

Brexucabtagén autoleucel en linfoma de células del manto y leucemia linfoide aguda

Pablo Caballero Portero

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Email: pcaballe@redfarma.org

Resumen

Brexucabtagén autoleucel es una inmunoterapia consistente en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector retroviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) anti-CD19. Dichas células T, una vez reinfundidas en el paciente, se unirán a las células B cancerosas que expresen CD19, provocando en último término su apoptosis o necrosis. Ha recibido *autorización condicional* en un medicamento designado como huérfano que está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recaída después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, y de pacientes adultos de 26 años de edad y mayores con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B refractaria o en recaída.

Su eficacia clínica en LCM fue evaluada en un estudio pivotal de fase 2, abierto y multicéntrico en pacientes con tumor refractario o recidivante tras un tratamiento basado en antraciclina o bendamustina, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton. La variable principal fue la tasa de respuesta objetiva, determinada por un comité de revisión independiente, que alcanzó un 85 %. Entre las variables secundarias, cabe destacar la estimación de SG y SLP, que fue del 63 % y 43 %, respectivamente, a los 36 meses. En la indicación en LLA de precursores B, la eficacia del fármaco se analizó en un estudio pivotal de fase 1/2 multicéntrico, abierto y de un solo brazo en pacientes adultos con enfermedad recidivante o refractaria. El objetivo primario de eficacia fue la tasa general de remisión, que alcanzó el 71 % con un seguimiento mediano de 12,4 meses (56 % de remisiones completas). Se estimó una SG a los 18 meses del 59 %.

Caballero Portero P. Brexucabtagén autoleucel (Tecartus®) en linfoma de células del manto y leucemia linfoide aguda. Panorama Actual Med. 2024; 48(475): 784-793

El perfil de seguridad de brexucabtagén autoleucel se caracteriza por una elevada frecuencia de eventos adversos, en consonancia con lo ya descrito para otras terapias CAR-T anti-CD19, si bien estos se consideran clínicamente manejables y aceptables en el contexto de patologías graves y con escasas alternativas terapéuticas. Destacan por su relevancia clínica la incidencia de síndrome de liberación de citocinas, reacciones de neurotoxicidad, citopenias, infecciones e hipogammaglobulinemia. Entre las reacciones adversas más frecuentes sobresalen la pirexia (94-95 %), la hipotensión (56-67 %) y diversas citopenias (anemia: 53-65 %; neutropenia: 52 %, trombocitopenia: 49 %, leucopenia: 43 %).

En definitiva, se trata de una nueva terapia CAR-T que no cuenta con un mecanismo de acción novedoso (desde 2019 se dispone de otras terapias CAR-T similares, como tisa-genlecleucel y axicabtagén ciloleucel). Sin embargo, sí es la primera terapia de este tipo con indicación en linfoma de células del manto, ofreciendo una elevada tasa de respuesta y, aparentemente –aunque con datos todavía inmaduros por el corto periodo de seguimiento– una significativa prolongación de la supervivencia en un contexto en el que no se dispone de un estándar de tratamiento. Su autorización en LLA implicará que cualquier paciente refractario podrá ser potencialmente tratado con una terapia CAR-T, pues tisa-genlecleucel únicamente se encuentra autorizado en pacientes hasta los 25 años. En pacientes a partir de 26 años, el nuevo fármaco se asocia a una alta frecuencia de remisión y –también con un corto periodo de seguimiento– con esperanzadores resultados de supervivencia. Se puede considerar, por tanto, que esta nueva terapia CAR-T implica un importante avance en el tratamiento de pacientes con LCM y LLA refractarios o recidivantes, que actualmente cuentan con un pronóstico muy pobre.

Aspectos fisiopatológicos

Las **neoplasias hematológicas** engloban a todos aquellos procesos de origen tumoral que afectan al tejido hematopoyético y al sistema linfocítico. En general, se considera tejido hematopoyético a la médula ósea y todo su complejo sistema celular. Respecto al sistema linfocítico, integra a los ganglios, tejido linfocítico de diferentes órganos y bazo fundamentalmente, incluyendo sobre todo los procesos que afectan a elementos celulares, como son los linfocitos B y T, y a las células plasmáticas. *Grosso modo*, se pueden clasificar las neoplasias hematológicas siguiendo el esquema de la **Tabla 1**.

Las neoplasias hematológicas suponen algo más del 10 % de los tumores en humanos. Son más frecuentes en general en la edad avanzada, con la excepción de las leucemias linfocíticas agudas, que son la principal causa de cáncer infantil, y el linfoma de Hodgkin (LH), que ocurre en edades medias de la vida. Esta incidencia se ve incrementada en casi todos los casos en los pacientes de edad avanzada, multiplicándose unas 10 veces a partir de los 80 años, sobre todo en leucemias agudas y gammopatías.

En general, la **causa** de los procesos hematológicos es **multifactorial** y no se conocen con exactitud causas directas. Predominan eventos oncogénicos primarios o secundarios que originan una proliferación descontrolada de un clon celular neoplásico. Como en todas las neoplasias, se han implicado algunos factores ambientales, como las radiaciones ionizantes y ciertas sustancias químicas, como benceno o pesticidas. Lo que sí está claro es que el tratamiento previo con quimio/radioterapia por otra neoplasia o las situaciones de inmunodeficiencia conllevan un mayor riesgo de padecerlas. Sea como fuere, tampoco existe un mecanismo genético molecular común para estas enfer-

