|  |
| --- |
| **TISAGENLECLEUCEL**  **En leucemia linfoblástica aguda de precursores B en recaída o refractaria en menores de 25 años**  **Informe GENESIS-SEFH**  Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH  **Fecha redacción informe: diciembre 2018**  **Fecha Final: 13/3/2019**  ISBN:978-84-09-14824-0  Depósito Legal: M-33493-2019 |

**ÍNDICE:**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME, 3

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN, 4

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD, 4

3.1 Área descriptiva del medicamento, 4

3.2 Área descriptiva del problema de salud, 5

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud, 5

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias, 7

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares, 9

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA., 11

4.1 Mecanismo de acción, 11

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación., 11

4.3 Posología, forma de preparación y administración, 12

4.4 Utilización en poblaciones especiales, 13

4.5 Farmacocinética, 13

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA., 14

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada, 14

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos, 14

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos, 14

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados, 19

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas, 20

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII), 21

5.4 Evaluación de fuentes secundarias, 21

5.4.1 Guías de Práctica clínica, 21

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes, 22

5.4.3 Opiniones de expertos, 22

5.4.4 Otras fuentes., 22

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD., 22

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica, 22

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos, 22

6.2 Ensayos Clínicos comparativos, 26

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad, 27

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales, 27

7. AREA ECONÓMICA, 28

7.1 Costes. Coste incremental, 28

7.2 Evaluaciones económicas publicadas, 29

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas, 29

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas, 29

7.3 Evaluación económica de elaboración propia, 36

7.3.4. Análisis de sensibilidad, 37

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud, 37

7.4.1. Estimación de la población diana, 37

7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario, 39

7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel estatal, 39

7.5. Propuesta de posicionamiento, 40

9. AREA DE CONCLUSIONES. , 47

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas, 47

9.2 Decisión, 50

9.3. Condiciones de uso 51

9.4 Plan de seguimiento, 51

10. BIBLIOGRAFÍA 52

ANEXOS: 56

Formulario de declaración de conflictos de intereses, 58

**Glosario:**

**AV: años de vida**

**AVAC: años de vida ajustados a calidad**

**CAR: chimeric antigen receptor**

**DMSO: dimetilsulfóxido**

**EMR: enfermedad mínima residual**

**EPR: esquema de pago por resultados**

**ITK: inhibidor de tirosin kinasa**

**LLA: leucemia linfoblástica aguda**

**LLA: R/R: leucemia linfoblástica aguda refractaria o en recaída**

**Ph: genotipo philadelphia (positivo o negativo)**

**RC: respuesta completa**

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

**RCEI: ratio coste eficacia incremental**

**SG: supervivencia global**

**SLC: síndrome de liberación de citoquinas**

**SLE: supervivencia libre de enfermedad**

**SLT: síndrome de lisis tumoral**

**SNC: sistema nervioso central**

**T-CAR: células T modificadas genéticamente**

**TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos**

**TRT: tasa de respuesta total**

**Citar este informe como:**

Informe borrador de Tisagenlecleucel en leucemia linfoblástica aguda. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. Noviembre de 2018. (revisor). MADRID: SEFH (ed.), [2019]. ISBN. [Fecha de la consulta].

Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

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

**Fármaco**: Tisagenlecleucel (Kymriah®)

**Indicación clínica solicitada:** Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B en pacientes menores de 25 años refractaria a tratamiento, en recaída tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o en segunda recaída o posterior.

**Autores / Revisores:** Javier Martínez Turrión1, Ana Clopés Estela2, Ana Ortega3, Eduardo López Briz 4, Francesc Puigventós 5

1. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)
2. Instituto Catalán de Oncología (Barcelona)
3. Clínica Universitaria Navarra, Pamplona
4. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
5. Francesc Puigventós, miembro grupo GENESIS

***Revisión por el grupo Coordinador del grupo GENESIS de la SEFH.***

**Tipo de informe:** Definitivo.

**Alegaciones:** Un borrador de este informe fue presentado como borrador público en la Web del grupo Génesis de la SEFH, con la posibilidad de presentar propuestas al mismo. Se recibieron alegaciones de:

* Joana Gostkorzewicz (Market Access & Pricing Strategy Senior Manager) de laboratorio Novartis Oncology.
* Belén Blanca (Medical advisor) de laboratorio Amgen
* Joan Vinent Grupo GEDEFO SEFH

**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:** Este informe técnico se realiza a demanda del grupo GENESIS, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyo lugar en terapéutica precisa evaluación.

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

## 3.1 Área descriptiva del medicamento1

**Nombre genérico**: Tisagenlecleucel

**Nombre comercial**: Kymriah®

**Laboratorio**: Novartis Pharmaceutical Corporation

**Grupo terapéutico**. Denominación: Otros Agentes Antineoplásicos Código ATC: *Pendiente*

**Vía de administración**: Intravenosa

**Tipo de dispensación**: Uso Hospitalario (H)

**Información de registro**: Procedimiento centralizado

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVL + IVA (1)-RD |
| Kymriah 1,2 x 106 – 6 x 108 Dispersión de células para infusión | 1 | 014616 | 320.000€+IVA-RD |

1. Precio y financiación según Resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social emitida en fecha 17 de diciembre de 2018. Este precio está condicionado por las condiciones de pago de Kymriah®, sujetas a un modelo de pago por resultados en salud, conforme a la Resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social emitida en fecha 17 de diciembre de 2018 (información facilitada por Novartis en las alegaciones al informe).

## 3.2 Área descriptiva del problema de salud

## 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

|  |  |
| --- | --- |
| **Descripción del problema de salud** | |
| Definición23 | La leucemia linfoblástica aguda (LLA) (también denominada leucemia linfocítica aguda) es una proliferación maligna de células linfoides inmaduras (linfoblastos) en la médula ósea y en la sangre, lo que provoca fallo medular (anemia, neutropenia y trombopenia) e infiltración de órganos (hígado, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, testículos o piel).  Dentro de las LLA se distinguen varios grupos en función de la estirpe celular de la que provengan los linfoblastos patológicos. Así podemos diferenciar:   * LLA de precursor B: expresa CD19, CD22, CD79a (al menos 2) * LLA-B madura: expresa inmunoglobulina de superficie (k o λ) o cadenas ligeras citoplasmáticas. * LLA de precursor T: expresa CD3 (citoplasma o de membrana) * LLA-T madura: expresa CD3 de membrana.   En nuestro caso nos centraremos en la LLA de precursores B. |
| Principales manifestaciones clínicas3 | Todas las manifestaciones clínicas derivan de la insuficiencia medular y la infiltración de órganos. Esto incluye: anemia, trombopenia, granulocitopenia, debilidad, fatiga, complicaciones infecciosas, complicaciones hemorrágicas y/o fiebre, principalmente. |
| Incidencia y prevalencia2,4 | La LLA tiene una incidencia (casos por 100.000 personas año) de 1,7 en EE. UU. y de 1,45 en Europa, lo que supone unos 7.200 casos anuales en Europa de los que un 40% aproximadamente (3.000 casos) corresponden a pacientes adultos.  La LLA representa el 80% de las leucemias de la edad pediátrica, presenta un pico de incidencia en niños de 2 a 5 años y posteriormente su incidencia desciende progresivamente desde entonces hasta los 50 años, edad a partir de la cual aumenta ligeramente llegando a representar el 10-15% de los pacientes adultos. |
| Evolución / Pronóstico2,5 | Los mejores datos en cuanto a pronóstico se obtienen en el caso de los pacientes más jóvenes en los cuales se alcanza una supervivencia libre de enfermedad (SLE) superior al 80% a los 5 años con los tratamientos actuales. Sin embargo, en los pacientes entre 18-60 años la supervivencia a los 5 años se sitúa en torno al 30-35%.  El pronóstico de los pacientes adultos con LLA que recidivan o que son refractarios (aproximadamente un 5-10% de todos los pacientes) es muy desfavorable.  En los adultos en primera recidiva, los tratamientos quimioterápicos actuales, basados en los estudios del grupo cooperativo español PETHEMA y del grupo MRC británico, obtienen una tasa de Respuesta Completa (RC) del 45% con una mediana de Supervivencia Global (SG) de solo 4,5 a 6 meses. En el caso de pacientes con una segunda recidiva la mediana de supervivencia global apenas alcanza los 3 meses. |
| Grados de gravedad / Estadiaje3,6 | La primera clasificación de la LLA fue la clasificación morfológica del grupo Franco-Americano-Británico, que distingue tres grupos en base únicamente a la morfología celular. Este sistema ha quedado ampliamente superado por la clasificación de la OMS de 2016, basada en técnicas inmunológicas y genéticas.  El inmunofenotipo de los blastos leucémicos refleja la estirpe celular de la que provienen y el nivel de su bloqueo madurativo. Así, dentro de las LLA de precursores B se distinguen la LLA-pro-B, la LLA-común CD10+, la LLA-pre-B y la LLA-B madura.  Además de esta clasificación las LLA se pueden clasificar en riesgo estándar o alto riesgo en función de si presentan o no alguno de los siguientes factores de mal pronóstico:   * Edad avanzada o < 1 año en niños. * Alta carga celular inicial (leucocitosis > 50 x 109/L) * Afectación inicial del testículo o del Sistema Nervioso Central (SNC) * Respuesta lenta al tratamiento. * Enfermedad Mínima Residual (EMR) persistente tras inducción y consolidación. * Presencia de alteraciones genotípicas desfavorables (como la hipodiploidia o el cariotipo *Ph-like*)   Según protocolo SEHOP-PETHEMA-2013 v.28 , niños y adolescentes 1-18 años, los grupos de riesgo de la LLA son estándar, intermedio y alto, y incluyen además factores como el inmunofenotipo (T peor que B), edad (> 1 y < 10 años mejor). |
| Carga de la enfermedad4,7 | La carga económica de la LLA no ha sido estudiada con profundidad, debido, entre otras cosas, a la gran variedad de tratamientos que estos pacientes pueden requerir. Según los datos de incidencia a nivel europeo se estima que en España se diagnosticaron 675 nuevos casos de LLA en el año 2017.  En el año 2000, el gasto medio por paciente con LLA en EE.UU. fue de 65.962 $, con una media de estancia hospitalaria de 14 días. Además, debido a que es una patología que se da mayoritariamente en la infancia, se asocia con problemas psicológicos, como estrés postraumático, ansiedad, depresión y con otros problemas a largo plazo como retraso en el crecimiento, infertilidad, alteraciones pulmonares y cardiacas o problemas educativos. |

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

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

Actualmente, el tratamiento de la LLA en primera línea se basa en la quimioterapia intensiva, con combinaciones de fármacos que buscan alcanzar la respuesta completa (RC) y eliminar la EMR3. El tratamiento de primera línea se suele dividir en varias fases: Inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento. Además, el tratamiento intravenoso debe ir acompañado de terapia intratecal para la eliminación de células cancerígenas en el SNC. En las LLA de mal pronóstico se debe considerar el llevar a cabo un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, lo que mejora la SLE y la SG6.

Los pacientes LLA que sufren una recaída tienen muy mal pronóstico, con una mediana de SG de 4,5 a 6 meses y una supervivencia del 3-10% a los 5 años5,9–11. En estos pacientes, el único tratamiento eficaz para lograr segundas RC prolongadas es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Otra consideración importante viene dada por los resultados insatisfactorios que se obtienen con el alo-TPH como tratamiento único de los pacientes en recaída, especialmente en aquellos que presentan una recaída franca (>5% blastos en médula ósea). Por ello, resulta deseable que los pacientes se hallen en segunda RC y, a ser posible, sin enfermedad residual (ER) detectable.

Sobre el tratamiento quimioterápico no existe un protocolo unificado, aunque hay cierto consenso en relación con el abordaje terapéutico.

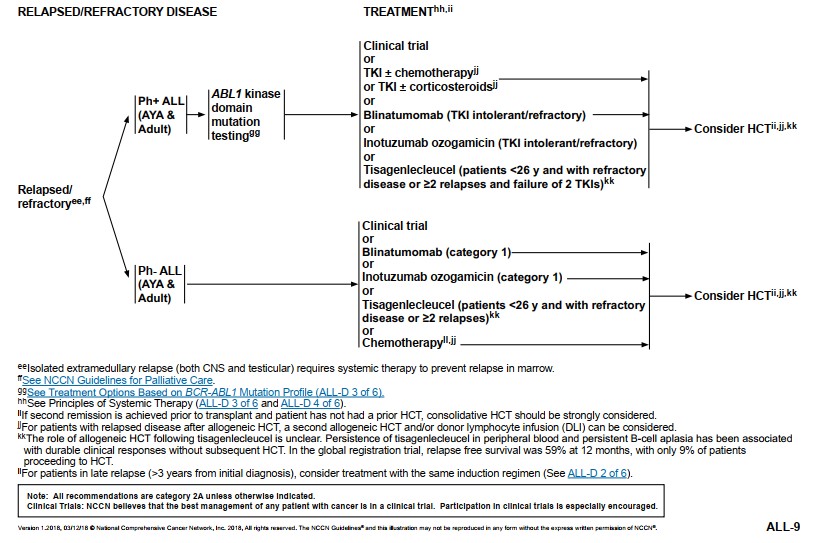
Según las guías ESMO6 de la *European Society for Medical Oncology* si la recaída se produce con un intervalo libre de enfermedad igual o superior a 2 años tras el final del tratamiento se podría plantear la reinducción con un esquema de tratamiento estándar (incluso volver a tratar con la misma inducción planteada en el tratamiento primario), tras lo cual el paciente se sometería a un alo-TPH. En el caso de recaídas precoces (< 2 años) se recomienda la inclusión en ensayos clínicos con tratamientos de nueva generación (inotuzumab, blinatumomab o las células T modificadas, [T-CAR]).

Las guías ESMO distinguen el tratamiento de la LLA con mutación BCR-ABL positivas, también llamados cromosoma Philadelphia positivo (Ph+), presentes en aproximadamente el 3-5% de los pacientes3, de los que no poseen esta mutación (Ph-). Los pacientes Ph+ pueden beneficiarse del tratamiento con Inhibidores de Tirosin Kinasas (ITK). El imatinib es el fármaco más usado para la 1ª línea en estos pacientes, reservándose otros fármacos como dasatinib o nilotinib para pacientes con falta de respuesta al mismo. Otra opción para estos pacientes es el ponatinib, ITK específico frente a la mutación T315I. Los efectos adversos de estos fármacos son menores (aunque algunos pueden ser relevantes como la cardiotoxicidad de ponatinib) y no pueden compararse a los de los tratamientos quimioterápicos sistémicos, por lo que los ITK serán siempre la opción de tratamiento preferente en pacientes Ph+.

Otra de las guías que abordan el tratamiento de la LLA refractaria o recurrente (R/R) son las *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology1*1*.* En ellas también se diferencia entre pacientes Ph+ y Ph-, recomendando el uso de ITK para los primeros. En el caso de pacientes refractarios a la 1ª línea de ITK, las guías NCCN recomiendan un cribado de las mutaciones del gen BCR-ABL para estudiar la sensibilidad al resto de los ITK. Ponatinib únicamente se recomienda en el caso de pacientes con la mutación T315I refractarios al resto de los ITK. Según estas guías blinatumomab e inotuzumab estarían indicados en pacientes Ph+ refractarios a ITK. Tisagenlecleucel se considera una opción de tratamiento para pacientes menores de 26 años, con enfermedad refractaria, 2 o más recaídas o tras fracaso a 2 o más líneas de ITK.

En cuanto al tratamiento de los pacientes Ph- R/R, las guías NCCN coinciden con las guías ESMO en volver a tratar a los pacientes con recaída tardía con el mismo esquema utilizado en la 1ª inducción, aunque en el caso de estas guías se considera recaída tardía a la que se produce tras 36 meses del diagnóstico de la patología. Para las recaídas precoces las guías NCCN recomiendan la inclusión en ensayos clínicos como opción preferente y, en el caso de la no disponibilidad de estos, las opciones de tratamiento preferentes son blinatumomab, inotuzumab o tisagenlecleucel (pacientes menores de 26 años, con enfermedad refractaria, en 2ª recaída o en recaídas posteriores). Otras opciones que ofrecen estas guías para el tratamiento de las recaídas precoces incluyen regímenes quimioterápicos con clofarabina, hiper-CAVD (asparraginasa, vincristina intensificada y dexametasona intensificada) o quimioterapia intensiva seguida de un Alo-TPH.

A continuación, se presenta un esquema del tratamiento de la LLA R/R según las guías NCCN:



## 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | |
| **Nombre** | **Tisagenlecleucel** | | **Blinatumomab** | **Inotuzumab ozogamicina** | **Clofarabina** |
| **Presentación** | KYMRIAH 1,2 x 106 – 6 x 108 Dispersión de células para infusión | | BLINCYTO 38,5 microgramos polvo para concentrado y solución para solución para perfusión | BESPONSA 1 mg polvo para solución para perfusión | Clofarabina 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Vial 20 mL |
| **Posología** | • Pacientes de 50 Kg o inferior: 0,2 a 5 x 106 células T-CAR viables / Kg de peso.  • Pacientes de más de 50 Kg: 0,1 a 2,5 x 108 células T-CAR viables (independiente del peso) | | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Peso del Paciente | Ciclo 1 | | Ciclos posteriores | | Días 1-7 | Días 8-28 | | Peso ≥ 45 kg | 9 μg/día P.C. | 28 μg/día P.C. | 28 μg/día P.C. | | Peso < 45 kg | 5 μg/m2 día P.C. | 15 μg/m2 día P.C. | 15 μg/m2 día P.C. | | P.C: en perfusión intravenosa continua | | | | | * 1ª Ciclo: 0,8 mg/m2 + D1, 0,5 mg/m2 D8,15. * Ciclos posteriores:   + Si RC 0,5 mg/m2 D1,8,15.   + Si no RC 0,8 mg/m2 D1 + 0,5 mg/m2 D8,15.   Como puente a TPH se suelen administrar 2 ciclos, ampliables a 3 si no hay RC/RCi. Si no es posible el TPH los pacientes pueden recibir hasta un máximo de 6 ciclos. | 52 mg/m2 c/24h, administrados mediante perfusión IV en 2 horas, durante 5 días consecutivos.  Los ciclos de tratamiento se deben repetir cada 2 a 6 semanas (contando a partir del día de inicio del ciclo previo) tras la recuperación de la hematopoyesis normal y de la función orgánica basal.  La mayoría de los pacientes que responden a clofarabina lo hacen tras 1 o 2 ciclos de tratamiento. Existe poca experiencia con respecto al tratamiento de pacientes con más de 3 ciclos terapéuticos |
| **Indicación aprobada en FT** | Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de precursores B en pacientes menores de 25 años refractaria a tratamiento, en recaída tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o en segunda recaída o posterior  Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos con buen estado funcional y que no dispongan de otras alternativas farmacológicas adecuadas.  **Indicación con precio y financiación en el SNS español según** resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social emitida en fecha 17 de diciembre de 2018 | | Tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año con LLA de precursores B Ph-, CD19 positivo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída tras haber recibido al menos dos tratamientos anteriores o en recaída tras haber recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.  **Indicación NO financiada en pacientes adultos en el SNS español (a 12/12/18)**  Blinatumomab cuenta con un dictamen positivo del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA en el tratamiento de pacientes pediátricos mayores de un año con LLA de precursores B Ph- refractaria o en recaída tras, al menos, dos terapias previas o en recaída tras TPH.  **Esta indicación se encuentra pendiente de precio y financiación en el SNS español (a 12/12/18), contando con la opinión positiva del CHMP.** | Tratamiento de pacientes adultos con LLA de precursores B CD22+ en recaída. Los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo han de haber fracasado como mínimo a 1 línea de ITK  **Indicación pendiente precio y financiación en el SNS español (a 12/12/18)** | Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos que han presentado una recidiva o son refractarios al tratamiento tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera |
| **Efectos adversos** | Los efectos adversos no hematológicos más comunes fueron Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), infecciones, hipogammaglobulinemia, pirexia y disminución del apetito.  Los efectos hematológicos grado 3 o 4 más comunes fueron disminución del recuento de células blancas, de neutrófilos, de linfocitos, de plaquetas y de la cantidad de hemoglobina. | | Infecciones, acontecimientos neurológicos, neutropenia/neutropenia febril, síndrome de liberación de citoquinas y síndrome de lisis tumoral. | Trombocitopenia, neutropenia, infecciones, anemia, leucopenia, astenia, hemorragias, pirexia, náuseas, cefalea, neutropenia, febril, aumento de las enzimas hepáticas, dolor abdominal y enfermedad veno-oclusiva crónica | Náuseas, vómitos, neutropenia febril, cefalea, exantema, diarrea, prurito, pirexia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, cansancio, ansiedad, inflamación de las mucosas y rubefacción. |
| **Utilización de recursos** | Precisa una leucoaféresis y una quimioterapia linfoablativa. También es necesaria la hospitalización durante la quimioterapia linfoablativa, tras la misma y un mínimo de 10 días tras la administración del fármaco.  Se debe considerar que se requiere un tiempo de preparación de unas 3 a 4 semanas, dado que cada dosis se prepara de forma individualizada para cada paciente y sólo se debe administrar de forma autóloga. | | Precisa hospitalización desde el inicio del tratamiento como mínimo durante los 9 primeros días del primer ciclo y los primeros 2 días de del segundo ciclo. También requiere de una bomba de infusión domiciliaria para el resto del ciclo. | Administración en hospital de día y monitorización debido al alto riesgo de enfermedad veno-oclusiva | Administración en hospital de día |

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

## 4.1 Mecanismo de acción.

Tisagenlecelucel es una terapia autóloga e inmunocelular que se basa en reprogramar *ex-vivo* a los propios linfocitos T del paciente con un transgen insertado mediante un vector lentiviral. Este transgen codifica un Receptor Antigénico Quimérico (CAR, del inglés *Chimeric Antigen Receptor)* frente al antígeno CD19 (uno de los principales marcadores de la LLA de estirpe B). Por tanto, una vez se infundan al paciente, estas células T modificadas (T-CAR) serán capaces de identificar y eliminar a las células tumorales que expresen CD19.

