MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TISAGENLECLEUCEL

INDICAȚIE: Tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică

Data depunerii dosarului	**19.09.2022**
Numărul dosarului	**13470**

PUNCTAJ: 70

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TISAGENLECLEUCEL

1.2. DC: Kymriah dispersie perfuzabilă cu 1,2 x 10^6 – 6 x 10^8 celule

1.3. Cod ATC: L01XX71

1.4. Data eliberării APP: 23 august 2018

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică:

Forma farmaceutică	*dispersie perfuzabilă*
Concentrație	*1,2 x 10^6 – 6 x 10^8 celule*
Calea de administrare	*administrare intravenoasă*
Mărimea ambalajului	*1 până la 3 pungi de perfuzare (în funcție de pacient, până la max. 50 ml)*

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Medicament	Kymriah dispersie perfuzabilă
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.488.897,49
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1.488.897,49/744.448,75/496.299,16

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Kymriah este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

Doze și mod de administrare

Kymriah trebuie administrat într-un centru calificat de tratament. Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu Kymriah. Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență per fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei

medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.

Kymriah este destinat exclusiv utilizării autologe. De regulă, fabricarea și eliberarea Kymriah durează 3-4 săptămâni.

Doze la pacienții adulți cu DLBCL și LF

- 0,6 până la 6 x 10^8 celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Disponibilitatea Kymriah trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Pentru indicațiile LAL cu celulă de tip B și DLBCL, se recomandă perfuzarea Kymriah la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Pentru LF, se recomandă perfuzarea Kymriah la 2 până la 6 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție.

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă pacientul prezintă citopenie semnificativă, de exemplu, număr de leucocite (WBC) ≤1000 celule/µl în prima săptămână după perfuzare. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este >1000 celule/µl, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra Kymriah.

DLBCL și LF

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (25 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosfamidă (250 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Bendamustină (90 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia Kymriah. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

Evaluare clinică înainte de perfuzare

Administrarea tratamentului cu Kymriah trebuie amânat la unele categorii de pacienți care prezintă risc.

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice.

- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului.

- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Kymriah este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează Kymriah trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea Kymriah, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea Kymriah și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Vă rugăm să consultați pct. 6.6 din RCP pentru detalii privind verificarea și decongelarea pungii de perfuzare. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare, astfel încât Kymriah să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), Kymriah trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Administrare

Kymriah trebuie administrată prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de Kymriah, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient. Dacă volumul de Kymriah care va fi administrat este ≤ 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

LAL cu celulă de tip B: Nu au fost efectuate studii formale la pacienții copii cu vârsta sub 3 ani.
DLBCL și LF: Siguranța și eficacitatea Kymriah la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

LAL cu celulă de tip B: Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Kymriah la această categorie de pacienți.
DLBCL și LF: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Pacienți seropozitivi pentru virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV) sau virusul imunodeficienței umane (HIV)

Nu există experiență privind producerea Kymriah la pacienții care obțin un rezultat pozitiv pentru infecții cu HIV, HBV sau HCV active. Materialul de leucafereză provenit de la acești pacienți nu va fi acceptat pentru fabricarea Kymriah. Trebuie efectuat screening pentru HBV, HCV și HIV în conformitate cu recomandările clinice înainte de colectarea celulelor pentru fabricarea medicamentului.

Comisia Europeană, prin decizia Community Register of orphan medicinal products (COMP) nr. C(2021)5535/19.07.2021, a acordat **desemnare orfană** pentru medicamentul cu DCI TISAGENLECLEUCEL, pentru indicația *„tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică”.*

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI TISAGENLECLEUCEL și DC Kymriah dispersie perfuzabilă cu 1,2 x 10^6 – 6 x 10^8 celule, pentru o nouă indicație terapeutică *„Kymriah este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv : *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenţia Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.*

Menţionăm faptul că medicamentul cu DCI Tisagenlecleucel se află rambursat în Listă pentru indicaţiile *leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B* şi *limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)*, ambele indicaţii având desemnări orfane.

2. LIMFOMUL FOLICULAR – PREZENTARE CLINICĂ. GHIDURI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Limfomul folicular (FL) este un neoplasm sistemic al țesutului limfoid care prezintă diferențierea celulelor B în centrul germinal (GC). Tumorigeneza începe în celulele B precursoare și progresează până când celulele ajung la etapa de maturare GC. FL este precedat de o fază preclinică asimptomatică în care celulele B premaligne care poartă o translocație cromozomială t(14;18) acumulează modificări genetice suplimentare, deși nu toate aceste celule

progresează în faza tumorală. FL este caracterizată prin exprimarea markerilor de celule B, cum ar fi CD10, CD19, CD20 și CD22.

FL este de obicei un limfom non-Hodgkin (NHL) cu creștere lentă sau indolentă și reprezintă aproximativ 20% din toate NHL și 70% din limfoamele indolente. Cu toate acestea, este considerată o boală cronică incurabilă în majoritatea cazurilor, deoarece este caracterizată de recidive.

Supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) este progresiv mai scurtă pentru fiecare tratament ulterior, scăzând de la 6,6 ani după terapia de primă linie la 1,5 și 0,83 ani după terapia de linia a doua și, respectiv, a treia. Moartea apare în general datorită transformării histologice în limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), sau deoarece FL devine refractar la chimioterapie. Majoritatea pacienților sunt diagnosticați cu boală avansată în a șasea decadă a vieții, dar aproximativ 25% dintre pacienți au vârsta ≤ 40 de ani.

Epidemiologie

Numărul estimat de cazuri noi de FL în UE a fost de 12.117 în 2013 (RARECAREnet). În SUA, au existat 74200 de cazuri de NHL (12688 de cazuri de FL) în 2019, cu aproximativ 19970 de decese legate de boală în total. Suprimarea imunității sau bolile autoimune, expunerea la erbicide și pesticide și utilizarea spray-ului de păr au fost legate de dezvoltarea FL. Incidența este mai mare în țările industrializate comparativ cu țările în curs de dezvoltare și mai mare la bărbați decât la femei. Etiologia FL este necunoscută, dar istoricul familial este considerat important.

Prezentare clinică, diagnostic și prognostic/stadiu boală

Majoritatea pacienților cu FL au o boală larg răspândită la diagnostic, cu afectarea ganglionilor limfatici periferici și centrali, a splinei și a măduvei osoase. Stadializarea se realizează conform sistemului de clasificare Ann Arbor, cu mențiunea bolii voluminoase (> 6 cm) atunci când este cazul. Stadializarea Ann Arbor clasifică în continuare pacienții cu limfom în categoriile A sau B, unde A este fără simptome B și B este cu simptome B, inclusiv febră inexplicabilă > 38°C, transpirații nocturne umede sau pierdere a > 10% din greutatea corporală în decurs de 6 luni.

Clasificarea histologică a FL este efectuată pe biopsiile ganglionilor limfatici și reflectă numărul mediu de centroblaste/câmp de mare putere (HPF). Cazurile de gradul 1-2 au o predominanță marcată a centrocitelor (celule de centru folicular clivate de dimensiuni mici până la mijlocii), cu puține centroblaste (celule mari de centru folicular neclivate). FL de grad 3a și 3b au ambele > 15 centroblești/HPF. Cele două pot fi distinse prin faptul că gradul 3b prezintă cuiburi de blești, în timp ce gradul 3a prezintă centroblaste cu centrocite amestecate.

Agresivitatea clinică a FL crește odată cu creșterea numărului de centroblaste și a gradelor ulterioare. În timp ce **gradele 1, 2 și 3a sunt considerate boli indolente (de grad scăzut), gradul FL 3b** se află într-un stadiu intermediar de transformare a celulelor mari și, de obicei, **este considerat un limfom agresiv (de grad înalt). Prin urmare, gradul 3b FL diferă de alte forme de FL, cu un curs clinic similar cu cel al DLBCL, de aceea sunt tratate ca limfoame difuze cu celule B mari.** Din punct de vedere biologic, gradul 3b FL este mai strâns legat de DLBCL decât de celelalte forme

de FL. Ca atare, FL gradul 3b este tratat ca DLBCL în practica clinică. Transformarea histologică de la limfom indolent la limfom mai agresiv, de obicei DLBCL, are loc într-o rată de 2-3% pe an.

