*  *21 (21)*  *59 (58)*  *50 (50)*  *48 (48)*  *46 (46)*  *39 (39)*  *40 (40)*  *34 (34)*  *39 (39)*  *37(37)*  *4 (4)*  *13(13)*  *33 (33)*  *30 (30)*  *23 (23)*  *31 (31)*  *2 (2)* | *96 (95)*  *14 (14)*  *79 (78)*  *43 (43)*  *14 (14)*  *38 (38)*  *0*  *2 (2)*  *2 (2)*  *1 (1)*  *4 (4)*  *1 (1)*  *6 (6)*  *0*  *2(2)*  *31 (31)*  *21 (21)*  *1 (1)*  *3 (3)*  *10 (10)*  *0*  *29 (29)* |
| Síndrome de Liberación de Citoquinas  -Cualquiera  -Pirexia  -Hipotensión  -Hipoxia  -Taquicardia  -Escalofríos  -Taquicardia sinusal  -Dolor de cabeza | *94 (93)*  *77 (76)*  *41 (41)*  *22 (22)*  *21 (21)*  *20 (20)*  *8 (8)*  *5 (5)* | *81 (80)*  *66 (65)*  *32 (32)*  *13 (13)*  *20 (20)*  *20 (20)*  *8 (8)*  *5 (5)* | *13 (3)*  *11 (11)*  *9 (9)*  *9 (9)*  *1 (1)*  *0*  *0*  *0* |
| Efectos adversos Neurológicos  -Cualquiera  -Encefalopatía  -Confusión  -Temblor  -Afasia  -Somnolencia  -Agitación  -Alteraciones en la memoria  -Alteración del estado mental | 65 (64)  34 (34)  29 (29)  29 (29)  18 (18)  15 (15)  9 (9)  7 (7)  6 (6) | 37 (37)  13 (13)  20 (20)  28 (28)  11 (11)  8 (8)  5 (5)  6 (6)  4 (4) | 28 (28)  21 (21)  9 (9)  1 (1)  7 (7)  7 (7)  4 (4)  1 (1)  2 (2) |
|  | | | |

**Tabla 11. Eventos adversos graves ocurridos en al menos un paciente.** Tomada de: Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency Yescarta 14



**Tabla 12. Muertes producidas y causas de las mismas en la población analizada.** Tomada de: Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency Yescarta14.



Fallecieron 4 pacientes debidos a los efectos adversos. Los investigadores relacionaron dos con el tratamiento con axicabtagen ciloleucel. Uno debido a un SLC grave y paro cardiaco y el otro caso por el desarrollo de una linfohistocitosis hematofagocítica. Un caso de embolia pulmonar con desenlace fatal no se relacionó con el tratamiento.

El tratamiento con axicabtagen ciloleucel se asocia con una alta incidencia de efectos adversos graves. El síndrome de liberación de citoquinas y los efectos neurológicos se asocian al fármaco y las citopenias al tratamiento de linfodeplección. En la figura 4, diagrama de flujo del estudio ZUMA-1, puede verse como entre los pacientes reclutados que no recibieron axicabtagen ciloleucel se describe un paciente fallecido por los efectos adversos del tratamiento de acondicionamiento, este no se incluye en los análisis por protocolo de seguridad al no haber recibido el fármaco en estudio, sin embargo, es clínicamente relevante.

Parece necesario establecer un estudio de seguridad post-comercialización para conocer el perfil de efectos adversos en práctica clínica real.

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

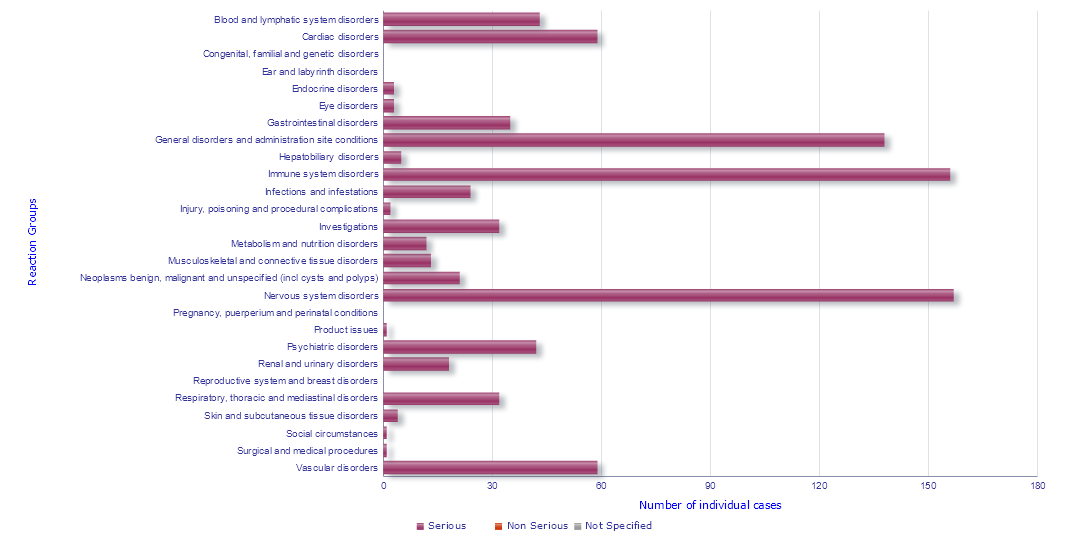
No existen estudios comparativos ni de eficacia ni de seguridad. Se acaba de poner en marcha un estudio en fase III (NCT03391466), donde se compara frente a tratamiento convencional (Esquema de rescate basado en platino seguido de QT a altas dosis y TAPH)

## 6.3. Fuentes secundarias de seguridad

-Informe de aprobación de la FDA 24: La incidencia de efectos adversos graves es alta en pacientes en tratamiento con axicabtagen ciloleucel. Particularmente el SLC con un 94% de pacientes y la toxicidad neurológica en el 87% siendo necesaria la implantación de un programa de seguimiento tipo REMS.

-Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas, axicabtagen ciloleucel 25: Se notificaron 236 reacciones adversas, todas ellas graves y en zona geográfica no europea. Destacan los 157 casos de reacciones adversas neurológicas, 156 alteraciones del sistema inmune y 138 reacciones relacionadas con la administración y el lugar de inyección.

**Figura 5. Descripción del número de casos y tipo de efecto adverso notificados en la base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas.**



## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales11

**Poblaciones especiales:**

* Pacientes con infección por VIH, VHB y VHC:

No se dispone de experiencia clínica en pacientes con infección activa por el VIH, VHB o VHC.

* Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de axicabtagen ciloleucel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

* Pacientes de edad avanzada:

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. La eficacia fue consistente con la población general de pacientes tratados.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Se deben considerar las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

**Generales**

Debido a los riesgos asociados del tratamiento con axicabtagen ciloleucel, se debe retrasar la perfusión si un paciente presenta alguna de las siguientes afecciones:

• Reacciones adversas graves no resueltas, en especial reacciones pulmonares, reacciones cardíacas o hipotensión, que incluyen las de quimioterapias previas.

• Infección activa no controlada.

• Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) activa.

Se debe monitorizar a los pacientes a diario para detectar signos y síntomas del SLC o de reacciones neurológicas, durante por lo menos 10 días después de la perfusión. La monitorización del paciente posterior queda a criterio del médico.

Se debe pedir al paciente que permanezca en un lugar próximo al centro médico cualificado, al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión y que busque atención médica de inmediato en caso de que presente signos o síntomas de toxicidad neurológica o de SLC en cualquier momento.

Se debe monitorizar a los pacientes que experimentan SLC o enfermedad neurológica de grado ≥ 2 mediante telemetría cardíaca continua y pulsioximetría. Se debe considerar realizar un ecocardiograma para evaluar la función cardíaca a los pacientes que experimentan SLC grave así como considerar tratamiento de soporte, en cuidados intensivo.

**Linfoma primario del sistema nervioso central**

No existe experiencia de uso de axicabtagen ciloleucel en pacientes con linfoma primario del SNC. Por lo tanto, no se ha establecido la relación beneficio/riesgo del fármaco en esta población.

**Síndrome de liberación de citoquinas**

Casi todos los pacientes experimentaron un cierto grado de SLC. Con el uso de axicabtagen ciloleucel se observó de manera muy frecuente SLC grave, incluidas reacciones potencialmente mortales, con un tiempo hasta la aparición que osciló entre 1 y 12 días.

Se debería asegurar que se encuentran disponibles un mínimo de 4 dosis de tocilizumab (inhibidor del receptor IL-6), para cada paciente para perfusión en las 2 horas posteriores a la perfusión de axicabtagen ciloleucel.

Se han desarrollado algoritmos de tratamiento para aliviar algunos de los síntomas del SLC que experimentan los pacientes que reciben tratamiento con axicabtagen ciloleucel (Tabla 13).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 13. Manejo del SLC** | | |
| **Grado del SLC (Lee, 2018)** | **Tocilizumab** | **Corticoesteroides** |
| **Grado 1**  Los síntomas solo requieren tratamiento sintomático (p. ej., fiebre, náuseas, fatiga, cefalea, mialgia, malestar general). | No procede/No disponible | No procede/No Disponible |
| **Grado 2**  Los síntomas requieren y  responden a una intervención  **moderada.**  Necesidad de oxígeno inferior al 40 % de FiO2 o hipotensión que responde al tratamiento con fluidoterapia o una dosis baja de un vasopresor, o toxicidad orgánica de grado 2 (b). | Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía IV durante 1 hora (no exceder dosis 800 mg).  Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas en caso necesario, si no responde a la administración de líquidos por vía intravenosa o a un aumento del oxígeno suplementario. Se debe limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; 4 dosis en total como máximo si no  se observa una mejoría clínica de los signos y síntomas del SLC. | Si no se observa una mejoría  en las 24 horas siguientes al  comienzo de la administración  de tocilizumab, se tratará  conforme a las pautas para el  grado 3. |
| **Grado 3**  Los síntomas requieren y  responden a una intervención  **agresiva.**  Necesidad de oxígeno igual o  superior al 40 % de FiO2 o  hipotensión que requiere tratamiento con una dosis elevada de un vasopresor o con múltiples vasopresores, o toxicidad orgánica de grado 3 o transaminasas elevadas de  grado 4. | Administrar 1 mg/kg de  metilprednisolona por vía  intravenosa dos veces al día o  el equivalente de dexametasona  Continuar con la administración de corticosteroides hasta que el  acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual durante un periodo de 3 días. Si no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4. |
| **Grado 4**  Síntomas potencialmente  **mortales.**  Necesidad de soporte respiratorio o hemodiálisis veno-venosa continua (HDVVC) o toxicidad  orgánica de grado 4 (que excluye las transaminasas elevadas). | Administrar 1000 mg de  metilprednisolona al día, por  vía intravenosa durante 3 días;  si se observa una mejoría, se  tratará conforme a las pautas  anteriores.  Si no se observa una mejoría o  en caso de agravamiento de la  afección, se debe considerar el  uso de inmunosupresores  diferentes |

No se debe administrar axicabtagen ciloleucel a pacientes con infecciones activas o enfermedad inflamatoria hasta la resolución de estas afecciones.

Se sabe que el SLC está asociado a una disfunción orgánica (p. ej., hepática, renal, cardíaca y pulmonar). Además, también es posible que se observe un agravamiento de patologías orgánicas subyacentes en el marco del SLC. Se debe tratar a los pacientes con alteración cardíaca clínicamente significativa según las pautas habituales de cuidados intensivos y se deben considerar medidas como la ecocardiografía.

Para el diagnóstico de SLC es necesario excluir otras causas alternativas de la respuesta inflamatoria sistémica, incluida la infección. En caso de neutropenia febril, se llevará a cabo una evaluación para determinar la presencia de infección y se tratará al paciente con antibióticos de amplio espectro, líquidos y tratamientos complementarios adicionales de acuerdo con las indicaciones médicas.

Se considerará una evaluación para determinar la presencia de síndrome de activación macrofágica/linfohistiocitosis hemofagocítica (SAM/LHH), en el caso de pacientes con SLC grave o que no responde al tratamiento.

Axicabtagen ciloleucel sigue expandiéndose y persiste después de la administración de tocilizumab y los corticoesteroides. No se recomienda administrar antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT) para tratar el síndrome de liberación de citoquinas que se asocia al tratamiento con axicabtagen ciloleucel.

**Reacciones adversas neurológicas**

Se han observado muy frecuentemente reacciones adversas neurológicas graves que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con el uso de axicabtagen ciloleucel. Es posible que los pacientes con antecedentes de trastornos del SNC, como crisis convulsivas o isquemia cerebrovascular, estén expuestos a un riesgo más elevado. Se han notificado casos de edema cerebral graves o mortales en pacientes tratados con este fármaco. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas neurológicas (Tabla 14). Se considerará la necesidad de monitorizar las constantes vitales y la función orgánica, en función de la gravedad de la reacción.

Se debe proporcionar tratamiento de soporte en cuidados intensivos en el caso de pacientes con toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal. Se considerará la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes, de acuerdo con las indicaciones clínicas, en el caso de reacciones adversas de grado 2 o superior. Se han desarrollado algoritmos de tratamiento para aliviar las reacciones adversas neurológicas que experimentan los pacientes que reciben tratamiento con axicabtagen ciloleucel.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tabla 14. Manejo de reacciones adversas neurológicas | | | |
| **Evaluación de la clasificación** | **SLC recurrente** | **SLC No recurrente** | **Observaciones** |
| Grado 2 | Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 13 para el tratamiento del SLC de grado 2.  Si no hay mejoría en las 24 horas siguientes al comienzo de la administración de tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona IV  cada 6 horas si el paciente no está tomando otros  corticoesteroides. Continuar con la administración de  dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a  grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual  durante un periodo de 3 días | Administrar 10 mg de  dexametasona por vía IV cada 6 horas.  Continuar con la administración  de dexametasona hasta que el  acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de  forma gradual durante un periodo de 3 días. | Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes  (p. ej.,levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas. |
| Grado 3 | Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 13 para el tratamiento del SLC de grado 2.  Además, administrar 10 mg de dexametasona por vía IV con la primera dosis de tocilizumab y repetir la administración cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual durante un periodo de 3 días. |
| Grado 4 | Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla XX para el tratamiento del SLC de grado 2.  Administrar 1000 mg de metilprednisolona al día, por  vía IV, con la primera dosis de tocilizumab y continuar con la administración de 1000 mg de  metilprednisolona al día durante 2 días más; si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas anteriores. | Administrar 1000 mg de metilprednisolona al día, por vía IV, durante 3 días; si se observa una mejoría, se tratará  conforme a las pautas anteriores. |

**Infecciones y neutropenia febril**

Se han observado de manera muy frecuente infecciones graves con el uso de axicabtagen ciloleucel. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes,

durante y después de la perfusión de axicabtagen ciloleucel, y se les proporcionará el tratamiento adecuado. Se administrarán antimicrobianos para un tratamiento profiláctico, conforme a las guías del centro.

Se ha observado neutropenia febril en pacientes después de la perfusión de axicabtagen ciloleucel y puede ser concurrente con SLC. En caso de neutropenia febril, se debe valorar la posibilidad de infección y tratar con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otra terapia de soporte de acuerdo con las indicaciones médicas.

**Reactivación del virus de la hepatitis B**

Los pacientes tratados con fármacos dirigidos contra las células B podrían experimentar una reactivación del VHB que provoca, en ciertos casos, una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte. Se deben realizar pruebas de detección del VHB, VHC y VIH conforme a las guías clínicas antes de que se lleve a cabo la obtención de células para la elaboración del producto.

**Citopenias prolongadas**

Es posible que los pacientes presenten citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia de linfodepleción y de la perfusión de axicabtagen ciloleucel. Se han notificado de forma muy frecuente citopenias prolongadas de grado 3 o superior después de la perfusión de axicabtagen ciloleucel, incluidas trombocitopenia, neutropenia y anemia. Se debe realizar un hemograma completo después de la perfusión de axicabtagen ciloleucel.