El CAR se compone de un fragmento de anticuerpo murino frente a CD19 fusionado a los dominios intracelulares de señalización CD3 zeta y 4-1BB. El dominio CD3 zeta es esencial para iniciar la cascada de activación del linfocito T y su actividad antitumoral mientras que el dominio 4-1BB potencia la expansión y la persistencia de las T-CAR.

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

AEMPS:

EMA:

* Pacientes pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con LLA de progenitores B refractaria a tratamiento, en recaída post-trasplante o en segunda recaída o posterior.
* Pacientes adultos con Linfoma Difuso de Células B refractario o recidivante tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

[23/08/2018]

FDA:

* Pacientes menores de 25 años con LLA de progenitores B refractaria a tratamiento o en segunda o posteriores recaídas.
* Pacientes adultos con Linfoma Difuso de Células B Grandes después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico incluyendo linfoma difuso de células B grandes NOS, linfoma de células B de alto grado y linfoma difuso de células B grandes transformado desde un linfoma folicular.

Tisagenlecleucel se administrará en Hospitales designados dentro de los criterios establecidos en el Plan Nacional de Terapias Avanzadas dentro del Sistema Nacional de Salud.

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

El tratamiento con tisagenlecleucel debe administrarse en un centro hospitalario bajo la supervisión de personal sanitario experimentado en el tratamiento de hemopatías malignas. Durante la infusión del fármaco se debe disponer de un mínimo de 4 dosis de un antagonista de IL-6 para manejar el SLC, así como de un kit de emergencias.

La preparación de la dosis de tisagenlecleucel tarda entre 3 y 4 semanas habitualmente, cada dosis se prepara de forma personalizada para cada paciente y solo se debe administrar de forma autóloga.

Previo a la administración del fármaco el paciente debe someterse a una terapia linfoablativa salvo que el recuento de leucocitos la semana previa a la infusión sea inferior a 1.000 células/μL. El régimen linfoablativo recomendado es fludarabina 30 mg/m2 D1-4 + ciclofosfamida 500 mg/m2 D1-2. La administración de tisagenlecleucel se debe llevar a cabo entre los 2 y 14 días de la finalización del tratamiento linfoablativo. La viabilidad y disponibilidad del fármaco se debe confirmar antes de iniciar la terapia linfoablativa, ya que si trascurren más de 4 semanas desde el final de esta última y el recuento de leucocitos es mayor de 1.000 células/μL no sería recomendable realizar la infusión de fármaco y habría que repetir el tratamiento linfoablativo.

Se debe monitorizar diariamente al paciente o considerar su hospitalización durante los primeros 10 días tras la infusión debido al alto riesgo de un SLC, neurotoxicidad y otros efectos adversos. Pasado este tiempo la monitorización del paciente se hará a criterio médico, pero los pacientes deben permanecer en la proximidad de personal cualificado en las 4 semanas posteriores a la administración.

Posología

* En pacientes de 50 Kg o inferior: 0,2 a 5 x 106 células T-CAR viables / Kg de peso.
* En pacientes de más de 50 Kg: 0,1 a 2,5 x 108 células T-CAR viables (independiente del peso)

Premedicación:

Para minimizar el riesgo de reacciones infusionales se recomienda premedicar a los pacientes con paracetamol y un antihistamínico H1 en los 30-60 minutos previos a la administración del tisagenlecleucel. Se debe evitar la administración de corticoides salvo en situaciones de emergencia vital.

Forma de administración:

Tisagenlecleucel se administra por infusión intravenosa. Antes de iniciar la administración se debe confirmar que la bolsa de infusión se ha descongelado y se encuentra a temperatura ambiente (20ºC-25ºC). El preparado se debe infundir a través de dispositivos exentos de látex y sin filtros leucodeplecionantes a una velocidad entre 10 y 20 mL/min. La totalidad de la bolsa de fármaco se debe infundir en 30 minutos una vez descongelado para garantizar la máxima viabilidad.

Una vez se ha infundido todo el contenido de la bolsa se debe proceder a lavar esta última con 10-30 mL de NaCl 0,9% para permitir el arrastre del mayor número de células T-CAR y que estas pasen al paciente.

## 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría:

No se han realizado estudios en población menor de 3 años.

Mayores de 65 años:

No se han realizado estudios sobre eficacia y seguridad en estos pacientes.

Insuficiencia renal y hepática:

No se han realizado estudios sobre población con afectación renal ni hepática.

## 4.5 Farmacocinética1,12,13.

**Absorción:**

Al ser este un fármaco compuesto por células vivas los parámetros farmacocinéticos dependen de la expansión clonal de las mismas dentro del propio paciente y, por tanto, estos valores presentarán una amplia variabilidad interindividual. Además, se observa una gran diferencia en dichos parámetros entre los pacientes que presentan respuesta al tratamiento y los que no. A continuación se presentan los resultados de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en los dos principales estudios publicados (B2202 y B2205J):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parámetro** | **Estadístico Utilizado** | **Pacientes respondedores (N=80)** | **Pacientes No Respondedores (N=11)** |
| Cmax (copias/μg) | Media geométrica (CV%), n | 32,7 (163,4%), n= 79 pac | 19,5 (123,7), n= 10 pac |
| Tmax (días) | Mediana [mín;max], n | 9,83 [0,0111;27,8], n= 79 pac | 20,0 [0,0278;62,7], n= 10 pac |
| AUC0-28d  (Copias/μg\*días) | Media geométrica (CV%), n | 300,0 (193,4%), n= 78 pac | 210,0 (111,7%), n= 8 pac |
| T1/2 (días) | Media geométrica (CV%), n | 21,7 (196,8%), n= 65 pac | 2,7 (154,4), n= 3 pac |

**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del tisagenlecleucel en pacientes de los estudios B2202 y B2205J.** AUC: área bajo la curva, Cmax: concentración máxima de células T-CAR, CV: coeficiente de variación, T1/2: Semivida de eliminación, Tmax: tiempo hasta la concentración máxima de células T-CAR.

**Distribución:**

Una vez infundidas, las células T-CAR tienden a alcanzar le médula ósea y, tras 28 días, suponen un 47,2% del total de células modificadas presentes en el organismo. Este porcentaje aumenta hasta el 68,3% y 39% al mes 3 y 6 respectivamente y se ha demostrado la presencia de células T-CAR en médula ósea a los 2 años de la infusión. Por último, también se ha demostrado la presencia de estas células en el SNC durante más de 1 año tras la infusión.

**Eliminación**:

La eliminación de tisagenlecleucel sigue un modelo bi-exponencial tanto en médula ósea como en sangre periférica.

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

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

El EPAR del fármaco analiza su eficacia en base un estudio pivotal, abierto y no controlado (Estudio ELIANA, B2202) y otros dos estudios también abiertos o controlados (B2205J y B2101J). Del estudio B2205J solo hay disponible un resumen, por lo que no se incluirá en el análisis de eficacia, mientras de los otros dos tenemos publicados resultados.

* Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-48
* Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. N Engl J Med. 2014;371(16):1507-17.

Adicionalmente, con fecha 15/12/2018 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con el objeto de identificar información complementaria utilizando para ello la siguiente estrategia de búsqueda: *"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] AND (("tisagenlecleucel"[Supplementary Concept] OR "tisagenlecleucel"[All Fields] OR "Receptors, Antigen, T-Cell"[Mesh])*. Se identificaron 3 ensayos con otras CAR-T diferentes a tisagenlecleucel, un ensayo Fase I de escalado de dosis y un caso clínico.

## 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

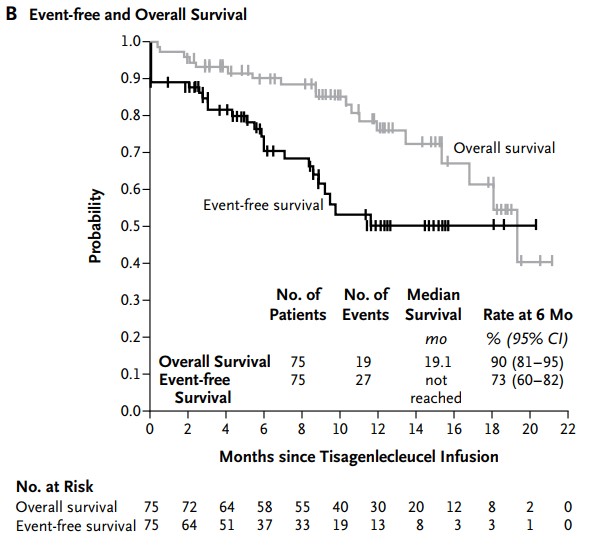
* Tasa de remisión total (TRT) a tiempo t: % de pacientes en respuesta completa (RC) + % de pacientes en respuesta completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) tras un período de tiempo determinado.
* Porcentaje de pacientes en RC tras un período de tiempo determinado.
* Porcentaje de pacientes en RCi tras un período de tiempo determinado.
* Mediana de la duración de la remisión.
* Tasa de EMR.
* SLE a tiempo t.
* SG a tiempo t.

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Tabla 2.***  ***Referencia:*** ***Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-48*** | | |
| **Breve descripción** del ensayo:  -Nº de pacientes: 92 pacientes.  -Diseño:   * Estudio pivotal de fase II, multicéntrico, abierto y no controlado.   -Tratamiento:   * Dosis única de tisagenlecleucel a una mediana de dosis de 3,1 x 106 células viables por Kg de peso corporal.   -Criterios de inclusión:   * Edad ≥ 3 años a fecha del cribado y ≤21 años a fecha del diagnóstico. * Diagnóstico de LLA refractaria o recurrente con alguno de los siguientes supuestos:   + Segunda recaída o posterior.   + Alguna recaída tras TPH siempre que hayan transcurrido > 6 meses tras TPH en el momento de la infusión.   + Enfermedad refractaria primaria, definida como no alcanzar la RC tras 2 ciclos de un régimen de quimioterapia estándar, o quimiorefractaria, definida como no alcanzar RC tras 1 ciclo de un régimen de quimioterapia estándar frente a leucemia recidivante.   + LLA Ph+ que ha fracasado a dos líneas de ITK o que presenta intolerancia o contraindicación a los mismos.   + Paciente no candidato a TPH, debido a comorbilidades asociadas, contraindicaciones al tratamiento, falta de donante compatible o rechazo del trasplante tras recibir información y hablar con un médico que no forme parte del equipo del estudio. * Médula ósea (MO) con un porcentaje de blastos superior al 5%. * Para pacientes en recaída, expresión de CD19 en MO o en sangre periférica determinada mediante citometría de flujo en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio. * Creatinina dentro de rangos normales para su edad y sexo, bilirrubina < 2 mg/dL y alanina aminotransferasa ≤ 5 veces el límite superior para su edad. * Nivel de disnea ≤ 1 y saturación de oxígeno > 91%. * Función sistólica izquierda > 28% o fracción de eyección ventricular izquierda > 45%. * Índice de Karnofsky (edad ≥16 años) o Lansky (edad <16 años) con más de 50 puntos en el momento del cribado.   -Criterios de exclusión:   * Recaída extramedular aislada. * Patologías genéticas asociadas a alteraciones de la MO (anemia de Fanconi, síndrome de Kostmann, síndrome de Schwachman, etc), no se excluyen pacientes con síndrome de Down. * Linfoma/leucemia de Burkitt. * Patologías oncológicas previas salvo carcinoma de piel o cérvix tratados con intención curativa y sin signos de enfermedad. * Tratamientos con fármacos anti-CD19 en cualquier momento o con otro fármaco experimental en los 30 días previos al cribado. * Hepatitis B, C o VIH u otra enfermedad infecciosa no controlada. * Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o pacientes en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces en el año siguiente a la infusión.   -Pérdidas:   * Se incluyeron 92 pacientes de los 107 cribados inicialmente. De ellos, solo 75 recibieron la infusión del fármaco (los pacientes no recibieron la infusión por los siguientes motivos: 7 por problemas en la elaboración del fármaco, 7 por exitus antes de recibirlo y 3 por efectos adversos (uno por EICH, otro por micosis sistémica, uno por neumonía por hongos). La mediana de seguimiento desde la infusión al corte del ensayo fue de 13,1 meses. A fecha del corte se ha perdido el seguimiento de 27 pacientes (11 por exitus, 9 por pérdida de eficacia, 5 por iniciar una nueva terapia mientras estaban en RC y 2 por retirada del ensayo por decisión de sus padres o tutores), permaneciendo en seguimiento 48 pacientes.   -Tipo de análisis: Por protocolo, en los apéndices figura el análisis por intención de tratar para la variable principal.  - Cálculo de tamaño muestral:  Se estimó que una cohorte de 76 pacientes que recibieran la infusión del fármaco proporcionaría una potencia estadística superior al 95% para rechazar la hipótesis nula (una TRT del 20%) y aceptar la alternativa (tasa de remisión global superior al 45%) con un nivel de significación del 0,025 (una cola, lo que equivale al 0,05 con 2 colas). En un análisis intermedio tras la inclusión de 50 pacientes con un seguimiento de 3 meses los resultados de la variable principal se consideraron significativos con una P de 0,0057 en una cola. También se estudiaron de forma secuencial varias variables secundarias para controlar el error alfa | | |
| ***Resultados*** | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Pacientes infundidos con tisagenlecleucel (n=75, 81,5% de los pacientes incluídos)*** | ***Pacientes incluídos en el ensayo (n=92)*** |
| ***TRT a los 3 meses*** | | |
| Tasa de remisión total: | 81% (IC 95% 71-89%) | 66% (IC 95% 56-76%) |
| Tasa de remisión completa | 45 pac (60%) | 45 pac (49%) |
| Tasa de remisión completa con recuperación hematológica incompleta | 16 pac (21%) | 16 pac (17%) |
| **Duración de la respuesta: Calculada como porcentaje de los pacientes que responden (61 pac)** | | |
| Pacientes que mantienen la respuesta a los 6 meses | 80% (IC95% 65-89%) | *N/E* |
| Pacientes que mantienen la respuesta a los 12 meses | 59% (IC 95% 41-73%) | *N/E* |
| **Supervivencia libre de eventos\* (N=75)** | | |
| SLE a los 6 meses | 73% (IC 95% 60-82%) | *N/E* |
| SLE a los 12 meses | 50% (IC 95% 35-64%) | *N/E* |
| **Supervivencia global (N=75)** | | |
| SG a los 6 meses | 90% (IC 95% 81-95%) | *N/E* |
| SG a los 12 meses | 76% (IC 95% 63-86%) | *N/E* |
| ***\*Supervivencia libre de eventos:*** *tiempo desde la**infusión hasta cualquiera de los siguientes eventos: no respuesta, recaída antes de una respuesta de al menos 28 días, recaída tras respuesta completa o respuesta completa con recuperación hematológica incompleta.* | | |
| *N/E: No especificado.* | | |

La TRT a los 3 meses de los 75 pacientes que recibieron la infusión del fármaco fue del 81% (IC 95% 71-89%). 45 pacientes tuvieron respuesta completa y 16 respuesta completa con recuperación hematológica incompleta. Si tenemos en cuenta el total de pacientes que se incluyeron en el estudio (92 pacientes), la TRT es del 66% (IC 95% 56-76%)

La supervivencia libre de eventos fue del 73% (IC 95% 6082%) a los 6 meses y del 50% a los 12 (IC 95% 35-64%). La supervivencia global fue del 90% a los 6 meses (IC 95% 81-95%) y del 76% (IC 95% 63-86%) a los 12.



|  |  |
| --- | --- |
| ***Tabla 3.***  ***Referencia:*** ***Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. N Engl J Med. 2014;371(16):1507-17*** | |
| **Breve descripción** del ensayo:  -Nº de pacientes: 30 pacientes  -Diseño:   * Ensayo fase I/IIA, multicéntrico, abierto y no controlado.   -Tratamiento grupo activo:   * Dosis única de tisagenlecleucel a una mediana de dosis de 3,6 x 106 células viables por Kg de peso corporal   -Criterios de inclusión:   * Pacientes con patologías oncológicas CD19+ refractarios o recidivantes a tratamiento. También pacientes CD19+ no candidatos a TPH o con recaída tras el mismo. * Función renal y hepática adecuada. * Test de expansión de células mononucleares en sangre periférica tras estimulación con CD3/CD28.   -Criterios de exclusión:   * Pacientes sometidos a TPH en los 6 meses previos al reclutamiento. * Pacientes que presenten enfermedad de injerto frente al huésped * Pacientes que requieran inmunosupresión * Pacientes con enfermedad activa en el SNC * Pacientes con infección activa, hepatitis B o VIH.   -Pérdidas:   * No especificados   -Tipo de análisis:   * No especificados   - Cálculo de tamaño muestral:   * No especificados | |
| ***Resultados*** | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Pacientes infundidos con células T-CAR***  ***N=30*** |
| Respuesta completa (definida como < 5% de blastos en MO y ausencia de enfermedad extramedular) al mes de la infusión. | 27/30 pacientes (90%) |
| Pacientes libres de EMR al mes de la infusión | 22/28 pacientes (78,5%); 2 pacientes no testados |
| SLE a los 6 meses | 67% (IC 95% 51-88%) |
| SG a los 6 meses | 78% (IC 95% 65-95%) |

27/30 pacientes (90%) alcanzan RC en 1 mes tras la infusión de las células T-CAR. 22 pacientes demostraron tener EMR negativa y 3 tuvieron EMR positiva.

Siete pacientes experimentaron una recaída tras haber alcanzado la RC. Estas recaídas se produjeron entre la semana 6 y la semana 36. Tres de ellas vinieron acompañadas de la pérdida de la expresión del CD19 por parte de las células blásticas lo que resultó en una recaída CD19- mientras que las otras 4 fueron recaídas CD19+. Una de las cuatro recaídas CD19+ se produjo de forma rápida y muy agresiva que acabó causando el fallecimiento del paciente y estuvo precedida de un porcentaje de EMR del 0,22% al mes de la infusión. Las otras tres recaídas CD19+ estuvieron precedidas de una pérdida de la expresión de las células T-CAR en sangre que se produjo entre las 2 semanas y los 3 meses posteriores a la infusión.

La SLE a los 6 meses fue del 67% (IC95% 51-88%) y la SG del 78% (IC 95% 65-95%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que previamente recibieron TPH y los que no en términos de supervivencia (P=0,21 para SLE y P=0,24 para SG). Tres pacientes se sometieron a un Alo-TPH tras la infusión del fármaco y permanecen en remisión tras 12 meses

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

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

La principal limitación del ensayo clínico pivotal es la falta de un grupo control, lo que dificulta valorar la magnitud del efecto obtenido. Es comprensible que, debido a las diferencias entre las posologías del fármaco en estudio y la del tratamiento de referencia, el enmascaramiento resulte muy complejo, sin embargo, consideramos que un diseño abierto frente a las alternativas disponibles en el mercado para pacientes en recaída (como clofarabina) permitiría dimensionar mejor el efecto farmacológico.

Otro de los problemas del ensayo pivotal es que los resultados vienen referidos a los pacientes infundidos con el fármaco (75 pacientes, 81,5%) en vez del total de pacientes seleccionados para el EC (92). Al no tener en cuenta los pacientes que no llegan a recibir el fármaco por problemas en la elaboración o porque fallecen antes de que el producto esté listo para la infusión se sobreestima las tasas de respuesta y la supervivencia. Debido a que este fármaco tiene un tiempo de preparación por parte de la industria de unas 3-4 semanas y a que en un porcentaje significativo de los pacientes seleccionados (7 de 92) no se pudieron obtener las células T-CAR sería recomendable incluir estos pacientes en el análisis de eficacia.

El estudio previo de 2014 adolece del mismo problema que el pivotal: la falta de un grupo control que dificulta la evaluación de la eficacia. Además, el tiempo de seguimiento es menor, dándose valores de SLE y SG únicamente a los 6 meses de la infusión.

Por último, un problema importante de este ensayo es la distinta procedencia de los pacientes. 25 de los 30 pacientes del ensayo proceden del Hospital de Philadelphia y son esencialmente pacientes pediátricos (rango de edad 5-22 años) mientras que los 5 restantes provienen del hospital de Pensilvania y son adultos (rango de edad (26-60 años). Se debe tener en cuenta que los pacientes incluidos tenían que haber pasado por varias líneas de tratamiento previas y por eso la edad no se corresponde con la de la incidencia de enfermedad recién diagnosticada. Los dos subgrupos de pacientes difieren en otras características relevantes como que el 72% de los pacientes pediátricos se habían sometido a un alo-TPH mientras que ninguno de los pacientes adultos se sometió al mismo o que 3 de los 5 pacientes adultos presentaban enfermedad primaria refractaria mientras que en ningún paciente pediátrico se dio este supuesto. A pesar de las características diferenciales en ningún punto se indica si existieron o no diferencias en cuanto a respuesta o supervivencia entre estos dos grupos de pacientes y el análisis de los resultados se hace de forma agrupada.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

La variable principal del ensayo pivotal (TRT) es adecuada ya que, a pesar de ser una variable compuesta, es una buena forma de valorar la eficacia del fármaco, presenta interés clínico y es razonable agrupar a los dos grupos de pacientes. El resto de las variables escogidas también son adecuadas.

En cuanto a la población incluida en el ensayo clínico pivotal cabría señalar que la mediana de edad de los pacientes (11 años), es un poco superior a la edad de mayor incidencia de la LLA (de 2 a 5 años). Otro aspecto importante a tener en cuenta es la alta proporción de pacientes que no han recibido alo-TPH previo a la infusión del fármaco (29 de 75, 38,67%). Dado que el alo-TPH es el tratamiento que más eficaz para alcanzar segundas RC prolongadas en el tiempo, constituye el tratamiento estándar de la LAL en recaída, y se suele llevar a cabo en la mayoría de los pacientes.