În ceea ce privește prognosticul, un studiu recent a constatat că pentru 80% dintre pacienți, supraviețuirea globală a fost > 10 ani, un alt studiu constatând o supraviețuire medie de aproximativ 20 de ani. Un studiu retrospectiv multicentric al pacienților cu FL a constatat că supraviețuirea globală mediană este de 7,6 ani după terapia de linia a doua și 4,8 ani după terapia de linia a treia, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de numai 20% după tratamentul de linia a treia.

Prognosticul este puternic influențat de durata răspunsului (DOR) la chimioimunoterapia de primă linie, 20% dintre pacienții care se confruntă cu progresia bolii (POD) în decurs de 2 ani de la chimioimunoterapia inițială prezentând o supraviețuire generală (OS) pe 5 ani de doar 50%, într-un studiu. Acești pacienți sunt denumiți POD24.

O altă măsură de prognostic utilizată în mod obișnuit este **scorul Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)**, care încorporează 5 factori clinici (vârsta, stadiul, nivelul hemoglobinei serice, numărul de ganglioni implicați și nivelul lactat dehidrogenazei). Includerea stării mutaționale a 7 gene (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP și CARD11) împreună cu scorul FLIPI și statusul ECOG au condus la măsura de prognostic numită m7 FLIPI, care a îmbunătățit prognosticul supraviețuirii fără eșec (absența recăderii) pe perioada de 5 ani.

În plus, prognosticul este afectat negativ de transformarea histologică. Supraviețuirea mediană după transformarea histologică într-un limfom agresiv este de 50 de luni. Prognosticul este mai slab la pacienții cu transformare precoce (< 18 luni) față de cele tardive (≥ 18 luni), după diagnosticul de FL (OS la 5 ani: 22% vs. 76%). Un studiu combinat a constatat că transformarea histologică este principala cauză de deces la pacienții cu diagnostic nou.

Managementul bolii – Ghidurile ESMO 2020, Ghidurile de practică clinică EHA (Asociația Europeană de Hematologie) elaborate în colaborare cu ESMO – FL nou diagnosticat și recidivat 2021, Ghidurile NCCN 2023

Scopul tratamentului FL îl reprezintă în primul rând ameliorarea simptomelor, inversarea citopeniei și îmbunătățirea QoL. Tratamentul depinde în mare măsură de sarcina tumorală, stadiul bolii, precum și de vârsta pacientului (Figura 1, Figura 2). În plus, gradele 1, 2 și 3a ale FL sunt considerate boli indolente, în timp ce gradul 3b al FL este considerat un limfom agresiv și, prin urmare, se recomandă să fie tratat ca atare. La diagnostic, majoritatea pacienților diagnosticați cu FL au boală avansată (stadiul III sau IV), cu o minoritate de pacienți diagnosticați cu stadii localizate ale FL (stadiile I-II).

În grupul de pacienți cu sarcină tumorală redusă (Figura 1), pacienții cu LF în stadiul I/II trebuie, în general, să fie tratați cu radioterapie la locul implicat (ISRT), care poate fi combinată cu rituximab cu un singur agent.

De asemenea, poate fi luată în considerare monoterapia de supraveghere și așteptare sau rituximab. Pentru pacienții cu sarcină tumorală redusă și FL în stadiul III/IV, supravegherea și așteptarea este abordarea standard, în timp ce monoterapia cu rituximab poate fi, de asemenea, luată în considerare. În caz de recidivă sau progresie, se recomandă, în general, supravegherea și așteptarea și poate fi luată în considerare și monoterapia cu rituximab. În funcție de stadiul bolii, poate fi luată în considerare și radioterapia nodulului implicat (INRT) sau imunochimioterapia sau radioterapia.

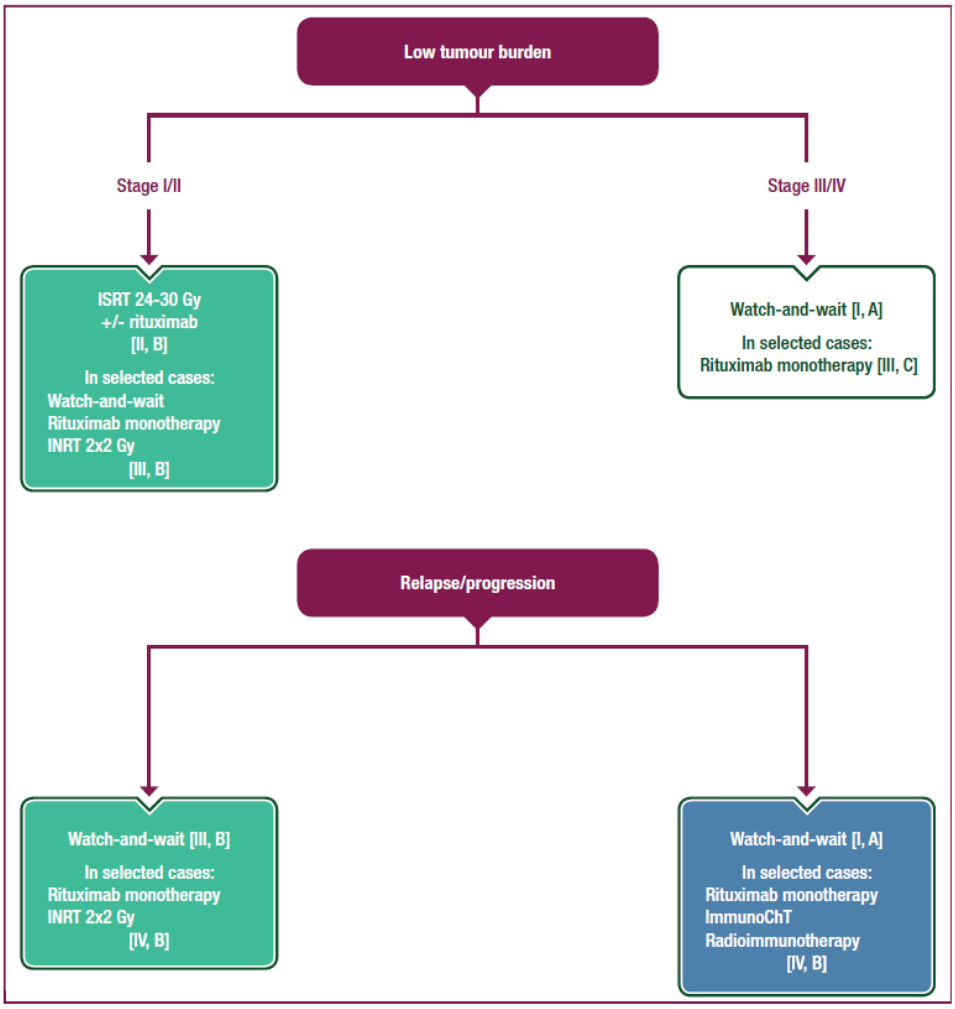

Figura 1. Recomandare bazată pe consens – FL cu sarcină tumorală scăzută
ChT, chimioterapie; FL, limfom folicular; INRT, radioterapia nodulului implicat; ISRT, radioterapie la locul implicat

În lotul de pacienți cu sarcină tumorală mare și boală în stadiul III/IV (Figura 2), recomandările de tratament depind de vârsta pacientului, cu recomandări separate pentru pacienții cu vârsta peste sau sub 65 de ani. Pentru majoritatea pacienților din ambele grupe de vârstă cu FL avansat (stadiul III sau IV) la diagnostic, supravegherea și așteptarea este abordarea standard în cazurile asimptomatice, cu tratament inițiat la dezvoltarea simptomelor,

inclusiv simptome B, insuficiență hematopoietică, boală voluminoasă, compresie a organelor vitale, ascită, revărsat pleural sau progresie rapidă a limfomului.