**Hipogammaglobulinemia**

Los pacientes que reciben tratamiento con axicabtagen ciloleucel pueden presentar aplasia de células B provocando una hipogammaglobulinemia. Se ha observado de manera muy frecuente hipogammaglobulinemia en pacientes que recibieron tratamiento con axicabtagen ciloleucel. Se deben monitorizar los niveles de inmunoglobulinas después del tratamiento con axicabtagen ciloleucel y se implementarán medidas preventivas para minimizar el riesgo de infección, profilaxis antibiótica y tratamiento restitutivo de inmunoglobulinas.

**Reacciones de hipersensibilidad**

Pueden ocurrir reacciones alérgicas con la perfusión de axicabtagen ciloleucel. Las reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, se pueden deber al DMSO o a la gentamicina residual en axicabtagen ciloleucel.

**Neoplasias malignas secundarias**

Los pacientes tratados con axicabtagen ciloleucel pueden desarrollar neoplasias malignas secundarias. Se deben monitorizar las neoplasias malignas secundarias a lo largo de toda la vida.

**Síndrome de lisis tumoral**

Se ha observado de forma ocasional SLT, que puede ser grave. Para minimizar el riesgo de SLT, los pacientes con ácido úrico elevado o una carga tumoral elevada deben recibir alopurinol o profilaxis alternativa antes de la perfusión de axicabtagen ciloleucel. Se deben monitorizar los signos y síntomas de SLT y tratar los acontecimientos conforme a las guías del centro.

**Tratamiento previo con terapia anti-CD19**

Se dispone de experiencia limitada con axicabtagen ciloleucel en pacientes expuestos previamente a terapia dirigida contra CD19. No se recomienda axicabtagen ciloleucel si el paciente ha sufrido una recaída con enfermedad negativa para CD19 después del tratamiento previo con terapia anti-CD19.

**Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones con axicabtagen ciloleucel. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos durante o después del tratamiento pero no se recomienda su administración durante por lo menos las 6 semanas previas al comienzo de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con axicabtagen ciloleucel y hasta la recuperación del sistema inmunológico después del tratamiento.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

* Mujeres en edad fértil:

Es necesario comprobar la presencia o ausencia de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con axicabtagen ciloleucel.

No hay datos suficientes sobre la exposición para poder proporcionar una recomendación respecto a la duración del uso de métodos anticonceptivos después del tratamiento.

* Embarazo

No hay datos disponibles del uso de axicabtagen ciloleucel en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo con axicabtagen ciloleucel para evaluar su potencial de causar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Se desconoce si el fármaco tiene la posibilidad de pasar al feto. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción, si las células transducidas atraviesan la barrera placentaria podrían causar toxicidad fetal, incluida linfopenia B. Por lo tanto, no se recomienda la administración de axicabtagen ciloleucel a mujeres embarazadas, o en edad fértil que no utilicen anticonceptivos. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre los posibles riesgos para el feto.

Se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas y células B en recién nacidos de madres tratadas con axicabtagen ciloleucel.

* Lactancia

Se desconoce si axicabtagen ciloleucel se excreta en la leche materna o si se pasa al lactante. Se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia sobre el riesgo potencial para el lactante.

* Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto de axicabtagen ciloleucel en la fertilidad. En estudios realizados en animales no se ha estudiado el efecto en la fertilidad de machos y hembras.

# 

|  |
| --- |
| 7. ÁREA ECONÓMICA |

## 7.1 Costes. Coste incremental

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| abla 15. Costes de la terapia con el medicamento y de las diferentes alternativas | | | | |
|  | **Axicabtagen ciloleucel** | **Tisagenlecleucel** | **Pixantrona** | **R-GEMOX** |
| Yescarta® 2 x 108 Dispersión de células para infusión | Kymriah® 1,2 x 106 - 6 x 108 Dispersión de células para infusión | Pixuvri® 29 mg polvo para concentrado para solución para perfusión | Rituximab ± (gemcitabina, oxaliplatino) |  |
| Precio unitario (PVL+IVA) \* | 327.000 € | 332.800 € | 679,17 € | Rituximab 500 mg: 1027,12 €  Gemcitabina 500 mg: 45,45 €  Oxaliplatino 100 mg. 132,25 € |  |  |
| Posología | 2 x 106 células CAR T viables/ Kg peso corporal (independiente del peso)  QT Linfoablativa previa: Fludarabina 30 mg/m2 + Ciclofosfamida 500 mg/m2 D1-3 | 0,6 a 6 x 106 células CAR T viables (independiente del peso)  QT Linfoablativa previa: Fludarabina 30 mg/m2 D1-4 + Ciclofosfamida 500 mg/m2 D1-2 | 50 mg/m2 de pixantrona los días 1, 8 y 15 cada 28 días | Rituximab 375 mg/m² IV d1,  Gemcitabina 1000 mg/m2  IV d2, Oxaliplatino 100 mg/m2 IV d2, Dexametasona 20 mg VO d1-3, cada 2  semanas |  |  |
|  |  |
| Coste 1º ciclo | 327.000 € | 332.800 € | 6.076 € | 1.413 € |
| Coste ciclos posteriores | Dosis única | Dosis única | 6.076 € | 1.413 € |
| Nº de ciclos administrados | 1 | 1 | 6 | 6-8 |
| Coste tratamiento completo medicamento | 327.000 € | 332.800 € | 36.456 € | 8.478-11.304 € |
| Costes directos asociados \*\*\* | 20.660,51 € | 16.141,77 € | 4.829 € | 3.214 – 4.285 € |
| Coste global o coste global tratamiento/año | 347.660,51 € | 348.941,77 € | 41.285 € | 11.692 – 15.590 € |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | **332.071,23 €** | **333.352,49 €** | **29.593 – 25.695 €** | **REF** |
| \*Precio de axicabtagen ciloleucel según FDA  \*\*Numero habitual de ciclos administrados según EPAR y ficha técnica de los medicamentos  \*\*\*Costes directos desglosados en la Tabla 7.1.7 (en anexo VI) | | | | |

## 7.2 Evaluaciones económicas publicadas

**7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**

Con el objeto de identificar evaluaciones económicas sobre axicabtagen ciloleucel en LDCBG refractario o en recaída, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica, con fecha 14/12/2018. Se consultaron MEDLINE, Embase, las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York, y el Cost-Effectiveness Analysis Registry, utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: (Axicabtagene ciloleucel) AND [(economic evaluation) OR (economic analyisis) OR (cost effectiveness) OR (cost utility)]. Adicionalmente se consultaron las páginas Web de organismos evaluadores de referencia, como el NICE y la CADTH.

Se dispone de un estudio económico sobre axicabtagen ciloleucel en la indicación evaluada en el presente informe, financiada por el laboratorio titular de la comercialización del fármaco26. Se trata de un estudio de coste-utilidad a través de un modelo de decisión empleando datos del ensayo pivotal de un solo brazo.

Además, se incluye el informe de evaluación del ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*)23 de 2018 donde se repasan los aspectos más importantes de los datos económicos disponibles hasta la fecha.

Finalmente incluimos un resumen del informe del NICE22 sobre el fármaco y los aspectos económicos que aborda.

**7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas**

Roth et al 26, evaluaron el coste-efectividad de axicabtagen ciloleucel frente a tratamiento de rescate en pacientes con LBDCG refractario o en recaída. Para ello utilizaron un modelo de decisión basado en la estratificación de la supervivencia, en el que se consideraron tres estados de salud mutuamente excluyentes: pre-progresión, post-progresión y muerte. El tiempo en cada estado de salud fue estimado a través de métodos de supervivencia de partición (área bajo las curvas de supervivencia).

Las fuentes de datos de eficacia fueron los estudios ZUMA-1 y SCHOLAR-1.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 16. Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada** | | | |
| **Referencia: Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, Bansal A, Purdum AG, Navale L, Cheng P, Ramsey SD. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. J Med Econ. 2018 Dec;21(12):1238-1245. doi: 10.1080/13696998.2018.1529674. Epub 2018 Oct 16. Erratum in: J Med Econ. 2018 Dec;21(12):1255.** | | | |
| - Tipo de estudio: Coste-efectividad  - Fuente de datos: axicabtagen ciloleucel: Ensayo ZUMA-1, pivotal. Comparadores: Quimioterapia de rescate (SCHOLAR-1)  Modelización: Árbol de decisión  - Perspectiva: Sistema Sanitario de EEUU  - Población del escenario base (datos clínicos del ensayo ZUMA-1): Pacientes adultos con Linfoma difuso de Células B grandes refractario o en recaída  - Variables principales de resultado: coste incremental por año de vida (AV) ganado y coste incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado.  - Horizonte temporal: Vitalicio  - Costes incluidos en el estudio: Costes de adquisición y preparación del fármaco, Quimioterapia linfoablativa, ingreso para realizar el procedimiento y posterior observación, costes de administración del fármaco y costes relacionados con el manejo de efectos adversos y visitas posteriores al alta.  - Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud): Consultas a expertos y bases de datos de costes sanitarios  - Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: 3%  - Valores de utilidad considerados: La utilidad de un paciente en tratamiento se considera 0,740, en remisión < 6 meses de tratamiento 0,782 con datos obtenidos de media de EQ-5D-5L de pacientes en la cohorte ZUMA-1 y para remisión >6 meses 0,823 EQ-5D-5L de un estudio previo. Para el comparador 0,673 durante el tratamiento y en progresión 0,390  - Análisis de sensibilidad: Análisis univariante y probabilístico.  - Conflicto de intereses: El estudio está financiado por KITE, perteneciente a GILEAD. | | | |
| **COSTES** | **Axicabtagen ciloleucel** | **Quimioterapia de rescate** | **Incrementos** |
| Coste del tratamiento con el fármaco | **$ 426.548** | **$ 48.403** | **Coste incremental del fármaco + $ 326.276** |
| **Coste total del paciente** | **$ 552.921** | **$ 172.737** | **Coste incremental por paciente + $ 380.184** |
| Efectos adversos | $ 3.745 | $ 4.337 | $ 592 |
| TPH | $ 19.310 | $ 48.100 | $ 28.790 |
| Remisión | $ 67.063 | $ 56.457 | + $ 10.606 |
| Cuidados paliativos | $ 36.256 | $ 65.438 | $ 29.182 |
| **EFECTOS** | **Axicabtagene ciloleucel** | **Quimioterapia de rescate** | **Incrementos** |
| AV | 9,49 AV | 2,6 AV | Incremento AV por paciente 6,90 AV ganados |
| AVAC | 7,67 AVAC | 1,13 AVAC | Incremento AVAC por paciente 6,54 AVAC ganados |
| Utilidad calculada | 0,80 | 0,43 | -- |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL** | | | **RCEI** |
| Caso base | | | $ 55.128 / AV ganado ó $ 58.146 / AVAC ganado |
| AV: años de vida. AVAC: años de vida ajustados por calidad. EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions. RCEI: ratio coste-efectividad incremental. TAPH: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos | | | |

Este estudio compara axicabtagen ciloleucel con quimioterapia de rescate (R-DHAP). Las fuentes de los datos son el estudio pivotal (ZUMA-1) no comparativo y para el comparador un estudio de revisión de una cohorte histórica con pacientes con Linfoma difuso de Células B grandes (SCHOLAR-1) similar a la población del ZUMA-1.

El comparador empleado es la quimioterapia de rescate con el esquema R-DHAP. No se incluyen otras posibles opciones de tratamiento en línea de recaída o refractarios incluidos en las principales guías de práctica clínica.

En cuanto al diseño del estudio, emplea un árbol de decisión con 3 niveles de supervivencia: pacientes antes de progresión, pacientes tras la progresión y muerte. Para el análisis de supervivencia se realizaron curvas Kaplan-Meier extrapoladas a 5 años tras el inicio del tratamiento. En ese momento los pacientes con respuesta se consideraban curados. Se estimó que la mortalidad de los pacientes con respuesta tras 5 años se asemejaba a la población base.

Esta aproximación intenta solucionar el problema de la inmadurez de los datos del estudio pivotal donde no se alcanza la mediana de supervivencia global en los pacientes con respuesta completa. Además, la consideración de los pacientes que no han recaído como curados y su estimación de la tasa de mortalidad no incluye algunos aspectos relacionados con los efectos de la aplasia de células B y con el posible aumento de la mortalidad.

Los costes y recursos consumidos se encuentran correctamente identificados e incluyen: el coste del fármaco, la quimioterapia linfoablativa, el procedimiento de infusión del fármaco, el periodo de hospitalización tras el procedimiento y las visitas de seguimiento. Además incluye los costes del manejo de los efectos adversos, el posible trasplante tras el tratamiento y otros costes como el manejo paliativo en algunos casos.

En cuanto a los resultados del modelo, axicabtagen ciloleucel presenta un coste total de $ 552.921 con una ganancia de 9,49 AV y 7,67 AVAC. Esto supone una ratio de coste efectividad incremental de $ 58.146 / AVAC ganado (51.151 € /AVAC según conversión a euro en fecha de 19/01/2019).

Se realizó el análisis teniendo en cuenta otros supuestos:

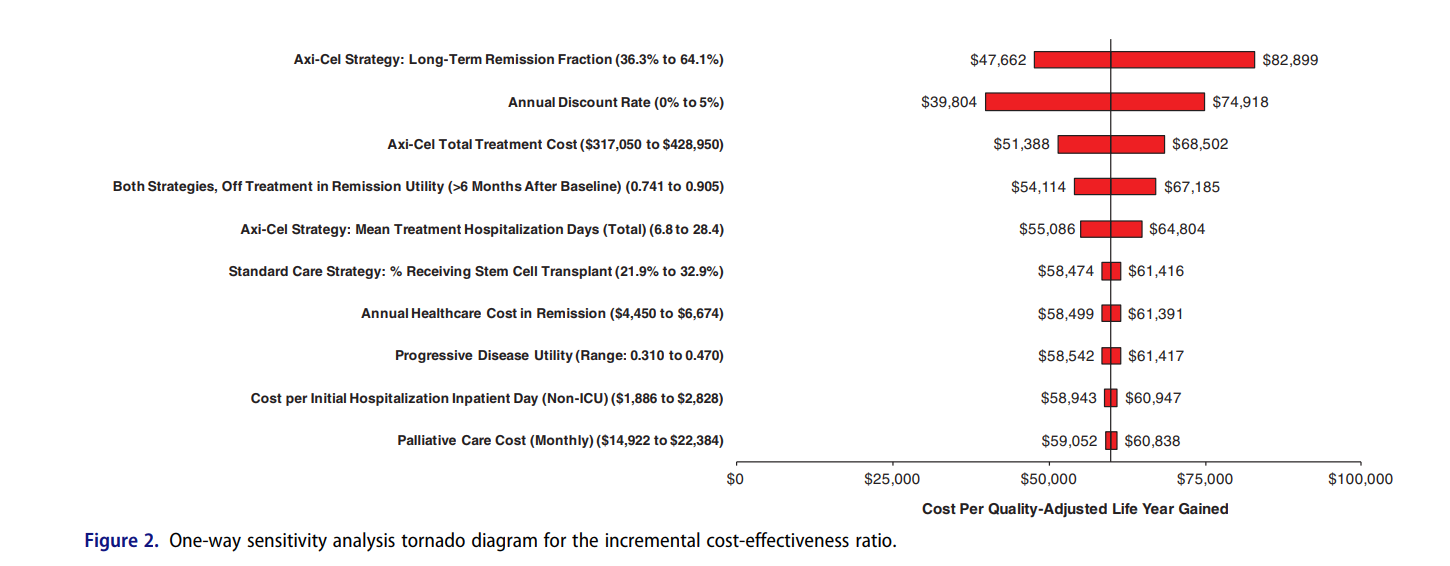
1. La mortalidad de los pacientes con respuesta de larga duración se incrementó un 10% y un 20% respecto a la población general.
2. Se realizó el análisis por ITT y se incluyó a todos los pacientes que no se pudieron administrar el fármaco por efectos adversos, progresión de la enfermedad o problemas a la hora de disponer del fármaco.