Por último, destaca la diferencia entre la edad de los pacientes que figura en los criterios de inclusión del ensayo pivotal (≥ 3 años a fecha del cribado y ≤21 años a fecha del diagnóstico) con la incluida en el EPAR del fármaco (pacientes ≤25 años). Esta diferencia genera dudas en cuanto al tratamiento de los pacientes entre 21 y 25 años y de los pacientes menores de 3 años, siendo este último caso más llamativo ya que en otro apartado de EPAR se dice explícitamente que no se han realizado estudios en población menor de 3 años.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

La falta de un comparador en el ensayo pivotal dificulta valorar la magnitud del efecto del fármaco así como su impacto en la práctica clínica. Sin embargo, dado el pésimo pronóstico de los pacientes con LLA en recidiva y a la tasa de respuesta que ofrecen los tratamientos actuales (20% clofarabina14, 43 a 69% blinatumomab2,15,16 hacen que los datos de TRT aportados por los ensayos puedan considerarse de relevancia clínica incluso teniendo en cuenta el porcentaje de pacientes que no llegaron a recibir la infusión.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Actualmente los comparadores más adecuados para el tisagenlecleucel serían los fármacos más comúnmente utilizados en el rescate de la LLA, es decir, la clofarabina y el blinatumomab. Actualmente no disponemos de datos que comparen el tisagenlecleucel con alguno de estos dos fármacos en la indicación aprobada.

No se ha considerado al inotuzumab ozogamicina entre los posibles comparadores de este fármaco debido a que su indicación aprobada es el tratamiento de pacientes LLA Ph- en recaída y de los Ph+ tras fracaso a 1 línea de ITK. Dado que el tisagenlecleucel está indicado en 2ª recaída o posterior consideramos que se trata de líneas de tratamiento diferentes. Además, el inotuzumab está aprobado en el tratamiento de pacientes adultos mientras que el tisagenlecleucel se utiliza principalmente en población pediátrica.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede

## 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

En el ensayo pivotal12 la determinación de la RC se realizó en base a los siguientes criterios: <5% de blastos en MO, <1% de blastos en sangre periférica, no evidencia de enfermedad extramedular, neutrófilos >1 x 109/L, plaquetas > 100 x 109/L y no requerir transfusión de plaquetas o neutrófilos en los 7 días previos a la determinación. CRi se define con los mismos criterios que CR salvo que el paciente puede tener alguno de los siguientes: neutrófilos ≤ 1 x 109/L, plaquetas ≤ 100 x 109/L o requerir transfusión de plaquetas o neutrófilos en los 7 días previos a la determinación. El umbral para considerar EMR negativa se situó por debajo de 0,01%.

En este ensayo el aspirado de MO y la punción lumbar se realizan al día 28 post-infusión. Si se alcanza CR/CRi o EMR se recomienda repetir dichas pruebas en los meses 3 y 6, aunque el protocolo no obliga a ello. Si no se alcanza la respuesta o no hay EMR estas pruebas se repetirán cuando exista evidencia clínica de remisión. Por otra parte, se realizará una determinación de células tumorales en sangre periférica mediante citometría de flujo en los días 7, 14, 21 y 28 post-infusión. Tras ello estas determinaciones se realizarán de forma trimestral entre los meses 3 y 12, realizándose de forma semestral a partir de este momento.

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

No se han localizado revisiones sistemáticas ni comparaciones indirectas ajustadas entre este fármaco y sus comparadores.

## 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

Debido al diseño no comparativo de los ensayos clínicos no es posible realizar comparaciones indirectas del fármaco.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

## 5.4.1 Guías de Práctica clínica

**Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**6**:**

* La guía ESMO es anterior a la fecha de aprobación de tisagenlecleucel para la LLA, por lo que solo hace referencia a los ensayos clínicos con células T-CAR como una alternativa para pacientes en recaída.
* Con respecto al tratamiento de la LLA en recaída las guías recomiendan el uso de quimioterapia intensiva seguida de un alo-TPH. Sin embargo, no recomiendan ningún esquema de QT sobre el resto.
* Las guías estiman la tasa de RC en un 44%-45%, con una mediana de SG de 4,5 a 8,4 meses (24% a los 3 años en un estudio)

**Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2018)**17

* La guía recalca los resultados de estudios previos con células T-CAR frente al antígeno CD1918,19 así como los estudios fase I del tisagenlecleucel20 y el análisis intermedio del estudio ELIANA21.
* Se recomienda el fármaco para pacientes Ph- <26 años en enfermedad refractaria, en 2ª recaída o en recaídas posteriores. En pacientes Ph+ se recomienda el fármaco en enfermedad refractaria, tras 2 o más recaídas o tras fracaso a, como mínimo, 2 líneas de ITK.

## 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Actualmente se encuentran en curso la evaluación de la CADTH.

El *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) ha publicado un informe con fecha del 21 de diciembre de 201822. El comité considera que la evidencia sugiere que los pacientes tratados con tisagenlecleucel tienen mayor SG y SLP que los tratados con las terapias convencionales. Por otra parte, el comité también considera que existen dudas sobre si el tisagenlecleucel es capaz de curar a los pacientes con LLA, sobre los costes derivados de los efectos adversos y sobre la necesidad de un TPH tras el tratamiento con este fármaco. Además, los estudios de coste efectividad sugieren que los costes de tisagenlecleucel superan el límite que el NICE considera aceptable. Sin embargo, el comité considera que la disponibilidad de nuevos datos sobre la SG, la necesidad de TPH y el uso de gammaglobulinas a largo plazo podría aclarar la incertidumbre sobre el beneficio clínico y el coste-efectividad de este fármaco. Por todo ello el NICE recomienda el uso de Tisagenlecleucel en LLA R/R en menores de 25 años dentro de la *Cancer Drugs Fund* (CDF), y bajo condiciones de acceso controlado.

El *Institute of Clinical and Economic Review* (ICER) ha publicado un informe en el que se revisa el uso de células CAR-T en el tratamiento de la LLA y del linfoma de células B. Según este informe los datos del estudio ELIANA muestran una tasa de RC superior a la de otros fármacos en la misma indicación. El tratamiento con este fármaco se asocia a importantes efectos adversos como el SLC, la aplasia de células B o la neurotoxicidad, pero estos se pueden manejar por el equipo asistencial. Por último, se señala que, aunque el beneficio clínico es sustancial, existen dudas sobre la magnitud del mismo en comparación con otros fármacos (clofarabina, blinatumomab, etc.) debido a que no existen ensayos comparativos y que la duración de los ensayos de un solo brazo es relativamente corta.

## 5.4.3 Opiniones de expertos

No se han encontrado opiniones de expertos.

## 5.4.4 Otras fuentes.

No disponibles

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

## 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La descrita en el apartado 5.1

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

Según los datos del EPAR24 en el ensayo Pivotal se detectaron efectos adversos grado 3 y 4 en el 88% de los pacientes. Estos efectos se produjeron principalmente en las primeras 8 semanas post-infusión (83% de los pacientes), y fueron menos frecuentes tras este periodo (46% de los pacientes).

Los efectos adversos no hematológicos más comunes fueron SLC (77%), infecciones (65%), hipogammaglobulinemia (47%), pirexia (40%) y disminución del apetito (47%). El efecto adverso no hematológico grado 3 o 4 más común fue el SLC (47%).

En cuanto a los efectos adversos hematológicos, los efectos grado 3 o 4 más comunes fueron disminución del recuento de leucocitos (99%), de neutrófilos (95%), de linfocitos (95%), de plaquetas (77%) y de la cantidad de hemoglobina (53%).

El 25% de los pacientes infundidos (19/75) fallecieron en los 30 días posteriores a la infusión de tisagenlecleucel

A continuación, se detallan algunos efectos adversos de especial interés:

Síndrome de Liberación de Citoquinas:

En los estudios realizados en población pediátrica el SLC tuvo lugar en el 77% de los pacientes, siendo considerado reacción de grado 3 o 4 en el 47% de ellos. En la mayoría de los casos el SLC se desarrolla en los 10 primeros días post-infusión (mediana del comienzo: 3 días) y tiene una mediana de duración de 7 días.

Los principales síntomas del SLC son fiebre, rigidez, mialgia, artralgia, náuseas, vómitos, diarrea, rash cutáneo, anorexia, fatiga, cefalea, hipotensión, encefalopatía, disnea, taquipnea e hipoxia. Otros efectos adversos sistémicos son insuficiencia cardiaca, arritmias, insuficiencia renal, elevación de enzimas hepáticas y de bilirrubina. En algunos casos también se ha observado coagulación intravascular diseminada, con síndrome de extravasación capilar y síndrome de activación mastocitaria.

Según los datos publicados en el ensayo pivotal del fármaco12, el 47% de los pacientes infundidos (35/75) necesitaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante una mediana de 7 días para el manejo del SLC. 19 pacientes (25%) necesitaron tratamiento con altas dosis de vasopresores, 33 (44%) requirieron oxigenoterapia, 10 (13%) ventilación mecánica y 7 (9% requirieron diálisis.

Los factores de riesgo para un SLC grave son: alta carga tumoral pre-infusión, crecimiento descontrolado o acelerado tras la quimioterapia linfoablativa, infección activa en el momento de la infusión e inicio temprano de la fiebre o del SLC propiamente dicho. Las infecciones también pueden ocurrir durante el SLC y aumentan el riesgo de desenlace fatal.

En cuanto al manejo del SLC, según el EPAR del fármaco se debe basar únicamente en la gravedad clínica del mismo. La administración de fármacos anti-IL6 como el tocilizumab se reserva para los casos de moderados a graves. Se debe disponer de un mínimo de 4 dosis de anti-IL6 preparadas para la administración antes de iniciar la infusión de tisagenlecleucel. Los corticoides únicamente se deben administrar en casos de emergencia vital. La expansión de tisagenlecleucel persiste tras la administración de la terapia anti-IL6 o de los corticoides. Los pacientes con disfunción cardiaca significativa se deben manejar en las unidades de cuidados críticos. Por último, la administración de antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) no se recomienda para el manejo del SLC asociado al tisagenlecleucel.

A continuación se incluye el algoritmo de manejo del SLC incluido en el EPAR:

**Tabla 4. Manejo del síndrome de liberación de citoquinas asociado a la administración de tisagenlecleucel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Severidad del síndrome de liberación de citoquinas** | **Manejo** |
| **Síndrome prodrómico:**  Fiebre baja, fatiga, anorexia. | Excluir la infección; administrar antibióticos según las pautas locales si es neutropénico; proporcionar soporte sintomático |
| **Síndrome de liberación de citoquinas que requiere intervención leve (presenta uno o más de los siguientes signos):**  •Fiebre alta  • hipoxia  • hipotensión leve | Administrar antipiréticos, oxígeno, fluidos intravenosos y/o dosis bajas de vasopresores. |
| **Síndrome de liberación de citoquinas que requiere Intervención de moderada a agresiva (presenta uno o más de los siguientes signos):**  • Inestabilidad hemodinámica a pesar de la administración de líquidos por vía intravenosa y vasopresores.  • Empeoramiento de la dificultad respiratoria, incluidos los infiltrados pulmonares, aumentando el requerimiento de oxígeno, y / o la necesidad de ventilación mecánica.  • Rápido deterioro clínico. | Administrar vasopresores a dosis altas o múltiples, oxígeno, ventilación mecánica y / u otros cuidados de apoyo según sea necesario.  • Administrar tocilizumab:  o Peso del paciente inferior a 30 kg: 12 mg / kg por vía intravenosa durante 1 hora.  o Peso del paciente ≥30 kg: 8 mg / kg por vía intravenosa durante 1 hora (dosis máxima de 800 mg)  Repetir tocilizumab según sea necesario en un intervalo mínimo de 8 horas si no hay mejoría clínica. Si no hay respuesta a la segunda dosis de tocilizumab, considerar una tercera dosis o utilizar otras medidas alternativas para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas. Limitar a un máximo 4 dosis de tocilizumab.  • Si no hay mejoría clínica dentro de las 12-18 horas posteriores a la primera dosis de tocilizumab, o si empeoramiento, administrar metilprednisolona 2 mg / kg como dosis inicial, luego 2 mg / kg por día. |

Reacciones Neurológicas:

Los eventos adversos neurológicos, principalmente encefalopatías, estados confusionales o delirios, ocurren frecuentemente tras la administración de tisagenlecleucel y pueden ser graves o incluso poner en riesgo la vida del paciente. La mayor parte de estos eventos ocurren en las primeras 8 semanas tras la administración del fármaco. Otros efectos adversos neurológicos son convulsiones, afasia y alteraciones del lenguaje.

En el ensayo pivotal11, los eventos neurológicos ocurrieron en 30 de los 75 pacientes infundidos (40%) durante las primeras 8 semanas post-infusión. El evento más común fue la encefalopatía (11%), seguida del estado confusional (9%), delirio (9%), temblor (8%), agitación (7%) y somnolencia (7%). Los eventos neurológicos graves ocurren en mayor frecuencia en pacientes que experimentan un SLC severo.

El 50% de los eventos adversos grado 3 se resolvió en 10 días y el 75% de los mismos en 18 días. Cuatro eventos neurológicos grado 3 continuaron en el momento de la salida del ensayo, y uno de los pacientes falleció a causa de la encefalitis.

Se debe monitorizar el estado neurológico de los pacientes tras la infusión y, en el caso de desarrollar algún evento adverso, se debe manejar en función de la patología subyacente.

Infecciones y neutropenia febril:

Es común el desarrollo de infecciones graves tras la administración del fármaco. La incidencia total de infecciones según los estudios es del 65%. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección e iniciar tratamiento antimicrobiano lo antes posible. También se debe considerar instaurar tratamiento antimicrobiano profiláctico. Cabe señalar que la concurrencia de infecciones con el SLC agrava el pronóstico de este último.

Citopenias prolongadas:

Los pacientes con citopenias prolongadas de varias semanas tras la administración de tisagenlecleucel se deben manejar clínicamente. La mayor parte de los pacientes que tienen citopenias al día 28 post-infusión desarrollarán eventos adversos grado 2 o superior en los tres primeros meses24. El uso de factores de crecimiento mielocíticos (particularmente el del factor estimulante de macrófagos y colonias granulocíticas) puede empeorar el SLC y no está recomendado en las 3 primeras semanas post-infusión o hasta que el SLC se haya resuelto.

Hipogammaglobulinemia.

Se ha detectado hipogammaglobulinemia en un 47% de los pacientes tratados con el fármaco. Se deben monitorizar los niveles de inmunoglobulina tras la infusión y, en pacientes con niveles disminuidos, se deben plantear medidas profilácticas como profilaxis antibiótica o suplementación con inmunoglobulina exógena.

Síndrome de lisis tumoral (SLT):

El EPAR recomienda administrar alopurinol a pacientes con valores elevados de ácido úrico en sangre antes de la administración del fármaco para prevenir el SLT.

**Tabla 5. Resultados en seguridad en eventos grado 3 y 4 de los ensayos clínicos publicados**

|  |
| --- |
| ***Referencia: Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-48*** |
| **Resultados de seguridad** |
| |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | **Pacientes con ≥1 evento adverso grado 3 o 4** | **≥8 semanas tras la infusión de tisagenlecleucel (N:75)** | | | | **De 8 semanas a 1 año tras la infusión de tisagenlecleucel (N:70)** | | | | | **Grado 3 (N:19)** | | **Grado 4 (N:33)** | | **Grado 3 (N:8)** | | **Grado 4 (N:4)** | | | **% Pac** | **N** | **% pac** | **N** | **% Pac** | **N** | **% Pac** | **N** | | Síndrome de Liberación de Citoquinas | 21% | 16 | 25% | 19 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Hipotensión | 9% | 7 | 8% | 6 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Disminución del recuento de linfocitos | 7% | 5 | 5% | 4 | 1% | 1 | 0,0% | - | | Hipoxia | 7% | 5 | 4% | 3 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Hiperbilirrubinemia | 11% | 8 | 0% | - | 0,0% | - | 0,0% | - | | Disminución del recuento de neutrófilos | 1% | 1 | 8% | 6 | 1% | 1 | 1% | 1 | | Aumento de Aspartato aminotransferasa | 7% | 5 | 3% | 2 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Pirexia | 7% | 5 | 3% | 2 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Recuento de células blancas aumentado | 0% | - | 9% | 7 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Disminución del recuento de plaquetas | 4% | 3 | 5% | 4 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Disminución apetito | 8% | 6 | 1% | 1 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Fracaso renal agudo | 4% | 3 | 4% | 3 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Hipofosfatemia | 7% | 5 | 1% | 1 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Hipokaliemia | 8% | 6 | 0% | - | 0,0% | - | 0,0% | - | | Edema pulmonar | 5% | 4 | 1% | 1 | 0,0% | - | 0,0% | - | | Trombocitopenia | 1% | 1 | 5% | 4 | 0,0% | - | 1% | 1 | | Encefalopatía | 5% | 4 | 0% | - | 0,0% | - | 0,0% | - | | Aumento de Alanina aminotransferasa | 5% | 4 | 0% | - | 0,0% | - | 0,0% | - | | Sobrecarga Hídrica | 5% | 4 | 0% | - | 0,0% | - | 0,0% | - | |
|  |
|  |

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se dispone de resultados de seguridad procedentes de estudios comparativos de tisagenlecleucel en la indicación evaluada

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponemos de fuentes secundarias sobre seguridad que aporten datos significativamente diferentes de los anteriormente descritos.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales12,24

* **Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos, insuficiencia renal**. Ver apartado 4.4
* **Contraindicaciones:**
  + Hipersensibilidad al fármaco o a alguno de sus excipientes
  + Contraindicación a la terapia linfoablativa
* **Advertencias y precauciones especiales de empleo**
  + Razones para retrasar el tratamiento:
    - Reacciones adversas graves (especialmente pulmonares, cardiacas o hipotensión) asociadas a los tratamientos quimioterápicos previos.
    - Infección activa
    - Síndrome de injerto contra huésped activo.
    - Empeoramiento grave de la enfermedad tras la quimioterapia linfoablativa.
  + Donación de órganos, sangre o tejidos: Las personas tratadas con tisagenlecleucel no deben donar sangre, órganos o tejidos para trasplantes.
  + Pacientes con enfermedad activa en SNC: No se ha establecido la relación beneficio-riesgo en esta población.
  + Vacunación: La seguridad de la administración de vacunas vivas tras la infusión del fármaco no se ha estudiado. No se recomienda la administración de vacunas vivas en los 6 meses previos al inicio de la quimioterapia linfoablativa, durante el tratamiento con tisagenlecleucel y hasta la recuperación hematológica posterior.
  + Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos: No se recomienda el tratamiento con tisagenlecleucel en los 4 meses posteriores al TPH debido al riesgo de agravar la enfermedad de injerto contra huésped. La leucoaféresis para obtener las células que constituirán la materia prima del fármaco no se debe realizar en las 12 semanas posteriores al TPH.
  + Tratamientos previos con anti-CD19: Hay muy poca experiencia de administración de Kymriah en pacientes expuestos previamente a un tratamiento dirigido anti CD19. No se recomienda Kymriah en pacientes con leucemia CD19 negativa
  + Contenido en sodio: el fármaco contiene entre 24,3 y 121,5 mg de sodio, lo que equivale al 1-6% de la ingesta diaria recomendada de sodio para un adulto.
  + Contenido en Dextrano-40 y dimetilsulfóxido (DMSO): el producto contiene 10 mg de dextrano 40 y 82,5 mg de DMSO por mL. Estos excipientes pueden causar reacciones anafilácticas cuando se administran por vía parenteral. Se debe monitorizar a los pacientes que no han sido expuestos a estos excipientes previamente durante los primeros minutos de la infusión.
* **Interacciones:**

No se han realizado estudios sobre interacciones con otros fármacos, aunque no se recomienda el uso concomitante de fármacos que afecten a la función de los linfocitos T.

|  |
| --- |
| 7. AREA ECONÓMICA |

## 7.1 Costes. Coste incremental

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tabla 7.1.1 Costes de la terapia con el medicamento y de las diferentes alternativas | | | |
|  | Tisagenlecleucel | Blinatumomab | Clofarabina |
| Kymriah® 1,2 x 106 - 6 x 108 Dispersión de células para infusión | Blincyto® 38,5mcg de polvo para concentrado y solución para perfusión. | Vial 20 mg / 20 mL |
| Precio unitario (PVL+IVA) \* | 332.800 € | 2.480 € | 915,22 € |
| Posología | En pacientes de 50 Kg o inferior: 0,2 a 5 x 106 células T-CAR viables / Kg de peso. En pacientes de más de 50 Kg: 0,1 a 2,5 x 108 células T-CAR viables (independiente del peso) | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Peso del Paciente | Ciclo 1 | | Ciclos posteriores | | Días 1-7 | Días 8-28 | | Peso ≥ 45 kg | 9 μg/día iv en perf contínua | 28 μg/día en perf contínua | 28 μg/día en perf contínua | | Peso < 45 kg | 5 μg/m2 día en perf contínua | 15 μg/m2 día en perf contínua | 15 μg/m2 día en perf contínua | | 52 mg/m2 c/24h D1-5. |
| QT Linfoablativa previa: Fludarabina 30 mg/m2 D1-4 + Ciclofosfamida 500 mg/m2 D1-2 |
| Coste 1º ciclo | 332.854 € | 27.445 € | 14.277 € |
| Coste ciclos posteriores | Dosis única | 32.470 € | 14.277 € |
| Nº de ciclos administrados | 1 | 2\*\* | 1 o 2 habitualmente\*\* |
| Coste tratamiento completo medicamento | 332.854 € | 59.914 € | 28.555 € |
| Costes directos asociados \*\*\* | 22.877,53 | 10.078 € | 2.678 € |
| Coste global o coste global tratamiento/año | 355.678 € | 69.992 € | 31.233 € |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | **324.445 €** | 38.759 € | 0 € |
| \*Precios de tisagenlecleucel y blinatumomab obtenidos de la aplicación de gestión de medicamentos en situaciones especiales de Ministerio de Sanidad a fecha 23/11/18, que es muy similar al finalmente aprobado precio notificado PVL+IVA (320.000€+IVA) | | | |
| \*\*Numero habitual de ciclos administrados según EPAR y ficha técnica de los medicamentos | | | |
| \*\*\*Costes directos desglosados en la Tabla 7.1.7 (en anexos) | | | |

Se debe considerar también en los meses posteriores la necesidad de suplementación crónica de IGIV en el brazo de tisagenlecleucel.

## 7.2 Evaluaciones económicas publicadas

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

Con fecha 15/12/18 se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE, 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. Se aplicaron los siguientes filtros para localizar evaluaciones económicas: *"tisagenlecleucel" AND ("economic evaluation"[All Fields] OR "economic analysis"[All Fields] OR "cost effectiveness"[All Fields] OR "cost utility"[All Fields])*

Se localizaron 2 estudios farmacoeconómicos de coste-efectividad publicados. Uno compara tisagenlecleucel con clofarabina en monoterapia25 y otro con blinatumomab, clofarabina en monoterapia y clofarabina asociada a ciclofosfamida y etopósido26. Ambos estudios se realizaron en EEUU.