Terapia de primă linie în ambele grupe de vârstă la acești pacienți constă în general atât în faze de inducție, cât și în faze de întreținere. În faza de inducție, obinutuzumab sau rituximab în combinație cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon (CHOP), ciclofosfamidă, vincristină, prednisolon (CVP) sau bendamustină este utilizat dacă obiectivele terapeutice sunt remisiunea completă și PFS prelungită, sau dacă există dovezi ale unui curs clinic mai agresiv.

Monoterapia cu anticorpi (rituximab, radioimunoterapie) sau clorambucil plus rituximab pot fi alternative pentru pacienții cu profil cu risc scăzut sau când chimioterapia convențională este contraindicată. După imunochimioterapie, se recomandă întreținerea cu rituximab la fiecare 2 luni timp de 2 ani.

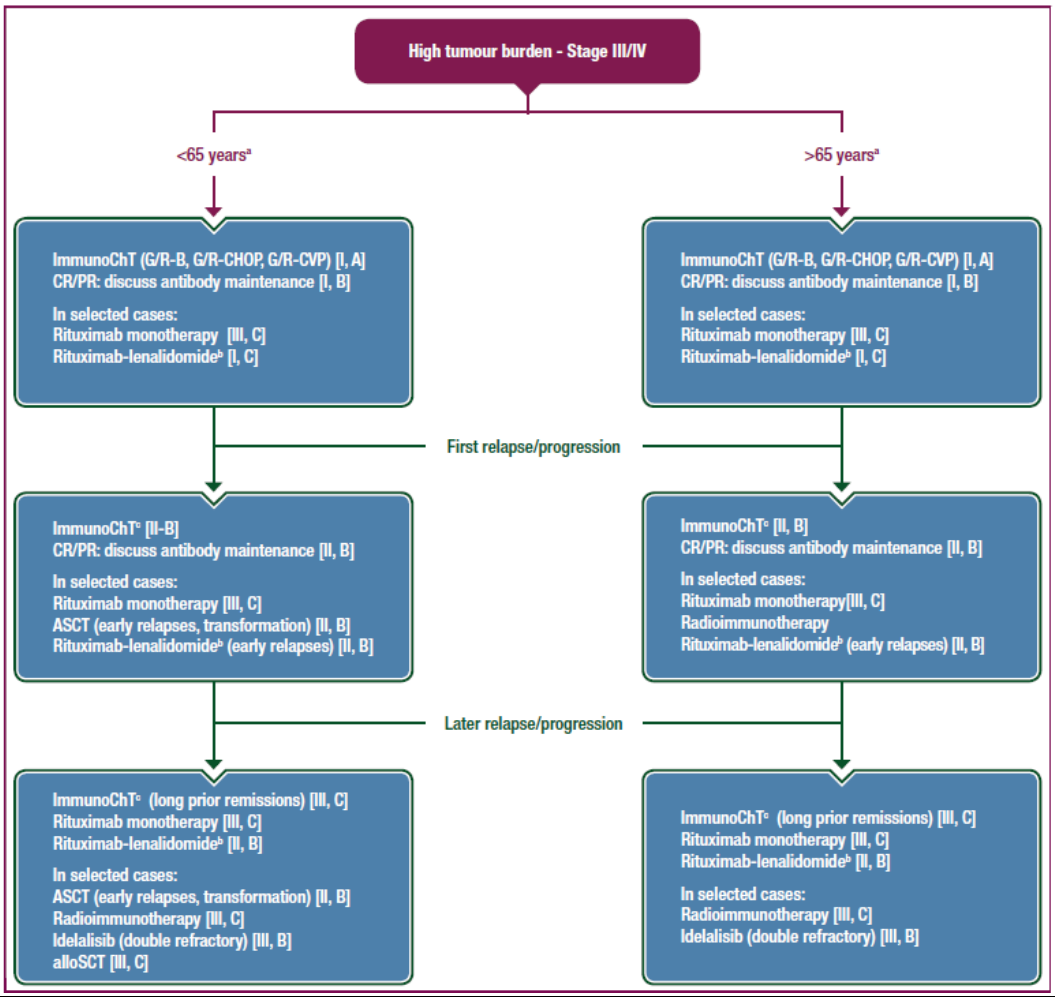

Figura 2. Recomandare bazată pe consens - FL cu sarcină tumorală mare

alloSCT, transplant alogen de celule stem; ASCT, transplant autologe de celule stem; B, bendamustina; CHOP, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon; ChT, chimioterapie; CR, răspuns complet; CVP, ciclofosfamidă, vincristină, prednisolon; FL, limfom folicular; G, obinutuzumab; PR, răspuns parțial; R, rituximab; [a] Vârsta biologică (ani); [b] În afara etichetei; [c] De preferat în cazurile refractare la rituximab.

Alternativ, consolidarea radioimunoterapiei poate fi luată în considerare după chimioterapie. La pacienții în stadiul I-II cu o sarcină tumorală mare, cu caracteristici de prognostic clinic advers sau în cazurile în care ISRT nu este fezabilă, trebuie aplicată terapia sistemică, așa cum este indicată pentru stadiile avansate.

Tratamentul LF simptomatic recidivant sau refractar la grupul de pacienți cu sarcină tumorală mare și boală în stadiul III/IV (Figura 2) în UE include agenți de chimio-imunoterapie nerezistenți încrucișați, radio-imunoterapie sau monoterapia cu rituximab, fosfatidilinozitol-3 -inhibitorul kinazei (PI3K) idelalisib și duvelisib, combinația de anticorp monoclonal anti-CD20 rituximab și medicamentul imunomodulator lenalidomidă și, în cazuri selectate, transplant de celule stem hematopoietice autologe/alogene (HSCT).

Inhibitorul PI3K idelalisib a fost aprobat de EMA în 2014, pentru tratamentul LF recidivat după cel puțin 2 linii de terapie sistemică bazată pe studiul 101-09, care a arătat o rată de răspuns complet (CRR) de 14%, ORR de 56% și DOR de 11,8 luni.

Duvelisib este un alt inhibitor PI3K (aprobat de EMA în martie 2021) pentru tratamentul pacienților adulți cu FL refractar care au primit 2 sau mai multe terapii sistemice anterioare. Studiul pivot nu a arătat niciun răspuns complet (CR) de 0% și un răspuns parțial (PR) de 40% (RCP Copiktra). Combinația de lenalidomidă și rituximab (așa-numita R2) a fost aprobată de EMA în 2019 pentru tratamentul pacienților cu FL după ≥ 1 linie de terapie bazată pe studiile de fază 3 AUGMENT și MAGNIFY de susținere. În AUGMENT, CRR a fost de 34% și ORR a fost de 81%.

HSCT alogenă este o terapie potențial curativă și poate fi luată în considerare la recidiva după HSCT autolog, însă doar o mică parte din pacienții cu un donator disponibil sunt candidați pentru aceasta. Mortalitatea legată de transplant rămâne ridicată la 8-17% la 1 an. Un studiu mai recent a constatat un OS la 3 ani de 66%, cu mortalitate legată de tratament de 25% la 3 ani.

Orientările ESMO specifică ce tratamente sunt adecvate pentru ce grupuri din populația de FL recidivată/refractară. În cazul bolii recidivate, boala simptomatică localizată poate fi gestionată cu ISRT în doză mică, în timp ce în recidivele sistemice precoce (< 12-24 luni), trebuie utilizat un regim de chimioimunoterapie nerezistent încrucișat. Rituximab trebuie adăugat dacă schema anterioară care conținea anticorpi a atins o durată de remisiune > 6-12 luni.

Terapia de întreținere cu rituximab la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani este recomandată pentru majoritatea pacienților cu FL r/r, cu excepția celor care au recidivat în timpul primei perioade de întreținere cu rituximab. În cazurile refractare la rituximab sau în remisiuni care durează < 6 luni, se recomandă obinutuzumab-bendamustina (sau alt regim de chimioterapie) plus întreținerea cu obinutuzumab. Chimioterapia cu doze mari cu transplant de celule stem autologe (ASCT) trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă primele remisiuni scurte după regimurile care conțin rituximab. În LF recidivant, lenalidomidă plus rituximab pot fi luate în considerare

pentru pacienții cu remisiuni scurte după chimioterapie. Radioimunoterapia poate fi luată în considerare la pacienții vârstnici cu comorbidități.