Tabla 16. Diferentes escenarios de coste-efectividad analizados en el estudio

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ESCENARIO** | **AV Incremental** | **AVAC**  **Incremental** | **Coste Incremental** | **RCEI/ AV ganado** | **RCEI/ AVAC ganado** |
| **10% Mortalidad** | 6,39 | 6,12 | $ 376.569 | **$ 58.906** | **$ 61.492** |
| **20% Mortalidad** | 6,01 | 5,81 | $ 373.855 | **$ 62.219** | **$ 64.370** |
| **ITT** | 6,28 | 5,95 | $ 345.967 | **$ 55.128** | **$ 58.146** |

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico.

Figura 6. Diagrama Tornado del análisis de sensibilidad probabilístico y univariante



Los parámetros del modelo que más influyeron en los resultados fueron la fracción de remisión con el tratamiento, la tasa de descuento anual y el precio de axicabtagen ciloleucel.

VALIDEZ INTERNA

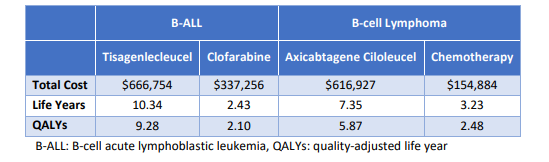
El principal inconveniente de estos estudios radica en que solo tienen un único brazo y pueden introducir numerosos sesgos. Además, está el inconveniente del horizonte temporal que considera el estudio comparado con los datos inmaduros del estudio pivotal.

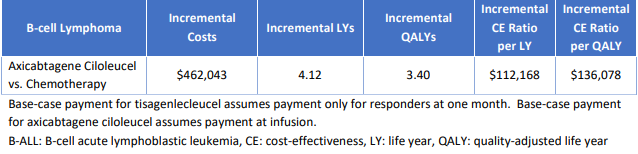
VALIDEZ EXTERNA

Los principales aspectos que podrían comprometer la aplicabilidad de los resultados a nuestro medio son: la ausencia de comparación frente a otras alternativas utilizadas en la práctica clínica, los costes unitarios considerados para los medicamentos y otras intervenciones (precio americano), los valores de utilidad asignados a los diferentes estados de salud del modelo (obtenidos en población diferente a la española), y el umbral de disponibilidad a pagar considerado (muy superior al comúnmente aceptado en la Unión Europea).

En relación con el informe de evaluación del ICER23, destacan que el uso de axicabtagen ciloleucel en el linfoma de células B proporciona un beneficio clínico en cuanto a AVAC y la supervivencia general sobre la quimioterapia de rescate. Esto se tradujo en estimaciones de coste-efectividad que cumplieron con los umbrales citados en la cohorte de linfoma de células B recidivante/refractario en adultos bajo los supuestos actuales utilizados en el análisis del caso base. Dada la incertidumbre de los parámetros cuantificada mediante análisis de sensibilidad unidireccionales y probabilísticos, algunos coeficientes de rentabilidad superan los $ 150.000 por AVAC obtenido. Los resultados fueron más sensibles a la tasa de descuento de los resultados, la utilidad en remisión y la respuesta al estado de salud del tratamiento, el porcentaje de margen hospitalario para el fármaco, la tasa de mortalidad estandarizada, la duración de la inmunoglobulina IV y los supuestos de supervivencia.

Figura 7. Evaluación económica incluida en el ICER

****



Después de un horizonte de tiempo del modelo de 24 años, la relación costo-efectividad incremental para axicabtagen ciloleucel frente a quimioterapia fue de menos de $150,000 por cada AVAC ganado. Por lo tanto, si se acepta que los pacientes en remisión y responden al tratamiento a los cinco años están efectivamente curados, y que los otros supuestos del modelo se mantienen durante al menos 24 años después del tratamiento sin diferencias en los costes o resultados más allá de esa duración, el fármaco cumpliría con los umbrales de coste-efectividad que se consideran habitualmente, aunque muy superiores a los aceptados en nuestro país. Esta consideración se basa en la asunción de que los respondedores a 5 años tienen una supervivencia similar a la población general, lo cual no se ha demostrado. Además, llama la atención la estimación de años de vida aportados por axicabtagen ciloleucel (7,35 AV) cuando la mediana del SG es de 17,4 meses.

Concluyen que los resultados del análisis sugieren que las terapias CAR-T en esta revisión proporcionan mejoras en la supervivencia general y ajustada por calidad de vida sobre las otras alternativas. Con la evidencia disponible en este momento, estas terapias parecen tener un precio alineado con los beneficios clínicos durante un horizonte de tiempo de por vida. Los análisis de escenarios detallados en el informe principal mostraron, sin embargo, que la rentabilidad era sensible al horizonte temporal y a la previsión de beneficios a largo plazo de los tratamientos.

Finalmente, el NICE22 en su informe recoge aspectos económicos y de costes que resumimos a continuación:

Todos los análisis coste-efectividad aportados por el fabricante se basan en datos con el comparador del estudio SCHOLAR-1, que es quimioterapia de rescate. A pesar de que el modelo seleccionado es correcto las suposiciones que rodean al SCHOLAR 1 hacen que los resultados sean poco fiables

La extrapolación de los datos de supervivencia a largo plazo no es apropiada debido a los datos inmaduros que nos proporciona el ZUMA-1.

En el estudio ZUMA-1 existen paciente tratados más de una vez con el mismo fármaco y este escenario no se contempla actualmente en la práctica clínica.

Se asume que los pacientes que están en remisión tienen una supervivencia similar al resto de la población.

Los datos de SG y SLP de la población del comparador con el tratamiento de rescate no son del todo claros, ya que la población del SCHOLAR 1 no es similar a la de la práctica habitual.

Se consideran valores de coste efectividad sobre 50.000 libras/AVAC, pero tras algunas modificaciones en el modelo realizadas por un grupo de expertos revisores adaptando el modelo a las premisas previas, el valor puede superar los 100.000 libras /AVAC.

## 7.3 Evaluación económica de elaboración propia

Al disponer únicamente de ensayos clínicos con un solo brazo resulta imposible realizar una evaluación económica de minimización de costes, coste-efectividad o coste-utilidad. Por tanto, en la siguiente tabla se exponen los costes y resultados en salud del fármaco y de sus alternativas. Los resultados en salud de axicabtagen ciloleucel, tisagenlecleucel y de pixantrona se han obtenido del ensayo pivotal del fármaco, mientras que los resultados de R-GEMOX proceden del estudio principal de esta combinación.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabla 17. Resultados diferenciales de interés entre los tratamientos | | | | |
|  | | ***Axicabtagen ciloleucel*** | ***Axicabtagen ciloleucel*** | **Tisagenlecleucel** |
|  | | Yescarta® 2 x 108 Dispersión de células para infusión | Yescarta® 2 x 108 Dispersión de células para infusión | Kymriah® 1,2 x 106 - 6 x 108 Dispersión de células para infusión |
| **Datos Económicos** | **Precio unitario (PVL+IVA)** | 327.000 € | 327.000 € | **332.800 €** |
| Coste tratamiento completo | 327.000 € | 327.000 € | 332.800 € |
| **Costes directos asociados** | 20.660,51 € | 20.660,51 € | 16.141,77 € |
| **Coste global del tratamiento** | **347.660,51 €** | **347.660,51 €** | 335.141,77 € |
| **Datos de eficacia** |  | ***Axicabtagen ciloleucel***  ***(N=81) LDCBG16*** | ***Axicabtagen ciloleucel***  ***(N=30) LBPM + Transf Folicular16*** | **Tisagenlecleucel\* (N=165)12** |
| Tasa de respuesta | *64% (53-75) a los 12 meses* | *70% (51-85)* | *33,9% (IC 95% 26,8-41,7%)* |
| Mediana de SLP (meses) | *7,3 (5,2-12,4) a los 12 meses* | *12,9 (4,5-NE) a los 12 meses* | *4,4 (3,6 – 5,1)* |
| Mediana de SG (meses) | *15,4 (11,1-NE) a los 12 meses* | *NE (10,9-NE) a los 12 meses* | ***8,2 (5,8-11,7)*** |
| Mediana de duración de la respuesta (meses) | *10,9 (5,4-NE) a los 12 meses* | *NE (11,1-NE) a los 12 meses* | *NE (10,0 – NE)* |
| *NA: No alcanzado; N/E: No especificado.* | | | | |
|  | | **Pixantrona** | **R-GEMOX** |
| Vial 29 mg | Rituximab 500 mg vial  Gemcitabina 500 mg vial  Oxaliplatino 100 mg.vial |
| **Datos Económicos** | **Precio unitario (PVL+IVA)** | **679,17 €** | **\*** |
| Coste tratamiento completo | 36.456 € | 8.478-11.304 € |
| **Costes directos asociados** | 4.829 € | 3.214 - 4285 € |
| **Coste global del tratamiento** | 41.285 € | 11.692 – 15.590 € |
| **Datos de eficacia** |  | **Pixantrona (N=70)28** | **R-GEMOX (N=49)**2**9** |
| Tasa de respuesta | *40,0% (28,5 – 52,4)* | 61% (45-74) |
| Mediana de SLP (meses) | *5,3 (2,3–6,2) a los 18 meses* | Tasa SLP 13% (5-24; mediana, 5 meses) a los 5 años |
| Mediana de SG (meses) | ***10,2 (6,4–15,7)*** *a los 18 meses* | Tasa SG: 14% (6-26; mediana, 11 meses) a los 5 años |
| Mediana de duración de la respuesta (meses) | *9,6 (4,0–20,8) a los 18 meses* | 10 no disponemos datos de IC95% |
| *NA: Not available ( No disponible) NE: Not estimable (No alcanzado). \* ver anexo VI*  *Datos de eficacia basados en los resultados por ITT, disponibles en los EPAR de cada medicamento* | | | | |

\*En el estudio de tisagenlecleucel para esta indicación hay un 33% de los pacientes reclutados que no llegan a infundirse el medicamento, por lo que los resultados por ITT ofrecen valores pobres. La mediana de SG en los pacientes infundidos es de 12,9 meses (frente a 8,2 meses en el análisis ITT). La tasa de respuesta indicada es la que aparece en el análisis posterior publicada en el EPAR, con una mediana de seguimiento de 11,4 meses

**7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios**

No procede

**7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios**

No procede

## 7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios

No procede

## 7.3.4. Análisis de sensibilidad

Uno de los principales puntos de incertidumbre en este tratamiento es el porcentaje de pacientes que no llegan a recibir el fármaco debido a problemas en el proceso de elaboración de este o a que fallecen antes de que esté listo. Al realizar un análisis de sensibilidad con los datos de eficacia para el total de pacientes incluidos en el ensayo la tasa de respuestas según el investigador disminuye al 77% (IC 95% 69-85%) ITT (resultado principal en los pacientes infundidos, tasa de respuesta según el investigador 83% (IC 95% 74-90%)

**7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud**

**7.4.1. Estimación de la población diana**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 18. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada.** | |
| **Fármaco e indicación: Axicabtagen ciloleucel en LDCBG R/R** | |
| **Escenario**: LDCBG en recaída tras fracaso a 2ª línea con esquema habitual | |
| **Ámbito y horizonte temporal**: Ámbito estatal (España). Anual | |
| **Estimación:** Se extraen los datos de la prevalencia de las cifras del cáncer en España (SEOM). Datos de 2015 (1), | |
| **Ámbito** | España |
| 0. Población de referencia | 46.733.038 |
| 1. Linfoma no Hodgkin (2) | 7.670 |
| A. Diagnósticos de LDCBG (3) (30%) | 2.301 |
| **B.** Pacientes con recidiva o recaída (35%) | 805 |
| **C.** **POBLACIÓN DIANA:** | |
| Pacientes no aptos para trasplante y no respondedores a 2 líneas de rescate (4) (24%) | 197 |
| Pacientes aptos para trasplantes y no respondedores a 2 líneas de rescate (4) (24%) | 197 |
| Pacientes que tras respuesta a líneas de rescate y trasplante autólogo no consiguen la remisión (4) (12%) | 96 |
| **Total** | **490** |
| **Referencias:** | |
| 1. Las cifras del cáncer en España 2017. Datos de 2015. Sociedad Españoa de Oncología médica. Disponible en : <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf> 2. Datos del 1 julio de 2018 (provisional). Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981> 3. Se incluyen todos los LDCBG, tanto sin otra especificación como los LBPM, los linfomas de células B de alto grado, y los trasformados de linfoma folicular. 4. Adaptación del informe del cálculo de impacto presupuestario del ICER 23 a la población española. Disponible en: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER\_CAR\_T\_Final\_Evidence\_Report\_032318.pdf | |

Los pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin en España en 2015 fueron 7670. El 30% de estos linfomas son linfomas de células B (2.301)4. De ellos se estima que un 35% sufrirán una recaída (805) 30,31.

De estos pacientes el 50% no son candidatos a trasplante (402) 32, y de los no candidatos un 49% no responderán a la terapia de rescate y serán candidatos al tratamiento con axicabtagen ciloleucel (197). De los 50% que sí son candidatos a trasplante (402), el 49% no responderán al tratamiento de rescate y serán candidatos al fármaco (197). Del 51% de pacientes que sí responden al tratamiento y pueden hacerse el trasplante (205), el 47% que responde al tratamiento de quimioterapia de rescate, se somete a un autotrasplante y finalmente no consigue la remisión (96)32,33.

De todos estos pacientes, si el 50% de los pacientes que llegan a esta situación fueran candidatos para recibir tratamiento con axicabtagen ciloleucel, el número de pacientes a tratar sería 245.

La estimación de los casos se ha realizado de manera análoga a la realizada por el ICER en su informe de revisión de eficacia y costes 23.

**7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud**

**7.4.3.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital**

Al no disponer de un ensayo clínico comparativo no se ha podido establecer ninguna ratio de coste eficacia incremental (RCEI), por lo que se presentan los datos de respuesta al tratamiento del ensayo clínico pivotal y se calculan los pacientes que presentarán respuesta completa (con o sin recuperación hematológica) al año.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 19. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud estatales anuales en el caso de variables de eficacia continuas.** | | | | | | | | | |
| **Medicamento e indicación:** Axicabtagen Ciloleucel en LDCBG R/R | | | | | | | | | |
| **Variable evaluada y comparador:** tasa de respuesta completa al tratamiento. No existe comparador (ensayo no controlado) | | | | | | | | | |
| **Escenario y ámbito:** Ámbito estatal (España) anual | | | | | | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste por paciente | % de respuesta al tratamiento1\* | | | Impacto económico anual | Pacientes con RC/RCi al tratamiento | | | |
| Valor | 95% IC: min-max | | Valor | 95% IC: min-max | | |
| 490 | **347.660,51 €** | 64% | 53% | 75% | 170.353.650€ | 313 pac/año | 260 pac/año | 367 pac/año |
| \*Se utilizan los valores del análisis de sensibilidad del pivotal ya que consideran a todos los pacientes incluidos en el ensayo pivotal y no solo a los que recibieron la infusión del fármaco | | | | | | | | | |

Se estima que durante un año serán tratados un total de 490 pacientes con el nuevo fármaco. El coste adicional para el Estado español será de 170.353.650 €. El beneficio global que se obtendrá será de 313 pacientes con respuesta parcial o completa.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 19. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud estatales anuales en el caso de variables de eficacia continuas.** | | | | | | | | | |
| **Medicamento e indicación:** Axicabtagen Ciloleucel en LDCBG R/R | | | | | | | | | |
| **Variable evaluada y comparador:** tasa de respuesta completa al tratamiento. No existe comparador (ensayo no controlado) | | | | | | | | | |
| **Escenario y ámbito:** Ámbito estatal (España) anual | | | | | | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste por pacientes | % de respuesta al tratamiento1\* | | | Impacto económico anual | Pacientes con RC/RCi al tratamiento | | | |
| Valor | 95% IC: min-max | | Valor | 95% IC: min-max | | |
| 245 | **347.660,51 €** | 64% | 53% | 75% | 85.176.825€ | 157 pac/año | 130 pac/año | 184  pac/año |
| \*Se utilizan los valores del análisis de sensibilidad del pivotal ya que consideran a todos los pacientes incluidos en el ensayo pivotal y no solo a los que recibieron la infusión del fármaco | | | | | | | | | |

Estimando que del total de 490 pacientes candidatos a tratamiento con axicabtagen ciloleucel solo la mitad sería susceptible de recibir el tratamiento, teniendo un impacto presupuestario de 85.176.825 €. El beneficio global que se obtendrá será de 157 pacientes con respuesta parcial o completa.