Adicionalmente, se incluyeron los datos de la evaluación económica del NICE, publicada con fecha del 21 de diciembre de 201822

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.2.b.1 Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada** | | | | | |
| **Referencia:** Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, Boursiquot BC, Tan YJ, Robinson AQL, et al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2018;36(32):JCO.2018.79.064.23 | | | | | |
| **Tipo de estudio:** Coste-efectividad | | | | | |
| **Fuente de datos:** Tisagenlecleucel: ensayo B2202 (Ensayo EILIANA, pivotal). Comparadores: distintos estudios no comparativos (tres para Clofarabina en combinación, uno para clofarabina en monoterapia y uno para blinatumomab) | | | | | |
| **Modelización:** modelo de Markov. | | | | | |
| **Perspectiva:** Sistema Sanitario de EEUU | | | | | |
| **Población del escenario base (datos clínicos del ensayo EILIANA):** Paciente de 11 años con LLA en recaida | | | | | |
| **Variables principales de resultado:** AVAC y AV | | | | | |
| **Horizonte temporal:** Vitalicio | | | | | |
| **Costes incluidos en el estudio:** Costes de adquisición y preparación del fármaco, QT linfoablativa, costes de administración y manejo de efectos adversos, coste del TPH. | | | | | |
| **Fuente de costes unitarios:** Consulta 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:** AVAC | | | | | |
| **Análisis de sensibilidad:** Análisis probabilístico | | | | | |
| **Conflicto de interés:** No especificado | | | | | |
| **COSTES** | **Blinatumomab (Comparador)** | **Tisagenlecleucel** | | | |
|  |  | **40% SLE 5 años** | **20% SLE 5 años** | **0% SLE 5 años** | **Puente a trasplante** |
| Coste total del paciente | $ 282.000 | $ 599.000 | $ 573.000 | $ 548.000 | $ 713.000 |
| **EFECTOS** | **Blinatumomab (Comparador)** | **Tisagenlecleucel** | | | |
| **40% SLE 5 años** | **20% SLE 5 años** | **0% SLE 5 años** | **Puente a trasplante** |
| AV | 8,55 años | 20,6 años | 12,3 años | 5,95 años | 14,2 años |
| AVAC | 3,57 AVAC | 8,74 AVAC | 5,5 AVAC | 2,96 AVAC | 5,92 AVAC |
| Utilidad calculada | 0,42 | 0,42 | 0,45 | 0,50 | 0,42 |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL** | **0** | $61.000/AVAC | $151.000/AVAC | Peor que el comparador | $184.000/AVAC |

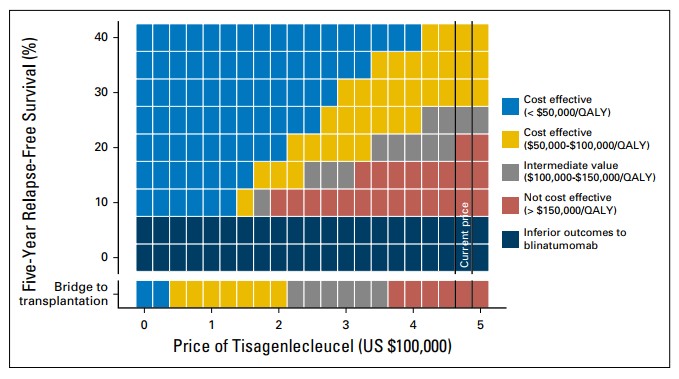
Este estudio compara tisagenlecleucel con diferentes alternativas de tratamiento: blinatumomab, clofarabina en monoterapia y clofarabina asociada a ciclofosfamida y etopósido vs el estudio que se describe a continuación que sólo compara con clofarabina. Todas las fuentes de las que se extraen los datos de eficacia son ensayos clínicos no comparativos, por lo que tiene el problema de la dificultad para comparar datos procedentes de ensayos no comparativos. Además, no se especifica que la selección de los estudios se realizara en base a la similitud entre las poblaciones incluidas en los mismos, lo que aumenta la incertidumbre a la hora de establecer comparaciones.

Por otra parte, debido a que presenta un menor coste por AVAC, el estudio utiliza blinatumomab como comparador a la hora de calcular los RCEI. En España este fármaco solo tiene indicación en pacientes LLA Ph(-) y actualmente se encuentra en situación de no financiación para adultos en el Sistema Nacional de Salud por parte del Ministerio de Sanidad, pendiente de decisión para pediatría, por lo que disminuiría la validez externa del estudio en nuestro entorno.

Un aspecto fuerte del estudio es que si tiene en cuenta en las utilidades el % de pacientes que no llegan a recibir la infusión del fármaco.

A la hora de solventar el problema del escaso tiempo de seguimiento de los pacientes en los ensayos clínicos este estudio se utiliza la siguiente aproximación: se consensuan varios escenarios en cuanto a SLP a los 5 años de la infusión y evalúa el coste-efectividad del fármaco en cada uno de estos escenarios. Así nos encontramos con un escenario óptimo en el que el fármaco produce una SLP de un 40% a los 5 años, uno intermedio en el que produce un 20% y uno pésimo en el que todos los pacientes recaen a los 5 años (SLP 0%). Los pacientes que continúan en remisión a los 5 años se consideran curados y su mortalidad se iguala a la de la población base. Adicionalmente se ha valorado un 4º escenario en el que el fármaco se utiliza como puente hacia un TPH, con una tasa de SLP del 0% a los 5 años para los pacientes que no reciben TPH y equiparando el porcentaje de pacientes que se someten al TPH a los obtenidos en los estudios de los diferentes comparadores.

Los resultados de este análisis muestran que el RCEI del tisagenlecleucel depende en gran medida de los resultados de efectividad a largo plazo. Con una SLP del 40% a los 5 años obtendríamos un valor de 5,07 AVAC y un RCEI de $61.000/AVAC. Si la SLP fuera de un 20% a los 5 años estos valores pasarían a ser 1,8 AVAC y $151.000/AVAC, y si la SLP fuera de 0% a los 5 años el blinatumomab tendría mejores resultados de eficacia por un menor coste según este modelo. Al precio de adquisición en el que se sitúa el fármaco en este estudio ($475.000), la SLP debe ser como mínimo de un 30% para que el fármaco sea coste-efectivo utilizando un umbral de $100.000/AVAC y de un 25% su utilizamos $150.000/AVAC. Por último, el RCEI del tisagenlecleucel como puente al TPH, se sitúa en $184.000/AVAC al precio actual.

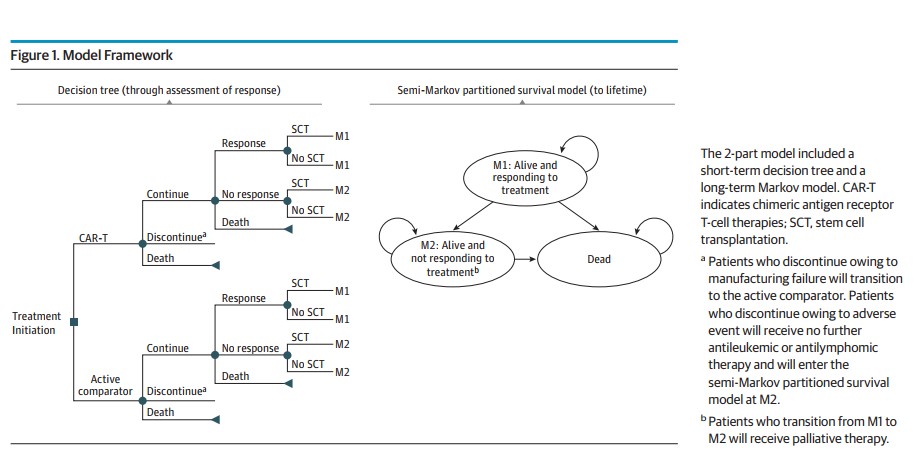


|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.2.b.1 Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada** | | | |
| **Referencia:** Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. JAMA Pediatr. Published online October 08, 2018.022 | | | |
| **Tipo de estudio:** Coste-efectividad | | | |
| **Fuente de datos:** Tisagenlecleucel: ensayo B2202 (Ensayo EILIANA, pivotal11), B2205J y B2101J (Ensayos auxiliares21). Clofarabina: *Jeha et al. 2006*13*.* | | | |
| **Modelización:** Árbol de decisión a corto plazo seguido de un modelo semi-Markov.a largo plazo | | | |
| **Perspectiva:** Pagador de EE UU | | | |
| **Población del escenario base (datos clínicos de ensayos B2202, B2205J y B2101J ):** Paciente menor de 25 años con LLA en 2ª recaída o posterior**.** | | | |
| **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:** Coste de adquisición del medicamento, costes de preparación y administración del tratamiento, costes de manejo de efectos adversos, coste de TPH, costes de monitorización de los pacientes a largo plazo y costes de cuidados paliativos. | | | |
| **Fuente de costes unitarios:** Consulta a expertos y bases de datos de costes sanitarios | | | |
| **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 3% en el escenario base y 1,5 en análisis de sensibilidad | | | |
| **Valores de utilidad considerados:** AVAC | | | |
| **Análisis de sensibilidad:** Si, aunque no tiene en cuenta la incertidumbre sobre los datos de la curva de supervivencia. | | | |
| **Conflicto de interés:** No especificado. | | | |
| **COSTES** | **Tisagenlecleucel** | **Clofarabina** | **Incrementos de costes (2)** |
| Coste del tratamiento con el fármaco | $ 575.000 | $ 5.280 | $ 569.720 |
| Coste total del paciente | $ 666.754 | $ 337.256 | $ 329.498 |
| **EFECTOS (1)** | **Tisagenlecleucel** | **Clofarabina** | **Incrementos de AV y AVAC (2)** |
| AV | 10,34 AV | 2,43 AV | 7,91 AV ganados |
| AVAC | 9,28 AVAC | 2,10 AVAC | 7,18 AVAC ganados |
| Utilidad calculada | 0,9 | 0,86 | -- |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL (RCEI)** | | | **RCEI** |
| Caso base | | | 41.642$ / AV ó 45.871$ / AVAC |

En este estudio de coste-efectividad se compara el tratamiento con tisagenlecleucel con el de clofarabina en monoterapia. Los datos de eficacia del tisagenlecleucel se han obtenido de los tres ensayos del fármaco24 y los de clofarabina de un estudio previo con pacientes en recaída27. Debido al diseño no comparativo de los estudios de este fármaco se ha buscado otro ensayo con una población similar a la de los ensayos de tisagenlecleucel para poder establecer un comparador.

Podemos considerar que esta aproximación es la mejor manera de realizar una evaluación económica cuando nos encontramos con ensayos clínicos con un diseño no comparativo, sin embargo, no consigue solucionar todos los problemas e incertidumbres derivadas de comparar alternativas terapéuticas evaluadas en dos poblaciones diferentes. Por ejemplo, solo un 76% de los pacientes incluidos en el estudio de la clofarabina utilizado como comparador tenían LLA de precursores B, siendo el resto de ellos pacientes con LLA de precursores T, LLA B-madura u otros. Ambos estudios también difieren en el % de pacientes sometidos previamente a TPH (30% en el de la clofarabina y 46% en el del tisagenlecleucel) y en el perfil genotípico evaluado, lo cual impide comparar el % de pacientes con genotipos de alto riesgo en ambos estudios. Por todo ello, surgen serias dudas de la validez de establecer comparaciones entre los resultados en eficacia del tisagenlecleucel y la clofarabina en monoterapia.

En cuanto al diseño del estudio, se utiliza un modelo que combina un árbol de decisión con las diferentes opciones de tratamiento de los pacientes y un modelo Semi-Markov con tres estados: paciente vivo y respondedor al tratamiento, paciente vivo y no respondedor al tratamiento y paciente muerto. Las poblaciones iniciales de estos estados se determinan en base al árbol de decisión y las transiciones entre estos lo hacen en base a las curvas de SG y SLP de los ensayos.



Como podemos observar en la figura, los pacientes que responden al tratamiento con tisagenlecleucel o clofarabina pasan al grupo M1 del modelo de Markov, mientras que los no respondedores lo hacen al grupo M2. Esta clasificación inicial tiene el problema de que no considera grupo M1 (respondedores) a pacientes que no han respondido al fármaco pero que consiguen someterse a TPH. Dado que el TPH es el único tratamiento que ha demostrado su potencial curativo en el tratamiento de la recaída de LLA este diseño tenderá a infraestimar los pacientes iniciales en el grupo M1.

Debido al bajo tiempo de seguimiento de estos pacientes y al aplanamiento final en las curvas de supervivencia se utilizó un modelo paramétrico flexible, el cual introduce una curva paramétrica en la parte descendente de las curvas y, una vez esta se cruza con la curva de mortalidad, iguala la mortalidad de los grupos con la de la población base. Esta aproximación extrapola las curvas de supervivencia de los ensayos hasta los 5 años y, a partir de entonces, se considera que los pacientes son largos supervivientes con una mortalidad similar a la de la población base.

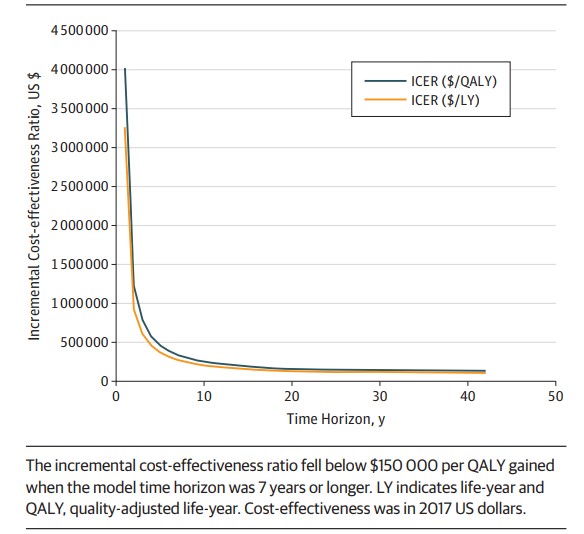
Dado que esta última aproximación puede sobreestimar los valores de eficacia, en el análisis de escenarios posterior se evalúa el impacto en los parámetros del modelo al estimar la supervivencia con un modelo paramétrico puro. También se evalúa el tiempo de RC que deben presentar los pacientes tratados con el fármaco para que este sea coste/efectivo en distintos umbrales de precio.

Respecto a la evaluación de eficacia, indicar dos aspectos que disminuyen la validez externa del estudio:

1. El comparador es clofarabina, fármaco con una eficacia inferior a otras opciones, hecho que favorece a tisagenlecleucel
2. En las utilidades de tisagenlecleucel no se considera el % de pacientes que no llegan a recibir la infusión del fármaco (ver tabla 2)

En cuanto a los resultados del modelo, tisagenlecleucel presenta un coste total de aproximadamente $667.000, con una ganancia de 10,34 AV y de 9,28 AVAC. Esto supone un RCEI de $45.871 / AVAC (40.325€ / AVAC según conversión a euro a fecha 29/11/18). Sin embargo, al evaluar los resultados de eficacia en base a un modelo de extrapolación puramente paramétrico se observa que la eficacia disminuye a 4,49 AVAC (5,15 AV), lo que repercute en un RCEI de $77.500 (68.130€ / AVAC según conversión a euro a fecha 29/11/18). Si consideramos los modelos paramétrico flexible y paramétrico puro como umbrales máximos y mínimos de eficacia podemos concluir que este modelo estima un RCEI entre $46.000 y $77.000 / AVAC. Estos datos son muy superiores al umbral de coste-efectividad incremental por AVAC aceptado en España (21.000 %/AVAC, lo que equivale a $23.888/AVAC).

Por último, el modelo evalúa los resultados en eficacia que deberían obtener los pacientes tratados con tisagenlecleucel para que este sea coste/efectivo bajo determinados umbrales económicos. Se concluye que el paciente debe mantener respuesta por un mínimo de 7 años tras el tratamiento para un umbral de $150.000/AVAC, 12 años para un umbral de $100.000 y 36 años para uno de $50.000



Viendo esta curva podemos estimar que el beneficio, medido como años en los que el paciente se mantiene en RC tras el tratamiento, debe ser superior a 40 años para que el fármaco resulte coste-efectivo bajo el umbral utilizado en España (21.000 %/AVAC, lo que equivale a $23.888/AVAC).

**Evaluación económica del NICE**22**:**

En su informe el NICE incluye una evaluación económica elaborada por su grupo de evaluación de la evidencia (ERG, del inglés *Evidence Review Group)*. Esta evaluación parte del modelo económico aportado por Novartis, consistente en un árbol de decisión en el que se contemplan las diferentes opciones de los pacientes que no llegan a recibir el fármaco por fallo en la elaboración o fallecimiento previo seguido de un modelo que incluye 3 estados: libre de eventos, progresión de la enfermedad y muerte. El ERG considera que el blinatumomab es el comparador principal del fármaco y que la QT intensiva es un comparador secundario.

En cuanto a los datos de supervivencia el ERG considera que la extrapolación de los datos de SG aporta una gran incertidumbre a los resultados económicos del modelo. La compañía utilizó un modelo mixto en el que se utilizaba una distribución exponencial para calcular la fracción de curación (el % de los pacientes curados). La mortalidad de los pacientes curados regresaba a los valores de la población general, ajustados por un coeficiente de 9,5, mientras que los pacientes que no alcanzaban la curación seguían la curva paramétrica desde la infusión. El ERC utilizó una distribución log-logística para estimar la fracción de curación en su caso base, ya que la distribución exponencial aportaba datos de supervivencia que excedían la SLP de los ensayos clínicos del fármaco. Además, en el análisis exploratorio el ERC utilizó una distribución log-normal, ya que es la que peores resultados de supervivencia aporta.

En cuanto a los comparadores el ERG considera que la SG a largo plazo de blinatumomab está sujeta a grandes variaciones (los datos de fracciones de curación oscilan entre un 4% y un 22%) lo que genera una gran incertidumbre. Por otra parte, el comité del NICE considera que los datos de SG de la QT intensiva pueden estar infraestimados en el análisis de la compañía y sobreestimados en el del ERG.

Otra fuente de incertidumbre en este análisis proviene de la ratio de pacientes que recibirán TPH tras la administración del fármaco. Esta proporción puede variar mucho con respecto a la expresada en los ensayos clínicos, ya que depende en gran medida de la capacidad curativa del fármaco. En los análisis de sensibilidad del ERG se observó que el RCEI comparado con blinatumomab variaba entre £4.000 por AVAC si no se llevara a cabo TPH en ningún paciente y £20.000 si se llevara a cabo en todos.

También es importante resaltar que el modelo económico de la compañía consideraba que los pacientes recibirían hasta 5 ciclos de blinatumomab mientras ERG concluyó que en la práctica clínica los pacientes reciben 2 ciclos habitualmente. Por ello, en el modelo elaborado los pacientes recibirían 2 ciclos de blinatumomab.

Por último, la compañía consideró que todos los pacientes recibirían suplementación con gammaglobulinas IV durante 1 año. El ERG asumió que solo los pacientes con hipogammaglobulinemia recibirían suplementación, pero que la duración podría ser superior. Con estos datos se obtuvo un incremento en el RCEI de £3.000 por AVAC si consideramos una duración de 3 años y de £13.000 por AVAC si consideramos un tratamiento indefinido.

Con todos estos ajustes el modelo del ERC aporta resultados de coste utilidad que difieren a los de la compañía. Según este modelo, el ***RCEI basal para tisagenlecleucel comparado con blinatumomab es de £29.501 por AVAC***, mientras que el RCEI aportado por el modelo de la compañía es de £20.046 por AVAC.

El ERG también recalcó que la extrapolación de los datos de SG aportaba una gran incertidumbre a los datos de coste utilidad. En el análisis exploratorio el RCEI aumentaba hasta las £44.299 por AVAC cuando se utilizó una distribución log-normal. En el análisis de sensibilidad probabilístico se observó que el RCEI tendía a incrementar en torno a los £2.000 por AVAC. ***El comité del NICE concluyó que el RCEI más probable para el tisagenlecleucel se situará por encima del umbral de los £30.000 por AVAC si se compara con blinatumomab y por encima de los £45.000 si se compara con la QT intensiva.***

**Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios:**

* Validez Interna: El principal problema de estos estudios radica en que realizan comparaciones entre estudios de un único brazo, que se pueden ver gravemente influenciados por las diferencias que existan entre las poblaciones de los mismos. Por otra parte, se evalúa el coste-efectividad del fármaco en el horizonte temporal de la vida los pacientes cuando la mediana de seguimiento de estos en los ensayos clínicos es de solo 13 meses. En esta línea, el ERG de NICE indica que la extrapolación de los datos de SG aportaba una gran incertidumbre a los datos de coste utilidad.
* Validez externa: los principales aspectos que podrían comprometer la aplicabilidad de los resultados a nuestro medio son: los costes unitarios considerados para los medicamentos (el precio estadounidense es superior al que se maneja en España actualmente), 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 (que es diferente al considerado en el sistema nacional de salud).