În recăderile ulterioare (Figura 2), se recomandă imunochimioterapia în cazul unei remisiuni prealabile de lungă durată sau se poate utiliza lenalidomidă plus rituximab sau monoterapia cu rituximab. În cazuri selectate, în ambele grupe de vârstă, poate fi utilizată radioterapia, sau idelalisib poate fi utilizat în cazurile dublu refractare. ASCT poate fi utilizat în cazuri selectate la pacienții sub 65 de ani. La pacienții mai tineri selectați cu recidive ulterioare cu profil de risc ridicat sau recidive după ASCT, poate fi luată în considerare HSCT alogen.

Ghidurile de practică clinică EHA (Asociația Europeană de Hematologie) elaborate în colaborare cu ESMO – FL nou diagnosticat și recidivant 2021

Ghidurile de practică clinică ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire pentru limfomul folicular adoptate la sfârșitul anului 2020, în conformitate cu procedurile standard de funcționare ESMO pentru elaborarea Ghidurilor de practică clinică au fost aprobate recent de Grupul de lucru pentru limfom EHA (LyG) și reprezintă un exemplu al acestei colaborări.

Cu toate că există un subgrup de pacienți bine recunoscut cu boală localizată care sunt potențiali candidați pentru tratamentele curative locale, majoritatea pacienților cu FL prezintă stadiul avansat al bolii. În această sens, recomandarea de așteptare atentă pentru subiecții cu boală asimptomatică cu sarcină tumorală redusă rămâne o opțiune foarte potrivită în majoritatea cazurilor. Pentru cei care necesită tratament, imunochimioterapia este încă considerată o abordare optimă. Niciun regim de chimioterapie nu s-a dovedit superior altuia, în ceea ce privește supraviețuirea generală și alegerea ar trebui să se bazeze pe condiția pacientului, prioritățile și prevenirea toxicității pe termen lung.

Chimioterapia cu obinotuzumab s-a dovedit superioară chimioterapiei cu rituximab în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS) și fără beneficiu de supraviețuire globală (OS). Pe baza rezultatelor obținute pentru PFS, terapia de menținere de 2 ani cu rituximab se recomandă de obicei după imunochimioterapie, însă creșterea riscului infecției cu COVID-19 trebuie luat în considerare. Rituximab în monoterapie și rituximab în combinație cu lenalidomidă sunt luate în considerare pentru cazurile selectate.

Domeniul FL recidivant/refractar evoluează și mai rapid ca domeniu terapeutic. În acest domeniu, o serie de abordări terapeutice noi sunt implementate, deși multe terapii sunt bine stabilite și își găsesc încă un loc în cadre clinice specifice, făcând deciziile terapeutice adesea dificile. Parametrii care afectează terapeutic deciziile includ numărul și tipul liniilor de terapie anterioare, durata răspunsului (POD 24), sarcina tumorală în cazul recidivei și condiția fizică a pacientului. Astfel de abordări includ imunochimioterapia și, de asemenea, doze mari de chimioterapie urmată de transplant autolog în cazurile selectate. Cu toate acestea, domeniul cu cea mai rapidă evoluție este utilizarea tratamentelor biologice cu combinația rituximab-lenalidomidă, precum și a inhibitorilor PI3K, care par să aibă o activitate substanțială în FL recidivant/refractar.

În acest context terapeutic care evoluează rapid, multe instituții oferă studii clinice cu noi agenți experimentali, inclusiv molecule mici, agenți cu angajarea celulelor T, precum și terapii celulare. Toate acestea ar putea reprezenta opțiuni foarte atractive pentru pacienții selectați.

Ghidurile de tratament din SUA (NCCN) 2023 pentru terapiile de linia a treia și terapiile ulterioare diferă oarecum de ghidurile europene și includ inhibitorul PI3K copanlisib și inhibitorul EZH2 tazemotastat la pacienții r/r. În plus, inhibitorul EZH2 tazemotastat este recomandat pentru pacienții r/r indiferent de statusul mutației EZH2, precum și ca terapie de linia a 2-a la pacienții vârstnici sau infirmi.

De asemenea, terapia cu celule CAR-T axicabtagene clioleucel sau tisagenlecleucel, precum și terapia bispecifică cu angajarea celulelor T, Mosunetuzumab-axgb, reprezintă o opțiune de tratament după două sau mai multe linii de terapie sistemică (Figura 3, Figura 4).

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2023
Follicular Lymphoma (grade 1–2)

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a]
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.[c]

SECOND-LINE THERAPY[h]

Preferred regimens (in alphabetical order)
- Bendamustine[i,j] + obinutuzumab[k] or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)
- CHOP + obinutuzumab[k] or rituximab
- CVP + obinutuzumab[k] or rituximab
- Lenalidomide + rituximab

Other recommended regimens (in alphabetical order)
- Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 mAb therapy)
- Lenalidomide + obinutuzumab
- Obinutuzumab
- Rituximab
- See Second-line Therapy for DLBCL (BCEL-C 2 of 6) without regard to transplantability[l]

SECOND-LINE THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM
(if none of the therapies is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

Preferred regimen
- Rituximab (375 mg/m^2 weekly for 4 doses)

Other recommended regimens
- Chlorambucil ± rituximab
- Cyclophosphamide ± rituximab
- Tazemetostat (irrespective of *EZH2* mutation status)

SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)

Preferred regimens
- Rituximab maintenance 375 mg/m^2 one dose every 12 weeks for 2 years (category 1)
- Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)

Other recommended regimens
- High-dose therapy with autologous stem cell rescue (HDT/ASCR)
- Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in selected cases[m]

Figura 3. NCCN 2023 – Linia a 2-a de terapie a FL

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2023
Follicular Lymphoma (grade 1–2)

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a]
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.[c]

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens (FOLL-B 2 of 5) that were not previously used.	
Small Molecule Inhibitors	T-Cell–Mediated Therapy
• PI3K inhibitor ▸ Copanlisib[n] • *EZH2* inhibitor ▸ Tazemetostat (irrespective of *EZH2* mutation status)	• Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy[o] (in alphabetical order) ▸ Axicabtagene ciloleucel ▸ Tisagenlecleucel • Bispecific T-cell engager therapy ▸ Mosunetuzumab-axgb[p]

Figura 4. NCCN 2023 – Linia a 3-a de terapie a FL și liniile ulterioare

3. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Studiul pivot E2202 (ELARA)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Kymriah la pacienții adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar (r/r), au fost evaluate într-un studiu deschis, multicentric, cu braț unic de tratament, de fază II (E2202, N=97).

Studiul pivot E2202 (ELARA) a inclus pacienți cu LF de grad 1, 2 sau 3A, confirmați histologic de către un comitet independent de evaluare (ICR), care au boală refractară, sau la care boala a recidivat în interval de 6 luni de la finalizarea a două sau mai multe linii de terapie sistemică (inclusiv un anticorp anti-CD20 și un agent alchilant), la care boala a recidivat în timpul sau în interval de 6 luni de la finalizarea terapiei de menținere cu anticorp anti-CD20 după minimum două linii de tratament, sau la care boala a recidivat după transplant de celule stem hematopoietice (HSCT) autologe. Studiul **a exclus** pacienții cu infecții active sau severe, limfom transformat sau alte tipuri de limfom agresiv, inclusiv **pacienții cu LF de grad 3b**, cei care au primit anterior HSCT alogen sau care au avut boală cu implicare activă a SNC.

Pentru cei 98 de pacienți incluși, vârsta mediană (min-max) a fost de 57,5 ani (29-73 ani), 24,5% (24/98) dintre pacienți aveau vârsta ≥ 65 ani și 67,3% (66/98) dintre pacienți erau de sex masculin. Majoritatea aveau FL în stadiul III sau IV (85,7% (84/98)) și limfom folicular de gradul 1-2 (89,8% (88/98)). 59 de pacienți (60,2%) au avut un scor FLIPI 22 cu risc ridicat (adică, scor FLIPI ≥ 3). Pacienții se aflau în cea mai mare parte în stadiul ECOG 0 (57,1%) și 39,8% în stadiul ECOG 1.