**Análisis de sensibilidad**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 20. Análisis de sensibilidad.** | | | | | | |
| **TABLA AUXILIAR DE VARIABILIDAD DEL IMPACTO POBLACIONAL EN SALUD** | | | | | | |
| Estimación de diferente número de pacientes candidatos a tratamiento y de distintas eficacias diferenciales. Cálculo de impacto presupuestario a nivel del SNS (Datos extraídos del apartado 7.3.a) | | | | | | |
| **Descripción del supuesto** | | **Población Diana** | | **Impacto presupuestario** | | **Diferencia de presupuesto** |
| **Original** | **Nueva** | **Original** | **Nuevo** |
| **1** | Solo se financiarán los tratamientos que se lleguen a administrar a los pacientes\* | 490 | 446 | 170.353.650€ | **155.056.587€** | **-15.297.062€** |
| **2** | Solo la mitad de la población candidata fuera susceptible de recibir tratamiento con axicabtagen ciloleucel | 490 | 245 | 170.353.650€ | **85.176.825 €** | **-85.176.825 €** |
| **3** | Paciente con respuesta al tratamiento (64%) | 490 | 314 | 170.353.650€ | **109.165.400 €** | -61.188.250 **€** |
| \*calculado a partir de los datos de pacientes reclutados e infundidos de Neelapu SS *et al. 2018*. | | | | | | |

Esta evaluación posee importantes debilidades pues se basa en datos de eficacia procedentes del ensayo principal no comparativo frente a ninguna alternativa

**7.5. Propuesta de posicionamiento**

Los datos de los estudios publicados y los datos propios nos orientan a que en la situación actual (precio de axicabtagen ciloleucel de la FDA) es que no es coste-efectivo si utilizamos el umbral razonable y propuesto en la Guía de evaluación económica de Genesis34 (21.000€/AVAC). Ante ello se podría:

1.- Proponer precio del medicamento ajustado a un umbral razonable de coste-efectividad.

2.- Proponer un esquema de pago por resultados.

A continuación, se desarrollan las dos propuestas:

**1.- Propuesta precio del medicamento ajustado a un umbral razonable de coste-efectividad:**

Como se ha indicado anteriormente, la falta de ensayos comparativos de este fármaco nos impide realizar una evaluación de coste-efectividad o coste-utilidad. No obstante, a efectos de posicionar el fármaco, realizaremos un análisis comparativo entre los resultados de eficacia del ensayo pivotal de este fármaco y los de tisagenlecleucel, dado que este fármaco es el comparador que mejores datos de eficacia aporta y son fármacos del mismo grupo terapéutico.

Asumimos que las diferencias entre la población de este estudio y la del ensayo pivotal condicionarán la validez de esta comparación.

Cuando el nuevo medicamento presenta un valor terapéutico equivalente a la terapia de referencia después de aplicar los criterios de equivalencia terapéutica definidos de acuerdo con la metodología desarrollada por nuestro grupo (Alegre del Rey et al., 2014), el enfoque es el de minimización de costes, y el precio para incorporar la novedad deberá ser igual o menor a los referentes.

Tisagenlecleucel es un medicamento sujeto a un esquema de pago por resultados (EPR), por lo que usarlo como referencia para el cálculo de un umbral razonable de coste – efectividad genera un valor del umbral muy por encima de los valores actualmente aceptados en nuestro país y alejado del valor real tras aplicar el EPR, por lo que su cálculo no es metodológicamente apropiado. Por ello también se aportan la comparación con otras alternativas válidas para el tratamiento de estos pacientes, teniendo en cuenta que en estos casos no pertenecen al mismo grupo terapéutico y que las características basales de los pacientes difieren sustancialmente.

A continuación, se detallan las características de los pacientes incluidos en los estudios, así como sus resultados en eficacia:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 21: Características de pacientes y resultados de eficacia de los estudios** | | | | |
|  | **Axicabtagen ciloleucel** | **Tisagenlecleucel** | **Pixantrona** | **R-GEMOX** |
| **Referencia** | **Neelapu et al16** | **Shuster et al. 201935** | **Pettengell et al 201228** | **Mounier et al. 201329** |
| **(n= 111)** | **(n=165)** | **(n=70)** | **(n=49)** |
| **Características de los pacientes** | | | | |
| **Edad (años): mediana, rango** | 58, 23-76 | 56, 22-76 | 60, 18-80 | 69, 41-77 |
| **% varones** | 68% (67) | 61,3% (68) | 66% (46) | 55% (27) |
| **TPH previo** | 61% (46) | 48,6% (54) | 16% (11) | 35% (17) |
| **Mediana de líneas de tto. previo** | 3 | 3 | 3 | NA |
| **Resultados de eficacia:** | | | | |
| **TRT** | 66% (IC 95% 56-75%) ITT\* | 33,9% (IC 95% 26,8-41,7%) ITT | 20% (IC95% 11.4-31.3%) | 61% (IC 95% 45 – 74%) |
| 72% (IC95% 62-81%) mITT | 51,6% (IC95% 41,0 – 62,1) infundidos |
| **Mediana SLP a los 12 meses (meses)** | 9,5 (IC95% 6,1-12,9) ITT | 4,4 (IC 95% 3,6 – 5,1) ITT | 5,3 (6,4-15,7) a los 18 meses | 5 (no describe IC 95%) |
| 9,1 (IC95% 5,8-12,5) mITT | 5,1 (IC 95% 4,4 – 5,8) infundidos |
| **Mediana SG (meses)** | 17,4 (IC95% 11,6-NE) ITT | 8,2 (IC95% 5,8-11,7) ITT | 9,6 (4,0-20,8) a los 18 meses | 11 (no describe IC95%) |
| NE (IC95% 12,8-NE) mITT | 12,9 (IC 95% 8,4 – NE) infundidos |
| \*Los cálculos de eficacia de *Shuster et al. 2018* se refieren a los pacientes incluidos (ITT) y a los pacientes infundidos, ya que hay un número importante de pacientes que no llegan a infurdirse el medicamento.  La diferencia de eficacia se mide en años de vida (AV) | | | | |

\* Resultados del comité independiente, la TRT medida por los investigadores fue de 77% (IC95% 69-85%) para la población ITT y de 83% (IC95% 74-90%) para la población mITT

**7.5.1 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 22. Estimación del coste de adquisición máximo de medicamentos para no superar el umbral de coste-efectividad.** | | | | |
| **Medicamento e indicación:**   **Axicabtagen Ciloleucel en LDCBG R/R** | | | | |
| **Axicabtagen ciloleucel vs Pixantrona** | Coste de adquisición de una unidad empleado en los cálculos | Coste total del tratamiento empleado en los cálculos | Coste máximo del tratamiento con el medicamento según umbral de referencia en nuestro ámbito: (21.000 €/AVAC) | Coste máximo de una unidad |
| Yescarta® bolsa para perfusión única | **327.000 €** | **347.661 €** | **33.274 €** | **33.274 €** |
| Pixuvri® 29 mg polvo para concentrado para solución | **679,17 €** | **41.285 €** |

Según esta estimación, el precio máximo de una unidad debería rondar los 30.000€, muy alejada del precio disponible en el mercado de EEUU

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.5.1.3. Estimación del precio de adquisición máximo del medicamento para no superar los umbrales de CEI.** | | | |
| **Análisis basal y análisis de sensibilidad para aplicar en la fórmula de la tabla anterior 7.5.1.2** | | | |
| **Axicabtagen ciloleucel vs Pixantrona** | **Referencia base** | **Análisis de sensibilidad** | **Análisis de sensibilidad** |
| Umbral de CEI base: | Umbral de CEI rango inferior: | Umbral de CEI rango superior: |
| **Valores umbral CEI de referencia (rango)** | **21.000 €** | **11.000 €** | **30.000 €** |
| Coste aceptable del tratamiento con el medicamento para no superar umbral | 33.274 € | 26.774 € | 39.124 € |
| Coste máximo de una unidad | 33.274 € | 26.774 € | 39.124 € |
| Peso relativo (Pr)\* | 12,57 | 15,62 | 10,69 |
| \* El peso relativo indica el nº de veces que el coste actual excede del coste máximo para ser coste-efectivos según los umbrales de referencia. | | | |

Por tanto, el precio de adquisición de axicabtagen ciloleucel debería ser menor de 33.274€, para que pueda considerarse coste efectivo, con un rango inferior de 26.774 € y uno superior de 39.124 € según el umbral de coste-efectividad fijado.

Si tenemos en cuenta el coste máximo calculado en el apartado anterior, el impacto para el SNS sería de 490 x 33.274 € = 16.304.260 € al año.

**2.     Proponer un esquema de pago por resultados (EPR)**

En estos esquemas se define un sistema de financiación basado en el resultado del tratamiento, es decir de acuerdo con la evaluación del resultado de una variable clínica en un tiempo determinado el medicamento es reembolsado. De esta manera se comparte el riesgo sobre las incertidumbres.

En el caso de axicabtagen ciloleucel en la indicación analizada, las incertidumbres descritas a lo largo del informe pueden ser tenidas en cuenta en el modelo de EPR. Se propone utilizar el criterio de paciente infundido respecto a paciente que inicia la fase de quimioterapia linfoablativa y se le realiza leucoaféresis, conjuntamente con el criterio de paciente que se mantiene en remisión completa en un tiempo determinado.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

Actualmente dentro de las opciones de tratamiento en los pacientes con LDCBG que no son candidatos a quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante se encuentra axicabtagen ciloleucel. En este contexto nos encontramos con un fármaco con similar mecanismo de acción, tisagenlecleucel, y ambos podrían suponer una opción extra para estos pacientes que experimentan dos o más recaídas.

En cualquier caso, ambos fármacos requieren un proceso de fabricación que puede conllevar una demora en el inicio del tratamiento, esto puede ser un inconveniente en pacientes que presentan rápida progresión y requieren tratamiento en el menor tiempo posible. Por otra parte, hay que destacar el perfil de efectos secundarios, con frecuencia graves, que requieren de un equipo con alta experiencia para su manejo y hospitalización del paciente.

Las otras alternativas terapéuticas para estos pacientes son tratamientos de quimioterapia (pixantrona y R-GEMOX), que se administran en el hospital de día y con estos tratamientos no hay una demora en el inicio de tratamiento como en el caso de la terapia CAR-T, sobre todo en los pacientes que presentan una rápida progresión y no es posible la espera del proceso de fabricación. Además de ser fármacos ampliamente utilizados y conocidos por los facultativos, lo cual es beneficioso a la hora de manejar la toxicidad.

|  |
| --- |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES. |

## Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

1. **Indicación, posología y forma de administración:**

a) Axicabtagen ciloleucel ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con LDCBG refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. El presente informe describe y discute en profundidad únicamente la indicación de LDCBG refractario o en recaída.

b) El fármaco es una terapia autóloga e inmunocelular que se basa en reprogramar ex-vivo a los propios linfocitos T del paciente (extraídos mediante linfoaféresis) frente al antígeno CD-19.

c) Se administra en dosis única intravenosa. Perfusión única específica del paciente (contiene una dispersión de células CAR T anti-CD 19 en 68 ml).

d) Previo a la administración el paciente debe someterse a terapia linfoablativa para reducir su recuento de leucocitos por debajo de 1.000 células/μL.

1. **Eficacia:**

e) Los datos de eficacia de este fármaco se basan en el ensayo pivotal del fármaco en la indicación evaluada: estudio ZUMA-116, estudio fase I/II, abierto y de un solo brazo, no comparativo. Para confirmar la tasa de respuesta del control preespecificada y el contexto histórico para interpretar los resultados del ensayo pivotal se revisó el estudio SCHOLAR-1, análisis retrospectivo combinado a nivel de paciente de los resultados en LNH agresivo refractario.

f) Según el análisis ITT la TRO fue del 66% (95% IC: 56%, 75%) con una tasa de respuesta completa del 47% y parcial del 19% según revisores independientes. La revisión de los datos en el corte de agosto-2017 con el análisis ITT modificado y la valoración por el investigador muestra unos resultados de 83% (IC95%:74-90) de TRO y una respuesta completa del 58%. La mediana de duración de la respuesta fue de 14 meses (95% IC: 8.3, NE)

g) Se trata de un estudio abierto, no controlado y sin comparador lo que complica la valoración del efecto del fármaco.

h) Los estudios disponibles están en estadios iniciales (fase I y II). La comparación del fármaco frente a datos históricos es difícil de evaluar por los sesgos que conlleva.

i) Existen tratamientos alternativos para estos pacientes, como pixantrona o R-GEMOX y sería deseable tener los resultados de un ensayo comparativo frente a estas alternativas.

1. **Seguridad:**
2. La seguridad de axicabtagen ciloleucel en pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LDCBG) refractario o en recaída se ha evaluado en 108 pacientes (7 Fase I y 101 Fase II).
3. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el estudio pivotal16 fueron: Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (93 %), encefalopatía (58 %) e infecciones (38 %).
4. El 55% de los pacientes sufrieron reacciones adversas graves. Las más importantes fueron encefalopatía (20%), infección sin patógeno claro (15%), infección bacteriana (5%), infección vírica (5%), pirexia (5%) y neutropenia febril (5%).
5. Más del 80% de los pacientes sufrió una reacción adversa grado 3. Se observó neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 o superior, presentes aún en el día 30 o después, en el 31%, 27 % y 17 % de los pacientes, respectivamente.
6. **Evaluación económica e impacto presupuestario:**
7. Axicabtagen ciloleucel dispone de precio y financiación desde julio de 2019. El precio propuesto fue de 327.000€.
8. Se ha encontrado en la literatura una evaluación económica publicada en el ámbito de EEUU. Sitúa el RCEI del fármaco en $ 58.146 / AVAC ganado26. Utiliza los precios del fármaco en el mercado estadounidense y tienen como principales problemas el comparar datos de eficacia de diferentes ensayos no comparativos y de extrapolar resultados en eficacia a largo plazo a partir de ensayos con un tiempo de seguimiento corto.
9. Al no disponer de ensayos comparativos no se ha realizado un análisis de coste-efectividad o coste-utilidad. En su lugar se han descrito los costes de adquisición y costes directos del tratamiento. El coste total por paciente calculado asciende a 347.600,51 € mientras que los de las alternativas disponibles en el mercado (tisangeleucel y pixantrona) son de 335.142 € y 41.285 € respectivamente. Esta evaluación posee importantes debilidades pues se basa en datos de eficacia procedentes del ensayo principal no comparativo frente a ninguna alternativa.
10. Se prevé que en España la población diana sea de 245 pacientes/año aproximadamente, lo que generará un impacto presupuestario de 85.176.825 €.
11. Los datos de los estudios publicados y los datos propios nos orientan a que en la situación actual no es coste-efectivo si utilizamos el umbral indicado por la Guía de EE e IP del grupo GENESIS (21.000 €/AVAC). Para que este medicamento fuera coste-efectivo bajo este umbral es estima que su precio debería reducirse por debajo de 33.274 €, si usamos como comparación el precio de adquisición de pixantrona.
12. Otra opción para garantizar la adecuada relación coste-efectividad de este fármaco sería la de estudiar algún esquema de pago por resultados. Se propone utilizar el criterio de paciente infundido respecto a paciente que inicia la fase de quimioterapia linfoablativa y se le realiza leucoaféresis, conjuntamente con el criterio de paciente que se mantiene en remisión completa en un tiempo mínimo de 24 meses y con una estancia en UCI < 7 días (mediana del estudio).