## 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 tisagenlecleucel y se han obtenido del ensayo pivotal del fármaco,12, mientras que los de blinatumomab provienen de un estudio fase I/II en población pediátrica25 y los de clofarabina de un estudio fase II no comparativo en 61 pacientes de ≤ 21 años con LLA en R/R de diversos tipos27.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Tisagenlecleucel** | **Blinatumomab** | **Clofarabina** |
| Kymriah® 1,2 x 106 - 6 x 108 Dispersión de células para infusión | Blincyto® 38,5mcg de polvo para concentrado y solución para perfusión. | Vial 20 mg / 20 mL |
| **Datos Económicos** | **Precio unitario (PVL+IVA)** | **332.800 €** | **2.480 €** | **915,22 €** |
| Coste tratamiento completo | 332.800 € | 59.914 € | 28.555 € |
| **Costes directos asociados** | 22.878 € | 10.078 € | 2.678 € |
| **Coste global del tratamiento** | 355.678 € | 69.992 € | 31.233 € |
| **Datos de eficacia** |  | **Tisagenlecleucel (N=75)**12 | **Blinatumomab (N=70)**28 | **Clofarabina (N=61)**27 |
| Tasa de RC/RCi | 81% (61) (IC 95% 71-89%) | 39% (27) (IC 95% 27-51%) | 20% (12) (IC 95% N/E) |
| Mediana de SLP (meses) | NA (tiempo de seguimiento 3-18 meses) | 4,4 (IC 95% 2,3-7,6) | N/E |
| Mediana de SG (meses) | 19,1 (IC 95% 15,2-NA) | 7,5 (IC 95% 4-11) | 3,0 (IC 95% N/E) |
| Mediana de duración de la respuesta | NA (tiempo de seguimiento 3-18 meses) | N/E | 6,8 (IC 95% N/E) |
| *NA: No alcanzado; N/E: No especificado.* | | | | |

## 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 RC/RCi disminuye al 66% (IC 95% 56-76%)

Por otra parte, tampoco se dispone de datos sobre el consumo crónico de inmunoglobulinas intravenosas que puedan tener estos pacientes tras la administración del fármaco. De hecho, en el informe del NICE se indica que los costes de la suplementación con imunoglobulina IV durante el periodo de aplasia puede ser muy variables, pero que afectaran de manera significativa al ratio coste-eficacia del fármaco22.

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

**7.4.1. Estimación de la población diana**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 7.4.1.1. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada.** | |
| **Fármaco e indicación: Tisagenlecleucel en LLA R/R** | |
| **Escenario**: LLA en 2ª recaída tras fracaso a 1ª línea con esquema FLAG-Ida. | |
| **Ámbito y horizonte temporal**: Ámbito estatal (España). Anual | |
| **Estimación:** Se extraen los datos de la prevalencia de leucemia linfobástica aguda del Ministerio de Sanidad (1), realizándose la media de casos entre los años 2010 y 2015 para pacientes de 0 a 24 años. | |
| **Ámbito** | España |
| **0. Población de referencia (habitantes menores de 25 años)** | 11.472.833 |
| **A.** Menores de 25 años con diagnóstico de LLA (1) | 641 |
| **B.** Pacientes con recidiva o recaída (15%) | 96 |
| **C.** **POBLACION DIANA:** Pacientes no respondedores a 1ª línea de rescate (esquema FLAG-Ida) (2) | **58** |
| Observaciones: | |
| **Referencias:** | |
| (1) Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Instituto de Información Sanitaria. Registro de altas – CMBD. [Consultado 19/11/2018]. Disponible en http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/PUBLICOSNS | |
| (2) Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. Annals of Hematology. 2005;84(12):792-795. | |

La media de pacientes con diagnóstico de LLA en nuestro país es de 641 pacientes/año para menores de 25 años. De ellos se estima que un 15% sufrirán una recaída. El grupo PETHEMA para el tratamiento de las hemopatías malignas recomienda en 1ª recaída el esquema FLAG-Ida6, el cual se ha comprobado que presenta una tasa de RC/RCi del 39%, por lo que el número de pacientes que no respondan a este esquema y para los cuales se plantee el tratamiento con tisagenlecleucel es de 58 pacientes/año.

Se incluye la tabla de 7.4.1.1. según datos aportados por Novartis en alegaciones:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | |
|  | **Fármaco e indicación: Tisagenlecleucel,** 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.  **Ámbito y horizonte temporal:** Estatal. Anual  **Fuente**: Novartis | |
|  |  | n |
| **A** | **1. Población española entre 1 y 19 años**1 | 9.241.045 |
| **B** | **1.1. Pacientes entre 1 y 19 años con LLA** 1 | 317 |
| **C** | **1.2. Pacientes entre 1 y 19 años con LLA de tipo B**1 (75% de los pacientes con LLA) | 238=317\*75% |
| **D** | **1.3 Pacientes que reciben quimioterapia (1L)** (100% de los pacientes con LLA de tipo B) **3** | 238=238\*100% |
| **E** | **1.3.1 Pacientes refractarios a la quimioterapia en 1L**(2% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L) **3** | 5=238\*2% |
| **F** | **1.3.2 Pacientes que reciben AloTPH en RC1**(5% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L) **3** | 12=238\*5% |
| **G** | **1.3.2.1 Pacientes que recaen tras el AloTPH realizado en RC1** (30% de los pacientes que reciben AloTPH en RC1) **3** | 4=12\*30% |
| **H** | **1.3.3 Pacientes que recaen tras la 1L y reciben una 2L de quimioterapia** (13,5% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L) **3** | 32=238\*13,5% |
| **I** | **1.3.3.1. Pacientes que no alcanzan RC tras la 2L** (20% de los pacientes que reciben quimioterapia en 2L) **3** | 6=32\*20% |
| **J** | **1.3.3.2. Pacientes que reciben un AloTPH en RC2**(63% de  los pacientes que reciben quimioterapia en 2L) **3** | 20=36\*63% |
| **K** | **1.3.3.2.1. Pacientes que recaen tras el AloTPH en RC2**  (50% de los pacientes que reciben TPH en RC2) **3** | 10=20\*50% |
| **L** | **2. Población española entre 20 y 25 años**1 | 2.783.881 |
| **M** | **2.1. Pacientes entre 20 y 25 años con LLA** 1 | 55 |
| **N** | **2.2. Pacientes entre 20 y 25 años con LLA de tipo B**1 (75% de los pacientes con LLA) | 41=55\*75% |
| **O** | **2.3 Pacientes que reciben quimioterapia (1L)** (100% de los pacientes con LLA de tipo B) | 41=41\*100% |
| **P** | **2.3.1 Pacientes refractarios a la quimioterapia en 1L** (3% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L) **3** | 1=41\*3% |
| **Q** | **2.3.2 Pacientes que responden a la quimioterapia en 1L y reciben AloTPH** (10% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L)**3** | 4=41\*10% |
| **R** | **2.3.2.1 Pacientes que recaen tras el AloTPH realizado en RC1** (30% de los pacientes que reciben AloTPH en RC1) | 1=4\*30% |
| **S** | **2.3.3 Pacientes que recaen tras la 1L y reciben una 2L de quimioterapia** (24% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L)**3** | 10=41\*24% |
| **T** | **2.3.3.1. Pacientes que no alcanzan RC tras la 2L** (40% de los pacientes que reciben quimioterapia en 2L)**3** | 4=4\*40% |
| **U** | **2.3.3.2. Pacientes que reciben un AloTPH en RC2**(45% de  los pacientes que reciben quimioterapia en 2L) **3** | 4=10\*45% |
| **V** | **2.3.3.2.1. Pacientes que recaen tras el AloTPH en RC23**  (50% de los pacientes que reciben TPH en RC2) **3** | 2=2\*50% |
|  | **TOTAL PACIENTES (E+G+I+K+P+R+T+V)** | 33 |
| **Observaciones:**  **Referencias:**  1 INE. Cifras de población y censos demográficos. 2018   1. **Clarivate Analytics. Global Epidemiology Information. ICD-9 Code: 204.0 Acute lymphoid leukemia (ALL); acute lymphoblastic leukemia; acute lymphocytic leucemia. 2018** 2. **Vasconcelos et al. 2012; Journal of Clinical Laboratory Analysis 26: 431–440 (2012).** 3. **Basado en la opinión de expertos.** 4. **SEHOP/PETHEMA. Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años). Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013. Versión 2.0 (09.10.2014).** | | |

**7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario**

No se han encontrado estudios de impacto presupuestario para el fármaco en nuestra indicación.

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

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.

**Análisis basal**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud estatales anuales en el caso de variables de eficacia continuas.** | | | | | | | | | |
| **Medicamento e indicación:** Tisagenlecleucel en 2ª recaída de LLA | | | | | | | | | |
| **Variable evaluada y comparador:** tasa de respuesta completa al tratamiento. No existe comparador (ensayo no controlado) | | | | | | | | | |
| **Escenario y ámbito:** Ámbito estatal (España) | | | | | | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste por pacientes | % de respuesta al tratamiento11\* | | | Impacto económico anual | Pacientes con RC/RCi al tratamiento | | | |
| Valor | 95% IC: min-max | | Valor | 95% IC: min-max | | |
| 58 | 355.678 € | 66% | 56% | 76% | 20.629.324 € | 38 pac/año | 32 pac/año | 44 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 58 pacientes con el fármaco. El coste para el Sistema Nacional de Salud será de 20.629.324 €. El beneficio global que se obtendrá será de 38 pacientes con respuesta completa (con o sin recuperación hematológica). Este coste está condicionado por las condiciones de pago de Kymriah®, sujetas a un modelo de pago por resultados en salud, conforme a la Resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social emitida en fecha 17 de diciembre de 2018 (información facilitada por Novartis en las alegaciones al informe).

**Análisis de sensibilidad**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1.5. Análisis de sensibilidad.** | | | | | | |
| **TABLA AUXILIAR DE VARIABILIDAD DEL IMPACTO POBLACIONAL EN SALUD** | | | | | | |
| Estimación de diferentes n 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\* | 58 | 47 | 20.629.324 € | **16.716.866 €** | -3.912.458 € |
| **2** | Tasa de pacientes que experimentan recaida de LLA = 10% | 58 | 39 | 20.629.324 € | **13.871.442 €** | -6.757.882 € |
| **3** | Un 10% de los pacientes recaen tras haber recibido TPH en 1ª línea de recaída\*\* | 58 | 62 | 20.629.324 € | **22.052.036 €** | 1.422.712 € |
| **4** | Supuesto 1 + Supuesto 2 | 58 | 32 | 20.629.324 € | **11.381.696 €** | -9.247.628 € |
| **5** | Supuesto 1 + Supuesto 3 | 58 | 51 | 20.629.324 € | **18.139.578 €** | -2.489.746 € |
| \*calculado a partir de los datos de pacientes reclutados e infundidos de *Maude et al. 2018*; \*\*Basándose en los datos de *Specchia et al. 2005:* 38 pacientes recibirán TPH tras haber recibido la 1ª línea con el esquema FLAG-IDA. | | | | | | |

**7.5. Propuesta de posicionamiento**

Los datos de los estudios publicados y los datos propios nos orientan a que en la situación actual de precio notificado no es coste-efectivo si utilizamos el umbral razonable y propuesto en la Guía de evaluación económica de Genesis29 (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 blinatumomab, dado que este fármaco es el comparador que mejores datos de eficacia aporta.

Para realizar esta comparación se ha localizado un estudio en el que se evalúa la eficacia de blinatumomab en población pediátrica25. Asumimos que las diferencias entre la población de este estudio y la del ensayo pivotal condicionarán la validez de esta comparación. Asimismo, dado que los estados de salud alcanzados por los pacientes son similares en ambos tratamientos (paciente en respuesta completa, paciente en recaída y paciente fallecido) no se utilizarán valores de utilidad y la comparación se realizará tomando los valores de supervivencia global crudos.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Tisagenlecleucel** | | **Blinatumomab** |
| **Referencia** | **Maude et al. 2018**12**\*** | | **Von Stackelberg et al. 2016**28 |
| **(n= 75)** | | **(n=70)** |
| **Características de los pacientes** | | | |
| **Edad (años): mediana, rango** | 11, 3-23 | | 8, 7meses-17años |
| **% varones** | 57% (43) | | 67% (47) |
| **TPH previo** | 61% (46) | | 57% (40) |
| **Mediana de líneas de tto. previo** | 3 | | NE |
| **Resultados de eficacia:** | | | |
| **TRT** | Pacientes infundidos | 81%; IC 95% 71-89% | 39%; IC 95% 27-51% |
| Pacientes totales | 66%; IC 95% 56-76% |
| **SLE a los 6 meses** | 73% (55) | | 42% (29) |
| **Mediana SG (meses)** | 19,1 meses | | 7,5 meses |
| \*Los cálculos de eficacia de *Maude et al. 2018* se refieren siempre a los pacientes que reciben la infusión del fármaco (n=75) y no a los pacientes totales incluidos en el estudio (n=92), salvo que se indique expresamente lo contrario. | | | |

Si comparamos las medianas de SG obtenemos una diferencia de 0,97 años de vida entre los dos tratamientos. Esta última estimación se basa en una comparación de eficacia no ajustada, lo que limita su validez y genera cierto grado de incertidumbre.

Por otra parte, en este cálculo la diferencia de eficacia se mide en años de vida (AV) y no en AVAC, por lo que la estimación del coste máximo del fármaco asume que los 0,97 AV ganados tendrán una calidad de vida completa (utilidad 1). Si la calidad de vida de los pacientes no fuera completa, los AVACS serían <0,97 y los cálculos realizados estarían algo sobrevalorados. Por tanto, el precio de adquisición debería ser algo menor del que muestran las tablas.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.5.1.2 Estimación del coste de adquisición máximo de medicamentos para no superar el umbral de coste-efectividad.** | | | | |
| **Medicamento e indicación: Tisagenlecleucel en LLA R/R** | | | | |
| **Tisagenlecleucel** | 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 |
| **Kymriah®** 1,2 x 106 - 6 x 108 Dispersión de células para infusión | 332.800 € | 355.678 € | **67.484,47 €** | **67.484,47 €** |

Esta estimación orienta sobre el precio teórico de adquisición basado en el valor añadido. En este caso, el precio propuesto por el laboratorio multiplica aproximadamente por 5 veces, el estimado para no superar el umbral de coste efectividad.

Aun teniendo en cuenta la incertidumbre y limitaciones mencionadas, es un precio muchísimo más alto que el calculado y por tanto es muy probable que la relación de coste-efectividad no sea aceptable.

Los análisis de sensibilidad con diferentes umbrales de CEI, nos muestran resultados de precio teóricos similares al caso base:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **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** | | | |
|  | **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 | 67.484,47 € | 57.784,47 € | 76.214,47 € |
| Coste máximo de una unidad | 67.484,47 € | 57.784,47 € | 76.214,47 € |
| Peso relativo (Pr)\* | 4,932 | 5,759 | 4,367 |
| \* 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 del tisagenlecleucel debería ser menor de 67.484 €, para que pueda considerarse coste efectivo, con un rango inferior de 57.784 € y uno superior de 76.214 € 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 58 x 67.484,47 € = 3.914.099 € 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 en base a 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 tisagenlecleucel 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. Según Lin y cols, en el estudio realizado por este grupo, la relación coste-efectividad de tisagenlecleucel estaría <100.000$/AVAC si el paciente se mantiene en remisión a los 7 meses y si se considera una supervivencia libre de recaída a los 5 años de 40% y estaría <150.000$/AVAC si es escenario de puente a trasplante26.

* A continuación, se desarrolla la estimación de los costes de producción e investigación del medicamento, que dan más datos para la toma de decisiones respecto al posicionamiento del tisagenlecleucel:

**Estimaciones de coste de fabricación y de investigación del medicamento**

**a) Búsqueda de información**

**-Dosier que el laboratorio farmacéutico**, en el proceso de asignación de precio y financiación. Confidencial. No disponible

**-Publicaciones de organizaciones, que a nivel nacional o internacional, promueven el acceso justo a los medicamentos y que publican análisis de los precios.**

Se dispone de una estimación de costes de producción sobre un modelo muy detallado, orientado a estimar el precio razonable del medicamentos, según el número de pacientes candidatos y los costes de producción, investigación y beneficios [[3]](#footnote-3)0,31.

Se dispone de información global del número y porcentaje de ensayos con financiación pública, privada o mixta. 32 .

**-Publicaciones científicas, médicas y de economías de la salud**, en las bases bibliográficas habituales. Pendiente de estrategia de búsqueda, pero escasas33 .

**-Publicaciones en los medios de prensa nacional e internacional, y otros.**

Número elevado de artículos, debates y críticas de expertos, dada el alto impacto para sostenibilidad del sistema y los altos precios. 34-38

**b) Costes de producción**

**b.1. Costes de producción a nivel hospitalario**

Se deben cubrir las siguientes fases:

1) Obtención de las células T del paciente de la sangre del paciente mediante aféresis / leucoaféresis. 2) Modificación genética “in vitro” del material de partida mediante vectores virales y posterior expansión de dichas células, 3) Acondicionamiento del medicamento para su administración.

En España algunos centros tienen capacidad de preparar el medicamento en el marco de estudios clínicos. Si el proceso de producción se realiza a nivel hospitalario, puede estimarse el coste de cada parte del proceso.

Sin embargo, para asegurar una producción adecuada en cantidad y calidad, haría falta posiblemente una inversión en equipamiento y mano de obra, sobre todo cuando se aprueben nuevas indicaciones y se multiplique el número de pacientes candidatos.

**b.2. Proceso de fabricación industrial:**

Se deben cubrir las siguientes fases: 1) Obtención de las células T de la sangre del paciente. 2) Procesamiento para su envío al centro donde se va a realizar su manipulación genética. 3) Modificación genética “in vitro” mediante vectores virales y posterior expansión celular. 4) Criopreservación en el centro de fabricación y remisión del material biológico al centro hospitalario. 5) Acondicionamiento del medicamento para su administración.

En diversas declaraciones de los principales investigadores de Tisagenleucel, responsables de la línea de investigación inicial y de la Universidad de Pensilvania, como C June, se indicó que el coste estimado para todos los pasos de producción de un CAR-T era de **20.000 $** por paciente (sin incluir margen de beneficio, amortización instalaciones, atención clínica y costes de investigación) 34. Otras referencias, presentan costes menores, ejemplo **15.000 $** 39**.**

Un estudio publicado por una asociación americana 40, 30, 31 presenta un análisis desglosado de los costes de producción y estima en **40.000 $** (35.000 €) el coste de producción por dosis. Ello incluye costes directos indirectos, cadena de frio, lentivirus, control de calidad, etc. (Ver tabla 7.5.1.4.)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 7.5.1.4.**  **Adaptada de** Patients for affordable drugs. NEW ANALYSIS SHOWS CAR-T DRUG WILDLY OVERPRICED SHARE FEBRUARY 8, 2018 <https://www.patientsforaffordabledrugs.org/2018/02/08/new-analysis-shows-cart-drug-wildly-overpriced/> | | |
| **Coste de bienes en 2017 por dosis.** | $ | **Notas** |
| Costes directos | $ 12.000 | Los "costos de personal"están incluidos en los costos de mano de obra (Tabla 2) |
| Costes indirectos | $ 12.000 | Asumir sobrecostos (alta asunción en productos farmacéuticos) |
| Lentivirus de Oxford BioMedica | $ 5.000 | Estimación basada en proyecciones de ingresos de analistas para Oxford Biomedica |
| QA (Aseguramiento de calidad) | $ 8.000 |  |
| Manejo de la cadena de frio | $ 3.000 |  |
| **Total global COGS** | $ **40.000** | **Cantidad base 2017 por dosis** |

A lo que hay que añadir, según dicha fuente mano de obra y otros costes, hasta un total aproximado de **54.600 $** (48.000 €). (Tabla 7.5.1.5.)

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 7.5.1.5.**  **Adaptada de** Patients for affordable drugs. NEW ANALYSIS SHOWS CAR-T DRUG WILDLY OVERPRICED SHARE FEBRUARY 8, 2018 <https://www.patientsforaffordabledrugs.org/2018/02/08/new-analysis-shows-cart-drug-wildly-overpriced/> | **Coste por paciente $** |
| Coste de los bienes por administración  (Costes directos indirectos, cadena de frio, Lentivirus, control de calidad, etc) | $ **40.000** |
| Coste Mano de obra. Compensación media por persona y año (- base 2017) | $ 5.800 |
| Subvención por paciente elegible , viaje | $ 6.000 |
| Total instalaciones y equipamiento, una sola vez | $ **600** |
| Total NVS gastado antes del lanzamiento (mano de obra, instalaciones, equipamiento, …) | $ 1.800 |
| Amortizaciones | $ 400 |
| Patentes (royalties), Monitor pacientes ( no se incluyen) | -- |
| **Total** | **$ 54.600** |
| Patients for affordable drugs. NEW ANALYSIS SHOWS CAR-T DRUG WILDLY OVERPRICED SHARE FEBRUARY 8, 2018 <https://www.patientsforaffordabledrugs.org/2018/02/08/new-analysis-shows-cart-drug-wildly-overpriced/> |  |

**c) Costes de investigación**

La investigación para este procedimiento terapéutico se llevó a cabo en el CMNN y luego en la Universidad de Pensilvania. En 2012 Novartis compra a la Universidad la licencia exclusiva del procedimiento por **20 millones de dólares**.

Podemos entender que la investigación y los desarrollos clínicos iniciales han costado menos de 20 millones de dólares. Además, parte de la investigación básica realizada es con financiación pública.

Novartis informa que gastó 1.000 millones en ensayos clínicos para el desarrollo de estas nuevas terapias35, no obstante, no se han podido conseguir registros y evidencias que lo avalen32.

El ensayo pivotal para la indicación LLA es uno y de tamaño pequeño (menos de 100 pacientes). Aceptando esa cifra de 1.000 millones, hay que señalar que el Gobierno de EEUU financió con un crédito fiscal el 50% de ese gasto. Por lo tanto, la supuesta inversión de Novartis, sería, de 500 millones de dólares. Habría que auditar estos gastos para ver lo que es investigación y lo que es pago de empresas intermediarias, etc. El gasto real en investigación, seguramente, es bastante menor.

Un estudio31 que tiene en cuenta las actuales y las futuras indicaciones de tisagenlecleucel estima serán tratados unos 190.000 pacientes en un horizonte temporal de 10 años, y calcula que se podría cubrir tanto sus márgenes de producción, como el gasto continuo I+D y un beneficio razonable a un precio de $ 160,000 la dosis.

Un estudio32 analiza la investigación llevada a cabo con terapias CAR-T e identifica el tipo de financiador, en los registros europeo y americano de ensayos clínicos. Sobre 257 ensayos revisados, solo un 18% de los ensayos clínicos se realizaron con fines comerciales y fondos procedentes exclusivamente de la industria y un 20% tendría financiación mixta. Un 62% se llevaron a cabo con fines no comerciales y con financiación procedente de universidades, centros de investigación o fundaciones sin ánimo de lucro. Las fases donde se encuentra la principal diferencia es en la fase I y en la fase I/II, momentos en los que ha habido una mayor apuesta de la inversión pública.

**d) Resumen**

Los costes de producción e investigación son muy variados y las fuentes escasas y con datos que pueden generar incertidumbre. Sin embargo, son costes muy inferiores a los precios acordados con el laboratorio. Ello tiene mucha importancia para las futuras indicaciones del Tisagenleucel, en que se amplía enormemente el número de candidatos a tratamiento. Los precios deberían ajustarse para hacer asequible el tratamiento, sin riesgos para la sostenibilidad del SNS.

|  |
| --- |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. |

## 8.1 Descripción de la conveniencia

Actualmente la única opción potencialmente curativa para la LLA en recaída es el alo-TPH, por lo que el tratamiento se basa en alcanzar RC para proceder al TPH. En este contexto tisagenlecleucel podría suponer una opción extra para pacientes que no logran alcanzar la RC tras la 1ª línea de tratamiento de rescate o para los que experimentan una segunda recaída.

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

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

1. **Indicación, posología y forma de administración:**
   1. Tisagenlecleucel ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de la LLA de precursores B en pacientes menores de 25 años refractarios a tratamiento, en recaída tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o en segunda recaída o posterior
   2. 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.
   3. Se administra en dosis única intravenosa. En pacientes de 50 Kg o inferior la posología es de 0,2 a 5 x 106 células T-CAR viables / Kg de peso, mientras que en pacientes de más de 50 Kg se administran de 0,1 a 2,5 x 108 células T-CAR viables (independiente del peso)
   4. Previo a la administración el paciente debe someterse a terapia linfoablativa para reducir su recuento de leucocitos por debajo de 1.000 células/μL.
2. **Eficacia:**
   1. Los datos en eficacia de este fármaco se basan en un estudio pivotal fase II (estudio EILIANA) y dos auxiliares24. Actualmente solo tenemos datos publicados del ensayo pivotal y de uno de los ensayos auxiliares12,20. Ambos son ensayos de un único brazo, por lo que no tenemos datos comparativos de eficacia.
   2. El estudio EILIANA12 muestra una Tasa de Remisión Total (TRT, % de pacientes que alcanzan respuesta completa o respuesta completa sin recuperación hematológica) del 81% (IC 95% 71-89%) a los 3 meses de la infusión. La SLE a los 6 y 12 meses es del 73% y el 50% respectivamente, mientras que la SG es del 90% a los 6 meses y 76% a los 12.
   3. Estos datos son coherentes con el otro estudio publicado20, el cual refleja unos datos de TRT del 90% al mes de la infusión y una SLE y SG a los 3 meses de 67% y 78% respectivamente.
   4. Ambos estudios tienen el problema de su diseño no comparativo, lo que impide dimensionar la magnitud del efecto del fármaco. Además, los resultados en eficacia se refieren a los pacientes infundidos con el fármaco sin tener en cuenta los pacientes que no llegaron a recibirlo por eventos adversos, exitus o por problemas en la elaboración del fármaco (un 18% de los pacientes en el ensayo pivotal). Por último, existen dudas con los menores de 3 años y mayores de 21, ya que los pacientes de estas edades no están incluidos en los ensayos clínicos pero entran dentro de la indicación aprobada del fármaco.
3. **Seguridad:**
   1. Según los datos del EPAR24 se detectaron efectos adversos grado 3 y 4 en el 88% de los pacientes. Estos efectos se produjeron principalmente en las primeras 8 semanas post-infusión (83% de los pacientes), y fueron menos frecuentes tras este periodo (46% de los pacientes).
   2. Los efectos adversos no hematológicos más comunes fueron SLC, infecciones, hipogammaglobulinemia, pirexia y disminución del apetito. Los efectos adversos hematológicos grado 3 o 4 más comunes fueron disminución del recuento de células blancas, de neutrófilos, de linfocitos, de plaquetas y de hemoglobina.
   3. El SLC tuvo lugar en el 77% de los pacientes, siendo considerado reacción de grado 3 o 4 en el 47% de ellos y ocasionando dos muertes en los 30 días posteriores a la infusión del fármaco.

Según los datos publicados en el ensayo pivotal del fármaco12, el 47% de los pacientes infundidos (35/75) necesitaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante una mediana de 7 días para el manejo del LSC. 19 pacientes (25%) necesitaron tratamiento con altas dosis de vasopresores, 33 (44%) requirieron oxigenoterapia, 10 (13%) ventilación mecánica y 7 (9% requirieron diálisis. La administración de fármacos anti-IL6 como el tocilizumab se reserva para los casos de SLC de moderados a graves. Se debe disponer de un mínimo de 4 dosis de anti-IL6 preparadas para la administración antes de iniciar la infusión de tisagenlecleucel.

* 1. Los eventos adversos neurológicos, principalmente encefalopatías, estados confusionales o delirios, ocurren frecuentemente tras la administración de tisagenlecleucel (30 de los 75 pacientes infundidos en el ensayo pivotal12) y pueden ser graves o incluso poner en riesgo la vida del paciente. La mayor parte de estos eventos ocurren en las primeras 8 semanas tras la administración del fármaco.

1. **Evaluación económica e impacto presupuestario:**
   1. Tisagenlecleucel dispone de decisión de precio y financiación en España según Resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social emitida en fecha 17 de diciembre de 2018, conforme a un modelo de pago por resultados en salud (información facilitada por Novartis en alegaciones).
   2. Se han encontrado en la literatura dos evaluaciones económicas publicadas en el ámbito de EEUU. Una sitúa el RCEI del fármaco en 45.871$ / AVAC25 y otra en un rango entre $61.000/AVAC y $151.000/AVAC26. Ambas utilizan los precios del fármaco en el mercado estadounidense y tienen como principales problemas el comparar datos de eficacia de diferentes ensayos no comparativos y de extrapolar resultados en eficacia a largo plazo a partir de ensayos con un tiempo de seguimiento corto.
   3. NICE ha publicado su evaluación económica22 y concluye que el RCEI más probable para el tisagenlecleucel se situará por encima del umbral de los £30.000 por AVAC si se compara con blinatumomab y por encima de los £45.000 si se compara con la QT intensiva. El ERG del NICE recalcó que la extrapolación de los datos de SG aportaba una gran incertidumbre a los datos de coste utilidad.
   4. Al no disponer de ensayos comparativos no se ha realizado un análisis de coste-efectividad o coste-utilidad. En su lugar se han descrito los costes de adquisición y costes directos del tratamiento. El coste total por paciente calculado asciende a 355.678 €, mientras que los de las alternativas disponibles en el mercado (blinatumomab y clofarabina) son de 69.992 € y 31.233 € respectivamente.
   5. Se prevé que en España la población diana sea de 58 pacientes/año aproximadamente, lo que generará un impacto presupuestario de 20.629.324 € con el precio actual del fármaco.
   6. Los datos de los estudios publicados y los datos propios nos orientan a que en la situación actual es que no es coste-efectivo si utilizamos el umbral indicado por la Guía de EE e IP del grupo GENESIS (21.000 €/AVAC). Para que este medicamento fuera coste-efectivo bajo este umbral es estima que su precio debería reducirse por debajo de 67.484 €.
   7. Otra opción para garantizar la adecuada relación coste-efectividad de este fármaco sería la de estudiar algún esquema de pago por resultados. Según Lin y cols, en el estudio realizado por este grupo, la relación coste-efectividad de tisagenlecleucel estaría <100.000$/AVAC si el paciente se mantiene en remisión a los 7 meses y si se considera una supervivencia libre de recaída a los 5 años de 40% Por tanto, se podría 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. Los costes de producción e investigación son muy variados y las fuentes escasas y con datos que pueden generar incertidumbre. Sin embargo, son costes muy inferiores a los precios acordados con el laboratorio. Ello tiene mucha importancia para las futuras indicaciones del Tisagenleucel, en que se amplía enormemente el número de candidatos a tratamiento. Los precios deberían ajustarse para hacer asequible el tratamiento, sin riesgos para la sostenibilidad del SNS.

## 9.2 Decisión

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

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 y ajustado a los costes de fabricación e investigación del medicamento. Para poder ser considerado un tratamiento coste-efectivo según los umbrales normalmente utilizados sería necesario 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 poder identificar, bien por sus características o porque se hayan podido demostrar 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 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. y aplique un esquema de pago por resultados específico de esta indicación (LLA en paciente pediátrico y adulto joven refractaria o recurrente) que considere criterio de medicamento infundido y mantenimiento de la respuesta. En concreto se recomienda que para poder ajustarse 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 (apartado 7.5.1.3.).

-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 a los 24 meses el paciente se mantiene en respuesta completa.

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

Pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con LLA de progenitores B refractaria o recurrente con alguno de los siguientes supuestos:

* Segunda recaída o posterior.
* Alguna recaída tras TPH siempre que hayan transcurrido > 6 meses tras TPH (hay que especificar que es alo-TPH, a lo largo del informe también) en el momento de la infusión.
* Enfermedad refractaria primaria, definida como no alcanzar la RC tras 2 ciclos de un régimen de quimioterapia estándar, o quimiorefractaria, definida como no alcanzar RC tras 1 ciclo de un régimen de quimioterapia estándar frente a leucemia recidivante.
* LLA Ph+ que ha fracasado a dos líneas de ITK o que presenta intolerancia o contraindicación a los mismos.
* Paciente no candidato a alo-TPH, debido a comorbilidades asociadas, contraindicaciones al tratamiento, falta de donante compatible o rechazo del trasplante tras recibir información
* Médula ósea (MO) con un porcentaje de blastos superior al 5%.
* Para pacientes en recaída, expresión de CD19 en MO o en sangre periférica determinada mediante citometría de flujo en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio.
* Creatinina dentro de rangos normales para su edad y sexo, bilirrubina < 2 mg/dL y alanina aminotransferasa ≤ 5 veces el límite superior para su edad.
* Función sistólica izquierda > 28% o fracción de eyección ventricular izquierda > 45%.
* Índice de Karnofsky (edad ≥16 años) o Lansky (edad <16 años) con más de 50 puntos en el momento de la prescripción.
* No tener hepatitis B activa o latente, C activa o VIH u otra enfermedad infecciosa no controlada
* No presentar enfermedad del injerto contra el receptor activa No utilizar en recaída del LLA extramedular aislada.
* No utilizar si afectación activa del SNC por LLA No utilizar si el paciente ha sido tratado con fármacos anti-CD19 en cualquier momento o con otro fármaco experimental en los 30 días previos a la administración

## 9.4 Plan de seguimiento

Se incluye en el plan de seguimiento:

* Infusión del fármaco realizada
* RC y RCi y duración de la respuesta, evaluando enfermedad mínima residual en médula ósea a los 6, 12, 18 y 24 meses y consecutivos cada 6 meses
* SLP y SG
* Efectos adversos: síndrome liberación citoquinas y eventos grado 3-4

# 10. BIBLIOGRAFÍA

1. FDA. Ficha técnica de Kimirah® [Internet]. 2018 [citado 24 de septiembre de 2018]. p. 4426491. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/004090/WC500255529.pdf

2. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de blinatumomab (Blincyto®) en leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia negativo en situación de refractariedad o en recaída. 2017 [citado 24 de septiembre de 2018]; Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-blinatumomab-Blincyto-LAL.pdf

3. Beatriz Aguado Bueno AAA. Pregrado de Hematología [Internet]. Igarss 2014. 2014 [citado 24 de septiembre de 2018]. 1-5 p. Disponible en: http://www.luzan5.es

4. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer [Internet]. noviembre de 2011 [citado 25 de septiembre de 2018];47(17):2493-511. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033323

5. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas J-MM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA study group. Haematologica [Internet]. 1 de abril de 2010 [citado 25 de septiembre de 2018];95(4):589-96. Disponible en: http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2009.014274

6. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute Lymphoblastic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO. Ann Oncol [Internet]. 2016 [citado 25 de septiembre de 2018];1-14. Disponible en: https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Acute-Lymphoblastic-Leukaemia

7. Redaelli A, Stephens JM, Laskin BL, Pashos CL, Botteman MF. The burden and outcomes associated with four leukemias: AML, ALL, CLL and CML. Expert Rev Anticancer Ther [Internet]. 10 de junio de 2003 [citado 22 de noviembre de 2018];3(3):311-29. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820775

8. Fuster Soler J, Lassaletta Atienza A, Dapena Díaz J. Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica en Primera Recaída. Recomendaciones terapéuticas LAL/ SEHOP-PETHEMA 2015. 2015. 115 p.

9. PETHEMA F. GUIA CLINICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA SIN CROMOSOMA FILADELFIA EN ADULTOS REFRACTARIA O EN RECAÍDA.

10. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood [Internet]. 5 de octubre de 2006 [citado 1 de noviembre de 2018];109(3):944-50. Disponible en: http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2006-05-018192

11. Brown PA, Shah B, Fathi A, Wieduwilt M, Advani A, Aoun P, et al. NCCN Guidelines® insights acute lymphoblastic Leukemia, Version 1.2017 featured updates to the NCCN guidelines. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 17 de octubre de 2018];15(9):1091-102. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28874594

12. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(5):439-48. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709866

13. Shannon L Maude, Michael A Pulsipher, Michael W Boyer, Stephan A Grupp, Stella M Davies, Christine L Phillips, Michael R Verneris, Keith J August, Krysta Schlis, Timothy A Driscoll, Rajen Mody, Christian M Capitini, Carl H June, Bruce L Levine, Patricia A JEL. Efficacy and Safety of CTL019 in the First US Phase II Multicenter Trial in Pediatric Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of an Interim Analysis. En: ASH. 2016.

14. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al. Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol [Internet]. 20 de abril de 2006 [citado 17 de octubre de 2018];24(12):1917-23. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622268

15. Kantarjian H, Stein A, Gökbudget et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Eng J Med 2017; 836-47.

16. Locatelli F, *Zugmaier G, Bader P et al.* High Molecular Remission Rate in Pediatric Patients (pts) with Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) Treated with Blinatumomab: Rialto an Open-Label, Multicenter, Expanded Access Study. ASH congress 2018 https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper109855.html

17. Coccia PF, Coutre SE, Damon LE, DeAngelo DJ, Fathi A, Frankfurt O, et al. NCCN Guidelines Version 1.2018 Panel Members Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. 2018 [citado 23 de noviembre de 2018]. Disponible en: ttps://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/all.pdf

18. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Chung SS, et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Sci Transl Med [Internet]. 19 de febrero de 2014 [citado 21 de octubre de 2018];6(224):224ra25-224ra25. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553386

19. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med [Internet]. febrero de 2018 [citado 21 de octubre de 2018];378(5):449-59. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709919

20. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2014;371(16):1507-17. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407222

21. Buechner J, Grupp SA, Maude SL, Boyer M, Bittencourt H, Laetsch TW, et al. Global Registration Trial of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update to the Interim Analysis. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk [Internet]. 1 de septiembre de 2017;17:S263-4. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.030

22. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years: final appraisal document [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. NICE; 2018 [citado 5 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/chapter/1-Recommendations

23. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER\_CAR\_T\_Draft\_Evidence\_Report\_121917.pdf Consultado diciembre 2018.

24. European Medicines Agency. Kymirah, EPAR product information [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\_en.pdf

25. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, Kumar VM, Chapman RH, Tice JA, et al. Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. JAMA Pediatr [Internet]. 2018;80045. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2704489?utm\_source=silverchair&utm\_medium=email&utm\_campaign=article\_alert-jamapediatrics&utm\_content=olf&utm\_term=100818&appid=scweb

26. Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, Boursiquot BC, Tan YJ, Robinson AQL, et al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol [Internet]. 2018;36(32):JCO.2018.79.064. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.79.0642

27. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al. Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol [Internet]. 20 de abril de 2006 [citado 15 de noviembre de 2018];24(12):1917-23. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.03.8554

28. Von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2016;34(36):4381-9.

29. 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.

30. Patients for affordable drugs. KYMRIAH MODELING & ASSUMPTIONSEstimates of patient demand for KYMRIAH January 25, 2018 <https://www.patientsforaffordabledrugs.org/2018/01/25/kymriah-modeling-assumptions/>

31. Patients for affordable drugs. NEW ANALYSIS SHOWS CAR-T DRUG WILDLY OVERPRICED SHARE FEBRUARY 8, 2018 <https://www.patientsforaffordabledrugs.org/2018/02/08/new-analysis-shows-cart-drug-wildly-overpriced/>

32 Irene Bernal y Eva Iráizoz Medicamentos para el cáncer: ALTOS PRECIOS Y DESIGUALDAD. No es Sanso 2018 <http://noessano.org/es/wp-content/uploads/2018/05/Informe-Los-medicamentos-para-el-cancer.pdf>

33. Peter B. Bach, Sergio, A. Giralt,MD, Leonard B. Saltz, M.D FDA Approval of Tisagenlecleucel Promise and Complexities of a $475 000 Cancer Drug. JAMA, 2017 Volume 318, Number 19 1861 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975266>

34. Denise Grady. In Girl’s Last Hope, Altered Immune Cells Beat Leukemia 2012 New York Times <http://www.nytimes.com/2012/12/10/health/a-breakthrough-against-leukemia-using-altered-t-cells.html>

35. Kymriah cost dispute goes to heart of pharma's pricing row. The Pharmaletter 9-02- 2018 <https://www.thepharmaletter.com/article/novartis-overpricing-kymriah-by-nearly-200-says-journal-report>

36. Paul Kleutghen David Mitchell Aaron S. Kesselheim Mehdi Najafzadeh Ameet Sarpatwari Drugs Don’t Work If People Can’t Afford Them: The High Price Of Tisagenlecleucel. Health affairs blog FEB 8, 2018

<https://www.healthaffairs.org/do/10.1377/hblog20180205.292531/full/>

37 Herper M. Patient Advocate Says Novartis' $475,000 Breakthrough Should Cost Just $160,000 Feb 8, 2018, FORBES <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2018/02/08/patient-advocate-says-novartis-475000-breakthrough-should-cost-just-160000/#6ac3d7935152>

38. T. Pinto El precio de la primera terapia génica contra la leucemia vuelve a cuestionar la transparencia de los laboratorios El Diario .es 01/09/2017 <https://www.eldiario.es/sociedad/terapia_genica-leucemia-acceso_a_los_medicamentos_0_682082376.html>

39. Liz Szabo New gene therapy treatment could hit $1M per patient because of additional costs. Kaiser Health News Published 7:30 PM EDT Oct 16, 2017 USA TODAY <https://eu.usatoday.com/story/news/2017/10/16/new-gene-therapy-treatment/769240001/>

40. Paul Kleutghen David Mitchell Aaron S. Kesselheim Mehdi Najafzadeh Ameet Sarpatwari Drugs Don’t Work If People Can’t Afford Them: The High Price Of Tisagenlecleucel. Health affairs blog FEB 8, 2018

<https://www.healthaffairs.org/do/10.1377/hblog20180205.292531/full/>

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ANEXO I: Tabla de costes directos sanitarios | | | | | | | | | | | | | |
|  | Kymriah | | | | Blinatumomab | | | Diferencia de costes | Clofarabina | | | | Diferencia de costes |
| Coste unitario | | Cantidad | Coste \* (€) | Coste unitario | Cantidad | Coste \* (€) |  | Coste unitario | | Cantidad | Coste \* (€) |  |
| Costes del medicamento |  | |  | 334.755,79 € |  |  | 59.914 € | 274.841,79 € |  | |  | 28.555 € | 306.200,79 € |
| Coste adquisición del medicamento | Kymriah 1,2 x 106 – 6 x 108 Dispersión de células para infusión: 332.800 € | | 1 | 332.800,00 € | Vial 38,5 μg: 2480,32 € | Para 2 ciclos y una sc de 1,2 m2\*, dosis total: 906μg | 59.914 € | 272,886 € | Víal 20 mg: 915,22€ | | 52 mg/m2 c/24h D1-5. | 28.555 € | 304.245 € |
| Coste de preparación | Leucoaféresis | 1955,79 | 1 | 1.955,79 € |  |  |  | 1.955,79 € |  | |  |  | 1.955,79 € |
| Costes de administración |  | |  | 250,20 € |  |  |  | 53,93 € |  | |  |  | 250,20 € |
| Costes de acondicionamiento del paciente | Tratamiento linfoablativo | 53,93 | 1 | 53,93 € |  |  |  | 53,93 € |  | |  |  | 53,93 € |
| Coste de administración por enfermería | 196,27 | | 1 | 196,27 € |  |  |  |  |  | |  |  | 196,27 € |
| Costes de monitorización |  | |  |  |  |  |  | - € |  | |  |  | - 92,69 € |
| Coste de monitorización para prevenir toxicidad |  | |  |  |  |  |  | - € | Aspirado de médula ósea | 92,69 | 1 | 92,69 € | - 92,69 € |
| Costes efectos adversos |  | |  | 6.871,54 € |  |  |  | 6.871,54 € |  | |  |  | 6.871,54 € |
| Coste medicamentos para prevenir efectos adversos | Tocilizumab x 1 dosis | 254,08 | 37% de los pacientes | 94,00 € |  |  |  | 94,00 € |  | |  |  | 94,00 € |
| Tocilizumab x 2 dosis\*\* | 254,08 | 16,44 % de los pacientes | 41,78 € |  |  |  | 41,78 € |  | |  |  | 41,78 € |
| Coste del tratamiento de los efectos adversos | Estancia en UCI para control de SLC\*\*\* | 14331,40 | 47% de los pacientes | 6.735,76 € |  |  |  | 6.735,76 € |  | |  |  | 6.735,76 € |
| Otros costes asistenciales |  | |  | 13.800,00 € |  |  | 10.078,69 € | 3.721,31 € |  | |  | 2.678,30 € | 11.121,70 € |
| Costes días de hospitalización | 575,37 €/día | | 24 días \*\*\*\* | 13.800,00 € | 575,37 €/día | 9 días el 1º ciclo y 2 días el 2º ciclo | 6.329,07 € | 7.470,93 € |  | |  |  | 13.800,00 € |
| Costes de Hospital de Día | 0 | |  | - € | 267,83 €/día | 7 dias por ciclo | 3.749,62 € | - € | 267,83 €/día | | 5 dias por ciclo | 2.678,30 € | - 2.678,30 € |
| TOTAL GLOBAL |  | |  | 355.677,53 € |  |  | 69.992,69 € | 285.684,84 € |  | |  | 31.233,3€ | 324.444,23 € |
| \*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 | | | | | | | | | | | | | |

**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:** Javier Martínez Turrión1

**– Institución en la que trabaja:** Hospital Juan Ramón Jiménez

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS, perteneciente a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Participación en el informe de evaluación como: Autor

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 XNO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 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 XNO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | 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 : 06/02/2019 FIRMA**

**Javier Martínez Turrión**

**Nombre y apellidos:** Ana Clopés Estela

**– Institución en la que trabaja:** Institut Català d’Oncologia

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS, perteneciente a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Participación en el informe de evaluación como: Tutor/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 x🞐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 x🞐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)**

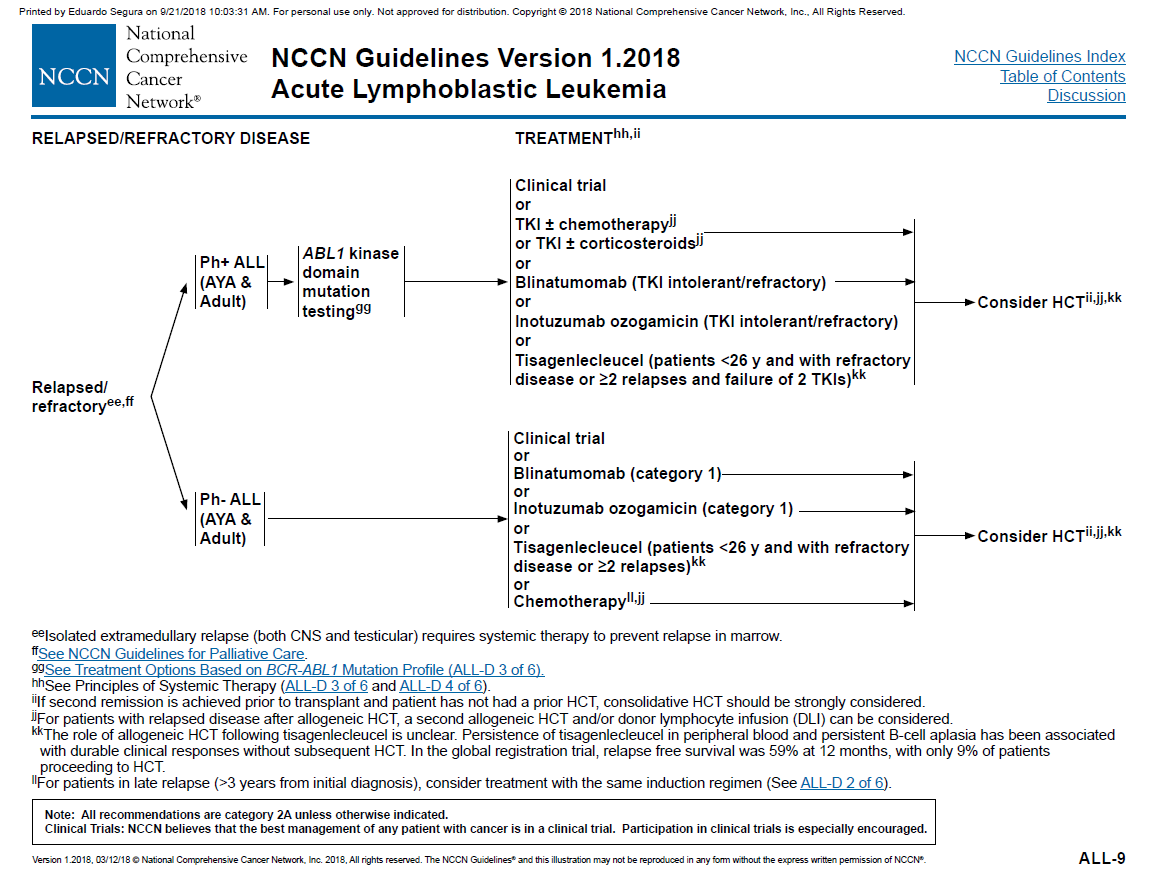
**FECHA FIRMA**

**ANEXO 1**

Fuente citada:

NCCN Guidelines V1.2018 Acute Lymphoblastic Leukemia.

NCCN Guidelines ALL Relapsed Refractory Disease (ALL-9) recomienda considerar TPH tras cualquier terapia administrada en el contexto de enfermedad recurrente refractaria excepto en el caso de tisagenlecleucel en el que su utilidad no está clara. La persistencia de tisagenlecleucel en sangra periférica y la aplasia de células B persistente se ha asociado con respuestas clínicas duraderas sin TPH subsecuente. En el estudio de registro global, la supervivencia libre de recaída fue 58% a 12 meses, con solo 9% de los pacientes recibiendo TPH.



**ANEXO 2**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indicación APROBADA con precio y financiación en el SNS español**  Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de precursores B en pacientes menores de 25 años refractaria a tratamiento, en recaída tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o en segunda recaída o posterior  Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos. | **Indicación PENDIENTE precio y financiación en el SNS español (a 12/12/18)**  Tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año con LLA de precursores B Ph-, CD19 positivo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída tras haber recibido al menos dos tratamientos anteriores o en recaída tras haber recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.  Blinatumomab cuenta con un dictamen positivo del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA en el tratamiento de pacientes pediátricos mayores de un año con LLA de precursores B Ph- refractaria o en recaída tras, al menos, dos terapias previas o en recaída tras TPH.  **Indicación NO financiada en pacientes adultos en el SNS español (a 12/12/18)**  En monoterapia en adultos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída. | **Indicación APROBADA con precio y financiación en el SNS español**  Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos que han presentado una recidiva o son refractarios al tratamiento tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera |

**ANEXO 3**

Fuentes citadas:

Maude S. N Engl J Med 2018;378:439-48

Disucussion p. 447

The product could be administered in the outpatient setting. In some cases, centers would initially elect to administer infusions to inpatients and then change to outpatient

administration after they had gained more experience. Patients who were treated in the outpatient setting were admitted for fever

Ficha Técnica EMA Kymriah

Monitorización tras la perfusión (p. 4):

Se deben monitorizar diariamente a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión de posibles signos y síntomas del síndrome de liberación de citoquinas, reacciones neurológicas y otras toxicidades. Los médicos deben considerar la hospitalización del paciente tras la perfusión o ante los primeros signos/síntomas de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y/o reacciones neurológicas.

**ANEXO 4**

Fuente citada:

OUTCOMES OF YOUNG ADULT (≥ 18-25 YEARS) AND PEDIATRIC (<18 YEARS) PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA FOLLOWING TREATMENT WITH CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) T-CELL THERAPY

EHA Learning Center.Rives S. Jun 17, 2018; 214576

EHA 2018 Abstract S1565

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214576/susana.rives.outcomes.of.young.adult.28.18-25.years29.and.pediatric.283C18.years29.html?f=media=1>

**ANEXO 5**

Fuente citada:

Maude S. N Engl J Med 2018;378:439-48

Safety p. 446

Within 30 days after infusion, 1 patient died from cerebral hemorrhage in the context of coagulopathy and resolving cytokine release syndrome (15 days after infusion), and 1 patient died from progressive B-cell ALL.

**ANEXO 6**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tabla 7.1.1 Costes de la terapia con el medicamento y de las diferentes alternativas | | | |
|  | Tisagenlecleucel | Blinatumomab | Clofarabina |
| Kymriah® 1,2 x 106 - 6 x 108 Dispersión de células para infusión | Blincyto® 38,5mcg de polvo para concentrado y solución para perfusión. | Vial 20 mg / 20 mL |
| Precio unitario (PVL+IVA) \* | 332.800 € | 2.480 € | 915,22 € |
| Posología | En pacientes de 50 Kg o inferior: 0,2 a 5 x 106 células T-CAR viables / Kg de peso. En pacientes de más de 50 Kg: 0,1 a 2,5 x 108 células T-CAR viables (independiente del peso) | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Peso del Paciente | Ciclo 1 | | Ciclos posteriores | | Días 1-7 | Días 8-28 | | Peso ≥ 45 kg | 9 μg/día iv en perf contínua | 28 μg/día en perf contínua | 28 μg/día en perf contínua | | Peso < 45 kg | 5 μg/m2 día en perf contínua | 15 μg/m2 día en perf contínua | 15 μg/m2 día en perf contínua | | 52 mg/m2 c/24h D1-5. |
| QT Linfoablativa previa: Fludarabina 30 mg/m2 D1-4 + Ciclofosfamida 500 mg/m2 D1-2 |
| Coste 1º ciclo | 332.854 € | 27.445 € | 14.277 € |
| Coste ciclos posteriores | Dosis única | 32.470 € | 14.277 € |
| Nº de ciclos administrados | 1 | 2\*\* | 1 o 2 habitualmente\*\* |
| Coste tratamiento completo medicamento | 332.800 € | 59.914 € | 28.555 € |
| Coste AloTPH\*\*\*\* |  | 61.001 € | 61.001 € |
| Coste global o coste global tratamiento/año | 332.800 € | 120.915 € | 89.556 € |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | **243.244 €** | 31.359 € | 0 € |
| \*Precios de tisagenlecleucel y blinatumomab obtenidos de la aplicación de gestión de medicamentos en situaciones especiales de Ministerio de Sanidad a fecha 23/11/18.  \*\*blinatumomab no cuenta actualmente con precio y financiación para indicación pediátrica y la indicación adulta obtuvo resolución de NO financiación. | | | |
| \*\*\*Numero habitual de ciclos administrados según EPAR y ficha técnica de los medicamentos | | | |
| \*\*\*\* Se ha utilizado el coste del GRD de aloTPH (803), que es de 61.001,07 € (Ministerio de Sanidad, 2017). No se han incluido otros costes directos asociados derivados de la obtención de los progenitores hematopoyéticos, los costes de la hospitalización para recibir las quimioterapias mieloablativas, del manejo de las complicaciones derivadas del TPH a corto, medio, largo plazo (EICH aguda y crónica, infecciones, enfermedad venooclusiva), o del seguimiento del paciente. Por consecuente, se excluyen los costes directos asociados al resto de terapias. | | | |

**ANEXO 7**

## 7.3 Evaluación económica de elaboración propia

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Tisagenlecleucel** | **Blinatumomab** | **Clofarabina** |
| Kymriah® 1,2 x 106 - 6 x 108 Dispersión de células para infusión | Blincyto® 38,5mcg de polvo para concentrado y solución para perfusión. | Vial 20 mg / 20 mL |
| **Datos Económicos** | **Precio unitario (PVL+IVA)** | **332.800 €** | **2.480 €** | **915,22 €** |
| Coste tratamiento completo | 332.800 € | 59.914 € | 28.555 € |
| Coste AloTPH\*\*\*\* |  | 61.001 € | 61.001 € |
| **Coste global del tratamiento** | 332.800 € | 120.915 € | 89.556 € |
| **Datos de eficacia** |  | **Tisagenlecleucel (N=75)**11 | **Blinatumomab (N=189)**2 | **Clofarabina (N=61)**24 |
| Tasa de RC/RCi | 81% (61) (IC 95% 71-89%) | 43% (81) (IC 95% 36-50%) | 20% (12) (IC 95% N/E) |
| Mediana de SLP (meses) | NA (tiempo de seguimiento 3-18 meses) | 5,9 (IC 95% 4,8-8,3) | N/E |
| Mediana de SG (meses) | **19,1 (IC 95% 15,2-NA)** | **6,1 (IC 95% 4,2-7,5**) | 3,0 (IC 95% N/E) |
| Mediana de duración de la respuesta | NA (tiempo de seguimiento 3-18 meses) | 6,7 (IC 95% 5,1-NA) | 6,8 (IC 95% N/E) |
| *NA: No alcanzado; N/E: No especificado.* | | | | |

**ANEXO 8**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 7. 4.1.1 Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada** | | |
|  | **Fármaco e indicación: Tisagenlecleucel,** 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.  **Ámbito y horizonte temporal:** Estatal. Anual | |
|  |  | n |
| **A** | **1. Población española entre 1 y 19 años**1 | 9.241.045 |
| **B** | **1.1. Pacientes entre 1 y 19 años con LLA** 1 | 317 |
| **C** | **1.2. Pacientes entre 1 y 19 años con LLA de tipo B**1 (75% de los pacientes con LLA) | 238=317\*75% |
| **D** | **1.3 Pacientes que reciben quimioterapia (1L)** (100% de los pacientes con LLA de tipo B) **3** | 238=238\*100% |
| **E** | **1.3.1 Pacientes refractarios a la quimioterapia en 1L** (2% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L) **3** | 5=238\*2% |
| **F** | **1.3.2 Pacientes que reciben AloTPH en RC1**(5% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L) **3** | 12=238\*5% |
| **G** | **1.3.2.1 Pacientes que recaen tras el AloTPH realizado en RC1** (30% de los pacientes que reciben AloTPH en RC1) **3** | 4=12\*30% |
| **H** | **1.3.3 Pacientes que recaen tras la 1L y reciben una 2L de quimioterapia** (13,5% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L) **3** | 32=238\*13,5% |
| **I** | **1.3.3.1. Pacientes que no alcanzan RC tras la 2L** (20% de los pacientes que reciben quimioterapia en 2L) **3** | 6=32\*20% |
| **J** | **1.3.3.2. Pacientes que reciben un AloTPH en RC2**(63% de  los pacientes que reciben quimioterapia en 2L) **3** | 20=36\*63% |
| **K** | **1.3.3.2.1. Pacientes que recaen tras el AloTPH en RC2**  (50% de los pacientes que reciben TPH en RC2) **3** | 10=20\*50% |
| **L** | **2. Población española entre 20 y 25 años**1 | 2.783.881 |
| **M** | **2.1. Pacientes entre 20 y 25 años con LLA** 1 | 55 |
| **N** | **2.2. Pacientes entre 20 y 25 años con LLA de tipo B**1 (75% de los pacientes con LLA) | 41=55\*75% |
| **O** | **2.3 Pacientes que reciben quimioterapia (1L)** (100% de los pacientes con LLA de tipo B) | 41=41\*100% |
| **P** | **2.3.1 Pacientes refractarios a la quimioterapia en 1L** (3% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L) **33** | 1=41\*3% |
| **Q** | **2.3.2 Pacientes que responden a la quimioterapia en 1L y reciben AloTPH** (10% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L)**33** | 4=41\*10% |
| **R** | **2.3.2.1 Pacientes que recaen tras el AloTPH realizado en RC1** (30% de los pacientes que reciben AloTPH en RC1) | 1=4\*30% |
| **S** | **2.3.3 Pacientes que recaen tras la 1L y reciben una 2L de quimioterapia** (24% de los pacientes que reciben quimioterapia en 1L)**3** | 10=41\*24% |
| **T** | **2.3.3.1. Pacientes que no alcanzan RC tras la 2L** (40% de los pacientes que reciben quimioterapia en 2L)**3** | 4=4\*40% |
| **U** | **2.3.3.2. Pacientes que reciben un AloTPH en RC2**(45% de  los pacientes que reciben quimioterapia en 2L) **33** | 4=10\*45% |
| **V** | **2.3.3.2.1. Pacientes que recaen tras el AloTPH en RC23**  (50% de los pacientes que reciben TPH en RC2) **33** | 2=2\*50% |
|  | **TOTAL PACIENTES (E+G+I+K+P+R+T+V)** | 33 |
| **Observaciones:**  **Referencias:**  1 INE. Cifras de población y censos demográficos. 2018   1. **Clarivate Analytics. Global Epidemiology Information. ICD-9 Code: 204.0 Acute lymphoid leudemia (ALL); acute lymphoblastic leukemia; acute lymphocytic leucemia. 2018** 2. **Vasconcelos et al. 2012; Journal of Clinical Laboratory Analysis 26: 431–440 (2012).** 3. **Basado en la opinión de expertos.** 4. **SEHOP/PETHEMA. Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años). Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013. Versión 2.0 (09.10.2014).** | | |

**ANEXO 9**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud estatales anuales en el caso de variables de eficacia continuas.** | | | | | | | | | |
| **Medicamento e indicación:** Tisagenlecleucel en 2ª recaída de LLA | | | | | | | | | |
| **Variable evaluada y comparador:** tasa de respuesta completa al tratamiento. No existe comparador (ensayo no controlado) | | | | | | | | | |
| **Escenario y ámbito:** Ámbito estatal (España) | | | | | | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste por pacientes | % de respuesta al tratamiento11\* | | | Impacto económico anual | Pacientes con RC/RCi al tratamiento | | | |
| Valor | 95% IC: min-max | | Valor | 95% IC: min-max | | |
| 33 | 332.800 € | 66% | 56% | 76% |  | 22 pac/año | 19 pac/año | 25 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 | | | | | | | | | |

**ANEXO 10**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1.5. Análisis de sensibilidad.** | | | | | | |
| **TABLA AUXILIAR DE VARIABILIDAD DEL IMPACTO POBLACIONAL EN SALUD** | | | | | | |
| Estimación de diferentes n 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\* | 33 | 27 | 10.982.400 € | **8.985.600 €** | -1.996.800 € |
| **2** | Tasa de pacientes que experimentan recaida de LLA = 10% | 33 | 22 | 10.982.400 € | **7.321.600 €** | -3.660.800 € |
| **3** | Un 10% de los pacientes recaen tras haber recibido TPH en 1ª línea de recaída\*\* | 33 | 36 | 10.982.400 € | **11.980.800 €** | 998.400 € |
| **4** | Supuesto 1 + Supuesto 2 | 33 | 19 | 10.982.400 € | **6.323.200 €** | -4.659.200 € |
| **5** | Supuesto 1 + Supuesto 3 | 33 | 29 | 10.982.400 € | **9.651.200 €** | -1.331.200 € |
| \*calculado a partir de los datos de pacientes reclutados e infundidos de *Maude et al. 2018*. Tasa de discontinuación previa a la infusión 18,5% (17/92), siendo un 7,6% de las discontinuaciones relacionadas con el producto. En la práctica real, con la experiencia en manufactura y manejo ganada desde la realización del ensayo clínico, se espera que este tipo de discontinuaciones previas a la infusión disminuya.  \*\*Basándose en los datos de *Specchia et al. 2005:* 36 pacientes recibirán TPH tras haber recibido la 1ª línea con el esquema FLAG-IDA. | | | | | | |

**ANEXO 11**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.5.1.2 Estimación del coste de adquisición máximo de medicamentos para no superar el umbral de coste-efectividad.** | | | |
| **Medicamento e indicación: Tisagenlecleucel en LLA R/R** | | | |
| Tisagenlecleucel | 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 |
| Kymriah® 1,2 x 106 - 6 x 108 Dispersión de células para infusión | 332.800 € | 141.285,00 € | 141.285,00 € |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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** | | |
|  | **Referencia base** | **Análisis de sensibilidad** |
| Umbral de CEI base: | Umbral de CEI rango superior: |
| **Valores umbral CEI de referencia (rango)** | **21.000 €** | **30.000 €** |
| Coste aceptable del tratamiento con el medicamento para no superar umbral | 141.285,00 € | 150.015,00 € |
| Coste máximo de una unidad | 141.285,00 € | 150.015,00 € |
| Peso relativo (Pr)\* | 2,36 | 2,22 |
| \* 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. | | |

**ALEGACIONES**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: **Belén Blanca**

Cargo que ocupa: **Medical Advisor**

Centro, sociedad o empresa: **AMGEN**

Teléfono de contacto: **+34 618 957 534**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Belén Blanca  Medical Advisor  AMGEN | **Pag 9. Tabla3.3. Utilización de recursos asociados a blinatumomab y características diferenciales**. Texto: *“…y los primeros 2 días de los siguientes ciclos*.” Debería decir, en los primeros 2 días del segundo ciclo. Referencia: Ficha técnica de BLINCYTO  Sugerimos incluir en la tabla un apartado que compare los requerimientos previos de cada fármaco, teniendo en cuenta que uno de los aspectos diferenciales es la disponibilidad más o menos inmediata del tratamiento, esto es, tisagenlecleucel tiene un tiempo de preparación de unas 3-4 semanas y a que en un porcentaje significativo de los pacientes seleccionados (7 de 92 en el caso del estudio pivotal) no se pudieron obtener las células T-CAR (sesión 5.2.b del documento) | Respuesta Tutor  Se modifica texto en base a Ficha técnica en referencia a “primeros 2 días del segundo ciclo”.  En vez de incluir tabla en apartado a parte, se incluye en texto en la misma tabla. |
|  | **Pag 17. Sección C1. Relevancia clínica del tratamiento**. Sugerimos citar los resultados de eficacia presentados recientemente del estudio RIALTO, estudio de acceso expandido, (NCT02187354), que son comparables a los resultados del análisis por ITT de tisagencleleucel (citados en el apartado 7.3.4 en la página 33) | No se modifica ya que los datos de RC están dentro del intervalo indicado en el informe en la pág 17. Si que se incluye referencia ensayo TOWER y RIALTO indicado en siguiente alegación. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Belén Blanca  Medical Advisor  AMGEN | **Pag 33. Sección 7.3 Evaluación económica de elaboración propia**. La referencia utilizada para blinatumomab proceden del IPT publicado en 2017. Este IPT ha sido ampliamente superado tras la publicación de los resultados del estudio de fase III (estudio TOWER), de modo que este IPT es obsoleto, ya que no considera el estudio más importante del fármaco, y demuestra el mayor beneficio clínico incrementando la supervivencia global de los pacientes con LLA. Este IPT deberá ser enmendado y por esto no se debería considerar un documento de referencia para el informe de GENESIS-SEFH.  La tasa de RC/RCi, la mediana de SLP y SG y la mediana de duración de la respuesta deberían ser referenciadas al estudio TOWER (Referencia: N Engl J Med 2017;376:836-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1609783) y al estudio RIALTO (ASH congress 2018, enlace: https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper109855.html) | Se incluye la referencia indicada ya que la población mayoritaria candidata al tratamiento es población pediátrica |
| Belén Blanca  Medical Advisor  AMGEN | **Pag 37. Sección 7.5. Propuesta de posicionamiento**. La referencia utilizada en la comparativa es el estudio de fase II únicamente. Se debería considerar también el estudio RIALTO, estudio de acceso expandido, (NCT02187354), ya que este aporta datos sobre una población mayor y más comparable a la población real pediátrica subsidiaria del tratamiento con blinatumomab. El seguimiento de este estudio ha sido actualizado en ASH 2018, aportando datos sobre 98 pacientes tratados. La tasa de RC: 60% y la SG: 13 meses (95% CI, 9.3–NE). Referencia: <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper109855.html>  Además, se han identificado dos errores en la tabla actual, con relación al estudio de fase I/II con blinatumomab:  -Edad de los pacientes: 8 (<1-17)  -Mediana de líneas de tto. Previo: no hemos podido identificar esta información en la publicación citada. | Como se indica en texto previo a la tabla, se utiliza datos de estudio Von Stackelberg et al ya qu es población pediátrica más similar a la del estudio pivotal de tisagenlecleucel (menores de 25 años). Estudio RIALTO incluye pacientes de > 28 días a < 18 años.  Se corrige edad media y rango estudio Von Stackelberg y datos ttos previos. |
| Belén Blanca  Medical Advisor  AMGEN | **Pag 7-8**. **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares. Indicación aprobada en FT de blinatumomab.**  Te texto oficial aprobado es el siguiente:  *Tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año en* ***monoterapia*** *con LLA de precursores B Ph-, CD19 positivo y en situación refractaria o en recaída tras haber recibido al menos dos tratamientos anteriores o en recaída tras haber recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.*  **Indicación NO financiada en pacientes adultos en el SNS español (a 12/12/18):**  Blinatumomab cuenta con la aprobación europea *en pacientes adultos en monoterapia para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo y en situación refractaria o en recaída*.  **Indicación pendiente de precio y financiación en el SNS español (a 12/12/18), contando con la opinión positiva del CHMP:**  *BLINCYTO está indicado en adultos en monoterapia para el tratamiento de LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera o segunda remisión completa y con enfermedad mínima residual (EMR) igual o superior al 0,1%.* | En este texto indicado en la tabla se diferencia de la indicación en ficha técnica y la indicación con precio y financiación e el SNS español. Se mantiene ya que se considera de interés para el lector esta diferenciación. |
| Belén Blanca  Medical Advisor  AMGEN | **Pag 26. Tabla 7.1.1 Costes de la terapia con el medicamento y de las diferentes alternativas.**  Sugerimos introducir el comentario siguiente:  El precio unitario aplicado a Blinatumomab es el coste del medicamento como extranjero, y, por tanto, superior al coste por vial cuando esté financiado por el SNS. La comparativa de costes será aún más diferente en ese momento, más favorable el análisis a favor de Blinatumomab. | En esta tabla se incluyen exclusivamente datos objetivos, sin otras apreciaciones. Y en estos datos ya se indica que precio está obtenido de la aplicación de gestión de medicamentos en situaciones especiales del MS. Se mantiene como está |

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Joana Gostkorzewicz

Cargo que ocupa: Market Access & Pricing Strategy Senior Manager

Centro, sociedad o empresa: Novartis Oncology

Teléfono de contacto:662 535 46

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Autor *Eduardo Segura*  Cargo *Cell Therapy Medical Manager*  Empresa. *Novartis* | Apartado 3.3 (página 8) Se solicita Eliminar Inotuzumab ozogamicina de la tabla debido a que su indicación es en otra línea de tratamiento que la aprobada para tisagenlecleucel y debido a que su aprobación es en pacientes adultos exclusivamente mientras que tisagenlecleucel se utiliza principalmente en población pediátrica por lo que no se puede considerar una alternativa similar.Se propone sustituir blinatumomab por blinatumomab + TPH y clofarabina por clofarabina+ciclofosfamida+etoposido+TPH como opciones potencialmente curativas comparables con tisagenlecleucel.  Fuente NCCN ALL Guidelines.citadas en Anexo 1 | Se considera mantener este fármaco en la tabla ya que en los pacientes de 18 a 25 años hay un solapamiento de las indicaciones.  Considerar que en pag 7 se incluyen las NCCN guidelines, dónde se puede observar que este fármaco está incluido. |
| Autor. *Alejandra de Andrés*  Cargo.*Market Access Manager*  Empresa. *Novartis* | Apartado 3.3 (página 8) Se solicita modificar la fila “Indicación de FT” dado que Kymriah® ha obtenido precio y reembolso para las dos indicaciones presentadas de acuerdo a la Resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social emitida en fecha 17 de diciembre de 2018.  *Se propone la actualización de la fila correspondiente de la tabla en el Anexo 2* | Se adapta información según Resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social emitida en fecha 17 de diciembre de 2018.  Se incluye indicación linfoma. |
| Autor *Eduardo Segura*  Cargo *Cell Therapy Medical Manager*  Empresa. *Novartis* | Apartado 3.3 (página 9) Se solicita modificar la fila “Utilización de recursos” de acuerdo a lo siguiente: La hospitalización para la quimioterapia linfoablativa y durante/después de la perfusión de tisagenlecleucel no es obligatoria y deberá ser valorada por el médico tratante en función de la situación clínica de cada paciente y la experiencia de manejo del equipo médico responsable. Además, la quimioterpia linfoablativa podría omitirse si el recuento de leucocitos una semana antes de la perfusión es ≤1.000 células/μl.  Fuentes citadas en Anexo 3 | Se mantiene ya que así se indica con consulta a expertos. |
| Apartado 4.2 (página 9) Se propone actualizar el primer punto con las indicaciones incluidas en Ficha Técnica EMA Kymriah de acuerdo a lo siguiente:  EMA:  •Pacientes menores de 25 años (inclusive) con LLA de progenitores B refractaria a tratamiento, en recaída post-trasplante o en segunda recaída o posterior.  •Pacientes adultos con Linfoma Difuso de Células B Grandes refractario o recidivante tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. | Se modifica según texto ficha técnica en versión en español. |
| Apartado 4.2 (página 10) Se solicita actualizar el punto de indicaciones FDA de acuerdo a las actualmente aprobadas: FDA : Pacientes menores de 25 años con LLA de progenitores B refractaria a tratamiento o en segunda o posteriores recaídas.  Pacientes adultos con Linfoma Difuso de Células B Grandes después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico incluyendo linfoma difuso de células B grandes NOS, linfoma de células B de alto grado y linfoma difuso de células B grandes transformado desde un linfoma folicular. | Se acepta y se modifica incluyendo indicación en linfoma. |
| Apartado 4.3 (página 10, primer párrafo)  Errata, se solicita sustituir IL-4 por IL-6. | Se acepta y se modifica. |
| Apartado 4.3 (página 10)  Se solicita sustituir de acuerdo a Ficha Técnica EMA Kymriah “para garantizar la máxima eficacia del producto” por “para garantizar la máxima viabilidad del producto”. | Se acepta y se modifica. |
| Apartado 5.2b – A. (página 16) Se propone incluir los siguientes datos:  Los pacientes adultos tienen peor pronóstico y una mayor proporción de pacientes refractarios al tratamiento. Este mismo aspecto puede explicar que los pacientes adultos no han podido recibir el aloTPH contrario a los pacientes pediátricos con mejor pronóstico.  En este sentido se presentó en el congreso de la EHA 2018 un análisis de los pacientes en función de si eran mayores o menores de 18 años tanto en términos de eficacia como de seguridad y la conclusión fue: Although sample size is small, tisagenlecleucel appears to induce high rate of durable responses in YA pts, with a safety and efficacy profile consistent with that in pts <18 y. No fatality related to CRS and no cerebral edema were reported. Tisagenlecleucel offers a potential new option for young adult pts with r/r B-ALL  Fuente: EHA 2018 Abstract S1565 Rives S. Anexo 4. | No se modifica debido a que es un análisis de subgrupos presentado en congreso y con una n en cada subgrupo muy pequeño, que hace difícil valorar su impacto. |
| Apartado 5.2b – B (página 17) Se debe tener en cuenta que los pacientes incluidos tenían que haber pasado por varias líneas de tratamiento previas y por eso la edad no se corresponde con la de la incidencia de enfermedad recién diagnosticada.  La mediana de edad al diagnóstico inicial fue de 6 (4-21) lo que concuerda más con los datos epidemiológicos de la LLA.  Fuente EPAR EMA Kymriah Table 16 Primary disease history and prior antineoplastic therapies (p. 70). | Se modifica texto. |
| Autor *Eduardo Segura*  Cargo *Cell Therapy Medical Manager*  Empresa. *Novartis* | Apartado 5.2b – B (página 17) Se propone incluir la siguiente información en el párrafo 3: Durante el diseño y puesta en marcha de los estudios de registro y de soporte para tisagenlecleucel se han seguido las recomendaciones de las agencias reguladoras y son estas las que han definido las indicaciones y los límites de edad establecidos.  En este sentido y para explicar la diferencia entre los criterios de inclusión del estudio y la indicación aprobada el EPAR recoge la siguiente información: The upper age limit in Studies B2202 and B2205J was based on current clinical practice where paediatric oncologists often treat patients up to 21 years of age and this was the upper age for inclusion of patients in the multi-centre program. However, the actual age when receiving tisagenlecleucel was up to age 23 in Study B2202 and up to age 25 in Study B2205J and consequently this was used in the indication. This data-driven age-cut-off is considered acceptable.  Fuente EPAR EMA Kymriah (p. 119) | No se modifica ya que se considera que en cualquier evaluación siempre se considera que se aplican criterios de las agencias evaluadoras. |
| Autor. *Alejandra de Andrés*  Cargo. *Market Access Manager*  Empresa. *Novartis* | Apartado 5.4.2 (página 19) Se solicita actualización ya que la evaluación del NICE ya se encuentra publicada y recomienda el uso dentro del fondo de medicamentos contra el cáncer como opción para tratar la LLA de células B en pacientes de hasta 25 años  https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/documents/final-appraisal-determination-document | Se incluye en este apartado y en el apartado 7.2. la evaluación económica de NICE. |
| Autor *Eduardo Segura*  Cargo *Cell Therapy Medical Manager*  Empresa. *Novartis* | Apartado 6.1b (página 20) Se propone actualizar el párrafo de descripción de los efectos adversos más significativos - Síndrome de liberación de citoquinas con la siguiente información del NEJM: Las 2 muertes que se produjeron en los 30 días posteriores a la infusión no fueron atribuibles al síndrome de liberación de citoquinas.  Fuente citada en Anexo 5 | Se acepta y se modifica |
| Tabla 5. (página 23) Resultados en seguridad en eventos grado 3 y 4 de los ensayos publicados. Los porcentajes incluidos no coinciden con los publicados en NEJM en su apéndice suplementario. Incluir los datos publicados. | Revisado |
| Apartado 6.4 (página 25) Actualizar de acuerdo a Ficha Técnica EMA Kymriah  Tratamiento previo con tratamiento anti-CD19:  Hay muy poca experiencia de administración de Kymriah en pacientes expuestos previamente a un tratamiento dirigido anti CD19. No se recomienda Kymriah en pacientes con leucemia CD19 negativa que hayan recaído tras un tratamiento previo anti CD19. | Se acepta y se modifica. |
| Autor. *Alejandra de Andrés*  Cargo. *Market Access Manager*  Empresa. *Novartis* | Tabla 7.1.1 (página 26)  De acuerdo a las Guías NCCN 2016, ACS, 2016, los pacientes pediátricos o adultos jóvenes con LLA en recaída o refractaria generalmente reciben regímenes de quimioterapia intensiva con la finalidad de alcanzar una RC y poder recibir un AloTPH. Teniendo en cuenta que el objetivo de las terapias comparadas con tisagenlecleucel, es ser puente a trasplante, se solicita incluir el coste del mismo en la tabla. El coste del GRD de aloTPH (803 Ministerio de Sanidad, 2017) es de 61.001,07€. No se han incluido otros costes directos asociados al AloTPH derivados de la obtención de los progenitores hematopoyéticos, hospitalización para quimioterapias mieloablativas, manejo complicaciones derivadas a corto, medio, largo plazo, o seguimiento del paciente. Por tanto se propone excluir también los costes directos asociados al resto de terapias.  *Se solicita que la Tabla 7.1.1. incluya estos datos de la manera que aparece en el Anexo 6*  Apartado 7.3 (página 33) Atendiendo a los mismos criterios que la alegación anterior la tabla incluida en el apartado 7.3 se solicita la modificación tal y cómo aparece en el *Anexo 7* | No se acepta porque según posicionamiento, todas las opciones podrían ser consideradas puente a trasplante. Otra opción que nos hemos planteado es incluir % de pacientes según fármaco que van a trasplante, pero son datos no disponibles en la literatura.  También respecto a información aportada por Novartis, se sigue considerando de interés mantener la línea de costes directos asociados |
| Tabla 7.4.1.1. (página 34) Se solicita actualizar el cálculo de la población diana a 33 pacientes de acuerdo a las referencias del Anexo 7, donde se recoge el desglose del cálculo y el detalle de la modificación propuesta. *Desglose del cálculo, detalle y referencias en el Anexo 8* | Se incluye la tabla del Anexo 8 aportada por Novartis indicando la fuente y como información complementaria. |
| Tabla 7.4.3.1.1. (página 35) De acuerdo a las alegaciones anteriores, utilizando cómo población diana 33 pacientes y el coste por paciente sin costes directos asociados (ya que se excluyen también para el trasplante) de 332.800€. Se propone la modificación del párrafo de la siguiente manera: “Se estima que durante un año serán tratados un total de 33 pacientes con el fármaco. El coste para el Sistema Nacional de Salud será de 10.982.400€. El beneficio global que se obtendrá será de 22 pacientes con respuesta completa (con o sin recuperación hematológica). Este coste está condicionado por las condiciones de pago de Kymriah®, sujetas a un modelo innovador de pago por resultados en salud, conforme a la Resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social emitida en fecha 17 de diciembre de 2018.”  *Tabla 7.4.3.1.1.incluyendo el cambio propuesto en el Anexo 9* | Como se indica en anterior alegación, se ha incluido la tabla de estimación población diana, pero no se ha aceptado modificación de tabla 7.1.1. Por ello no se modifica este cálculo.  Si se incluye comentario referente a resolución Ministerio en fecha 17 de diciembre de 2018. |
| Autor. *Alejandra de Andrés*  Cargo.*Market Access Manager*  Empresa. *Novartis* | Tabla 7.4.3.1.5. (página 35) Se solicita modificar la tabla de acuerdo a las alegaciones anteriores, población diana 33 pacientes y coste tratamiento 332.800 €.  El supuesto 1 tiene en cuenta el porcentaje de pacientes reclutados que finalmente no fueron infundidos del ensayo pivotal ELIANA. Se solicita incluir el siguiente punto “El 7,6% de las discontinuaciones estaban relacionadas con el producto (EPAR tisagenlecleucel), en la práctica real, con la experiencia en manufactura y manejo ganada desde la realización del ensayo clínico, se espera que este porcentaje disminuya.”  *Tabla 7.4.3.1.5 incluyendo los cambios propuestos en el Anexo 10* | Como se indica en anterior alegación, se ha incluido la tabla de estimación población diana, pero no se ha aceptado modificación de tabla 7.1.1. Por ello no se modifica este cálculo.  Respecto a el % de discontinuaciones no se tienen datos que indiquen que en práctica real serán inferiores. Por ello no se acepta esta modificación en el texto. |
| Tabla 7.5.1.2 (página 38) Se propone modificar la tabla de acuerdo a las alegaciones anteriores, coste tratamiento tisagenlecleucel 332.800 €.  De acuerdo al coste tratamiento de blinatumomab 120.915 € , y a la diferencia de 0,97 AVG de acuerdo al informe, el cálculo de coste máximo del tratamiento con el medicamento según umbral de referencia en nuestro ámbito: (21.000 €/AVAC) sería el siguiente:  Valor máximo incremental de tisagenlecleucel vs blinatumomab para estar dentro del umbral: 21.000 € x 0,97 AVG = º Coste máximo tratamiento: 120.915 € + 20.370 € = **141.285,00 €**  Se solicita modificar la tabla Tabla 7.5.1.3. de acuerdo a los mismos criterios y se entiende que el umbral de 11.000 €/AVAC no tendría cabida en este tipo de terapia debido al valor de la innovación que aporta, así reconocido por la EMA, siendo las terapias CAR-T las primeras en ser aprobadas bajo el esquema PRIME diseñado para tratamientos que ofrecen un gran avance sobre las terapias existentes o beneficien a pacientes sin otras opciones terapéuticas. El NICE en su informe ha fijado el umbral en 30.000 £.  Se propone modificar el párrafo de la siguiente manera: “Por tanto, el precio de adquisición del tisagenlecleucel debería ser menor de 141.285 €, para que pueda considerarse coste efectivo, con un rango superior de 150.015 € 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 33 x 141.285 €, = 4.662.405 € al año.”  *Tablas 7.5.1.2 y 7.5.1.3 propuestas en el Anexo 1* | Como se indica en anterior alegación, se ha incluido la tabla de estimación población diana, pero no se ha aceptado modificación de tabla 7.1.1. Por ello no se modifica este cálculo.  Respecto al umbral en €/AVAC se aplica en el informe el definido en la Guia de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guia práctica asociada al programa MADRE v4.0. (referencia en bibliografía). No se entra en valoraciones de aportación de innovación diferente. |
| Apartado 7.5.2 (página 39) Se solicita actualizar el párrafo incluyendo “Kymriah® ha obtenido precio y reembolso de acuerdo a la Resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social emitida en fecha 17 de diciembre de 2018, conforme a un modelo innovador de pago por resultados en salud acordado con tal Ministerio para garantizar la viabilidad de la financiación de Kymriah® dentro del SNS.” | No se modifica ya que en este apartado tiene el objetivo de proponer, no valorar la situación de precio y financiación. |
| Apartado 9.1.4. (página 41)  a Se propone actualizar párrafo, ver alegación a Apartado 3.3  c Se propone actualizar el párrafo ver alegación a Tabla 7.1.1  d Se propone actualizar el párrafo: “Se prevé que en España la población diana sea de 33 pacientes/año aproximadamente, lo que generará un impacto presupuestario de 10.982.400€ con el precio del fármaco estimado en el informe, si bien este impacto se verá condicionado por el EPR acordado en la Resolución de financiación.”  e Se propone actualizar el párrafo de acuerdo a alegaciones anteriores “Para que este medicamento fuera coste-efectivo bajo este umbral es estima que su precio debería reducirse por debajo de 150.015 €” | Se modifica incluyendo situación de precio y financiación según Resolución del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social emitida en fecha 17 de diciembre de 2018, conforme a un modelo de pago por resultados en salud (información facilitada por Novartis en alegaciones).  Como se indica en anteriores alegaciones, se ha incluido la tabla de estimación población diana, pero no se ha aceptado modificación de tabla 7.1.1. Por ello no se modifica este cálculo |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Según protocolo SEHOP-PETHEMA-2013 v.2 , niños y adolescentes 1-18 años, los grupos de riesgo de la LLA son estándar, intermedio y alto, y incluyen además factores como el inmunofenotipo (T peor que B), edad (> 1 y < 10 años mejor). | Se Acepta y se incluye en apartado 3.2.a |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Según protocolo SEHOP-PETHEMA-2013 v2, imatinib se utiliza en PRIMERA línea en combinación con la quimioterapia en todas las leucemias agudas Ph+ | Se modifica en apartado 3.2.b, eliminado la indicación de “en recaída”. |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Tisagenlecleucel es una terapia génica inmunocelular  Se administrará en Hospitales designados dentro de los criterios establecidos dentro del Plan Nacional de Terapias Avanzadas dentro del Sistema Nacional de Salud  Debería considerarse efecto secundario muy frecuente/frecuente, la encefalopatía además del síndrome de liberación citoquinas. | Se incluye párrafo en apartado 4.2.  Respecto a efecto secundario encefalopatía, se incluye en apartado Reacciones neurológicas. |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Tocilizumab es un anticuerpo anti receptor IL-6 (NO IL-4 coo figura en algún lugar del texto) | Se acepta y se modifica. |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Valorar si deben considerarse como costes añadidos en el análisis económico:   * aquellos ligados a la producción del CART, además de la terapia de linfodepleción, los costes de la linfoaréresis (diferente de una aféresis normal) y los fallos de producción (7% en el estudio, que en algunos casos supondrán realizar otra linfoaféresis) * necesidad de suplementación crónica de IGIV. | En el anexo 1 se incluye en costes directos asociados la leucoaféresis.  Respecto a la suplementación crónica de IGIV, se considera de interés y se incluye como comentario en apartado 7.1. |

Nombre persona que hace la alegación propuesta: JOAN VINENT GENESTAR

Cargo que ocupa: FARMACÉUTICO CONSULTOR

Centro, sociedad o empresa: Grupo GEDEFO Teléfono de contacto: +34 665 500 203

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Según protocolo SEHOP-PETHEMA-2013 v.2 , niños y adolescentes 1-18 años, los grupos de riesgo de la LLA son estándar, intermedio y alto, y incluyen además factores como el inmunofenotipo (T peor que B), edad (> 1 y < 10 años mejor). | Se Acepta y se incluye en apartado 3.2.a |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Según protocolo SEHOP-PETHEMA-2013 v2, imatinib se utiliza en PRIMERA línea en combinación con la quimioterapia en todas las leucemias agudas Ph+ | Se modifica en apartado 3.2.b, eliminado la indicación de “en recaída”. |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Tisagenlecleucel es una terapia génica inmunocelular  Se administrará en Hospitales designados dentro de los criterios establecidos dentro del Plan Nacional de Terapias Avanzadas dentro del Sistema Nacional de Salud  Debería considerarse efecto secundario muy frecuente/frecuente, la encefalopatía además del síndrome de liberación citoquinas. | Se incluye párrafo en apartado 4.2.  Respecto a efecto secundario encefalopatía, se incluye en apartado Reacciones neurológicas. |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Tocilizumab es un anticuerpo anti receptor IL-6 (NO IL-4 coo figura en algún lugar del texto) | Se acepta y se modifica. |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Valorar si deben considerarse como costes añadidos en el análisis económico:   * aquellos ligados a la producción del CART, además de la terapia de linfodepleción, los costes de la linfoaréresis (diferente de una aféresis normal) y los fallos de producción (7% en el estudio, que en algunos casos supondrán realizar otra linfoaféresis) * necesidad de suplementación crónica de IGIV. | En el anexo 1 se incluye en costes directos asociados la leucoaféresis.  Respecto a la suplementación crónica de IGIV, se considera de interés y se incluye como comentario en apartado 7.1. |

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)
3. [↑](#footnote-ref-3)