Populația de studiu, așa cum este definită de criteriile de includere, ar putea fi potențial destul de eterogenă.

Populația de pacienți inclusă în studiul ELARA a reprezentat pacienți cu FL cu boală avansată, cu o mediană de 4 linii de terapie anterioară (2 - 13), iar 24,5% (24/98) dintre pacienți au primit 2 linii de terapie anterioară și 75,5% (74/98) dintre pacienți au primit 3 sau mai multe linii anterioare de terapie. 77,6% dintre pacienţii înscrişi au fost refractari la ultima lor linie de terapie. Dintre aceștia, 54 de pacienți (55,1%) au prezentat raportul SD/PD (boală stabilă/boală progresivă) ca cel mai bun răspuns la cel mai recent regim și 22 de pacienți (22,4%) au prezentat recidivă în decurs de 6 luni de la finalizarea ultimului tratament. 36 de pacienți au primit HSCT anterior, dintre care 15 pacienți au recidivat în decurs de 12 luni de la transplant. Mai mult, un procent mare de pacienți au avut boală voluminoasă, valori mari până la intermediare ale FLIPI, POD24 sau au fost dublu refractari.

Momentul realizării HSCT în cursul bolii și al tratamentului nu este specificat nici în criteriile de includere, nici în indicație. Numărul de participanți înscriși care au avut HSCT a fost mic (n=36), dintre care 15 au recidivat în decurs de 12 luni, iar restul ulterior. Nu se știe când în cursul bolii a fost realizat HSCT. Majoritatea pacienților au fost refractari la ultima linie de terapie (n=74/94, 78,7%) comparativ cu cei care au recidivat (n=17/94, 18,0%). Toți pacienții au primit anterior terapie anti-CD20 și agenți de alchilare și 21,4% dintre pacienți au fost trataţi cu inhibitori PI3K. Dintre pacienții din EAS care au recidivat > 6 luni după ultima linie de tratament, 5 pacienți au recidivat în timpul (n=4) sau în decurs de (n=1) 6 luni de la încheierea terapiei de întreținere anti CD20, în timp ce 15 pacienți au recidivat după HSCT.

Dintre cei 97 de pacienți perfuzați, 44 de pacienți (45,4%) au primit chimioterapie înainte de perfuzia cu tisagenlecleucel. Cele mai frecvent utilizate tratamente (la ≥ 5% dintre pacienți) au fost rituximab (21,6%), dexametazonă (11,3%), gemcitabină (10,3%), oxaliplatin (7,2%), prednisolon (7,2%), etoposidă (6,2%), ciclofosfamidă (5,2%) și vincristină (5,2%). La 5 pacienţi s-au administrat numai corticosteroizi ca tratament adjuvant. Doi pacienți au primit radioterapie de tranziție.

Toți pacienții cărora li s-a administrat perfuzia au primit chimioterapie de limfodepleţie înainte de perfuzia cu tisagenlecleucel. Majoritatea pacienților (n=92) au primit fludarabină + ciclofosfamidă, iar restul de 5 pacienți au primit bendamustină. Timpul median (min – max) dintre includerea și injectarea tisagenlecleucelului a fost de 46 de zile (23 – 127 de zile).

Pacienților li s-a permis să primească terapii de legătură antineoplazice pe baza alegerii anchetatorilor, cu scopul de a stabiliza boala în așteptarea perfuziei de tisagenlecleucel. Dintre cei 97 de pacienți cărora li s-a administrat perfuzia, 44 de pacienți (45,4%) au primit terapie opțională antineoplazică de legătură înainte de perfuzia cu tisagenlecleucel. Teoretic, tipul de terapie de tip punte primită de fiecare pacient înainte de perfuzie, e posibil să fi avut un impact asupra rezultatului eficacității tisagenlecleucel. Prin urmare, un scan PET-CT a fost

efectuat în mod obișnuit, cu câteva excepții, după terapia de punte și înainte de tisagenlecleucel, pentru a asigura monitorizarea corelației dintre răspunsul la terapia de punte și răspunsul clinic la tisagenlecleucel.

Răspunsul observat în termeni de CRR la pacienții care au primit terapie de legătură în EAS a fost de 65,9% (29/44; 95% CI: 50,1, 79,5) și a fost comparabil cu cel din populația totală de studiu. În mod similar, CRR pentru cei care nu au primit terapie de legătură în EAS a fost de 72% (36/50; IC 95%: 57,5, 83,8). Prin urmare, aceste date care au fost obținute din analiza subgrupului, nu au evidențiat nicio influență a terapiei de tip punte asupra rezultatelor de eficacitate în populația de pacienți studiată.

Durata mediană a urmăririi studiului, definită ca intervalul de timp de la perfuzarea Kymriah până la data finalizării studiului sau întreruperii definitive a urmăririi înainte de centralizarea datelor a fost de 18,6 luni (interval: 1,8-29,9). Durata mediană de la perfuzarea Kymriah până la data centralizării datelor a fost de 20,8 luni (interval: 14,4-29,9). Studiul este încă în curs de desfășurare.

Dintre cei 97 de pacienți perfuzați cu Kymriah, 94 de pacienți aveau boală cuantificabilă la momentul inițial conform Comitetului Independent de Revizuire/Independent Review Committee (IRC) și sunt incluși în setul de analiză a eficacității (EAS). Informațiile-cheie inițiale pentru setul înrolat și EAS sunt prezentate în Tabelul 1.

Obiectivul primar

- Procentul de răspuns complet (RRC), definit prin procentul de pacienți care au obținut cel mai bun răspuns ca răspuns complet între perfuzia de tisagenlecleucel și progresia bolii, sau instituirea unui nou tratament anticancer în funcție de evenimentul care a apărut primul. Răspunsurile au fost definite în conformitate cu criteriile clasificării Lugano 2014 și evaluate la nivel central de IRC.

Obiectivele secundare

− Procentul răspunsului global: procentul de pacienți care au obținut un răspuns complet sau un răspuns parțial ca cel mai bun răspuns;

− Durata răspunsului la pacienții care au prezentat un răspuns complet sau parțial: timpul între data primului răspuns documentat (complet sau parțial) și data primei progresii sau deces din cauza limfomului,

− Supraviețuirea fără progresia bolii: timp între data perfuziei cu tisagenlecleucel și data observării primei progresii sau data decesului, indiferent de cauză,

− Supraviețuirea globală: timpul dintre data perfuziei cu tisagenlecleucel și data decesului din orice cauză,

- Supraviețuirea fără tratament ulterior,

- Chestionare raportate de pacient: SF-36, EQ-5D-3L și FACT-lym QoL.

Tabelul nr.1. Studiul E2202: Informații inițiale în rândul populației de pacienți înrolați și perfuzați EAS

	Înrolați N=98 n (%)	EAS N=94* n (%)
Vârsta (ani)		
Medie (deviație standard)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediană (minimum – maximum)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Categoria de vârstă (ani) – n (%)		
<65 ani	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 ani	24 (24,5)	24 (25,5)
Sex – n (%)		
Masculin	65 (66,3)	64 (68,1)
Feminin	33 (33,7)	30 (31,9)
Boală de stadiul III/IV la intrarea în studiu n – (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Scor FLIPI crescut[1] – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Boală cu masă tumorală mare la momentul inițial[2] – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Număr de linii anterioare de terapie antineoplazică – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Mediană (minimum – maximum)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
Stadiul bolii – n (%)		
Refractară la ultima linie de tratament	76 (77,6)	74 (78,7)
Recidivă după ultima linie de tratament	17 (17,3)	17 (18,1)
Dublu refractari[3] – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progresia bolii în interval de 24 luni (POD24)[4] – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Transplant anterior de celule stem hematopoietice (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Inhibitor PI3K administrat anterior – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)