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias hematológicas

Neoplasia hematológica	Procesos	Incidencia ¹	Tipos
Mieloides	Leucemias mieloides agudas	4-5	Leucemia promielocítica aguda
			Leucemias agudas no promielocíticas
	Síndromes mieloproliferativos crónicos	7-8	Leucemia mieloide crónica
			Policitemia vera
			Trombocitemia esencial
	Síndromes mielodisplásicos (SMD)	2-3	SMD de bajo riesgo-Anemia refractaria
			SMD de riesgo intermedio
SMD de alto riesgo			
Linfoides	Leucemias linfoblásticas agudas T y B	1-2	
	Síndromes linfoproliferativos crónicos	6-8	Leucemia linfática crónica
			Tricoleucemia
			Otros tipos
	Linfomas	4-5	Linfoma de Hodgkin
		10-12	Linfomas no Hodgkin
Gammopatías monoclonales	4-5	Mieloma múltiple	
	0,5-1	Macroglobulinemia de Waldenström	
		Amiloidosis primaria	
Otras	Histiocitosis, mastocitosis...		

medades, y solo en algunos procesos hematológicos se conoce con exactitud el evento genético mutacional que da lugar a la enfermedad, siendo relevante para el abordaje terapéutico; por ejemplo, en el linfoma de células del manto puede aparecer una traslocación t(11;14), con sobreexpresión de Bcl-1 (ciclina D1), que forma parte de las proteínas que regulan el ciclo celular y activa la transición de la fase G1 a la S.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B

La **leucemia linfocítica, linfocítica o linfoblástica aguda** (en adelante, LLA) se debe a una proliferación incontrolada de un clon celular inmaduro dentro de la linfopoyesis (linfoblastos), que infiltra la médula ósea e invade la sangre periférica y diversos órganos, con el resultado de pérdida de la hematopoyesis normal y fracaso orgánico que

1 Número de casos por cada 100 000 habitantes/año en países occidentales, personas infectadas con VHD.

conduce a la muerte si no se trata. La actualización de la clasificación de la OMS en 2016 divide las LLA en leucemia/linfoma linfoblástico B y T, y cada una de éstas en una amplia variedad de tipos celulares. Globalmente, la incidencia anual de LLA es 1,7 casos por cada 100 000 habitantes. Se trata de la leucemia más frecuente en niños, siendo el segundo cáncer más común en la infancia, con una incidencia de 4/100 000/año²; son más comunes entre los 2 y los 5 años. Respecto a los adultos, tiene una incidencia de 3/100 000/año y predomina en adultos jóvenes (25-30 años) y de sexo masculino, si bien el 60 % de los pacientes son menores de 20 años, seguido de un segundo pico a partir de los 60 años.

De modo específico, la **LLA de células B** se caracteriza por el crecimiento descontrolado de linfoblastos de células B.

Al igual que ocurre con el resto de leucemias agudas, los síntomas se establecen de manera rápida (no más de 3 meses antes del diagnóstico) y la clínica deriva de la infiltración de la sangre periférica y otros órganos por las células leucémicas. En esta entidad es más frecuente, respecto a las leucemias agudas mieloides, la presencia de adenopatías (inflamación de los ganglios linfáticos), hepatomegalia y esplenomegalia (aumento de tamaño del hígado y del bazo, respectivamente). Existe un sustrato molecular y citogenético que produce la evolución descontrolada del clon maligno celular. Los principales factores pronósticos son: a) la edad, siendo más favorable en niños y adultos jóvenes; b) el recuento de leucocitos, con peor pronóstico en caso de hiperleucocitosis; c) el fenotipo, siendo desfavorables aquella de fenotipo T y la pro-B; y d) la citogenética, ya que las hiperploidías tienen mejor pronóstico y las hipoploidías y

algunas alteraciones genéticas peor. La rápida respuesta al tratamiento confiere mejor pronóstico, así como lograr una disminución rápida y mantenida de la enfermedad mínima residual.

En la mayoría de los casos no se conoce la causa concreta, pero en todos ellos la LLA progresa rápidamente, llevando a la muerte a los pacientes no tratados en pocas semanas o meses. No obstante, un adecuado **tratamiento** dirigido a conseguir la curación proporciona porcentajes de respuesta completa cercanos al 90 %, alcanzándose la curación en el 50 % de los lactantes, el 80 % de los niños, y el 35 % de los adultos. Especialmente en niños, se estima que hasta el 70 % de los pacientes tratados están libres de enfermedad (y probablemente curados) a los 5 años. Sin embargo, es una enfermedad heterogénea con diferentes subgrupos que muestran una respuesta variable a la quimioterapia, por lo que la estrategia terapéutica se individualiza según los factores pronósticos, principalmente la edad (infantil o de adultos), el subtipo inmunológico y la genética. La leucemia linfoblástica es sensible a varios fármacos, por lo que se usan diversas combinaciones de ellos y, a diferencia de la mieloblástica o mieloide, se ha probado la utilidad del tratamiento de mantenimiento.

Para el **tratamiento de inducción** la combinación básica consiste en **vincristina, prednisona y asparaginasa**, que se administran a lo largo de 4 semanas. En los grupos de alto riesgo –como los casos cromosoma Philadelphia positivo– se asocia además daunorubicina y otros fármacos, como inhibidores de la tirosina cinasa (ITC). Con este esquema, > 90 % de los pacientes entran rápidamente en respuesta completa con restablecimiento de la hematopoyesis, siendo la lentitud en la respuesta o la persistencia de la enfermedad mínima residual detecta-

ble por inmunofenotipo o citogenética uno de los factores pronósticos adversos más relevantes.

Una vez alcanzada la respuesta completa, se continúa con **terapia de consolidación e intensificación (posremisión)** durante los 4-6 meses siguientes, con el objetivo de prevenir la recaída³ y reducir la carga tumoral residual con un régimen de tratamiento distinto a la inducción. En la LLA existen multitud de protocolos distintos que combinan, en diversas formas y dosis, los fármacos útiles (ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, antraciclinas, etopósido y corticoides) para adaptarlos al riesgo diferencial de cada situación. En casos seleccionados, alternativa o complementariamente a la terapia de intensificación, puede recurrirse a un **trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH alogénico)**. Acabada esta fase más intensiva en pacientes no trasplantados, se pasa a un **tratamiento de mantenimiento** con metotrexato intramuscular semanal y 6-mercaptopurina oral, que suele durar 2-3 años. También se utilizan en esta fase vincristina, corticosteroides y otros fármacos.