## 9.2 Decisión

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

**D2. Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas, y con el compromiso de revisión cuando existan nuevos datos.**

Esta propuesta incluye que el precio del fármaco esté ajustado a umbral razonable de coste efectividad.

Para poder ser considerado un tratamiento coste-efectivo según los umbrales normalmente utilizados sería necesario

1. reducir más el coste del tratamiento (con respecto al coste final tras el acuerdo de riesgo compartido actual, en el informe se han propuesto los costes para ser considerado costo-efectivo)

o

1. poder identificar, bien por sus características o porque se haya podido demostrar eficacia comparada con las alternativas, los efectos a largo plazo, aquellos pacientes que obtengan un mayor beneficio del tratamiento de entre los indicados en el posicionamiento actualmente propuesto.

Por ello, con los datos disponibles actualmente sería necesario reducir el coste y cuando se disponga de información adicional respecto a eficacia comparada, los efectos a largo plazo o los subgrupos de pacientes con mayor beneficio de entre los seleccionados actualmente, limitar el uso a estos pacientes.

Para ello se recomienda que se utilice en pacientes candidatos según condiciones de uso descritas en apartado 9.3. aprobación temporal con revisión con nuevos datos de evidencia en eficacia comparada y aplique un esquema de pago por resultados específico de esta indicación (LDCGB refractario o recurrente en paciente adulto) que considere criterio de medicamento infundido y mantenimiento de la respuesta. En concreto se recomienda que para poder acercarse al umbral de coste-efectividad, siendo conscientes de la dificultad generada por la incertidumbre de extrapolación de datos a partir de estudio pivotal con corto seguimiento y con el comparador utilizado.

-Sólo se financie si el paciente llega a ser infundido

- Y si se infunde el medicamento, se evalúa la respuesta al tratamiento y la supervivencia global a los 6, 12 , 18 y 24 meses.Y se financie si aparece respuesta completa o parcial y esta se mantiene a los 12 meses así como sobrevive a los 24 meses con n una estancia en UCI inferior a 7 días.

## 3. Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Pacientes adultos con confirmación histológica de LDBCG:

- ECOG PS ≤1

- refractarios al tratamiento QT o no respondedores a 2ª o más líneas o refractarios al TAPH, debiendo haber recibido una primera línea apropiada basada en fármacos anti-CD20 y antraciclinas.

- La toxicidad a las líneas previa debe ser aceptable (Grado ≤ 1).

- Ausencia de linfoma con afectación del SNC.

- Ausencia de antecedentes de otro tipo de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma o cáncer in situ) y linfoma folicular salvo periodo libre de enfermedad superior a los 3 años. Historia de trasformación de Richter en LLC. TPAH en las seis semanas previas a la administración del fármaco o trasplante alogénico.

- Ausencia de tratamiento previo con fármacos CAR T anti-CD19

- No tener hepatitis B activa o latente, C activa o VIH u otra enfermedad infecciosa no controlada

- Ausencia de linfoma con afectación cardiaca auricular o ventricular y patología cardíaca. No haber padecido angina inestable o infarto de miocardio en los 12 meses previos a la infusión.

- No requerir tratamiento urgente debido al tamaño de las masas tumorales (compresión vascular u obstrucción digestiva),

- Ausencia de inmunodeficiencias primarias, antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en los 6 meses previos al tratamiento

- No haber recibido vacunación con vacunas vivas atenuadas en los 6 meses previos al acondicionamiento farmacológico.

- Ausencia de enfermedad autoinmune con afectación de órganos o con tratamiento inmunosupresor sistémico en los últimos 2 años previo al tratamiento

## 9.4 Plan de seguimiento

Se incluye en el plan de seguimiento:

* Infusión del fármaco realizada
* Tasa de respuesta objetiva (TRO), según los criterios del International Working Group (IWG) para Linfomas malignosy duración de la respuesta, a los 6, 12, 18 y 24 meses y consecutivos cada 6 meses
* SLP y SG
* Efectos adversos: síndrome liberación citoquinas, síndrome neurológico asociado al tratamiento y eventos grado 3-4

# 10. BIBLIOGRAFÍA

***1.-*** Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

2.- Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis

3. RARECARE Net 2017

4.- Guía GELTAMO Tratamiento del linfoma b difuso de célula grande (LDCBG). Madrid 2016. ISBN: 978-84-617-6568-3.

5.- Martín A, Conde E, Arnan M, et al: R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study.Haematologica 93:1829–36, 2008

6.- Guía de linfomas 2017. Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. ISBN: 978-84-940139-6-6

7.- B-cell Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology .2018. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/b-cell.pdf

8.- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25.

9.- Vitolo U, Seymour JF, Martelli M,; ESMO Guidelines Committee. Extranodal diffuse large B-cell lymphoman(DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl5):v91-v102. Epub 2016 Jul 4.

10.- Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al: Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 368:1408–1416, 2013

11.- European Medicines Agency. Yescarta. Product Information [Internet]. London: European Medicines Agency; 2018 [citado 10 de octubre de 2018]. Disponible en: ttp://www.ema.europa.eu.

12.- European Medicines Agency. Kymriah. Product Information [Internet]. London: European Medicines Agency; 2018 [citado 10 de octubre de 2018]. Disponible en: ttp://www.ema.europa.eu.

13.- European Medicines Agency. Pixuvri. Product Information [Internet]. London: European Medicines Agency; 2012 [citado 10 de octubre de 2018]. Disponible en: ttp://www.ema.europa.eu.

14.- Committee for Medicinal Products for Human Use. Europen Medicines Agency. Yescarta. Assessment report [Internet]. London: European Medicines Agency; 2018 [citado 1 de octubre de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu.

15.- Center for Drug Evaluation and Research. Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Medical review [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2017. [citado 1 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.fda.gov.

16.- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447. Epub 2017 Dec 10.

17 Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et. al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. Mol Ther. 2017 Jan 4;25(1):285-295. doi: 10.1016/j.ymthe.2016.10.020. Epub 2017 Jan 4.

18.- Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):540-9. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2025.

19.- 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 Oct 19;130(16):1800-1808. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620. Epub 2017 Aug 3. Erratum in: Blood. 2018 Feb 1;131(5):587-588.

20.- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86. Epub 2007 Jan 22

21.- Non-Hodgkin’s lymphoma: diagnosis and management. NICE guideline. Londres 2016. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng52

22.- Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies TA559]. Technology appraisal guidance 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/resources/axicabtagene-ciloleucel-for-treating-diffuse-large-bcell-lymphoma-and-primary-mediastinal-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-therapies-pdf-82607030270917>

23.- Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. ICER 2018. Disponible en: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER\_CAR\_T\_Final\_Evidence\_Report\_032318.pdf

24 Bouchkouj N, Kasamon YL, de Claro RA, et al. FDA Approval Summary: Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. Clin Cancer Res. 2018 Nov 9. pii: clincanres.2743.2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2743. [Epub ahead of print]

25 -Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas, axicabtagene ciloleucel.Disponible en <http://www.adrreports.eu/es> ( Consultado el 07/12/2018)

26. Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. J Med Econ. 2018 Dec;21(12):1238-1245. doi: 10.1080/13696998.2018.1529674. Epub 2018 Oct 16. Erratum in: J Med Econ. 2018 Dec;21(12):1255.

27. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):45-56.

28. Pettengell R, Coiffer B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggresive non-Hodgking lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial . Lancet Oncol. 2012;13:696-706.

29. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica. 2013;98(11):1726-31.

30. Shipp. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The New England journal of medicine. 1993;329(14):987-994.

31. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007;109(5):1857-1861.

32. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2011; 2011:498-505.

33. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(27):4184-4190.

34. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E PLF. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2016. Sefh. 2016.

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):45-56.

**Formulario de declaración de conflictos de intereses (ANEXO I)**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Yolanda Borrego Izquierdo

**– Institución en la que trabaja:** Gerencia Atención Primaria Servicio Cántabro de Salud.

**– Institución que le vincula al informe:** Informe compartido GENESIS-SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a x

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**ANEXO I. Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:**

**– Institución en la que trabaja:** Gerencia Atención Primaria Servicio Cántabro de Salud.

**– Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es dife­rente a la anterior): Informe compartido GENESIS-SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a x

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**ANEXO I. Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos: María Espinosa Bosch**

**– Institución en la que trabaja:** Servicio de Farmacia Hospital Regional de Málaga

**– Institución que le vincula al informe.** Informe compartido GENESIS-SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a x

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**ANEXO II**

***APARTADO 5.2.b del informe modelo base***

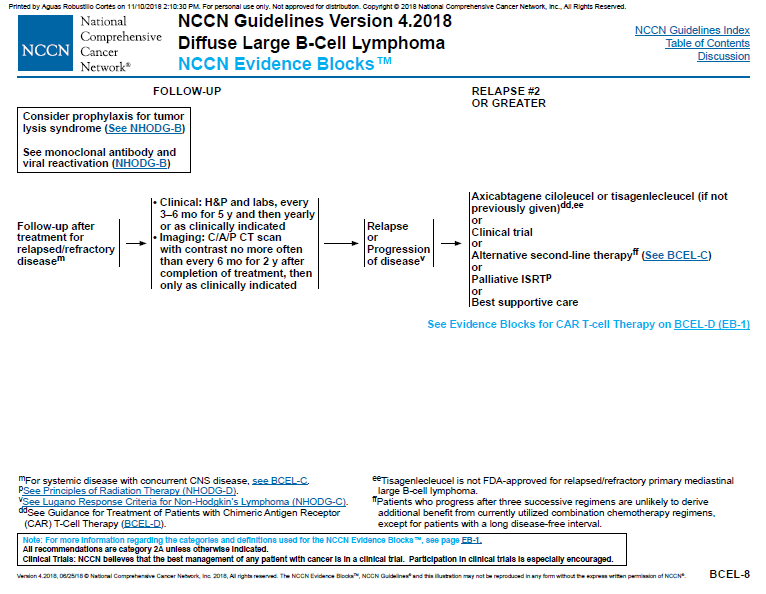
**Referencia del ensayo evaluado:**

**b) Análisis de Aplicabilidad**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **5.2.b Tabla 3. SG035-003.**  **CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO** | | |
|  | **SI/NO** | JUSTIFICAR |
| **¿Considera adecuado el comparador?** ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio? | NP | No procede |
| **¿Son importantes clínicamente los resultados?** | SI | Se obtienen tasas de respuesta elevadas y aumenta la supervivencia global con respecto a las terapias inmediatamente anteriores utilizadas en los pacientes. |
| **¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?** | SI | Un ensayo fase II sirve para medir la respuesta al tratamiento y evaluar los efectos secundarios. |
| **¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?** | SI |  |
| **¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?** | NO | Faltan estudios controlados que posicionen la eficacia y seguridad de |
| Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio |  |  |

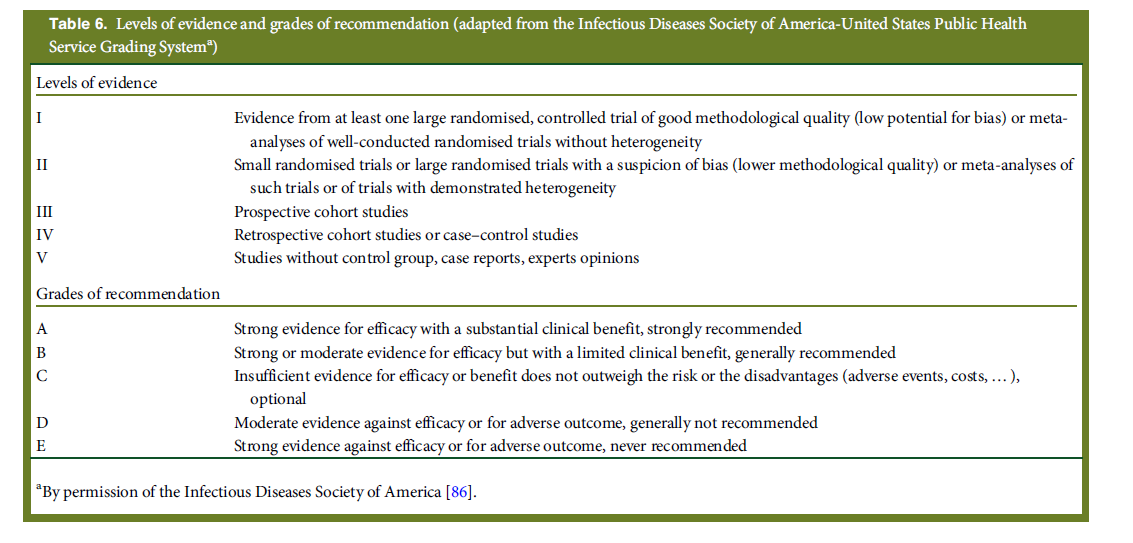
**ANEXO IV**

***B-cell Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2018)7:***

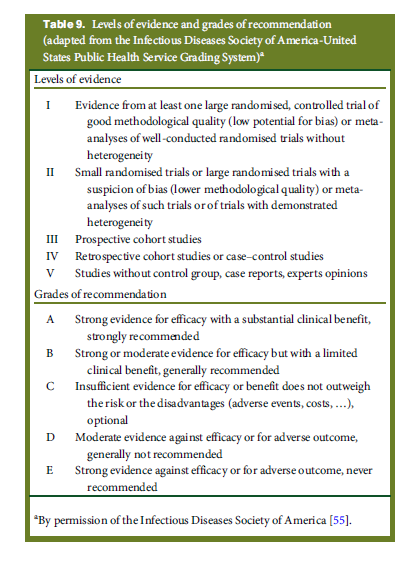
****

**ANEXO V**

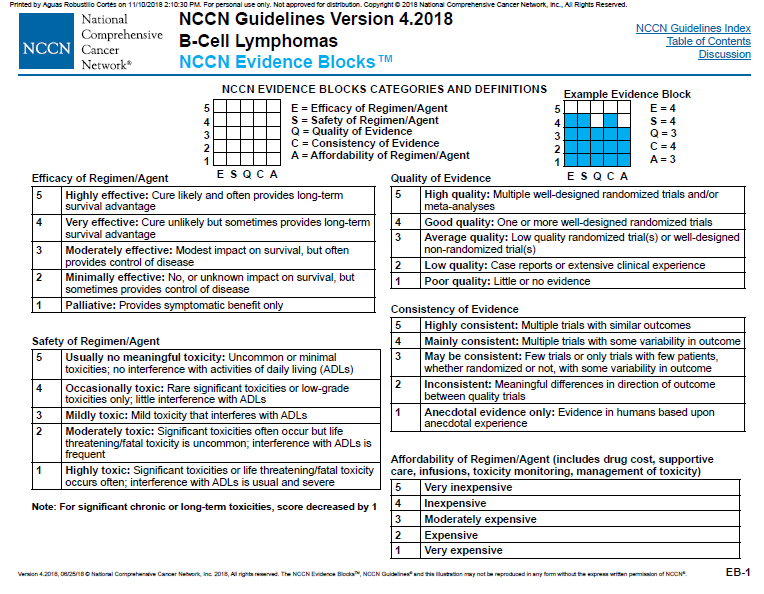
**Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Esmo (2015)8**

****

**Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016)9.**



***B-cell Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2018)7:***



**ANEXO VI**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ANEXO VI: Tabla de costes directos sanitarios | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Abxicabtagen ciloleucel | | | | Tisagenlecleucel | | | | | Diferencia de costes | Pixantrona | | | | Diferencia de costes |
| Coste unitario | | Cantidad | Coste \* (€) | Coste unitario | | | Cantidad | Coste \* (€) | Coste unitario | | Cantidad | Coste \* (€) |
| Costes del medicamento |  | |  | 328.955,79€ |  | | |  | 334.755,79 € | -5.800 € |  | |  | 6.076,95 € | 322.878,84€ |
| Coste adquisición del medicamento | Yescarta 1,2 x 106 – 6 x 108 Dispersión de células para infusión: 332.800 € | | 1 | 327.000,00 € | Kymriah 1,2 x 106 – 6 x 108 Dispersión de células para infusión: 332.800 € | | | 1 | 332.800,00 € | -5.800 € | Víal 29 mg: 679,17 € | | 50 mg/m2 c/24h D1,8,15. | 41.285 € | 285.715€ |
| Coste de preparación | Leucoaféresis | 1955,79 | 1 | 1.955,79 € | Leucoaféresis | 1955,79 | | 1 | 1.955,79 € | 0 € |  | |  |  | 1.955,79 € |
| Costes administración |  | |  | 385,50 € |  | | |  | 250,20 € | 135,30 € |  | |  |  | 385,50 € |
| Costes de acondicionamiento del paciente | Tratamiento linfoablativo | 53,93 | 1 | 189,23 € | Tratamiento linfoablativo | | 53,93 | 1 | 53,93 € | * € |  | |  |  | 189,23 € |
| Coste de administración por enfermería | 196,27 | | 1 | 196,27 € | 196,27 | | | 1 | 196,27 € | - € |  | |  |  | 196,27 € |
| Costes de monitorización |  | |  |  |  | | |  |  | - € |  | |  |  | * € |
| Coste de monitorización para prevenir toxicidad |  | |  |  |  | | |  |  | - € |  |  |  |  | - € |
| Costes efectos adversos |  | |  | 472,52 € |  | | |  | 135,78 € | 336,74 € |  | |  |  | 472,52 € |
| Coste medicamentos para prevenir efectos adversos | Tocilizumab x 2 dosis | 254,08 | 43% de los pacientes | 218,44 € | Tocilizumab x 1 dosis | 254,08 | | 37% de los pacientes | 94,00 € | 124,44 € |  | |  |  | 218,44 € |
| Tocilizumab + corticoides 4 dosis\*\* | 254,08 | 25 % de los pacientes | 254,08 € | Tocilizumab x 2 dosis\*\* | 254,08 | | 16,44 % de los pacientes | 41,78 € | 212,30 € |  | |  |  | 254,08 € |
| Coste del tratamiento de los efectos adversos | Estancia en UCI para control de SLC\*\*\* |  |  |  | Estancia en UCI para control de SLC\*\*\* |  | |  |  |  |  | |  |  | * € |
| Otros costes asistenciales |  | |  | 17.846,70 € |  | | |  | 13.800,00 € | 4.046,7 € |  | |  | 4.820,94 € | 13.025,76 € |
| Costes días de hospitalización | 575,37 €/día | | 31 días (17 QT linfoablativa + 14 observación tras infusión | 17.846,70 € | 575,37 €/día | | | 24 días \*\*\*\* | 13.800,00 € | 5.046,70 € |  | |  |  | 17.846,70 € |
| Costes de Hospital de Día | 0 | |  | - € | 0 | | |  | - € | - € | 267,83 €/día | | 3 dias por ciclo | 4.820,94 € | - 4.820,94 € |
| TOTAL GLOBAL |  | |  | 347.660,51€ |  | | |  | 335.141,77 € | 12.518,74€ |  | |  | 46.105,94 € | 301.554,57€ |
| \*SC calculada a través de la media de peso de los pacientes incluidos en *Maude et al.2018*. \*\*Calculado a partir de los datos de administración de tocilizumab publicado en *Maude et al. 2014.* \*\*\*Mediana de la estancia en UCI: 7 días (*Maude et al. 2018*) La estancia en UCI es un aspecto que incrementa de manera importante el coste de axicabtagen ciloleucel así como de tisagenlecleucel, sin embargo al no disponer del % de pacientes que requieren esta estancia y/o de la duración mediana de la misma para el primer caso, no se incluye en ninguna de las alternativas, por no poder calcularse para el fármaco objeto de estudio en esta evaluación. No se elimina de la tabla por si en una actualización posterior se dispusiera de estos datos, poder incluirla  . \*\*\*\* Total según EPAR: mínimo 14 días para QT linfoablativa + 10 días de observación tras infusión | | | | | | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ANEXO VI: Tabla de costes directos sanitarios | | | | | | | | | | |
|  | Yescarta | | | | R-GEMOX | | | | Diferencia de costes |
| Coste unitario | | Cantidad | Coste \* (€) | Coste unitario | | Cantidad | Coste \* (€) |  |
| Costes del medicamento |  | |  | 328.955,79 € |  | |  | 8.478 – 11.304 € | 320.477,79 – 317.651,79 € |
| Coste adquisición del medicamento | Yescarta 1,2 x 106 – 6 x 108 Dispersión de células para infusión: 332.800 € | | 1 | 327.000 € | Rituximab 500 mg : 1027,12 €  Gemcitabina 500 mg: 45,45 €  Oxaliplatino 100 mg. 132,25 € | | 375 mg/m2 c/24h D1  1000 mg/m2 c/24h D2  100 mg/m2 c/24h D2 | 8.478 – 11.304 € | 318.522 – 315.696 € |
| Coste de preparación | Leucoaféresis | 1955,79 | 1 | 1.955,79 € |  | |  |  | 1.955,79 € |
| Costes de administración |  | |  | 385,50 € |  | |  |  | 385,50 € |
| Costes de acondicionamiento del paciente | Tratamiento linfoablativo | 53,93 | 1 | 189,23 € |  | |  |  | 189,23 € |
| Coste de administración por enfermería | 196,27 | | 1 | 196,27 € |  | |  |  | 196,27 € |
| Costes de monitorización |  | |  |  |  | |  |  |  |
| Coste de monitorización para prevenir toxicidad |  | |  |  |  |  |  |  |  |
| Costes efectos adversos |  | |  | 472,52 € |  | |  |  | 472,52 € |
| Coste medicamentos para prevenir efectos adversos | Tocilizumab x 2 dosis | 254,08 | 43% de los pacientes | 218,44 € |  | |  |  | 218,44 € |
| Tocilizumab + corticoides 4 dosis\*\* | 254,08 | 25 % de los pacientes | 254,08 € |  | |  |  | 254,08 € |
| Coste del tratamiento de los efectos adversos | Estancia en UCI para control de SLC\*\*\* |  |  |  |  | |  |  |  |
| Otros costes asistenciales |  | |  | 17.846,70 € |  | |  | 3.213,96 - 4.285,28 € | 14.632,74 - 13.561,42 € |
| Costes días de hospitalización | 575,37 €/día | | 31 días (17 QT linfoablativa + 14 observaion tras infusión | 17.846,70 € |  | |  |  | 17.846,70 € |
| Costes de Hospital de Día | 0 | |  | - € | 267,83 €/día | | 2 dias por ciclo | 3.213,96 - 4.285,28 € | - 3.213,96 - 4.285,28 € |
| TOTAL GLOBAL |  | |  | 347.660,51 € |  | |  | 11.691,96 – 15.589,28 € | 332.071,23 € |
| \*SC calculada a través de la media de peso de los pacientes incluidos en *Maude et al.2018*. *.* \*\*\*Mediana de la estancia en UCI: 7 días (*Maude et al. 2018*) La estancia en UCI es un aspecto que incrementa de manera importante el coste de axicabtagen ciloleucel así como de tisagenlecleucel, sin embargo al no disponer del % de pacientes que requieren esta estancia y/o de la duración mediana de la misma para el primer caso, no se incluye en ninguna de las alternativas, por no poder calcularse para el fármaco objeto de estudio en esta evaluación. No se elimina de la tabla por si en una actualización posterior se dispusiera de estos datos, poder incluirla. \*\*\*\* Total según EPAR: mínimo 14 días para QT linfoablativa + 10 días de observación tras infusión | | | | | | | | | | |

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Carlos Pardo Millán

Cargo que ocupa: Sr Market Access Manager

Centro, sociedad o empresa: Gilead Science

Teléfono/ e-mail de contacto: 647 43 17 76 / carlos.pardo@gilead.com

FÁRMACO: YESCARTA® *(axicabtagene ciloleucel)*

INDICACIÓN/ES: indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM), después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

POR FAVOR, LEA ATENTAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES

Le rogamos **consigne en el recuadro del anexo 3 su propuesta** (donde indica texto de la alegación), justificándola, en su caso, con datos clínicos publicados. La propuesta ha de ceñirse a un punto específico del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta máximo tres hojas). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio usando este mismo tipo de letra (Arial 10). Dado que GÉNESIS acepta propuestas de todos los agentes implicados, no podemos comprometernos a incorporar al proceso de revisión análisis más extensos ni hojas adicionales. GÉNESIS se reserva el derecho a hacer públicas las propuestas recibidas, junto con el informe definitivo.

No se admitirán alegaciones presentadas en otro formato distinto, ni como comentarios añadidos al propio texto, etc.

Si tiene alguna duda al respecto póngase en contacto con [informesgenesis@sefh.es](mailto:informesgenesis@sefh.es)

Envíe este impreso por e-mail a: [informesgenesis@sefh.es](mailto:informesgenesis@sefh.es) . Se confirmará la recepción de las alegaciones vía e-mail. Si no recibe contestación en tres días, puede asegurarse de la recepción del impreso de alegaciones llamando al 91 571 44 87.

Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán consideradas para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. El grupo GENESIS se reserva el derecho de no incluir las alegaciones recibidas una vez pasado el plazo.

Muchas gracias por su colaboración.

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:

Le rogamos consigne en este recuadro el motivo de su propuesta, justificándolo si es posible con datos clínicos publicados (*las opiniones de expertos o guías de práctica clínica deben fundarse generalmente en resultados clínicos, y sería más interesante consignar éstos).*

La propuesta debe ceñirse a un aspecto concreto del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta tres). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio.

*Envíe este impreso por e-mail al Coordinador de la GFT de Hospitales de Andalucía (francisco.sierra.sspa@juntadeandalucia.es). Se confirmará la recepción a vuelta de correo.*

*Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán valoradas por el Comité de Actualización de la GFT de Hospitales de Andalucía para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. Muchas gracias por su colaboración.*

**Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:**

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: María Espinosa Bosch**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público | | |
| Autores:  Javier Gordillo, Margarida Palla Garcia  Cargo:  Departamento Medico  Centro, sociedad o empresa: Gilead | **1. Actualización de datos**  Tras la publicación en The Lancet Oncology en enero del 2019 de la actualización de los datos del ensayo clínico ZUMA-1 con un seguimiento a 27,1 meses, la FT de axicabtagen ciloleucel ha sido también actualizada. Consideramos que se deberían de utilizar los datos más recientes para todas las valoraciones realizadas al tratarse de una nueva terapia en la que un mayor seguimiento daría mayor solidez a la evaluación.  Solicitamos, por tanto, sustituir (o añadir) en el informe los datos de eficacia/seguridad a 24 meses, en concreto:  a) 5.2.a Resultados de ensayos clínicos - paginas 11, 12 y 13  Tabla 8 - resultados de eficacia, Figuras 1 y 2 - duración de respuesta  b) 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados - pagina 14, tercer párrafo  c) 7.3 Evaluación económica de elaboración propia - página 37  Tabla 17 - datos de eficacia  d) 7.4.3 Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud  Tabla 19 - % de respuesta al tratamiento  e) 7.5 Propuesta de posicionamiento - página 42  Tabla 21 - resultados de eficacia  f) 9 Conclusiones - página 45, apartado f)  (Ficha Técnica Yescarta, disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta#product-information-section>; Locke et al. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):31-42) | Se añade actualización en la página 14. No se modifican los siguientes apartados por no haber diferencia sustancial con los resultados previos |
| Autores:  Javier Gordillo, Margarida Palla Garcia  Cargo:  Departamento Medico  Centro, sociedad o empresa: Gilead | **2. Evaluación de eficacia por tipo de linfoma**  La EMA no consideró el LFT como una entidad independiente sino que la engloba en el LBDCG, lo que se traduce en las indicaciones terapéuticas aprobadas: LBDCG y LBPM (linfoma B primario mediastínico de células grandes).  La valoración final publicada en el EPAR de axicabtagen ciloleucel ha considerado la globalidad de los resultados en las distintas indicaciones (LDCBG+LF+LBPM, cohort 1+2).  Solicitamos la presentación de datos de la población total del ensayo y eliminación por tipo de linfoma, actualizándolos con los datos más recientes como mencionamos en la anterior alegación:  a) 5.2.a Resultados de ensayos clínicos - páginas 11 y 12  Tablas 7 y 8 - resultados de eficacia  b) 7.3 Evaluación económica de elaboración propia - página 37  Tabla 17 - datos de eficacia  (Ficha Técnica Yescarta, disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta#product-information-section>) | No procede, el informe como su título indica, evalúa la indicación de LBDCG |
| Autores:  Javier Gordillo, Margarida Palla Garcia  Cargo:  Departamento Medico  Centro, sociedad o empresa: Gilead | **3. Estudio SCHOLAR-1**  Los pacientes con LBDCG una vez son refractarios o han recaído a las primeras líneas de tratamiento tienen muy pocas opciones terapéuticas, no existiendo un estándar de tratamiento en esa situación. Entendiendo la limitación que para una evaluación supone un ensayo clínico como ZUMA 1 sin brazo control con el que poder comparar, una de las formas más establecidas para comparar los resultados es mediante una cohorte retrospectiva de datos. El estudio SCHOLAR-1 fue considerado valido por la EMA que lo utilizó como estudio principal y control histórico en la valoración del ensayo clínico ZUMA 1.  La superioridad en la eficacia de axicabtagen ciloleucel respecto a las cohortes históricas no es cuestionada en el EPAR de axicabtagen ciloleucel.  Solicitamos eliminar las afirmaciones que cuestionan la calidad metodológica y la validez de los resultados obtenidos en el estudio SCHOLAR-1, en particular:  a) 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados - pagina 14, segundo párrafo.  El estudio SCHOLAR-1 es un estudio internacional, retrospectivo, de multi cohortes, que agregó datos de 3 ensayos clínicos y 2 estudios observacionales que utilizan una metodología conocida y aceptada por la comunidad científica.  b) 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados // C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica - pagina 16.  Se realizaron análisis adicionales que han demostrado que la TRO es superior al control histórico refinado:  - El estudio ZUMA 1 se diseñó antes de la obtención de los resultados del estudio de cohortes histórico SCHOLAR-1. Así, en el momento del diseño del estudio ZUMA-1 se estableció una tasa de ORR histórica del 20% teniendo en cuenta la bibliografía disponible (Neelapu SS. et a. NEJM 2017).  - Posteriormente, tras obtenerse los resultados del estudio SCHOLAR-1, la tasa de ORR histórica se actualizó al 25,7% y se volvió a realizar el análisis comparativo. Además de este segundo análisis actualizado, se realizó un reanálisis "peor escenario" en el que se excluyeron algunos pacientes del SCHOLAR-1 para poder ser más similar a la población del estudio ZUMA-1. En los tres análisis comentados, hay un efecto superior del tratamiento para axicabtagen ciloleucel.  (Ficha Técnica Yescarta, disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta#product-information-section>; Crump et al. Blood. 2017;130(16):1800-1808) | No procede, el que sea suficiente para las agencias reguladoras no implica que sea el mejor escenario para conocer la utilidad práctica de los resultados ni su validez en nuestro medio particular. |
| Autores:  Javier Gordillo, Margarida Palla Garcia  Cargo:  Departamento Medico  Centro, sociedad o empresa: Gilead | **4. Comparación con tisagenlecleucel**  Dada la dificultad que supone comparar de forma indirecta dos ensayos con diferentes poblaciones, criterios de inclusión/exclusión, y entendiendo la necesidad de comparar en una evaluación con otras alternativas disponibles, solicitamos homogenizar los criterios de comparación entre los fármacos:  7.5 Propuesta de posicionamiento - página 42, tabla 21  a) Tipos histológicos:  Tisagenlecleucel - solo se presentan resultados referentes a la población total del ensayo, que incluye 165 pacientes con diagnóstico de LBDCG, LFT así como otros tipos de linfomas agresivos (Schuster S et al. NEJM).  Axicabtagen ciloleucel - se presentan resultados referentes a la población total del ensayo y diferenciados por tipo histológico de linfoma.  b) Añadir información sobre el porcentaje de pacientes refractarios:  - Una de las principales diferencias en los criterios de inclusión de ambos estudios es en la definición de población recaída/refractaria: en el estudio ZUMA 1 se permitían pacientes con enfermedad refractaria tras QT o bien en recaída < 1 año tras trasplante. En el estudio JULIET permitían pacientes en recaída tras QT o trasplante, o incluso aquellos no candidatos a trasplante. Esta diferencia se traduce en un % de pacientes refractarios mayor en el estudio ZUMA 1 (respecto al estudio JULIET) que consideramos que se podrían incluir en la tabla por el impacto que supone en la población de estudio.  c) Añadir los resultados de la población por intención por tratar modificada (mITT)  Tisagenlecleucel - se muestran tanto los resultados según ITT, como mITT.  Axicabtagen ciloleucel - solo se muestran los resultados de eficacia según la población de intención por tratar (ITT).  d) El objetivo principal del ensayo ZUMA-1 era la tasa de respuesta objetiva evaluada por el investigador. Los resultados de eficacia de Axicabtagen ciloleucel incluidos en la tabla son los del análisis del comité independiente. Solicitamos añadir o sustituir esta información e indicar qué tipo de análisis se trata.  (Ficha Técnica Yescarta, disponible en:  <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta#product-information-section>) | En relación a los tipos histológicos en la citada tabla 21 para ambos fármacos aparecen la población total del ensayo.  En relación al % de pacientes refractarios: los criterios de inclusión de cada ensayo se discuten en el apartado de eficacia, no procede describir aquí las diferencias entre las poblaciones basales de los estudios, o al menos no sólo en relación a un criterio.  En relación a la población por mITT, se añaden a la tabla 21  En relación a la evaluación de la variable principal medida por el investigador, se añade a la tabla 21 |
| Autores:  Javier Gordillo, Margarida Palla Garcia  Cargo:  Departamento Medico  Centro, sociedad o empresa: Gilead | **5. Evidencias de vida real (RWE)**  Existen actualmente datos derivados de evidencia de vida real de pacientes tratados con Axicabtagen ciloleucel que consideramos relevantes dado el tipo de ensayo clínico que se evalúa y un periodo de seguimiento que incluso con la actualización a 24 meses, puede considerarse corto. Este tipo de análisis de datos en vida real puede resultar de utilidad a la hora de evaluar el impacto real fuera de un ensayo clínico.  Por ello, solicitamos añadir al presente informe:  5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados - pagina 15  Se han publicado 6 estudios de RWE con resultados de eficacia y seguridad consistentes con los resultados del ensayo clínico ZUMA 1.  (Viardot A. et al. Cancer Management and Research 2019:11 2393–2404; Nastoupil LJ et al. Blood. 2018;131:91 (abstract); Jacobson CA et al. Blood. 2018;131:92 (abstract); Sano D et al. Blood. 2018;131:96 (abstract); Spiegel JY et al Blood. 2018;131:576 (abstract)) | No procede, no se incluyen este tipo de estudios en la evaluación según el programa madre, salvo que aporten una novedad significativa o discrepante o los resultados de ensayos clínicos |
| Autor: Carlos Pardo  Cargo: Sr Market Access Manager  Empresa: Gilead | **7. Área Económica. 7.1 Coste Incremental – TABLA 15 (pág. 31):**  El precio unitario considerado para realizar los cálculos no coincide con el PVL notificado en España de Yescarta® (327.000€), correspondiente también a la conversión a euros de los 373.000$ (precio en USA).  El precio que se ha utilizado para la realización del presente informe GÉNESIS procede de una publicación en USA en la que se consideraba el posible precio para aseguradoras privadas en Estados Unidos, situación que no afecta al Sistema Nacional de Salud (SNS) en España\*  Por lo expuesto anteriormente, se solicita que se utilice el PVL notificado en España de 327.000€ + IVA (313.920 € aplicando el -4% de deducción obligatoria RD 8/2010 + IVA) para realizar los cálculos relacionados con Yescarta®. **Aplicar en todas las tablas y textos mostrados en el apartado de evaluación económica del presente informe, incluidas las tablas de los anexos finales.**   1. *(\*) Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, Bansal A, Purdum AG, Navale L, Cheng P, Ramsey SD. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. J Med Econ. 2018 Dec;21(12):1238-1245. doi: 10.1080/13696998.2018.1529674. Epub 2018 Oct 16. Erratum in: J Med Econ. 2018 Dec;21(12):1255.* | Se actualiza |
| Autor: Carlos Pardo  Cargo: Sr Market Access Manager  Empresa: Gilead | **7. Área Económica. 7.4.1 Estimación de la población diana – TABLA 18 (pág. 39):**  Se solicita incluir en la tabla 18 una fila más, especificando que de la población total en 3L de LDCBG, sólo la mitad sería susceptible de recibir tratamiento con Yescarta®  (245 pacientes en total). | No procede, ese 50% se basa en una estimación subjetiva, no basada en ningún dato publicado |
| Autor: Carlos Pardo  Cargo: Sr Market Access Manager  Empresa: Gilead | **7. Área Económica. 7.4.3.1 Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital – TABLA 19 (pág. 39 - 40):**  Se solicita suprimir la primera tabla 19 sobre el impacto presupuestario, puesto que los 490 pacientes considerados en esa tabla no son susceptibles de ser tratados como bien se indica en la siguiente tabla 19 la cual si se ajusta a la realidad (un 50% de la población total en 3L de LDCBG sería susceptible de recibir tratamiento con Yescarta® = 245 pacientes). | Idem |
| Autor: Carlos Pardo  Cargo: Sr Market Access Manager  Empresa: Gilead | **7. Área Económica. 7.4.3.1 Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital – TABLA 20 (pág. 40):**  Teniendo en cuenta la alegación anterior y que el número de pacientes susceptibles de ser tratados es 245, se solicita que la tabla 20 (Análisis de sensibilidad) se modifiquen los datos de la población diana, utilizando 245 pacientes en lugar de 490 pacientes, para realizar los cálculos de impacto presupuestario. | idem |
| Autor: Carlos Pardo  Cargo: Sr Market Access Manager  Empresa: Gilead | **ANEXO VI – TABLA de costs directos sanitarios**  Considerar para incluir en la tabla que un 30% del total de pacientes van a UCI, tal y como se ha publicado en el congreso ASH 2018 con datos de práctica clínica real\*  *(\*)Jacobson et al. ASH 2018. Abstract #92* | Se añade a la discusión |

**ANEXO ALEGACIONES:**

**Tablas propuestas referentes a la información de Axicabtagen ciloleucel**

**Tabla 7**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Tabla 7.* Estudio ZUMA-1 (FASE II)** | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Todos los pacientes***  ***(Cohorte 1+2)***  ***N=101***  ***12 meses***  *Neelapu et al.*  *N Engl J Med. 2017;377(26):2531-44.* | ***Todos los pacientes (Cohorte 1+2)***  ***N=101***  ***24 meses***  *Locke et al.*  *Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):31-42*  *Ficha Técnica Yescarta, disponible en:* [*https://www.ema.europa.eu/en/*](https://www.ema.europa.eu/en/)  *medicines/human/EPAR/yescarta* |
| ***Variable Principal*** | | |
| ***TRO según investigador***  **% (IC 95%)** | *83 (74-90)* | *83* |
| ***Variables Secundarias*** | | |
| ***TRO según grupo independiente* % (IC 95%)** | *72 (62-81)* | *74 (65-82)* |
| ***DRO según investigador (*meses), mediana (IC 95%)** | *11,1 (3,1-NE)* | *11·1 (4·2–NE)* |
| ***DRO según grupo (*meses), mediana (IC 95%)** | *14,0 (8,3-NE)* | *NR (10·9–NE)* |
| ***SLP según investigador (*meses), mediana**  **(IC 95%)** | *5,9 (3,3-NE)* | *5·9 (3,3-15,0)* |
| ***SLP según comité independiente (*meses), mediana (IC 95%)** | *9,1 (5,8-12,5)* | *-----* |
| ***SG (*meses), mediana**  **(IC 95%)** | *NE (12,8-NE)* | *NE (12.8 -NE)* |

**Tabla 8**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 8. Resultados de eficacia disponibles en la población por intención de tratar del estudio pivotal** | | |
| **Variable** | ***Todos los pacientes***  ***(Cohorte 1+2)***  ***(N = 111)***  **12 meses**  *Neelapu et al.*  *N Engl J Med. 2017;377(26):2531-44.* | ***Todos los pacientes***  ***(Cohorte 1+2)***  ***(N = 111)***  ***24 meses***  *FT Yescarta,*  *disponible en https://www.ema.europa.eu/en/*  *medicines/human/EPAR/yescarta* |
| ***TRO según investigador* % (IC 95%)** | ***77 (69-85)*** | ***-----*** |
| ***TRO según grupo independiente***  **% (IC 95%)** | *66 (56-75)* | *68 (58-76)* |
| ***DRO según investigador (*meses), mediana (IC 95%)** | *11,1 (4,2-NE)* | *-----* |
| ***DRO según grupo (*meses), mediana**  **(IC 95%)** | *14,0 (8,3-NE)* | *NE (0.0-29.5)* |
| ***SLP según comité independiente (*meses), mediana (IC 95%)** | *9,5 (6,1-12,9)* | *-----* |
| ***SG (*meses), mediana (IC 95%)** | *17,4(11,6-NE)* | *17.4 (11.6-NE)* |

**Tabla 17**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | ***Axicabtagen ciloleucel*** |
|  | | Yescarta® 2 x 108 Dispersión de células para infusión |
| **Datos Económicos** | **Precio unitario (PVL+IVA)** | 418.214 € |
| Coste tratamiento completo | 418.214 € |
| **Costes directos asociados** | 21.660,51 € |
| **Coste global del tratamiento** | **439.874,51 €** |
| **Datos de eficacia** |  | ***Axicabtagen Ciloleucel***  Ficha Técnica Yescarta, disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta |
| Tasa de respuesta | 74% (65- 82) - mITT  68% (58-76) - ITT |
| Mediana de SLP (meses)  datos 12 meses | *9,1 (5,8-12,5)* |
| Mediana de SG (meses)  Datos 24 meses | NE (12.8-NE) - mITT  17.4 (11.6, NE) - ITT |
| Mediana de duración de la respuesta (meses)  Datos 24 meses | NE (0.0, 29.5) |

**Tabla 19**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 19. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud estatales anuales en el caso de variables de eficacia continuas.** | | | | | | | | | |
| **Medicamento e indicación:** Axicabtagen Ciloleucel en LDCBG R/R | | | | | | | | | |
| **Variable evaluada y comparador:** tasa de respuesta completa al tratamiento. No existe comparador (ensayo no controlado) | | | | | | | | | |
| **Escenario y ámbito:** Ámbito estatal (España) anual | | | | | | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste por pacientes | % de respuesta al tratamiento1\* | | | Impacto económico anual | Pacientes con RC/RCi al tratamiento | | | |
| Valor | 95% IC: min-max | | Valor | 95% IC: min-max | | |
| 245 | **XXX €** | 74% - mITT | 65 | 82 | XXX € | 313 pac/año | 260 pac/año | 367 pac/año |
| \*Se utilizan los valores del análisis de sensibilidad del pivotal ya que consideran a todos los pacientes incluidos en el ensayo pivotal y no solo a los que recibieron la infusión del fármaco | | | | | | | | | |

**Tabla 21**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Axicabtagen ciloleucel** |
| **Referencia** | **Ficha Técnica Yescarta, disponible en: disponible en https://www.ema.europa.eu/en/**  **medicines/human/EPAR/yescarta** |
| **(n= 111)** |
| **Características de los pacientes** | |
| **Edad (años): mediana, rango** | 58, 23-76 |
| **% varones** | 68% (67) |
| **TPH previo** | 61% (46) |
| **Mediana de líneas de tto. previo** | 3 |
| **% de pacientes refractarios a > 2 líneas de tratamiento** | 77% |
| **Resultados de eficacia** | |
| **TRO** | 68% (IC 95% 58-76%) ITT (n= 111)  74% (IC95% 65- 82%) mIIT (n=101) |
|
| **Mediana SLP a los 12 meses (meses)** | 9,5 (IC95% 6,1-12,9) ITT (n= 111) |
|
| **Mediana SG (meses)** | 17,4 (IC95% 11,6-NE) ITT (n= 111)  NE (IC95% 12.8-NE) mITT (n=101) |
|

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Joana Gostkorzewicz

Cargo que ocupa: Market Access & Pricing Strategy Senior Manager

Centro, sociedad o empresa: Novartis

Teléfono de contacto: 662535461

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: María Espinosa Bosch**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Autor. Alejandra de Andrés Cargo. Disease Access Manager Empresa Novartis | 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares Página 8 -Utilización de recursos - Administración en Hospital de día  Se solicita eliminar “Administración en Hospital de día” de las columnas de Pixantrona,R-GEMOX y R-GDP ya que en este contexto el informe considera estas terapias un puente a trasplante, con administración hospitalaria y costes asociados al seguimiento y manejo de complicaciones posteriores.  Se propone sustituir por lo siguiente: Administración de terapia puente en hospital de día, la realización posterior del trasplante, requiere hospitalización previa, durante y posterior, además de un exhaustivo seguimiento posterior. | Respuesta Tutor  No procede, estos tratamientos en su mayoría corresponden a tratamiento para pacientes no candidatos a trasplante |
| Autor. Alejandra de Andrés Cargo. Disease Access Manager Empresa Novartis. | C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica. Página 17 - Se incluyeron 147 pacientes, aunque solo recibieron tisagenlecleucel 99 de ellos (67% de los pacientes reclutados)  La inclusión de los datos de tisagenlecleucel sin explicar las diferencias entre el JULIET y el ZUMA-1 puede llevar a realizar comparativas sesgadas entre ambos fármacos, para evitar este tipo de comparaciones, proponemos incluir el siguiente párrafo: Debido al diseño de los estudios los tiempos entre la inclusión, la realización de la leucaféresis y finalmente la manufactura e infusión del tratamiento son muy diferentes. En el estudio ZUMA-1 los pacientes se incluían en el estudio con un tiempo mínimo de espera hasta la realización de la leucaféresis, manufactura e infusión por lo que pocos pacientes se hicieron inelegibles para el tratamiento desde la inclusión; el tratamiento puente se administraba fuera del ensayo por lo que se contabilizaba como una línea de tratamiento previo adicional y aquellos que se deterioraban simplemente no fueron incluidos en el estudio. En el estudio JULIET una vez incluidos, los pacientes recibían terapia puente en su mayoría y debían esperar una mediana de 40 días hasta la infusión. Debido a la baja eficacia de la quimioterapia puente un número importante de pacientes no fue elegible para la infusión del tratamiento por lo que existe una importante diferencia entre las poblaciones incluidas e infundidas en el estudio JULIET. | Se añade parte del comentario en la página 18 |
| Autor. Alejandra de Andrés Cargo. Disease Access Manager Empresa Novartis. | 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia Página 18.  En línea con el texto del borrador del informe “*Igualmente, hasta que no se disponga de estudios controlados en la indicación evaluada, tampoco será posible la elaboración propia de comparaciones indirectas ajustadas entre los tratamientos.”* Se solicita el cambio por el siguiente párrafo: “Igualmente, hasta que no se disponga de estudios controlados en la indicación evaluada, tampoco es posible realizar comparaciones indirectas ajustadas entre los tratamientos por las diferencias que existen entre ellos. Las poblaciones incluidas en los estudios difieren en las histologías elegibles (LBDCG, LBPM, LFT), y otros aspectos del diseño de los estudios como la definición, escalas y algoritmos de manejo de efectos adversos por lo que la comparación indirecta de estos resultados puede mal informar al momento de la toma de decisiones clínicas.  Debido al diseño de los estudios los tiempos entre la inclusión, la realización de la leucaféresis y finalmente la manufactura e infusión del tratamiento son muy diferentes.” | No procede, la comparación indirecta no se puede hacer al no haber grupo control en los estudios, el resto de características pasarían a evaluarse con otro tipo de ensayos (controlados), no con los que actualmente están publicados |
| Autor. Alejandra de Andrés Cargo. Disease Access Manager Empresa Novartis | Tabla 15. Costes de la terapia con el medicamento y de las diferentes alternativas Página 31/ Tabla 7.1.7 (en anexo VI)  No se tiene en cuenta el coste de hospitalización en UCI en el caso de axicabtagen ciloleucel (mediana de 7 días) y si en el caso de tisagenlecleucel. Dado que no se dispone de referencia bibliográfica sobre el % de pacientes que requieren UCI con axicabtagen ciloleucel (salvo en presentación oral), proponemos que se excluya esta variable en todas las alternativas terapéuticas para que haya equidad en la estimación de costes. Ver tablas 15,7.1.7 y 17 modificadas en el anexo |  |
| Autor. Alejandra de Andrés Cargo. Disease Access Manager Empresa Novartis | 7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas Página 36 – Informe NICE  Se considera relevante incluir la conclusión de coste-efectividad del NICE sobre tisagenlecleucel: En el caso de tisagenlecleucel, el NICE estableció que el caso base revisado presentado por la compañía, demostró un ICER de £46,325 por AVAC con tisagenlecleucel comparado con GDP (con o sin rituximab).” | No procede, no es el fármaco en evaluación |
| Autor. Alejandra de Andrés Cargo. Disease Access Manager Empresa Novartis | Evaluación económica de elaboración propia. Tabla 17 Ver alegación a Tabla 15  No se tiene en cuenta el coste de hospitalización en UCI en el caso de axicabtagen ciloleucel (mediana de 7 días) y si en el caso de tisagenlecleucel. Dado que no se dispone de referencia bibliográfica sobre el % de pacientes que requieren UCI con axicabtagen ciloleucel (salvo en presentación oral), proponemos que se excluya esta variable en todas las alternativas terapéuticas para que haya equidad en la estimación de costes. Ver tablas 15,7.1.7 y 17 modificadas en el anexo | Se excluye |
| Autor. Alejandra de Andrés Cargo. Disease Access Manager Empresa Novartis | 1.- Propuesta precio del medicamento ajustado a un umbral razonable de coste-efectividad Página 41.  Debido al impacto que un EPR tiene en el coste medio de un fármaco y a que esta estrategia se presenta en el informe como una buena aproximación para axicabtagen ciloleucel, se propone aclarar el párrafo referido al EPR de tisagenlecleucel actualmente en marcha, de la siguiente manera: “Tisagenlecleucel es un medicamento sujeto a un esquema de pago por resultados, por tanto, el coste medio final del mismo es inferior al mostrado en las tablas. Usar 332.800 € como coste a incluir en un análisis de coste-efectividad, da lugar a un resultado muy por encima del valor real tras aplicar el esquema de pago por resultados, quedando por encima del umbral de coste-efectividad y no siendo una aproximación al escenario real del medicamento en este país.” | Se añade parte del comentario, pg 43 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| NEXO VI: Tabla de costes directos sanitarios | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Abxicabtagen ciloleucel | | | | Tisagenlecleucel | | | | | Diferencia de costes | Pixantrona | | | | Diferencia de costes |
| Coste unitario | | Cantidad | Coste \* (€) | Coste unitario | | | Cantidad | Coste \* (€) | Coste unitario | | Cantidad | Coste \* (€) |
| Costes del medicamento |  | |  | 420.169,79 € |  | | |  | 334.755,79 € | 85.414 € |  | |  | 6.076,95 € | 414.092,84 € |
| Coste adquisición del medicamento | Yescarta 1,2 x 106 – 6 x 108 Dispersión de células para infusión: 332.800 € | | 1 | 418.214,00 € | Kymriah 1,2 x 106 – 6 x 108 Dispersión de células para infusión: 332.800 € | | | 1 | 332.800,00 € | 85.414 € | Víal 29 mg: 679,17 € | | 50 mg/m2 c/24h D1,8,15. | 41.285 € | 414.092,84 € |
| Coste de preparación | Leucoaféresis | 1955,79 | 1 | 1.955,79 € | Leucoaféresis | 1955,79 | | 1 | 1.955,79 € | 0 € |  | |  |  | 1.955,79 € |
| Costes administración |  | |  | 385,50 € |  | | |  | 250,20 € | 135,30 € |  | |  |  | 385,50 € |
| Costes de acondicionamiento del paciente | Tratamiento linfoablativo | 53,93 | 1 | 189,23 € | Tratamiento linfoablativo | | 53,93 | 1 | 53,93 € | * € |  | |  |  | 189,23 € |
| Coste de administración por enfermería | 196,27 | | 1 | 196,27 € | 196,27 | | | 1 | 196,27 € | - € |  | |  |  | 196,27 € |
| Costes de monitorización |  | |  |  |  | | |  |  | - € |  | |  |  | * € |
| Coste de monitorización para prevenir toxicidad |  | |  |  |  | | |  |  | - € |  |  |  |  | - € |
| Costes efectos adversos |  | |  | 472,52 € |  | | |  | 135,78 | 336,74 |  | |  |  | 472,52 € |
| Coste medicamentos para prevenir efectos adversos | Tocilizumab x 2 dosis | 254,08 | 43% de los pacientes | 218,44 € | Tocilizumab x 1 dosis | 254,08 | | 37% de los pacientes | 94,00 € | 124,44 € |  | |  |  | 218,44 € |
| Tocilizumab + corticoides 4 dosis\*\* | 254,08 | 25 % de los pacientes | 254,08 € | Tocilizumab x 2 dosis\*\* | 254,08 | | 16,44 % de los pacientes | 41,78 € | 212,30 € |  | |  |  | 254,08 € |
| Otros costes asistenciales |  | |  | 17.846,70 € |  | | |  | 13.800,00 € | 4.046,7 € |  | |  | 4.820,94 € | 13.025,76 € |
| Costes días de hospitalización | 575,37 €/día | | 31 días (17 QT linfoablativa + 14 observación tras infusión | 17.846,70 € | 575,37 €/día | | | 24 días \*\*\*\* | 13.800,00 € | 5.046,70 € |  | |  |  | 17.846,70 € |
| Costes de Hospital de Día | 0 | |  | - € | 0 | | |  | - € | - € | 267,83 €/día | | 3 dias por ciclo | 4.820,94 € | - 4.820,94 € |
| TOTAL GLOBAL |  | |  | 439.874,51 € |  | | |  | 348.941,77 € | 90.932,74€ |  | |  | 46.105,94 € | 393.768,57 € |
| \*SC calculada a través de la media de peso de los pacientes incluidos en *Maude et al.2018*. \*\*Calculado a partir de los datos de administración de tocilizumab publicado en *Maude et al. 2014.* \*\*\*Mediana de la estancia en UCI: 7 días (*Maude et al. 2018*). \*\*\*\* Total según EPAR: mínimo 14 días para QT linfoablativa + 10 días de observación tras infusión | | | | | | | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabla 15. Costes de la terapia con el medicamento y de las diferentes alternativas | | | | | | | | |
|  | | | **Axicabtagen ciloleucel** | | **Tisagenlecleucel** | **Pixantrona** | | **R-GEMOX** |
| Yescarta® 2 x 108 Dispersión de células para infusión | | Kymriah® 1,2 x 106 - 6 x 108 Dispersión de células para infusión | Pixuvri® 29 mg polvo para concentrado para solución para perfusión | | Rituximab ± (gemcitabina, oxaliplatino) |  |
| Precio unitario (PVL+IVA) \* | | | 418.214 € | | 332.800 € | 679,17 € | | Rituximab 500 mg: 1027,12 €  Gemcitabina 500 mg: 45,45 €  Oxaliplatino 100 mg. 132,25 € |  |  |
| Posología | | | 2 x 106 células CAR T viables/ Kg peso corporal (independiente del peso)  QT Linfoablativa previa: Fludarabina 30 mg/m2 + Ciclofosfamida 500 mg/m2 D1-3 | | 0,6 a 6 x 106 células CAR T viables (independiente del peso)  QT Linfoablativa previa: Fludarabina 30 mg/m2 D1-4 + Ciclofosfamida 500 mg/m2 D1-2 | 50 mg/m2 de pixantrona los días 1, 8 y 15 cada 28 días | | Rituximab 375 mg/m² IV d1,  Gemcitabina 1000 mg/m2  IV d2, Oxaliplatino 100 mg/m2 IV d2, Dexametasona 20 mg VO d1-3, cada 2  semanas |  |  |
|  |  |
| Coste 1º ciclo | | | 418.214 € | | 332.800 € | 6.076 € | | 1.413 € |
| Coste ciclos posteriores | | | Dosis única | | Dosis única | 6.076 € | | 1.413 € |
| Nº de ciclos administrados | | | 1 | | 1 | 6 | | 6-8 |
| Coste tratamiento completo medicamento | | | 418.214 € | | 332.800 € | 36.456 € | | 8.478-11.304 € |
| Costes directos asociados \*\*\* | | | 21.660,51 € | | 16.141,77 € | 4.829 € | | 3.214 - 4285 € |
| Coste global o coste global tratamiento/año | | | 439.874,51 € | | 348.941,77 € | 41.285 € | | 11.692 – 15.590 € |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | | | **428.182,51 – 424.284,51 €** | | **340.463,77 – 337.637,77 €** | **29.593 – 25.695 €** | | **REF** |
| \*Precio de axicabtagen ciloleucel según FDA  \*\*Numero habitual de ciclos administrados según EPAR y ficha técnica de los medicamentos  \*\*\*Costes directos desglosados en la Tabla 7.1.7 (en anexo VI) | | | | | | | | |
| Tabla 17. Resultados diferenciales de interés entre los tratamientos | | | | | | | | | | |
|  | | ***Axicabtagen ciloleucel*** | | ***Axicabtagen ciloleucel*** | | | **Tisagenlecleucel** | | | |
|  | | Yescarta® 2 x 108 Dispersión de células para infusión | | Yescarta® 2 x 108 Dispersión de células para infusión | | | Kymriah® 1,2 x 106 - 6 x 108 Dispersión de células para infusión | | | |
| **Datos Económicos** | **Precio unitario (PVL+IVA)** | 418.214 € | | 418.214 € | | | **332.800 €** | | | |
| Coste tratamiento completo | 418.214 € | | 418.214 € | | | 332.800 € | | | |
| **Costes directos asociados** | 21.660,51 € | | 21.660,51 € | | |  | | | |
| **Coste global del tratamiento** | **439.874,51 €** | | **439.874,51 €** | | | 355.678 € | | | |
| **Datos de eficacia** |  | ***Axicabtagen Ciloleucel***  ***(N=81) LDCBG16*** | | ***Axicabtagen Ciloleucel***  ***(N=30) LBPM + Transf Folicular16*** | | | **Tisagenlecleucel\* (N=165)12** | | | |
| Tasa de respuesta | *64% (53-75) a los 12 meses* | | *70% (51-85)* | | | *33,9% (IC 95% 26,8-41,7%)* | | | |
| Mediana de SLP (meses) | *7.3 (5.2-12.4) a los 12 meses* | | *12.9 (4.5-NE) a los 12 meses* | | | *4,4 (3,6 – 5,1)* | | | |
| Mediana de SG (meses) | *15.4 (11.1-NE) a los 12 meses* | | *NE (10.9-NE) a los 12 meses* | | | ***8,2 (5,8-11,7)*** | | | |
| Mediana de duración de la respuesta (meses) | *10.9 (5.4-NE) a los 12 meses* | | *NE (11.1-NE) a los 12 meses* | | | *NE (10,0 – NE)* | | | |
| *NA: No alcanzado; N/E: No especificado.* | | | | | | | | | | |
|  | | **Pixantrona** | | **R-GEMOX** | | |
| Vial 29 mg | | Rituximab 500 mg vial  Gemcitabina 500 mg vial  Oxaliplatino 100 mg.vial | | |
| **Datos Económicos** | **Precio unitario (PVL+IVA)** | **679,17 €** | | **\*** | | |
| Coste tratamiento completo | 36.456 € | | 8.478-11.304 € | | |
| **Costes directos asociados** | 4.829 € | | 3.214 - 4285 € | | |
| **Coste global del tratamiento** | 41.285 € | | 11.692 – 15.590 € | | |
| **Datos de eficacia** |  | **Pixantrona (N=70)28** | | **R-GEMOX (N=49)**2**9** | | |
| Tasa de respuesta | *40,0% (28,5 – 52,4)* | | 61% (45-74) | | |
| Mediana de SLP (meses) | *5,3 (2,3–6,2) a los 18 meses* | | Tasa SLP 13% (5-24; mediana, 5 meses) a los 5 años | | |
| Mediana de SG (meses) | ***10,2 (6,4–15,7)*** *a los 18 meses* | | Tasa SG: 14% (6-26; mediana, 11 meses) a los 5 años | | |
| Mediana de duración de la respuesta (meses) | *9,6 (4,0–20,8) a los 18 meses* | | 10 no disponemos datos de IC95% | | |

|  |
| --- |
| *NA: Not available ( No disponible) NE: Not estimable (No alcanzado). \* ver anexo VI*  *Datos de eficacia basados en los resultados por ITT, disponibles en los EPAR de cada medicamento* |

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: JUAN FRANCISCO MARIN POZO

Cargo que ocupa:

Centro, sociedad o empresa:

Teléfono de contacto:

FÁRMACO: AXICABTAGEN CILOLEUCEL

INDICACIÓN/ES: linfoma difuso de células B grandes refractario o en recaída

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: María Espinosa Bosch**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación  En el apartado Presentaciones y Precio: El coste indicado es 418.214€.  El precio final financiado por el SNS es 327.000 € según:  NOTA INFORMATIVA DE LA REUNIÓNDE LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS.SESIÓN 189 DE 18 DE MARZODE 2019 | Respuesta Tutor  Se actualiza en base a la  información actual |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación (Pagina17)  En el párrafo donde describe las alternativas de tratamiento dice:   * “R-GEMOX en su ensayo principal29 demuestra una tasa de respuesta del 61% (IC95% 45-74%), con una mediana de SG de 5 meses y una mediana de SG de 11 meses.”   Entendemos que se refiere a “..una mediana de SLP de 5 meses y una mediana de SG de 11 meses.” | Se corrige la errata |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación  Los análisis económicos deberían actualizarse en base al precio final financiado para el SNS | Se actualiza en base a la  información actual |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación  En el apartado de Eventos Adversos se debería mencionar los ocasionados por la Quimioterapia de acondicionamiento. En la figura 4 aparece reflejadas 2 muertes tras la misma. Por lo que parece aconsejable que el paciente presente un estado apropiado para recibir este acondicionamiento. No parece que estos eventos se hayan tenido en cuenta en los análisis de seguridad y aunque no sean propios del fármaco evaluado si lo son del proceso necesario para su administración | Se incluye el comentario en la página 24 |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación |  |

1. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)  de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> [↑](#footnote-ref-1)
2. ***Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis [↑](#footnote-ref-2)