* Pacienții perfuzați, cu boală cuantificabilă la momentul inițial conform Independent Review Committee (IRC) și care sunt incluși în setul de analiză a eficacității.
1 FLIPI include 5 factori marcați de prognostic; FLIPI = sumă (unde factorul de prognostic = Da); Redus: 0-1 criterii îndeplinite; intermediar: 2 criterii îndeplinite; mare: 3 sau mai multe criterii îndeplinite.
2 Boală cu masa tumorală mare, definită conform IRC ca imagistică care arată orice masă tumorală la nivelul ganglionilor sau în afara lor, cu diametrul >7 cm sau implicare a minimum 3 situri la nivelul ganglionilor, fiecare cu un diametru de >3 cm.
3 Dublu refractari sunt definiți pacienții care nu au răspuns sau care au recidivat în interval de 6 luni după terapia cu agenți anti-CD20 și agenți alchilanți, în orice regim.
4 POD24: subiecți cu boala primar-refractară sau progresivă în interval de 24 luni de la inițierea unui tratament de primă linie care conține anticorpi monoclonali anti-CD20.
Eficacitatea a fost evaluată prin prisma criteriului final principal, și anume rata de răspuns complet (CRR), înregistrată de la perfuzare până la progresia bolii sau începerea unei noi terapii. CRR a fost determinată de IRC pe baza criteriilor de clasificare Lugano (Cheson 2014). Criterii finale secundare au inclus rata generală de răspuns (ORR), durata răspunsului (DOR), supraviețuirea fără progresia bolii (PFS), supraviețuirea generală (OS). Timpul median de la înrolare la perfuzare a fost de 46 zile (interval: 23 până la 127). Prima evaluare a bolii a fost programată pentru a fi efectuată în luna 3 după perfuzare.

Rezultate – obiectiv principal

Analiza principală (din 28 septembrie 2020), care a inclus 94 de pacienți (populația EAS) urmăriți timp de cel puțin 6 luni, sau care au întrerupt studiul prematur înainte de această dată, a confirmat un răspuns complet la 66,0 % (N=62/94) dintre pacienți (IC 95%: [55,5; 75,4]).

La data analizei din 29 martie 2022, cu o durată mediană (min-max) de urmărire de 28,9 luni (22,2 – 37,7 luni), RRC a fost de 68,1% (N=64/94) (IC 95%: [57,7; 77,3]).

RRC a fost de 67,3% (IC 95%: [57,1; 76,5]) în populația de pacienți incluși în studiu (N=98). Analizele subgrupurilor au arătat rezultate consistente; procentul de răspunsuri complete a variat de la 40,0% la 84,8%.

Rezultatele obiectivelor secundare fără ajustarea riscului α, considerate exploratorii (N=94)

Analiza din 29 martie 2022 (analiza de urmărire pe 24 de luni):

– Procentul răspunsului global: a fost de 86,2% (IC 95%: [77,5; 92,4]) conform IRC.

– Durata răspunsului la pacienții cu răspuns complet sau parțial: durata mediană de menținere a răspunsului global nu a fost estimabilă. Probabilitatea menținerii răspunsului global a fost estimată la 68,1% (95% CI [56,2;77,4]) la 18 luni și la 66,4% (95% CI [54,3;76,0]) la 27 de luni.

– Supraviețuirea fără progresie: supraviețuirea mediană fără progresie nu a putut fi estimată și probabilitatea de supraviețuire fără progresie la 24 de luni a fost de 57,4% (IC 95% [46,2; 67,0]).

– Supraviețuirea globală: supraviețuirea globală mediană nu a putut fi estimată (IC 95% [34,5; NE]). Au fost 13 decese, probabilitatea de supraviețuire a fost de 87,7% (95% CI [78,3; 93,2]) la 24 de luni și 82,6% (95% CI [70,2; 90,2]) la 30 de luni.

Trebuie remarcat faptul că în populația de pacienți incluși în studiu (n=98), rata globală de răspuns conform IRC a fost de 85,7% (84/98) (IC 95%: [77,2; 92,0]). Durata mediană a PFS nu a fost atinsă, au existat 39 de evenimente (progresia bolii sau deces) și probabilitatea estimată de PFS a fost de 59,0% (IC 95%: [48,1; 68,4]) în luna a 24-a. Durata mediană a SG nu a fost atinsă, au fost 13 decese și probabilitatea estimată de supraviețuire a fost de 90,9% (95% CI: [82,7; 95,4]) în luna a 24-a și 86,3% (95% CI: [76,3; 92,3]) în luna a 30-a.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate sumarizat în tabelul nr.2.

Tabel nr.2. Studiul E2202: Rezultate privind eficacitatea la pacienții adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie

	Pacienți înrolați N=98	Pacienți EAS* N=94
Rata de răspuns complet (CRR)[1], conform IRC n (%) IÎ 95%	 67 (68,4) (58,9, 78,1)	 65 (69,1) (58,8, 78,3)
Rată generală de răspuns (ORR)[2], conform IRC n/N (%)	 84 (85,7)	 81 (86,2)
Durata răspunsului (DOR)[3], conform IRC	**N=84**	**N=81**
Mediană (luni) (IÎ 95%)	NE (20,9, NE)	NE (15,6, NE)
% probabilitate fără evenimente la 9 luni (IÎ 95%)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)

IÎ=Interval de încredere, NE=Necuantificabil

* Pacienții perfuzați, cu boală cuantificabilă la momentul inițial conform Independent Review Committee (IRC) și care sunt incluși în setul de analize privind eficacitatea.

1 Criteriul final principal a fost CRR conform IRC pe baza criteriilor de răspuns Lugano (Cheson 2014) și definit ca procentajul de pacienți cu cel mai bun răspuns general (BOR) din răspuns complet (CR). Pacientul căruia nu i s-a administrat perfuzie a fost tratat ca non-respondent.

2 ORR a fost definită ca procentajul de subiecți care au obținut cel mai bun răspuns general (BOR) din CR sau PR. Pacientul căruia nu i s-a administrat perfuzie a fost tratat ca non-respondent.

3 DOR a fost definită ca intervalul de timp de la obținerea CR sau PR până la recidivă sau deces din cauza LF, oricare a avut loc mai întâi.

Calitatea vieții pacienților în studiul ELARA a fost analizată în analize exploratorii folosind 3 chestionare (SF-36, EQ-5D-3L și FACT-lym QoL). În absența datelor comparative, nu este posibilă estimarea efectul real al tratamentului cu KYMRIAH (tisagenlecleucel) asupra calității vieții. Prin urmare, nu se pot trage concluzii oficiale din această analiză.

Toleranță

La data analizei de 29 martie 2022, 99,0% dintre pacienți au prezentat cel puțin un eveniment advers (EA) și 81,4% dintre pacienți au avut EA de grad ≥ 3.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la > 20% dintre pacienți, au fost sindromul de eliberare de citokine (49,5%), neutropenia (43,3%), anemia (25,8%), diareea (25,8%), cefaleea (23,7%) și reducerea numărului globulelor albe (22,7%). Cel puțin un EA de grad ≥ 3 a fost observat la 81,4% dintre pacienți, cele mai frecvente au fost neutropenia (43,3%), scăderea numărului de neutrofile (17,5%), scăderea numărului de globule albe (17,5%), anemia (17,5%), neutropenie febrilă (14,4%) și trombocitopenie (11,3%). Un EA grav a fost observat la 46,4% dintre pacienți, dintre care cele mai frecvente au fost sindroamele de eliberare de citokine (19,6%), pneumonia (10,3%) și neutropenia febrilă (8,2%). Patru pacienți (8,5%) au necesitat internarea la terapie intensivă pentru sindroame de eliberare de citokine cu o durată mediană (min – max) de 4 zile la terapie intensivă (2 – 5 zile).

Treisprezece pacienți (13%) au decedat în timpul studiului, 7 decese s-au produs din cauza progresiei limfomului folicular. În plus, 5 pacienți au decedat din cauza unui eveniment advers (carcinom cu celule tranziționale al vezicii urinare, sindromul de eliberare de citokine, carcinom epidermic metastatic, pneumonie, complicație postoperatorie) și 1 pacient a decedat în urma eutanasiei (aleasă din cauza agravării simptomelor neurologice progresive datorate unei posibile leucoencefalopatii multifocale).