En niños de riesgo estándar se pueden conseguir curaciones del 80 % con una inducción y una consolidación no muy intensivas, con unos 2 años de mantenimiento suave. Por el contrario, los protocolos para los casos de mayor riesgo intensifican mucho el tratamiento de los primeros meses, aumentando el número de fármacos y sus dosis, tanto en la inducción como en las fases de consolidación e intensificación, y se siguen de un mantenimiento que periódicamente se intensifica con algún ciclo de altas dosis de quimioterapia combinada. En general, los resultados son siempre peores en adultos que en niños, incluso con factores pronósticos similares.

2 Se observan ligeras variaciones de incidencia según la distribución geográfica. La incidencia anual de la LLA pediátrica se estima en 3,5 casos por cada 100 000 habitantes en EEUU (con un pico de 7,8 casos/100 000 habitantes entre 1 y 4 años) y 2,9 casos por cada 100 000 habitantes en la UE.

3 La *meningitis leucémica* es la forma de recaída de hasta el 60 % de los niños con LLA si no reciben profilaxis del sistema nervioso central, que constituye un *santuario* donde los blastos leucémicos permanecen intactos (la quimioterapia sistémica atraviesa mal la barrera hematoencefálica), se reproducen a nivel local y, eventualmente, generan una recaída generalizada. Por tanto, la profilaxis del SNC se debe efectuar de forma rutinaria en esta entidad y consiste en inyecciones intratecales seriadas de metotrexato o, en algunos protocolos más intensivos, en una combinación de metotrexato, citarabina e hidrocortisona (triple terapia intratecal), iniciada durante la inducción.

Además, los casos de LLA Philadelphia-positivos (Ph+) exigen protocolos específicos, en los que se combina quimioterapia intensiva con la administración continuada de imatinib o dasatinib (inhibidores de la proteína cinasa Bcr-Abl) en pacientes con intolerancia o resistencia al tratamiento previo; en 2016 se autorizó en España ponatinib para el tratamiento de casos resistentes o de intolerancia a dasatinib. El pronóstico con quimioterapia es deficiente, con supervivencias prolongadas no superiores al 20 %, por lo que en los casos Ph+, tanto en adultos como en niños, está indicado el TPH alogénico en primera remisión, tras la inducción y la consolidación.

A pesar de un tratamiento adecuado, la leucemia puede recaer en la médula ósea o en localizaciones extramedulares en hasta un 15-20 % de los pacientes (25-30 % en grupos de alto riesgo). Cabe destacar que hasta un 80 % de los pacientes con recaída medular logran una segunda respuesta completa con el mismo tratamiento de inducción. Pero, sin duda, son estos **casos recidivantes o refractarios** al tratamiento los que presentan un peor pronóstico y comportan un mayor riesgo de muerte. El tratamiento de los mismos suele consistir en quimioterapia de rescate, a ser posible con una combinación diferente de fármacos, seguida de TPH alogénico. En algunos pacientes se emplean tratamientos dirigidos (por ejemplo, frente a BCR-ABL, CD19 o CD22) o incluso tratamientos paliativos.

El tratamiento de los casos de LLA recidivante o refractaria incluye principalmente las siguientes opciones farmacoterapéuticas:

- Clofarabina: antimetabolito nucleósido purínico de eficacia limitada, con una tasa global de respuestas cercana al 30 % y una supervivencia global mediana de 13 semanas.
- Blinatumomab: anticuerpo monoclonal de acción bifásica y biespecífico anti-CD19 (en células del linaje B) y anti-CD3 (en la superficie de

células T). Activa células T endógenas conectando el CD3 del complejo del receptor de células T con el CD19 de las células B benignas y malignas. Consigue una tasa de respuestas globales y completas del 44 % con una supervivencia libre de eventos del 31 % a los 6 meses y una supervivencia global mediana de 7,7 meses (54 % a los 6 meses, e inferior al 30 % a los 2 años).

- Inotuzumab ozogamicina: anticuerpo humanizado anti-CD22 conjugado covalentemente a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. Inotuzumab reconoce y se une específicamente a la superficie de las células que expresan CD22, donde la molécula pequeña -N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida- ejerce citotoxicidad. En su caso, la tasa de respuestas globales y completas es cercana 80 % con una supervivencia libre de progresión mediana de 5 meses y una supervivencia global mediana de 7,7 meses (23 % a los 2 años).
- Tisagenlecleucel: en 2019 se convirtió en la primera terapia CAR-T comercial disponible en España. En el estudio pivotal que condujo a su autorización en esta indicación -un fase 2, abierto y de un solo brazo-, el tratamiento con tisagenlecleucel se asoció con tasas de respuesta global (TRG) del 81 % (60 % de respuestas completas y 21 % parciales), tras una mediana de seguimiento de 13,1 meses. Datos más actualizados, con una mediana de seguimiento de casi 39 meses, indican que 66 de 79 (84 %) pacientes alcanzaron respuesta completa o remisión completa con recuperación hematológica parcial y, en estos pacientes, se estimó una SG a los 36 meses del 52 % (Laetsch *et al.*, 2023).

A pesar del gran avance que supuso la introducción de tisagenlecleucel, ninguno de estos tratamientos farmacológicos parece tener capacidad potencialmente curativa. La única opción potencialmente curativa en un paciente con LLA de células B recidivante sigue

siendo el TPH alogénico, aunque los resultados de SG en este subgrupo de pacientes no son excesivamente prometedores (del 20-45 % a los 5 años). En definitiva, la LLA recidivante/refractaria representa una laguna terapéutica donde las estrategias de inmunoterapia con **células con receptores antigénicos quiméricos** (CAR T-cells) pueden jugar un papel fundamental.

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Los linfomas son neoplasias del sistema linfocítico que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos, que tienen su origen en los sistemas mononuclear fagocítico y linfático. Clásicamente, se han clasificado en dos grandes grupos, la enfermedad de Hodgkin, que representa el 15-20 % de los casos, y los linfomas no Hodgkin. Actualmente, se acepta la clasificación de la OMS según la cual se definen 3 categorías de neoplasias linfocíticas: el linfoma de Hodgkin y, dentro de los linfomas no Hodgkin, los de origen B o T/NK.

Entre los linfomas de células B, los más comunes son el linfoma difuso de células B grandes (30-35 %) y el linfoma folicular (20-25 %); menos prevalentes son el linfoma de tejido linfocítico asociado a mucosas (TLAM) (7-10 %), el linfoma linfocítico pequeño o leucemia linfocítica crónica (6-8 %) o el **linfoma de células del manto** (en adelante, LCM) (5-7 %).

El **linfoma de células del manto** afecta a los linfocitos B en una región de los ganglios linfáticos llamada "zona del manto" (**Figura 1**) y representa aproximadamente el 5 % de todos los linfomas, por lo que, en base a las estimaciones de nuevos casos de LNH en España (SEOM, 2024), se calcula que en 2024 se producirían alrededor de 600 nuevos casos de LCM en nuestro país. Su incidencia aumenta con la edad, alcanzando un máximo entre los 70 y

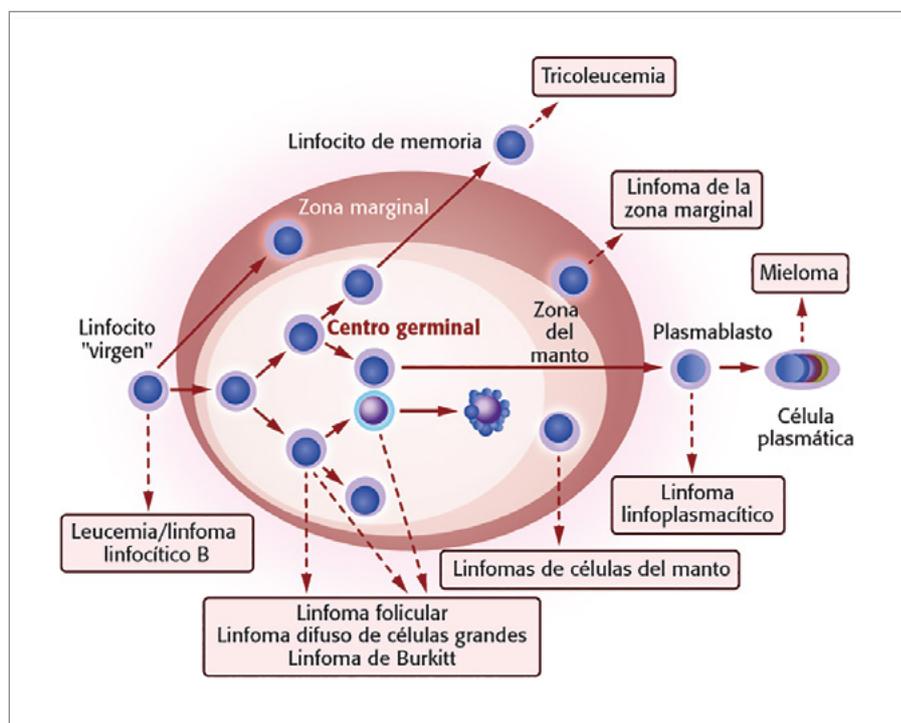
79 años, con una notable predominancia masculina (4:1). En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentan una forma diseminada de la enfermedad. Frecuentemente se asocia con adenopatía generalizada (90 %), afectación gastrointestinal (60 %) y medular (55-80 %). Puede aparecer fiebre y una alteración del estado general (fatiga, pérdida de apetito, pérdida de peso).

El linfoma de células del manto está causado por una translocación cromosómica t(11;14) (q13;q32), que yuxtapone el gen CCND1 al gen que codifica para la cadena pesada de las inmunoglobulinas, conduciendo a una expresión anormalmente alta de ciclina D1, un regulador del ciclo celular, en el núcleo de las células linfocíticas.

El **tratamiento** del LCM se basa en una quimioterapia intensiva, combinada con inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, con una mediana de supervivencia que oscila aproximadamente entre los 2 y los 9 años, dependiendo de la agresividad de la enfermedad. Debido precisamente a la heterogeneidad en la agresividad de los LCM, se ha diseñado una herramienta pronóstica de la supervivencia (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* o MIPI) en función de una serie de parámetros, que inicialmente eran: edad, estado general de salud (ECOG), niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y recuento de linfocitos; actualmente, también se considera relevante la determinación de la expresión de Ki-67⁴, que permiten diferenciar entre pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto (Lynch et al., 2024). En los pacientes de bajo riesgo, se puede considerar el seguimiento sin intervención, teniendo en cuenta que en muchos casos la progresión es mínima durante años.

Los regímenes de tratamiento más empleados⁵ en inducción son BR (bendamustina y rituximab), R-CHOP

Figura 1. Secuencia de evolución de los linfocitos B y subtipos de linfomas según la célula de origen. Tomada de (Arranz et al., 2017).



(rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaurubicina, vincristina y prednisona), R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino) y HiDAC (citarabina en dosis altas). Aunque inicialmente se pueden obtener tasas de respuesta muy altas (incluso superiores al 90 %), la mayor parte de los pacientes recaen, y en pacientes en recidiva la mediana de supervivencia global es de apenas 10-13 meses (EMA, 2021). Cuando se alcanza respuesta completa con estos regímenes, se continúa con un TPH autólogo (tratamiento de consolidación) en aquellos casos en que esté indicado, o sea, pacientes más jóvenes (menores de 65 años) y con buen estado de salud general, representando hasta ahora la única opción con potencial curativo. Tanto en los pacientes sometidos a TPH autólogo como en aquellos que no son candidatos a esta opción de tratamiento, se recomienda una terapia de mantenimiento durante al menos 3 años con rituximab.

En pacientes refractarios o en recaída, el tratamiento de elección

en base a su eficacia suele consistir en el empleo de un **inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK)**, por sus siglas en inglés), como ibrutinib o acalabrutinib (este último, sin esta indicación oficialmente aprobada en España). Ibrutinib está indicado como tratamiento oral en monoterapia y se asocia con una supervivencia libre de progresión de alrededor de 14 meses y TRG de aproximadamente el 70 %. No obstante, los BTKs no constituyen un tratamiento curativo, por lo que los pacientes sufrirán progresión de la enfermedad.

De este modo, en los casos de LCM refractario o recidivante no se dispone de un estándar de tratamiento, y los pacientes cuentan con reducidas opciones que, en el mejor de los casos, se asocian con un limitado alargamiento de la supervivencia.

4 La expresión de la proteína Ki-67 se utiliza en este y en otros procesos oncológicos, como las neoplasias mamarias, como marcador de la proliferación celular.

5 En España, ninguno de estos fármacos cuenta con indicación específica en LCM. Los únicos principios activos con esta indicación en nuestro país son bortezomib (inhibidor del proteasoma), ibrutinib (inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton), lenalidomida (inmunomodulador) y temsifólimus (inhibidor selectivo de mTOR).

Acción y mecanismo

Brexucabtagén autoleucel es una inmunoterapia consistente en células T autólogas (del propio paciente) modificadas genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector retroviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) anti-CD19. Dichas células T, una vez reinfundidas en el paciente, se unirán a las células B cancerosas que expresen CD19, provocando en último término su apoptosis o necrosis. Brexucabtagén autoleucel ha recibido *autorización condicional* en un medicamento designado como huérfano con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, y de pacientes adultos de 26 años de edad y mayores con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B refractaria o en recaída.

Así pues, este medicamento de terapia génica⁶ autóloga antineoplásica implica la reprogramación de las células T

del paciente con un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico que les permite identificar y eliminar las células que expresan CD19. Se ha descrito que, una vez que los linfocitos T reprogramados se unen a sus dianas, la proteína quimérica transmite (a través de sus dominios coestimuladores) las señales intracelulares necesarias para desencadenar cascadas de señalización, que dan lugar a la activación, proliferación, secreción de citocinas y quimocinas inflamatorias de las células T y adquisición de funciones efectoras como la citotoxicidad. Esta secuencia de acontecimientos provoca la apoptosis y necrosis de las células diana CD19+.

El antígeno CD19 humano es una glucoproteína de 95 kD que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se trata de una proteína transmembrana tipo I que está presente en la membrana de linfocitos B, tanto normales como neoplásicos, desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas; también se expre-

sa en células dendríticas foliculares, pero no en células madre plasmáticas pluripotenciales. CD19 tiene un rol crítico en la modulación de la señalización intrínseca de células B como el componente dominante de un complejo multimolecular que forma en la superficie de las células B maduras junto con CD21 (receptor del complemento), CD81 (proteína de membrana tetraspanina) y CD225. La elección de CD19 como diana implica un riesgo de toxicidad en forma de aplasia de células B (reversible), que puede manejarse clínicamente con administración parenteral de inmunoglobulinas.

La selectividad de brexucabtagén autoleucel por células CD19+ se ha podido confirmar *in vitro* durante el desarrollo preclínico de medicamento mediante ensayos en los que se incluyeron células negativas para el antígeno CD19.

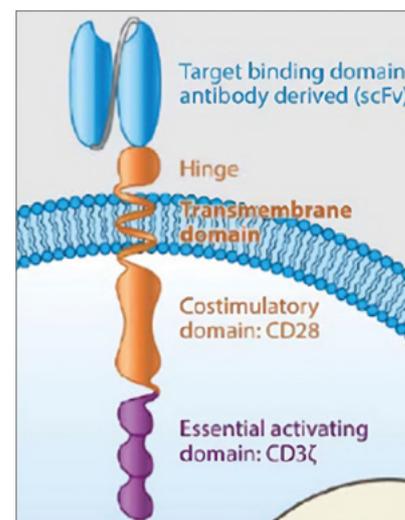
Aspectos moleculares

El **receptor de antígeno quimérico (CAR)** que expresan los linfocitos T genéticamente modificados en brexucabtagén autoleucel está formado por un fragmento variable de cadena simple derivado de anticuerpo (anti-CD19scFv o FMC63) -dominio extracelular que reconocerá al CD19 y es responsable de dirigir la respuesta hacia las células que lo expresen-, que se une, mediante una región bisagra y un dominio transmembrana, al dominio proteico CD28, situado ya a nivel intracelular citoplasmático y que estabiliza el receptor. Éste está unido a su vez al

segundo y último dominio citoplasmático CD3ζ (zeta), que suele estar presente de forma natural en los linfocitos T.

Así, el componente CD3ζ es crítico para la transducción de la señal e iniciar la activación de la célula T y la actividad antitumoral (a través de un inmunorreceptor intracelular con un motivo de activación basado en tirosina). Los receptores quiméricos CAR que portan los dominios de señalización CD3ζ son suficientes para desencadenar la activación y proliferación de las células T, pero no para

Figura 2. Estructura del receptor de antígeno quimérico que portan las células T de axicabtagén ciloleucel, que es similar a la presente en brexucabtagén autoleucel. Tomada de (EMA, 2018).



6 A grandes rasgos, el procedimiento de uso de axicabtagén ciloleucel se establece en 3 etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucoaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral y posterior expansión clonal; y 3) perfusión del medicamento al paciente.

impulsar la expansión *in vivo* y la persistencia de las células T modificadas. Por tanto, la adición del dominio coestimulador citoplasmático CD28 mejora la activación, expansión y persistencia de las células T en comparación con los linfocitos que expresan receptores equivalentes que carecen de él.

El vector encargado de portar el transgén que codifica para el citado

CAR e introducirlo en el genoma de las células T extraídas al paciente es un vector retroviral no autoinactivador basado en un virus de células madre murinas pseudotipado con la cubierta del virus de la leucemia del gibón (GaLV, del inglés *gibbon ape leukemia virus*). Un dominio de repetición terminal larga (5'LTR) es la región que actúa como promotor de la expresión del transgén, controlan-

do o dirigiendo la expresión del CAR anti-CD19, la cual contiene también un péptido receptor de la señal del factor humano estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Así pues, la transferencia genética en las células T se produce mediante transducción retroviral.

Eficacia y seguridad clínicas

La aprobación de brexucabtagén autoleucel en su indicación en **linfoma de células del manto** se ha basado en los datos generados en un único estudio pivotal de fase 2, abierto y multicéntrico, en pacientes con LCM refractario o recidivante cuya enfermedad ha progresado tras un tratamiento basado en antraciclinas o bendamustina, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton.

El estudio incluyó a pacientes adultos (≥ 18 años) con buen estado de salud general (ECOG 0-1), pero excluyó a pacientes con problemas renales, hepáticos, pulmonares o cardíacos importantes, a los sometidos previamente a TPH alogénico o a TPH autólogo en las 6 semanas previas al inicio del estudio. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), determinada por un comité de revisión independiente en base a los criterios de Lugano 2014. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) fueron variables secundarias de eficacia.

La población por intención de tratar (ITT) estuvo compuesta por 74 pacientes, si bien únicamente 68 recibieron tratamiento con el medicamento. En las características basales de la población ITT destacan una edad mediana de 65 años (58 % ≥ 65 años), con un 84 % de varones, y un número mediano de tratamientos previos de 3 (rango: 1-5).

Los resultados del estudio (Wang *et al.*, 2020) indican que, tras una mediana de

1 mes después de recibir una infusión única intravenosa de brexucabtagén autoleucel en una dosis de 2×10^6 células CAR-T anti-CD19/kg, se objetivó una TRO del 85 % en la población ITT ($IC_{95\%}$ 75,0-92,3), con un 59 % de respuestas completas (RC) y un 26 % de respuestas parciales (RP). Tras un seguimiento mediano de 12,3 meses, el 57 % se mantenía en remisión, alcanzando el 78 % entre los que tuvieron una RC. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta tras un seguimiento mediano de 8,6 meses. En cuanto a la supervivencia, se estimó una probabilidad de SG del 76,6 % a los 12 meses y del 63,2 % a los 36 meses; la probabilidad de SLP fue del 56,8 % a los 12 meses y del 43,0 % a los 36 meses. Con un seguimiento mediano de 12,3 meses, no se alcanzó la mediana de SLP.

Por otra parte, la eficacia y seguridad clínicas de brexucabtagén autoleucel en **leucemia linfoblástica aguda de precursores B** se han analizado en un único estudio pivotal de fase 1/2 multicéntrico, abierto y de un solo brazo en pacientes adultos (≥ 18 años) con enfermedad recidivante o refractaria y buen estado de salud general (ECOG 0-1). La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa general de remisión (TGR), compuesta por las remisiones completas (RC) y las remisiones completas con recuperación hematológica incompleta (RCi), determinada por un comité de revisión independiente, mientras que la SG se midió como variable secundaria.

De un total de 71 participantes enrolados en el estudio, 55 recibieron finalmente el fármaco a una dosis de 1×10^6 células CAR-T anti-CD19/kg y constituyeron la población ITT. En cuanto a las características basales de esos participantes, la edad mediana fue de 44 años (85 % menores de 65 años), con mayoría de varones (58 %); la mediana de líneas de tratamiento previo fue de 2 (rango: 1-8), si bien casi la mitad (49 %) había recibido al menos 3 tratamientos, de los cuales los más frecuentes fueron: blinatumomab (46 %), TPH alogénico (39 %) e inotuzumab (23 %).

Con un seguimiento mediano de algo más de 1 año (12,4 meses), los resultados divulgados (Shah *et al.*, 2021) apuntan a una TGR del 71 % ($IC_{95\%}$ 57 - 82), con un 56 % de RC y un 15 % de RCi. El tiempo medio hasta la respuesta en pacientes con RC o RCi fue de 1,1 meses. Se estimó una duración mediana de la respuesta de 14,6 meses para quienes alcanzaron RC y de 8,7 meses para los pacientes con RCi. En cuanto a la supervivencia, la SG estimada a los 12 meses fue del 71,4 % y del 58,6 % a los 18 meses. Con un seguimiento mediano de 15,5 meses, la mediana de SG fue de 18,2 meses, aunque cabe destacar que, si se consideran solo los pacientes con respuesta (RC o RCi), no se había alcanzado la mediana de SG (vs. 2,4 meses para el resto de pacientes no respondedores).

En relación con los aspectos de **seguridad** del nuevo fármaco, cabe destacar que en todos los pacientes que reci-

bieron brexucabtagén autoleucel en los estudios clínicos se ha descrito al menos un evento adverso, de grado ≥ 3 en el 98-99 % de ellos y graves en el 71-75 %. El tipo de eventos más comunes fue similar en ambos estudios, sobresaliendo pirexia (94-95 %), hipotensión (56-67 %) y anemia (53-65 %). También fueron comunes la neutropenia (52 %), trombocitopenia (49 %), leucopenia (43 %) y los escalofríos (41 %). Entre los considerados relacionados con el fármaco, los más comunes fueron pirexia (84-93 %) e hipotensión (56-62 %).

Como eventos de especial interés se han descrito, en línea con otras terapias CAR-T, el síndrome de liberación de citocinas (SLC)⁷, que aconteció en el 91 % de los pacientes en el estudio pivotal de pacientes con LCM y en el 89 % del estudio en LLA; en ningún paciente se produjo un SLC de grado 5 (con resultado de muerte), pero sí de grado ≥ 3 en el 15-24 %. También se consideraron de especial interés los eventos neurológicos –como temblor (50 %) o encefalopatía (26 %)–, las citopenias y las infecciones (estas últimas con una frecuencia del 40-

56 %, incluyendo 5 casos de infección de grado 5). En el estudio en LCM, todos los casos de SLC y los eventos neurológicos se resolvieron con tratamiento adecuado, mientras que en el estudio en LLA, en el corte de datos permanecían 3 casos de SLC y 4 de eventos neurológicos sin resolver. Si bien la presencia de anticuerpos anti-CAR CD19 parece baja (5 % de los pacientes del estudio en LLA), la inmunogenicidad se ha recogido en el EPAR como un riesgo potencial importante.

Aspectos innovadores

Brexucabtagén autoleucel es una inmunoterapia consistente en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector retroviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) anti-CD19. Dichas células T, una vez reinfundidas en el paciente, se unirán a las células B cancerosas que expresen CD19, provocando en último término su apoptosis o necrosis. El medicamento, designado como huérfano, ha recibido *autorización condicional de comercialización* (sujeta a la generación de mayor evidencia), con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, y de pacientes adultos de 26 años de edad y mayores con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B refractaria o en recaída.

En su indicación en LCM la limitada evidencia disponible deriva de un único estudio pivotal de fase 2, abierto y multicéntrico en pacientes con enfermedad refractaria o recidivante que ha

progresado tras un tratamiento basado en antraciclinas o bendamustina, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton. La revisión por comité de revisión independiente reveló una TRO –variable principal– del 85 % en la población ITT (59 % RC y 26 % RP); una respuesta que permanece en el 57 % de los pacientes tras más de 1 año, proporción que asciende al 78 % si se consideran solo los pacientes con respuesta completa. En términos de supervivencia, la variable más robusta en oncología, se estimó una tasa de SG del 77 % al año y del 63 % a los 3 años, o sea, que están vivos casi 2 de cada 3 pacientes 3 años después de la infusión del fármaco; de modo interesante, se estimó una tasa de SLP del 57 % al año y del 43 % a los 3 años.

Se han publicado resultados actualizados del estudio pivotal (Wang *et al.*, 2023) consistentes con los hasta ahora comentados y que dan una visión del potencial terapéutico de brexucabtagén autoleucel en LCM: con un seguimiento mediano de 35,6 meses, la TRO fue del 91 % (68 % de RC), una mediana de SG de casi 47 meses (IC_{95%} 24,9–no alcanzada), de casi

26 meses (IC_{95%} 9,6–47,6) para la SLP y una duración mediana de la respuesta de algo más de 28 meses (IC_{95%} 13,5–47,1). De acuerdo a una cohorte histórica usada como comparación, se estimó que las terapias hasta ahora empleadas en LCM permitían obtener una TRO del 25 %.

La aprobación del fármaco en LLA de precursores B se ha basado en los datos, también limitados (algo aceptable por la condición clínica evaluada), derivados de un único estudio pivotal de fase 1/2, multicéntrico, abierto y de un solo brazo en pacientes adultos con enfermedad recidivante o refractaria. En este caso, con un seguimiento mediano de algo más de 1 año, se obtuvo una TGR del 71 % (56 % de respuestas completas con una duración mediana de 14,6 meses), que se correspondió con una estimación de SG a los 18 meses del 59 %.

Aunque no se dispone de comparaciones directas con otros tratamientos en esta indicación, se ha publicado una comparación indirecta ajustada con emparejamiento (Shah *et al.*, 2023) en la cual brexucabtagén autoleucel se asoció, respecto a blinatumomab, con una

7 El SLC es una reacción caracterizada por fiebre, taquipnea, cefalea, taquicardia, hipotensión, rash e hipoxia causada por una liberación masiva de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6 o interferón gamma y que puede conducir en los casos más graves a la muerte del paciente. La frecuencia y potencial gravedad del SLC han motivado que en la ficha técnica de Tecartus® (brexucabtagén autoleucel) se haya incluido la advertencia de contar, antes de la administración del fármaco, con al menos una dosis de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente contra el receptor de la interleucina-6, que es el tratamiento recomendado para el SLC grave.

mejora sustancial en la SG (HR: 0,46; IC_{95%} 0,28-0,75) y en la supervivencia libre de evento (HR: 0,37; IC_{95%} 0,25-0,56), esto es, se estima que reduce el riesgo de mortalidad por cualquier causa en un 54 % y la progresión de la enfermedad en un 63 %. Asimismo, respecto a inotuzumab ozogamicina, el nuevo fármaco mejora la SG en un grado similar (HR: 0,45; IC_{95%} 0,24-0,85), pero en menor medida la supervivencia libre de evento (HR: 0,67; IC_{95%} 0,41-1,10).

El perfil de seguridad de brexucabtagén autoleucel se caracteriza por una elevada frecuencia de eventos adversos, en consonancia con lo ya descrito para otras terapias CAR-T anti-CD19 como tisagenlecleucel o axicabtagén ciloleucel, si bien estos se consideran clínicamente manejables con tratamiento adecuado y se pueden considerar aceptables en el contexto de estas indicaciones. Destacan por su relevancia clínica el síndrome de liberación de citocinas (SLC), las reacciones de neurotoxicidad (caracterizada por eventos como temblor o encefalopatía), las citopenias y las infecciones asociadas, y la hipogammaglobulinemia. Pero todos los pacientes tratados –en ambos estudios pivotaes– experimentaron algún evento adverso, con una elevada frecuencia de eventos graves (> 70 %). Por su frecuencia sobresalen la pirexia (relacionada con el fármaco en el 84-93 %), hipotensión (relacionada con el fármaco en el 56-62 %) y la anemia (53-65 %), así como diversas citopenias (neutropenia: 52 %, trombocito-

penia: 49 %, leucopenia: 43 %). Tras el uso del medicamento habrá que prestar especial atención a la pirexia y la hipotensión como manifestaciones más habituales del SLC, que se describe en aproximadamente el 90 % de los pacientes que lo reciben, aunque ningún caso condujo a la muerte.

En poblaciones altamente pretratadas y en un contexto de ausencia de alternativas terapéuticas capaces de ofrecer una clara mejora clínica, los resultados de eficacia mencionados en ambos estudios pivotaes pueden considerarse esperanzadores, aunque no exentos de importantes limitaciones: en primer lugar, la elección de la TRO como variable primaria –frente a las variables de supervivencia– aporta poca información sobre el beneficio clínico asociado a brexucabtagén autoleucel, aunque la elevada tasa de RC y la duración de la respuesta son indicativas de una alta actividad farmacológica; en este sentido, en algunos pacientes el fármaco permite obtener remisiones prolongadas que incluso permiten hipotetizar una potencial cura, pero el tiempo de seguimiento es demasiado corto para establecer una conclusión a este respecto. También se pueden considerar como limitaciones de la evidencia la reducida muestra, el diseño abierto de los estudios y la comparación con cohortes históricas, de menor robustez intrínseca que una comparación directa –aunque justificada en estos casos por la ausencia de un estándar terapéutico en los contextos analizados–. Futuros estudios más amplios y

mejor diseñados permitirán esclarecer estas incertidumbres.

En resumen, pese a no contar con un mecanismo de acción novedoso (desde 2019 se dispone de otras terapias CAR-T anti-CD19, como tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel), se trata de la primera terapia de este tipo con indicación en LCM, ofreciendo una elevada tasa de respuesta y, aparentemente –aunque con datos todavía inmaduros por el corto periodo de seguimiento– una significativa prolongación de la supervivencia en un contexto en el que no se dispone de un estándar de tratamiento, de modo que permitirá modificar sustancialmente la práctica clínica. Adicionalmente, su aprobación en LLA implicará que cualquier paciente refractario tras al menos 2 líneas podrá ser potencialmente tratado con una terapia CAR-T, pues tisagenlecleucel tiene hasta ahora la limitación de autorización en pacientes hasta los 25 años. En pacientes a partir de esa edad, el tratamiento con brexucabtagén autoleucel se asocia con una elevada frecuencia de remisión y –aunque también con un corto periodo de seguimiento– con esperanzadores resultados de supervivencia. Se puede considerar, para concluir, que esta nueva terapia CAR-T implica un importante avance en el abordaje de pacientes con LCM y LLA refractarios o recidivantes, que actualmente cuentan con un pronóstico muy desfavorable.

Valoración

Brexucabtagén autoleucel

▼ **TECARTUS®** (*Gilead Sciences*)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XL06. TERAPIA GÉNICA Y CELULAR ANTINEOPLÁSICA.

**INNOVACIÓN
IMPORTANTE (***)**

Indicaciones autorizadas: tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés). Tratamiento de pacientes adultos de 26 años de edad y mayores con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B refractaria o en recaída.

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Tisagenlecleucel	Kymriah	Novartis	2019
Axicabtagén ciloleucel	Yescarta	Gilead	2019

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica de Tecartus® (brexucabtagén autoleucel). 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201492001/FT_1201492001.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de células CD3+ autólogas transducidas anti-CD19 (Tecartus®) en el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractarios tras dos o más líneas de tratamiento sistémico que incluyan un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). PT/V3/01-2022. 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_01-2022-Tecartus.pdf.

Arranz Sáez R, Canales Albendea MA. Linfomas no Hodgkin. En: Pregrado de Hematología. Madrid: Luzan. Moraleda Jiménez JM. (Ed.). 2017; pp. 383-415.

European Medicines Agency (EMA). Tecartus®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/588798/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Tecartus®. European Public Assessment Report (EPAR). 2022. EMA/683619/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Yescarta®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMEA/H/C/004480/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf

Laetsch TW, Maude SL, Rives S, Hiramatsu H, Bittencourt H, Bader P et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients

With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41(9): 1664-9. DOI: 10.1200/JCO.22.00642.

Lynch DT, Koya S, Acharya U, Kumar A. Mantle Cell Lymphoma. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536985/>.

Shah B, Chen JMH, Wu JJ, Feng C, Zhou L, Park JE et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Brexucabtagene Autoleucel with Alternative Standard Therapies for Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Patients. *Adv Ther.* 2023; 40(12): 5383-98. DOI: 10.1007/s12325-023-02662-3.

Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet.* 2021; 398(10299): 491-502. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2024. Disponible en: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf.

Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020; 382(14): 1331-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.

Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(3): 555-67. DOI: 10.1200/JCO.21.02370.