Studiul clinic A2001J

Studiul A2001J este un studiu de fază II, monocentric, noncomparativ, deschis, realizat de Universitatea Pennsylvania din Statele Unite, la pacienți cu celule B difuze mari CD19+ (DLBCL) sau limfom folicular fără alternativă curativă, cu un prognostic slab (supraviețuire estimată < 2 ani și la care s-a obținut un răspuns parțial sau o boală stabilă în timpul ultimului tratament.

Pacienții cu limfom folicular trebuiau să fi demonstrat o progresie măsurabilă a bolii în 2 ani după imunochimioterapie de linia a doua (excluzând terapia cu anticorpi monoclonali). Pacienții au primit tisagenlecleucel în perioada 11 martie 2014 – 3 august 2016.

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea procentului de răspuns global la 3 luni, definit de procentul de pacienți care obțin un răspuns complet sau un răspuns parțial. Răspunsul a fost evaluat de PET-SCAN conform criteriilor Grupului Internațional de Lucru din 1999.

Obiectivele secundare au inclus siguranța, durata răspunsului, supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală.

Au fost selectați în total 38 de pacienți, dintre care 28 au primit tratament cu tisagenlecleucel la doza mediană (min-max) de 5,00 x 10^8 celule T viabile CAR-pozitive (1,79 x 10^8 – 5,00 x 10^8). Dintre aceștia, 15 au avut limfom folicular și 14 au primit tratamentul.

Vârsta medie a pacienților incluși a fost de 56 de ani, distribuiți în mod egal între cele două sexe. Majoritatea pacienților erau într-un stadiu avansat al bolii, 86% dintre pacienți prezentând limfom folicular în stadiul III sau IV. Limfomul folicular dublu refractar a fost prezent la 57% dintre pacienți. Pacienții au primit o medie (min-max) de 5 (2-10) linii de tratament anterior și 4 pacienți au fost tratați cu HSCT (autologe la 3 pacienți și alogene la un pacient). Indicele de performanță ECOG median a fost 0.

Obiectiv primar: procentul de răspuns global la 3 luni

Unsprezece dintre cei 14 pacienți au avut un răspuns complet sau un răspuns parțial la 3 luni, adică o rată globală de răspuns de 79% (95% CI [49;95]).

Obiectivele secundare

Rezultatele obiectivelor secundare sunt:

– Răspuns complet: 10 din cei 14 pacienți (71%, 95% CI [42;92]), au avut un răspuns complet la 6 luni.

– Supraviețuirea fără progresie: după o urmărire mediană de 28,6 luni, supraviețuirea mediană fără progresie nu a putut fi estimată și 70% dintre pacienți (95% CI [38;88]) nu au progresat sau au decedat.

– Durata răspunsului: după o urmărire mediană de 28,6 luni, la pacienții care au răspuns (răspuns parțial sau complet), durata mediană a răspunsului nu a putut fi estimată și în 89% (IC 95% [43; 98]) din răspunsul pacienților a fost menținut.

– Supraviețuirea globală: după o urmărire mediană de 28,6 luni, supraviețuirea globală mediană nu a putut fi estimată, 93% dintre pacienți erau încă în viață după o urmărire mediană de 28,6 luni.

În analiza pe termen mai lung, după o urmărire mediană de 60,7 luni, 43% dintre pacienți nu au progresat; supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 26,2 luni (IC 95% [2,8; NE]). La pacienții care au răspuns, durata mediană a răspunsului nu a putut fi estimată (95% CI [9,5; NE]) și la 60% dintre pacienți (95% CI [25; 83]) răspunsul a fost menținut.

Toleranță

Rezultatele de siguranță studiului de fază II monocentric, noncomparativ a inclus 28 de pacienți (14 pacienți cu limfom difuz CD19+ cu celule B mari și 14 pacienți cu limfom folicular).

Majoritatea pacienților (16 pacienți, 57%) au prezentat sindrom de eliberare de citokine, care a fost ușor până la moderat (grad 1 sau 2) în majoritatea cazurilor (11/16 pacienți, 68,8%) și evoluție favorabilă pentru toți pacienții. Doar un pacient a necesitat tratament cu tocilizumab. Unsprezece pacienți (39,3%) au prezentat EA neurologice, variind de la afectare cognitivă ușoară până la encefalopatie de grad ≥ 3. Toate evenimentele au

regresat și s-au rezolvat în decurs de 1 săptămână, cu excepția unui caz de encefalopatie care a dus la deces la un pacient cu limfom folicular. Examinarea post-mortem a indicat prezența gliozei severe difuze, cu pierderi neuronale extinse, precum și inflamația substanței albe.

Rezultatele publicate la 5 ani nu furnizează date de siguranță în afară de incidența cancerelor secundare observată la 6 din cei 38 de pacienți (16%).

OBSERVAȚII

CHMP a acordat autorizație de introducere pe piață pentru Kymriah, pentru o indicație simplificată, respectiv tratamentul adulților cu limfom folicular recidivant sau refractar după a doua linie sau mai multe de tratament sistemic.

Studiul pivot ELARA **a inclus pacienți cu LF de grad 1, 2 sau 3A (cu boală indolentă – de grad scăzut) și status ECOG 0-1, cu boală refractară după cel puţin 2 linii terapeutice, sau la care boala a recidivat în interval de 6 luni de la finalizarea a două sau mai multe linii de terapie sistemică, la care boala a recidivat în timpul sau în interval de 6 luni de la finalizarea terapiei de menținere cu anticorp anti-CD20 după minimum două linii de tratament, sau la care boala a recidivat după transplant de celule stem hematopoietice (HSCT) autologe.**

Astfel, studiul **nu a luat în considerare** pacienții la care boala recidivează mai târziu, cum ar fi **pacienții care recidivează la mai mult de 6 luni de la încheierea unei a doua linii de tratament sau a unei linii ulterioare de tratament, sau pacienții care recidivează la mai mult de 6 luni de la finalizarea tratamentului de întreținere** (6).

Datele disponibile pentru această nouă indicație pentru Kymriah se bazează în principal pe rezultatele unui **studiu pivot de fază 2 non-comparativ (ELARA).** Din punct de vedere al reglementării, un studiu clinic randomizat (RCT) ar fi fost preferat pe baza disponibilității terapiilor alternative pentru subgrupurile populației incluse (de exemplu, inhibitorul PI3K idelalisib, care este aprobat pentru pacienții dublu refractari).

Analiza principală de eficacitate care a inclus 94 de pacienți în populația de analiză a eficacității (EAS), a arătat o rată de răspuns complet de 66,0% (N=62/94) (IC 95%: [55,5 ;75,4]). Analiza din 29 martie 2022 (analiza exploratorie cu cea mai lungă urmărire), cu o urmărire mediană de 28,9 luni, a sugerat rezultate similare (68,1% (N=64/94) (IC 95%: [57,7; 77,3]).

Sfera acestor rezultate este limitată de următoarele aspecte:

- pacienții incluși în studiul ELARA erau în stare generală bună (ECOG 0 sau 1). În consecință, extrapolarea rezultatelor obținute la pacienții cu stare generală ECOG >1 nu poate fi garantată;
- designul non-comparativ al studiului ELARA și limitările metodologice ale comparației indirecte **permit doar o estimare absolută a efectului KYMRIAH și nu a eficacității sale relative suplimentare, comparativ cu eficacitatea alternativelor terapeutice sau cu efectul placebo, sau cu efectul și evoluția naturală a bolii;**

- necesitatea unei urmăriri mai lungi decât cea disponibilă în prezent (urmărire mediană de 28,9 luni la 29 martie 2022), pentru a se asigura că răspunsul este menținut, precum și impactul asupra supraviețuirii generale;
- numărul median de tratamente anterioare la pacienții incluși în studiul ELARA a fost de 4 și 75,5% dintre pacienți au primit 3 sau mai multe linii de tratament anterioare;
- lipsa unei concluzii oficiale care să poată fi trasă din rezultatele calității vieții;
- profilul de siguranță marcat de reacții adverse de grad ≥ 3 raportate la 81,4% dintre pacienți și siguranță pe termen lung necunoscută;

Astfel, având în vedere datele de eficacitate și toleranță din studiul de fază 2 non-comparativ, **impactul suplimentar al KYMRIAH asupra morbidității și mortalității sau asupra calității vieții nu a fost încă demonstrat.**

4. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenţia Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	*Punctaj*
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE, sau dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecţiune, sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	***70***
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: *a) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;* *b) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;* *c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanţă în România pentru medicamentul evaluat pentru indicaţia depusă;* *d) avizul de donaţie eliberat de ANMDMR şi dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicaţia depusă, pentru o proporţie de minimum 50% din populaţia eligibilă pentru tratament, conform RCP.*	*0*
TOTAL	***70***

4. CONCLUZIE

KYMRIAH (tisagenlecleucel) este un tratament de linia a 3-a sau ulterioare pentru limfomul folicular recidivant în timpul sau în decurs de 6 luni după încheierea tratamentului de întreținere, sau recidivant după un transplant de celule stem hematopoietice autologe, sau refractar după linia a doua sau mai multe de terapie sistemică.

Totuși, luând în considerare faptul că:

- Limfoamele foliculare sunt limfoame non-Hodgkin indolente care progresează lent și pun viața pacienților în pericol
- Tehnologia medicală KYMRIAH (tisagenlecleucel) reprezintă un medicament curativ,
- Formularea simplificată a indicației, aşa cum a fost autorizată de CHMP, **include și pacienții cu FL Grad 3b pentru care nu sunt disponibile date, deoarece au fost excluși din studiul clinic.** Însă, în practica clinică, acești pacienți sunt adesea tratați ca pacienţi cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), pentru care este indicată și terapia cu tisagenlecleucel. **Extrapolarea raportului Beneficiu/Risc pozitiv al terapiei Kymriah observat la populațiile studiate cu FL și DLBCL, la pacienții cu FL grad 3b, poate fi, prin urmare, considerată acceptabilă.**

Asfel, opinia DETM este în acord cu indicația simplificată autorizată de CHMP, lăsând la latitudinea specialistului onco-hematolog clinician, cu experiență în tratamentul neoplaziilor hematologice, decizia finală de recomandare a terapiei celulare KYMRIAH.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI TISAGENLECLEUCEL și DC KYMRIAH dispersie perfuzabilă cu 1,2 x 10^6 – 6 x 10^8 celule, pentru indicația ***„Kymriah este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică”***, întrunește punctajul de ***includere condiţionată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secţiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P3 Programul Național de Oncologie.*

Novartis Pharma Services România SRL a făcut următoarele precizări în declarația de exprimare a intenţiei de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum- rezultat, depusă la dosarul medicamentului:

„.....angajamentul de a negocia cu autoritățile și de a încheia un contract cost-volum sau cost-volum-rezultat cu privire la „Medicament” este asumat sub condiția reglementării unei proceduri și metodologii clare și transparente cu privire la încheierea contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat, care să asigure un tratament nediscriminatoriu pentru deținătorii de APP și sub rezerva îndeplinirii următoarelor condiții:

1. „Medicamentul" să fie exceptat de la aplicarea taxei claw-back, oricărei alte taxe similare sau oricăror alte măsuri de limitare a costurilor bugetare pe care autoritățile române ar urma să le adopte și, în consecință, DAPP să fie exceptat de la plata oricăror astfel de taxe pentru „Medicament", având în vedere angajamentul deja exprimat prin prezenta privind o posibilă susținere financiară din partea DAPP.

2. Mecanismul cost-volum sau cost-volum-rezultat să permită predictibilitatea costurilor suportate de DAPP în baza unui astfel de mecanism, iar contractul cost-volum sau cost-volum-rezultat cu privire la „Medicament" și decizia de a include „Medicamentul" în Listă să fie valabile pentru o perioadă minimă de timp necesară, astfel încât să se asigure sustenabilitatea costurilor suportate de către DAPP.

3. Mecanismul cost-volum sau cost-volum-rezultat să nu producă niciun efect asupra prețului de producător al „Medicamentului" avizat de Ministerul Sănătății și nici asupra prețurilor „Medicamentului" înregistrate în CANAMED.

[„Medicament" – Kymriah (DCI Tisagenlecleucel)]"

În completarea precizărilor companiei, **DETM face următoarele recomandări:**

- Utilizarea KYMRIAH (tisagenlecleucel) este limitată la un număr restrâns de centre calificate de tratament, respectiv, terapia trebuie administrată într-o unitate medicală special calificată pentru utilizarea terapiilor CAR-T, având în vedere complexitatea procedurii, aşa cum este specificat la punctul 1.9;
- Datorită timpului necesar pentru disponibilitatea produsului (inclusiv timpul de la determinarea eligibilității pacientului pentru terapia cu celule CAR-T, leucafereză, producerea de celule modificate genetic, chimioterapie de limfodepleţie, până la transportul la pacient pentru reinjectare) și a toxicităţii semnificative pe termen scurt, pacienții eligibili pentru KYMRIAH trebuie să aibă o stare generală și o speranță de viață compatibile cu acest interval de timp;
- Având în vedere frecvența ridicată a evenimentelor adverse de grad ≥ 3 (81,4% dintre pacienții studiului pivot ELARA) și posibilele internări la terapie intensivă, dar și constrângerile legate de spitalizările prelungite și riscurile suportate de pacient, este esenţial ca pacienții și îngrijitorii acestora să dispună de informații adaptate la complexitatea procedurii CAR-T;
- Pentru că terapiile genice implică posibilitatea obţinerii unui efect de durată, beneficiile reale ale tratamentului nu pot fi surprinse în cadrul unui studiu clinic clasic, de aceea subliniem importanţa înființării unui registru unic la nivel național pentru terapiile genice, care să faciliteze **colectarea de date din viața reală (esenţiale pentru evaluarea corespunzătoare a beneficiilor oferite de aceste terapii)**, venind astfel în sprijinul autorităților și comunității medicale în vederea optimizării pachetului de măsuri aferente administrării acestor terapii. Operaționalizarea Dosarului Electronic al pacientului tratat cu terapii genice, pentru facilitarea urmăririi eficienței terapeutice și a efectelor adverse, respectiv participarea tuturor

centrelor calificate la completarea datelor în registrul unic, pentru a obține date de observație exhaustive și de calitate (8);

- Luând în considerare costurile considerabile ale terapiilor genice, de sute de mii până la milioane de euro/pacient, propunem ca metodă de plată a acestor terapii, încheierea de contracte bazate pe rezultate, cu rambursarea către companii doar dacă tratamentul atinge anumite obiective clinice bine prestabilite (cum ar fi, de exemplu, durata răspunsului clinic, făcând referire la incertitudinea privind beneficiul pe termen lung al acestor terapii, sau PFS care este progresiv mai scurtă pentru fiecare tratament ulterior, scăzând de la 6,6 ani după terapia de primă linie la 1,5 și 0,83 ani după terapia de linia a doua și, respectiv, a treia). O altă variantă practicată la nivel european, precum şi internaţional este plata *„în rate”* de-a lungul unei anumite perioade de timp (anuități), în care se pot include și contracte bazate pe rezultate (6, 8).

Referinţe bibliografice:

1. *RCP KYMRIAH (Kymriah, INN-tisagenlecleucel (europa.eu))*
2. *Decizie COMP (dec_152416_ro.pdf (europa.eu))*
3. *Orphanet: Follicular lymphoma*
4. *ESMO (Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆ (annalsofoncology.org))*
5. *EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for New... : HemaSphere (lww.com)*
6. *EPAR KYMRIAH (Kymriah; INN-tisagenlecleucel (europa.eu))*
7. *NCCN (b-cell.pdf (nccn.org))*
8. *Carta albă a terapiilor genice 2022 (https://ino-med.ro/docs/carta-alba-terapii-genice-2022.pdf)*
9. *AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19871_KYMRIAH_PIC_INS_AvisDef_CT19871.pdf)*

Raport finalizat în data de: 24.02.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu