



MINISTRY OF HEALTH
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES
AND MEDICAL DEVICES

48, Av. Sanatescu St, sector 1, 011478 Bucharest

Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97

www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AXICABTAGENUM CILOLEUCELUM

INDICAȚIE: *tratarea pacienților adulți cu DLBCL recidivat sau refractar (r/r) și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică*

Data depunerii dosarului

22.07.2025

Număr dosar

50067

PUNCTAJ: 70 de puncte

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Axicabtagenum Ciloleucelum
 1.2. DC: Yescarta 0,4 – 2×10^8 celule dispersie perfuzabilă
 1.3. Cod ATC: L01XL03
 1.4. Data eliberării APP: 23 August 2018
 1.5. Deținătorul APP: Kite Pharma EU B.V., Nederland
 1.6. Tip DCI: orfană
 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	celule dispersie perfuzabila
Concentrația	0,4 – 2×10^8
Calea de administrare	perfuzie
Mărimea ambalajului	pungă de criostocare din etilen-acetat de vinil care conține aproximativ 68 ml de dispersie celulară

- 1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății transmis prin adresa M.S. cu nr. Reg 2/37862/30.09.2025, eliberat în baza notei AR 14529/30.08.2024

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	1.493.577,10 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	1.493.577,10 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Yescarta:

Yescarta este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu DLBCL recidivat sau refractar (r/r) și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

Doze și mod de administrare

Yescarta este destinat utilizării autologe.

Tratamentul constă într-o doză unică pentru perfuzie care conține o dispersie perfuzabilă cu celule T viabile CAR pozitive într-o pungă de perfuzie. Doza țintă este de 2×10^6 celule T viabile CAR pozitive per kg greutate corporală (într-un interval de 1×10^6 – 2×10^6 celule/kg) cu maximum 2×10^8 celule T viabile CAR pozitive la pacienți cu greutate corporală de cel puțin 100 kg.

Disponibilitatea Yescarta trebuie confirmată înainte de începerea regimului pentru depleție limfocitară.

Pretratament (chimioterapie pentru depleție limfocitară)

O schemă de chimioterapie pentru depleție limfocitară care constă în administrarea intravenoasă de ciclofosamidă 500 mg/m² și fludarabină 30 mg/m² trebuie administrată înainte de perfuzarea Yescarta. Zilele recomandate sunt în ziua a 5-a, a 4-a și a 3-a înainte de perfuzia cu Yescarta.

Premedicație

Se recomandă administrarea premedicației cu paracetamol 500 - 1000 mg, administrat pe cale orală, și difenhidramină 12,5 mg până la 25 mg administrată pe cale intravenoasă sau orală, sau a unor medicamente

echivalente, cu aproximativ o oră înainte de perfuzia cu Yescarta, pentru a reduce posibilitatea unei reacții la perfuzie.

Nu se recomandă utilizarea profilactică de corticosteroizi sistemici.

Monitorizare

Pacienții trebuie monitorizați zilnic în primele 7 zile după perfuzie, pentru semne și simptome de posibil SEC, evenimente neurologice și alte reacții toxice. Medicii pot avea în vedere spitalizarea în primele 7 zile sau la apariția primelor semne și simptome de SEC și/sau evenimente neurologice.

După primele 7 zile de la administrarea perfuziei, pacientul urmează să fie monitorizat, la latitudinea medicului.

Pacienții trebuie să rămână în apropiere de unitatea clinică calificată timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu infecții cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC).

Există o experiență clinică limitată în ceea ce privește pacienții cu infecție activă cu HIV, VHB și VHC.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Yescarta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mecanism de acțiune

Yescarta, un medicament de imunoterapie cu celule T autologe modificate genetic, se leagă de celulele canceroase care exprimă CD19 și de celulele B normale. În urma conexiunii dintre celulele T CAR anti-CD19 cu celulele țintă care exprimă CD19, domeniile costimulatoare CD28 și CD3-zeta activează cascade de semnale în aval, care provoacă activarea celulelor T, proliferarea, dobândirea funcțiilor efectoare și secreția de citokine și chemokine inflamatoare. Această secvență de evenimente duce la apoptoza și necroza celulelor țintă care exprimă CD19.

Mod de administrare

Yescarta trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă.

Yescarta nu trebuie iradiată. Nu trebuie folosit un filtru pentru depleție leucocitară.

Înainte de administrare, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice despre pacient de pe punga de perfuzie Yescarta și casetă.

Administrare

Nu trebuie folosit un filtru pentru depleție leucocitară.

Trebuie avut la dispoziție tocilizumab și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de monitorizare. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea SEC.

Yescarta este destinat numai pentru utilizare autologă, trebuie verificat că identitatea pacientului se potrivește cu identificatorii pacientului de pe puna de perfuzie Yescarta.

După ce s-a amorsat tubulatura, întregul conținut al pungii de perfuzie Yescarta trebuie perfuzat în 30 de minute, prin gravitație sau pompă peristaltică.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP Yescarta sau la gentamicină (posibile urme reziduale).

Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia pentru depleție limfocitară.

2. LIMFOMUL DIFUZ CU CELULE B MARI ȘI LIMFOM MEDIASTINAL PRIMAR CU CELULE B MARI

- natura cronic debilitantă și amenințătoare de viață a bolii -

Limfomul non-Hodgkin (LNH) cuprinde un grup heterogen de tumori maligne care își au originea în principal în limfocitele B și într-o măsură mai mică, în limfocitele T și celulele natural killer.

În Europa, LNH ocupă locul 12 în topul celor mai frecvente cazuri noi de cancer, reprezentând 3% din totalul cazurilor noi de cancer și 3% din decesele legate de cancer. Limfomul cu celulă mare B (LBCL) reprezintă unul dintre subtipurile agresive de limfoame non-Hodgkin cu celule B.

Cel mai frecvent subtip de LBCL care reprezintă peste 80% din cazurile de LBCL, este reprezentat de limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) care include și forma nespecificată altfel [NOS].

În anul 2016, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a introdus o nouă categorie de LBCL: limfomul cu celule B de grad mare (HGBL). HGBL reprezintă până la 13% din cazurile de LBCL.

Limfomul difuz cu celule B mari cuprinde un grup de tumori maligne limfoide agresive care reprezintă 30–58% din toate subtipurile de limfom non-Hodgkin.

Incidența brută a limfomului difuz cu celule B mari în Europa este de 3,8/100 000/an. Această incidență crește semnificativ odată cu vârsta, având un vârf în rândul persoanelor cu vârste peste 60 de ani și variază considerabil între diferitele țări europene. Deși rar întâlnește la copii, limfomul difuz cu celule B mari este al doilea cel mai frecvent limfom cu debut în copilărie.

Prevalența limfomului difuz cu celule B mari a fost estimată a fi de 4,6 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, conform raportului Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COMP), structură din cadrul Agenției Europene a Medicamentului (EMA).

În România nu există în acest moment un registru funcțional care să furnizeze informații despre limfoamele non-Hodgkin la pacienți adulți. Singurul registru funcțional la nivel național este Registrul Național de Onco-Hematologie Pediatrică, care are acoperire națională și date de înaltă calitate. Acesta este administrat de Societatea Română de Onco-Hematologie Pediatrică.

Datele furnizate de GLOBOCAN (martie 2021) pentru anul 2020 raportează un număr de 1.909 cazuri noi cu 789 decese, cu prevalența la 5 ani de 5.792 de cazuri noi, însemnând 30,11 cazuri/100.000 locuitori pentru toate tipurile de limfoame non-Hodgkin.

Imunodeficiențele ereditare și dobândite, expunerile ocupaționale și imunosupresia farmacologică în contextul transplantului sau al tratamentului bolilor autoimune au fost identificate ca posibili factori care conferă un risc crescut de dezvoltare a limfomului difuz cu celule B mari. Așadar,

- ✓ antecedentele familiale de limfom
- ✓ diverse boli autoimune
- ✓ infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- ✓ seropozitivitatea la virusul hepatitei C (VHC)
- ✓ masa corporală ridicată în adolescență și la vârsta adultă tânără
- ✓ expunerile profesionale, cum ar fi cele la substanțe chimice sau radiații ionizante
- ✓ infecțiile virale, inclusiv infecția cu virusul Epstein-Barr și infecția cu *Helicobacter pylori*, reprezintă factori de risc identificați în apariția limfomului difuz cu celule B mari.

Limfomul difuz cu celule B mari apare adesea de novo, dar poate fi rezultatul unei progresii maligne sau a unei transformări a unui limfom mai puțin agresiv. Spre exemplu, în cursul bolii, în special după chimioterapie la 2–15% dintre pacienții cu leucemie limfocitară cronică (LLC), apare transformarea într-un limfom difuz cu celule B mari (DLBCL). Acești pacienți prezintă de obicei un prognostic prost, în special dacă DLBCL are clonă similară LLC și/sau pacientul a fost expus la o terapie anterioară pentru LLC.

Limfomul difuz cu celule B mari se caracterizează prin invazia rapidă a țesutului limfoid și/sau a organelor non-limfoide în decurs de câteva săptămâni, determinând compresia sau disfuncția organelor și/sau provocând semne generale precum: febră, transpirații nocturne, deteriorarea stării generale cu pierdere în greutate și astenie.

Datorită naturii agresive a bolii, imediat după diagnosticare, este necesară instituirea de urgență a tratamentului, deoarece fără tratament supraviețuirea este sub 1 an.

Limfomul difuz cu celule B mari reprezintă una dintre problemele de sănătate publică, deoarece apare la toate vârstele, dar în special la adulți în jurul vârstei de 60-70 de ani, nu asociază semne și simptome specifice, prezintă morbiditate importantă și necesită costuri mari pentru diagnostic și tratament, iar fără tratament supraviețuirea este sub 1 an.

Diagnosticul de limfom difuz cu celule B mari trebuie confirmat într-un laborator de referință în domeniul hematopatologiei, cu expertiză în interpretarea morfologică și facilități pentru a efectua întreaga gamă de investigații fenotipice și moleculare.

Biopsia chirurgicală prin excizie rămâne metoda optimă de diagnosticare care permite evaluarea arhitecturii ganglionare și oferă material adecvat pentru studii fenotipice și moleculare.

Diagnosticul morfologic de DLBCL trebuie confirmat în toate cazurile prin investigații imunofenotipice, fie prin imunohistochimie (IHC), fie prin citometrie în flux sau prin combinarea celor două tehnici.

Pentru o diagnosticare detaliată, se recomandă efectuarea unui panou de markeri imunohistochimici esențiali, cum ar fi: CD3, CD20, CD10, CD21, BCL2, BCL6, IRF4/MUM1 și MYC.

Studiile genetice, cum ar fi cariotipizarea sau FISH, sunt esențiale pentru identificarea rearanjamentelor specifice ale genelor, inclusiv MYC, BCL2 și BCL6.

Prezența rearanjărilor MYC împreună cu BCL2 și BCL6, denumită frecvent „dublu hit” sau „triplu hit”, este asociată cu un prognostic nefavorabil în DLBCL, având implicații semnificative asupra alegerii tratamentului. Limfoamele „triplu hit”, care implică toate cele trei gene, sunt considerate a fi cele mai agresive forme de DLBCL și au o rată crescută de recidivă. Expresia imunohistochimică a MYC, BCL2 și BCL6 este parțial corelată cu anomaliile genetice detectate, expresia simultană a ambilor markeri este adesea asociată cu un răspuns slab la terapiile standard, indicând necesitatea unor regimuri terapeutice mai agresive și personalizate în aceste cazuri.

Fenotipul celular reprezintă un factor important de prognostic. DLBCL cu fenotip de centru germinativ are un prognostic mai bun comparativ cu cel de celule B activate. Tehnicile imunohistochimice pot determina celula de origine, dar datele despre semnificația prognostică sunt variate.

Subtipurile de limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) sunt esențiale pentru diagnosticul și tratamentul precis al limfoamelor, fiecare având implicații prognostice și terapeutice specifice.

Dintre subtipurile de limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) identificate amintim:

1. DLBCL, not otherwise specified (DLBCL-NOS): Acest tip include atât celulele din centrul germinal (GC), cât și cele din non-GC
2. FL3B (ICC) / FLBCL (WHO5): Limfomul folicular de grad 3B
3. Intravascular LBCL: Limfom care se desfășoară în interiorul vaselor de sânge
4. DLBCL asociat cu inflamație cronică: Această formă este asociată cu procese inflamatorii persistente
5. Fibrin-associated LBCL: Limfomul legat de depunerile de fibrină
6. EBV-positive DLBCL, NOS: DLBCL care este pozitiv pentru virusul Epstein-Barr, nespecificat
7. T-cell / histiocyte-rich LBCL: Limfom bogat în celule T și histiocite
8. LBCL cu rearanjamente IRF4/MUM1: Acest subtip include rearanjamente specifice ale genelor IRF4 și MUM1
9. HGBL cu rearanjamente MYC și BCL6 (ICC): Limfomul cu celulă B înalt agresiv cu rearanjamente specifice
10. Primary cutaneous DLBCL, leg type: DLBCL primar de tip cutanat, localizat la nivelul membrului inferior
11. ALK-positive LBCL: Limfom asociat cu activitatea genei ALK
12. Mediastinal gray zone lymphoma (MGZL): Limfom de tip „zonă gri” care apare în mediastin
13. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL): Formă specifică de limfom în regiunea mediastinală
14. HGBL: Limfoame B înalt agresive
15. HGBL, NOS: Limfoame B înalt agresive, nespecificate
16. LBCL cu 11q aberration (ICC) / HGBL cu 11q anomalii (WHO5): Această categorie include anomalii specifice ale cromozomului 11
17. DLBCL care apare din limfomul folicular (FL) sau limfomul marginal (MZL): Aceasta se referă la formele de DLBCL derivând din alte limfoame
18. Primary DLBCL al SNC: Această formă necesită considerații speciale conform ghidurilor NCCN
19. DLBCL care apare din leucemia limfocitară cronică (CLL) – transformare Richter: Aceasta este o transformare importantă a leucemiei limfocitare cronice.

În ceea ce privește stadializarea, aceasta se stabilește în conformitate cu sistemul de clasificare Ann Arbor, prezentat în tabelul următor.

Tabel nr. 1 Clasificarea Ann Arbor

Stadiu	
I	Implicarea unei singure regiuni limfatice (I) sau boala localizată cu implicarea unui singur organ / un singur situs extralimfatic (IE).
II	Implicarea a două sau mai multor regiuni limfatice de aceeași parte a diafragmului (II) sau afectarea localizată a unui singur organ sau situs extralimfatic și a uneia sau mai multor regiuni limfatice de aceeași parte a diafragmului (IIE).
III	Implicarea regiunilor limfatice pe ambele părți ale diafragmului.
IV	Implicarea difuză sau diseminată a unuia sau mai multor organe extralimfatice cu sau fără afectare limfatică

În scop prognostic, trebuie calculat indicele prognostic internațional (IPI) și IPI ajustat în funcție de vârstă.

Tabelul nr. 2 Indicele internațional de prognostic (IPI)

Indicele internațional de prognostic (IPI)		Supraviețuire generală estimată pe 3 ani (95% CI)
Factori de risc	Vârsta > 60 de ani LDH seric > normal Stadiul III–IV Status de performanță 2–4 Situsuri extranodale > –1	
Categorii de risc	Scăzut 0–1 Intermediar scăzut 2 Intermediar înalt 3 Mare 4–5	91 (89–94) 81 (73–86) 65 (58–73) 59 (49–69)
Indicele internațional de prognostic ajustat în funcție de vârstă (aaIPI) la pacienții ≤ 60 de ani		
Factori de risc	LDH seric > normal Stadiul III–IV Status de performanță 2–4	
Categorii de risc	Scăzut 0 Intermediar scăzut 1 Intermediar înalt 2 Mare 3	98 (96–100) 92 (87–95) 75 (66–82)
LDH, lactat dehidrogenază, IC, interval de încredere		

SmIPI (Simplified International Prognostic Index) este un sistem de scor folosit pentru a evalua prognosticul pacienților cu limfom difuz cu celule mari B (DLBCL). Acesta simplifică evaluarea riscurilor și permite o stratificare mai ușoară a pacienților pe baza caracteristicilor clinice și biologice.

Factorii considerați în calculul SmIPI includ:

- vârsta pacientului: pacienții în vârstă au un prognostic nefavorabil
- scorul de performanță evaluat de obicei cu ajutorul scalei ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
- stadiul bolii
- LDH seric: nivelurile de lactat dehidrogenază (LDH) pot indica activitatea tumorii; un nivel crescut sugerează un prognostic nefavorabil
- prezența bolii bulky – de obicei definită ca o masă de 7,5 cm sau mai mare.

Standardul actual de tratament (de primă linie) al DLBCL este R-CHOP, ceea ce duce la rate de supraviețuire fără evenimente (EFS) la 5 ani și respectiv 10 ani de 47%, respectiv 35% și la rate de supraviețuire globală (OS) la 5 ani și respectiv 10 ani de 58%, respectiv 44% la pacienții cu vârsta cuprinsă între 60 și 80 de ani.

Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani tratați cu R-CHOP, rata de supraviețuire fără evenimente și rata de supraviețuire globală la 3 ani sunt de 79%, respectiv 93%.

Deși R-CHOP a îmbunătățit rezultatele pentru pacienții cu DLBCL în general, aproximativ 10-15% dintre pacienți au boală refractară primară, iar 20-40% dintre pacienți au o boală care recidivează. Prognosticul rămâne deosebit de slab la pacienții refractari la tratamentul de primă linie (aproximativ 10-15%), cu o supraviețuire globală (OS) mai mică de 1 an.

Terapia optimă pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu HGBL nu a fost stabilită și nu există un consens cu privire la necesitatea unor scheme terapeutice mai intensive decât R-CHOP; au fost raportate rate de OS la 4 ani de 54,5%, respectiv 49,6% pentru REPOCH și R-CHOP.

Neutropenia febrilă justifică utilizarea profilactică a factorilor de creștere hematopoietică, în special la pacienții tratați cu intenție curativă și la cei cu vârsta de peste 60 de ani.

Pacienții cu DLBCL care nu prezintă evenimente la 2 ani au o supraviețuire globală identică cu cea a populației generale, fiind necesară monitorizarea regulată a bolii.

Tabelul 3. Regimuri preferate în prima linie

Stadiul I-II (excluzând Stadiul II cu boală mezenterică extinsă)	Stadiul II (cu boală mezenterică extinsă) sau Stadiul III-IV	Pacienți cu FE scăzută (toate stadiile)	Pacienți foarte fragili și pacienți > 80 de ani cu comorbidități (toate stadiile)
Regimuri preferate:	Regimuri preferate:	Alte regimuri recomandate:	Alte regimuri recomandate:
RCHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison)	RCHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) (categoria 1)	DA-EPOCH (<i>dose adjusted</i> – etoposid, prednison, vincristină, ciclofosamidă, doxo- rubicină) + rituximab	RCDOP* (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină lipozomală, vincristină, prednison)
Pola-R-CHP (polatuzumab vedotină, rituximab, ciclofosamidă, doxo- rubicină, prednison) (smIPI > 1, categoria 1)	Pola-R-CHP (vedotină pola- tuzumab, rituximab, ciclofosamidă, doxo- rubicină, prednison) (IPI ≥ 2, categoria 1)	RCDOP** (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină lipozomală, vincristină, prednison)	R-mini-CHOP (rituximab, vincristină, ciclofosamidă, doxorubicină, prednison)

*Extras din Ghidul de diagnostic și tratament în limfomul difuz cu celule mari-B DLBCL
publicat pe site-ul Societății Române de Hematologie*

Terapia standard de linia a doua în contextul curativ pentru LBCL este alcătuită din rituximab și chimioimunoterapie de salvare cu săruri de platină, urmată de terapie cu doză mare și transplantul autolog de celule stem pentru pacienții eligibili. Eficacitatea acestui regim nu a fost evaluată pe deplin pentru HGBL.

Tabelul nr. 4a Regimuri preferate în linia a 2-a
(recădere < 12 luni sau boală refractară)

Candidați la transplant	Non-candidați la transplant
Regimuri preferate (în ordine alfabetică):	Regimuri preferate (în ordine alfabetică):
DHA (dexametazonă, citarabină) + platină (carboplatin, cisplatin sau oxaliplatin) ± rituximab	Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustină ± rituximab
GDP (gemcitabină, dexametazonă, carboplatină sau cisplatină) ± rituximab	Glofitamab-gxbm + GemOx
ICE (ifosfamidă, carboplatină, etoposid) ± rituximab	Polatuzumab vedotin-piiq + mosunetuzumab-axgb [*]
Alte regimuri recomandate (în ordine alfabetică):	Alte regimuri recomandate (în ordine alfabetică):
ESHAP (etoposid, metilprednisolon, citarabină, cisplatină) ± rituximab	CEOP (ciclofosfamidă, etoposid, vincristină, prednison) ± rituximab
GemOx (gemcitabină, oxaliplatină) ± rituximab	GDP (gemcitabină, dexametazonă, carboplatină sau cisplatină) ± rituximab
MINE (mesna, ifosfamidă, mitoxantron, etoposid) ± rituximab	GemOx ± rituximab
	Rituximab
	Util în anumite circumstanțe:
	Brentuximab vedotin pentru boala CD30+ ^{***}
	Lenalidomidă ± rituximab (non-GCB DLBCL) ^{****}
	Ibrutinib (DLBCL non-GCB) ^{*****}
ISRT (poate fi utilizată ca monoterapie sau secvențial cu terapie sistemică)	ISRT (poate fi utilizată ca monoterapie sau secvențial cu terapie sistemică)

Extras din Ghidul de diagnostic și tratament în limfomul difuz cu celule mari-B DLBCL publicat pe site-ul Societății Române de Hematologie

Tabelul nr. 4b Regimuri preferate în linia a 2-a (recădere > 12 luni)

Candidați la transplant	Non-candidați la transplant
Regimuri preferate (în ordine alfabetică):	Regimuri preferate (în ordine alfabetică):
DHA (dexametazonă, citarabină) + platină (carboplatin, cisplatin sau oxaliplatin) ± rituximab	Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustină ± rituximab
GDP (gemcitabină, dexametazonă, carboplatin sau cisplatin) ± rituximab	Glofitamab-gxbm + GemOx [*]
ICE (ifosfamidă, carboplatin, etoposid) ± rituximab	Polatuzumab vedotin-piiq + mosunetuzumab-axgb [*]
Alte regimuri recomandate (în ordine alfabetică):	Alte regimuri recomandate (în ordine alfabetică):
ESHAP (etoposid, metilprednisolon, citarabină, cisplatin) ± rituximab	CEOP (ciclofosfamidă, etoposid, vincristin, prednison) ± rituximab
GemOx (gemcitabină, oxaliplatin) ± rituximab	GDP (gemcitabină, dexametazonă, carboplatin sau cisplatin) ± rituximab ^{***}
MINE (mesna, ifosfamidă, mitoxantron, etoposid) ± rituximab	GemOx ± rituximab
	Rituximab
	Util în anumite circumstanțe:
	Brentuximab vedotin pentru boala CD30+ ^{****}
	Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL) ^{*****}
	Ibrutinib (DLBCL non-GCB) ^{*****}
ISRT (poate fi utilizată ca monoterapie sau secvențial cu terapie sistemică)	ISRT (poate fi utilizată ca monoterapie sau secvențial cu terapie sistemică)

Extras din Ghidul de diagnostic și tratament în limfomul difuz cu celule mari-B DLBCL publicat pe site-ul Societății Române de Hematologie

În funcție de răspunsul la terapie, sunt recomandate următoarele abordări:

- Răspuns complet: pacientul intră în program de urmărire (follow-up).
- Răspuns parțial: este indicată consolidarea cu chimioterapie în doză mare (HDT/ASCR) ± radioterapie secvențială (ISRT), dacă este adecvat. Această etapă este opțională.
- Lipsa răspunsului sau progresia bolii: pacienții fără răspuns semnificativ la tratament sau cu progresie activă pot beneficia de alte măsuri clinice axate pe îngrijire paliativă și suport.

Recidivele sunt clasificate inițial în funcție de momentul debutului:

- recidiva înainte de douăsprezece luni de la finalizarea terapiei de primă linie este denumită recidivă precoce.
- recidiva sau progresia în primele șase luni este denumită progresie primară.

Ulterior, pacienții sunt clasificați în funcție de eligibilitatea sau nu pentru chimioterapie cu doze mari.

Pentru pacienții diagnosticați cu boală recidivantă, planul de tratament se bazează pe eligibilitatea acestora la transplantul de celule stem.

Deși transplantul autolog de celule stem asociat cu terapia cu doză mare are potențial curativ, doar 50% dintre pacienți răspund la chimioterapie de salvare de linia a doua și pot trece la transplantul autolog de celule stem.

Rezultate slabe sunt observate la pacienții care nu pot fi supuși la transplantul autolog de celule stem.

Pe lângă boala chimio-rezistentă, alte motive pentru care pacienții nu sunt eligibili pentru a primi terapie de linia a doua includ: eșecul mobilizării celulelor stem CD34+ pentru transplantul autolog de celule stem, statusul funcțional slab, disfuncția organelor, comorbiditățile, toxicitățile emergente ale tratamentului care nu au fost rezolvate sau vârsta înaintată.

Pentru pacienții care primesc terapie de linia a doua, rezultatele sunt deosebit de slabe pentru cei cu boală refractară primară sau recidivă precoce după terapiile de primă linie și pentru pacienții cu scoruri mai mari aferente indicelui internațional de prognostic ajustat în funcție de vârstă.

Polatuzumab vedotin și tafasitamab sunt 2 terapii care au fost aprobate de Comisia Europeană pentru pacienții cu DLBCL r/r neeligibili pentru transplant. Deși aceste noi opțiuni de tratament oferă ameliorări graduale ale ratelor de răspuns, durata răspunsurilor rămâne suboptimală și niciuna dintre terapii nu a demonstrat un rezultat curativ.

Prin urmare, există în continuare necesitatea dezvoltării și aprobării de terapii alternative de linia a doua cu intenție curativă, inclusiv cele cu un mecanism de acțiune independent de sensibilitatea la chimioterapie.

Pentru pacienții care experimentează o a doua recădere sau mai multe se recomandă următoarele abordări terapeutice:

• **Terapia de a treia linie:**

- Utilizarea regimurilor specificate în Tabelul 5— regimuri sistemice pentru tratarea limfomului recidivat sau refractar de linie 3+.

• **Alternative terapeutice:**

- Terapii sistemice pentru boala recidivată/refractară care nu au mai fost utilizate anterior.
- Participarea la un studiu clinic ce oferă acces la terapii emergente și inovatoare.
- Radioterapie paliativă (ISRT) pentru gestionarea simptomelor și controlul local.
- Îngrijire suportivă optimă paliativă.

Tabelul 5. Regimuri preferate în linia a 3-a

Regimuri preferate	Alte regimuri recomandate
Terapia cu CAR T	<i>Brentuximab vedotin + lenalidomidă + rituximab (pentru boala CD30+)</i>
<i>Tisagenlecleucel (cd19-directed)</i>	
Terapia cu anticorpi bispecfici (doar după cel puțin două linii de terapie)	
Epcoritamab-bysp	
Glofitamab-gxbm	

*Extras din Ghidul de diagnostic și tratament în limfomul difuz cu celule mari-B DLBCL
publicat pe site-ul Societății Române de Hematologie*

Ghidul NCCN de tratament al limfomului difuz cu celule B mari, versiunea 3 din 2025, recomandă administrarea terapiei cu Axicabtagenum Ciloleucelum de linia a 2-a pentru pacienții cu **recăderi < 12 luni sau cu boală refractară primară, care sunt considerați eligibili pentru terapia genică cu CAR T, sau ca terapie de linia a 3-a.**

Limfomul mediastinal primar cu celule B mari (PMBL) este definit ca o entitate clinică cu localizare primară în mediastinul anterior, având histologie de DLBCL. Această afecțiune provine din celulele B timice și inițial prezintă o răspândire locoregională la nodurile cervicale, supraclaviculare, hilare și în mediastin și plămâni.

Boala extrapulmonară extinsă este rară la diagnosticul inițial, fiind prezentă la aproximativ 1/4 dintre pacienți, dar poate fi mai frecventă la recidivă.

Simptomele clinice asociate cu creșterea rapidă a unei mase mediastinale includ sindromul vena cavă superioară (SVC), efuziuni pericardice și efuziuni pleurale. PMBL se suprapune cu limfoamele de zonă gri mediastinală (MGZL), care au caracteristici intermediare între limfomul Hodgkin clasic (CHL) și PMBL.

Limfomul mediastinal primar cu celule B mari apare preponderent la tineri, mediana vârstei pacienților fiind de 35 de ani și prezintă o ușoară predominanță feminină (raportul femeii/bărbați 1.7-2/1). PMBL a fost diagnosticat și la copii și adolescenți. Prevalența PMBL este de aproximativ de 10 ori mai mică decât prevalența DLBCL.

În ceea ce privește caracteristicile imunofenotipice, PMBL exprimă antigene B-celulare și nu prezintă imunoglobulină de suprafață. PMBL este caracterizat de profilul CD19+, CD20+, CD22+, CD21-, IRF4/ MUM1+ și CD23+, având o exprimare variabilă a BCL2 și BCL6. CD30 este exprimat slab și heterogen la peste 80% dintre pacienți.

Anomaliile citogenetice comune în PMBL includ câștiguri pe cromozomul 9p24 (care implică JAK2 la 50–75% dintre pacienți) și pe cromozomul 2p15 (implicând c-REL, care codifică un membru al familiei de factori de transcripție NF-κB) și pierderi pe cromozomii 1p, 3p, 13q, 15q și 17p.

Prognosticul în PMBL este influențat de mai mulți factori. Scorul IPI ajustat în funcție de vârstă are o valoare limitată în determinarea prognosticului la diagnosticul PMBL.

O analiză retrospectivă a 141 de pacienți a relevat că ≥ 2 locuri extranodale și tipul inițial de terapie au fost predictorii ai rezultatului pentru supraviețuirea fără evenimente (EFS), în timp ce doar terapia inițială a fost un predictor pentru supraviețuirea generală (OS).

Tratamentul optim de primă linie pentru PMBL este mai controversat comparativ cu alte subtipuri de DLBCL.

1. Opțiunile de tratament de primă linie utilizate cel mai frecvent includ:

- ✓ DA-EPOCH-R (Dose-adjusted EPOCH + rituximab) x 6 cicluri
- ✓ RCHOP-14 x 4–6 cicluri
- ✓ RCHOP-21 x 6 cicluri.

Majoritatea pacienților cu PMBCL vor răspunde inițial la terapie cu o scădere rapidă a masei tumorale, dar progresia rapidă a bolii în timpul ciclurilor de tratament nu este neobișnuită.

2. Pentru PMBL recidivant sau refractar, se pot considera următoarele opțiuni:

- ✓ pembrolizumab sau nivolumab $\pm$ brentuximab vedotin (categorie 2B)
- ✓ terapie adaptată pentru recidivă/refractar DLBCL sub 12 luni sau peste 12 luni, în funcție de fiecare caz în parte.

Rezultatele terapiilor de a doua linie urmate de tratamentul intensiv de chimioterapie (HDT) și transplantul autolog de celule stem (ASCR) rămân nedefinite la pacienții cu PMBL recidivant sau refractar.

Analizele retrospective care au evaluat rezultatele pacienților cu PMBL recidivant/refractar au raportat rate de supraviețuire generală (OS) de 67–68% și rate de supraviețuire fără progresie a bolii (PFS) de 57% la pacienții care au urmat HDT/ASCR după terapia de a doua linie.

Într-o analiză multivariată, răspunsul incomplet la terapia inițială, stadiul avansat Ann Arbor la progresia bolii și incapacitatea de a obține un răspuns parțial (PR) mai mare sau egal au fost asociate independent cu o supraviețuire fără evenimente (EFS) și o supraviețuire generală (OS) inferioare.

În studiul (Checkmate 436) menționat anterior, 12 pacienți au primit tratament consolidat (HCT), având o rată de răspuns complet (CR) de 100% la 100 de zile după transplant, sugerând că nivolumab în combinație cu brentuximab vedotin (BV) ar putea fi considerat o terapie de tranziție pentru transplant în cazul pacienților cu PMBL recidivant/refractar.

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL TEHNOLOGIEI YESCARTA

La data de 16.12.2014, a fost acordată de către Comisia Europeană desemnarea orfană (EU/3/14/1393) pentru Kite Pharma UK, Ltd, pentru produsul medicamentos "*Celule T autologe transduse cu un vector retroviral ce codifică un receptor chimeric al antigenelor anti-CD19 și CD28/CD3 zeta*" destinat tratării limfomului difuz cu celule B mari.

Desemnarea de produs orfan a rezultat ca urmare a avizului favorabil al COMP (Comitetul pentru produse medicamentoase orfane) care a considerat că au fost îndeplinite următoarele aspecte:

- intenția de a trata afecțiunea cu medicamentul care conține celule T autologe transduse cu vector retroviral care codifică un receptor antigen himeric zeta anti-CD19 CD28/CD3 a fost considerată justificată pe baza datelor clinice preliminare care au demonstrat activitate anticancerigenă la pacienții cu boală refractară;
- afecțiunea este cronic debilitantă având multiple localizări ganglionare sau extra-ganglionare, inclusiv tractul gastrointestinal și măduva osoasă,
- afecțiunea pune viața în pericol și se corelează cu rate mici de supraviețuire la 5 ani, aproximativ unul din patru pacienți din grupul cu risc ridicat;
- condiția patologică afectează aproximativ 2,4 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană, la momentul depunerii cererii.

Prin urmare, cerințele prevăzute la articolul 3 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane au fost îndeplinite.

Produsul medicamentos denumit mai târziu Yescarta a primit statutul de medicament orfan și pentru indicația: „limfom mediastinal primar cu celule B” la data de 9 Octombrie 2015 (EU/ 3/15/1553).

În anul 2018, COMP a reevaluat medicamentul “*Celule T autologe transduse cu un vector retroviral ce codifică un receptor chimeric al antigenelor anti-CD19 și CD28/CD3 zeta*” în vederea stabilirii menținerii statutului de produs orfan. În baza articolului 5 alineatul (12) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 și luând în considerare informațiile prezentate de sponsor, COMP a acordat avizul favorabil menținerii statutului de produs orfan.

Argumentele au fost următoarele:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în domeniul de aplicare al indicației orfane a produsului medicamentos orfan desemnat;
- prevalența limfomului difuz cu celule B mari a fost estimată a rămâne sub 5 la 10.000 de persoane și s-a concluzionat că este de 4,6 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este cronic debilitantă și pune viața în pericol, cu rate de supraviețuire la 5 ani raportate la aproximativ 25% pentru pacienții cu risc crescut;
- deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare de tratament pentru afecțiune, presupunerea că acest produs ar putea avea un beneficiu potențial semnificativ pentru cei afectați de limfomul difuz cu celule B mari a rămas în vigoare. Sponsorul a furnizat date clinice care au evidențiat răspunsuri la pacienții cu limfom difuz cu celule B mari recidivant sau refractar, care se compară favorabil cu răspunsurile la tratamentele existente.

La data de 23 august 2018, medicamentul Axicabtagenum Ciloleucelum a fost autorizat cu denumirea comercială Yescarta de către Comisia Europeană pentru indicația menționată la punctul 1.9.

În anul 2022, COMP a reevaluat din nou medicamentul Yescarta și a concluzionat următoarele:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în domeniul de aplicare al afecțiunii orfane a medicamentului orfan desemnat;
- prevalența limfomului difuz cu celule B mari este de 4,3 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;

- afecțiunea este cronic debilitantă din cauza simptomelor asociate limfadenopatiei, prezenței leziunilor terminale ale organelor cauzate de boală, apariției insuficienței măduvei osoase, care determină apariția infecțiilor, anemiei, trombocitopeniei și care pot pune viața în pericol pacienților care nu răspund la tratament;

- deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare pentru tratamentul afecțiunii, terapia cu Yescarta administrată la pacienții adulți cu limfom difuz cu celule B mari, recidivant sau refractar, inclusiv limfom cu celule B de grad înalt, în a doua linie de tratament a demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii fără evenimente după tratament, comparativ cu tratamentul standard.

După ce a analizat informațiile transmise de sponsor și pe baza articolului 5 alineatul (12) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP a considerat că pentru Yescarta se menține statutul de medicament orfan.

Statutul de medicament orfan alocat medicamentului Yescarta pentru indicația de tratament al limfomului difuz cu celule B mari și al limfomului mediastinal primar cu celule B mari expiră la data de 27 August 2028.

3. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TEHNOLOGIEI AXICABTAGENUM CILOLEUCELUM ÎN TRATAMENTUL LIMFOMULUI DIFUZ CU CELULE B MARI ȘI LIMFOMULUI MEDIASTINAL PRIMAR CU CELULE B MARI

Dovezile privind eficacitatea și siguranța clinică a tehnologiei Yescarta ca tratament pentru DLBCL și PMBCL provin din studiul ZUMA-1, multicentric, de fază I/II cu un singur braț de tratament și design deschis, la care au participat pacienți cu limfom non-Hodgkin (LNH) agresiv r/r al celulelor B.

La acest studiu, în faza a II-a au participat 111 pacienți. Din 111 pacienți care au efectuat leucafereză, 101 au primit Yescarta. Nouă pacienți nu au fost tratați cu Yescarta, în principal din cauza unei afecțiuni progresive sau a evenimentelor adverse grave după înscriere și înainte de livrarea celulelor. Unul din 111 pacienți nu a primit medicamentul din cauza unei probleme de producție.

Eficacitatea a fost demonstrată pe baza rezultatelor provenite de la 101 pacienți în faza II. Dintre cei 101 pacienți, 77 au prezentat DLBCL confirmat histologic, 8 au prezentat PMBCL și 16 au prezentat DLBCL derivat din limfom folicular, conform clasificării OMS 2008.

47 de pacienți au fost evaluați pentru statusul MYC, BCL-2, și BCL-6.

La 30 de pacienți a fost identificat DLBCL cu dublă expresie (supraexpresie atât a proteinei MYC cât și a proteinei BCL-2); 5 dintre aceștia aveau HGBL cu rearanjamente genice pentru MYC, BCL-2 sau BCL-6 (expresie dublă sau triplă); iar 2 dintre aceștia aveau HGBL nespecificat în alt mod.

66 de pacienți au putut fi evaluați pentru clasificări ale celulei de origine (germinal central cu celule de tip B (GCB) sau cu celule de tip B activate (ABC). Dintre aceștia, 49 pacienți aveau tipul GCB și 17 pacienți aveau tipul ABC.

Pacienții eligibili aveau vârsta ≥ 18 ani, cu boala refractară definită ca afecțiune progresivă (AP) sau afecțiune stabilă (AS) ca cel mai bun răspuns la ultima linie de terapie, sau progresie a afecțiunii în decurs de 12 luni după transplantul autolog de celule stem (TACS).

Pacienții care erau refractari la chimioterapie sau cei a căror afecțiune a recidivat după două sau mai multe linii de terapie sistemică nu erau eligibili în general pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

Pacienții trebuie să fi primit anterior cel puțin terapie cu anticorpi anti-CD20 și un regim cu antraciclină. Pacienții cu un limfom al SNC, cu istoric de transplant de celule stem (TCS) alogenic sau care au făcut terapie CAR anti-CD19 sau alte terapii cu celule T modificate genetic au fost excluși.

Pacienții cu istoric de afecțiuni SNC (cum ar fi convulsii sau ischemie cerebrovasculară), cu fracție de ejeție cardiacă mai mică de 50% sau saturație a oxigenului din aer mai mică de 92%, sau afecțiune autoimună ce necesită imunosupresie sistemică, nu au fost eligibili.

Durata mediană de monitorizare a fost de 63,1 luni. În tabelul următor este prezentat un rezumat al datelor demografice ale pacienților din studiu.

Tabel nr. 6 Rezumatul datelor demografice pentru ZUMA-1 faza 2 (analiză la 12 luni)

Category	All leukapheresed (ITT) Cohort 1 + 2 (N = 111)	All treated (mITT) Cohort 1 + 2 (N = 101)
<i>Age (years)</i>		
Median (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Male gender	69%	67%
<i>Race</i>		
White	85%	86%
Asian	4%	3%
Black	4%	4%
<i>ECOG status</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Median number of prior therapies (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Patients with refractory disease to ≥ 2 prior lines of therapy	77%	76%
Patients relapsed within 1 year of ASCT	20%	21%
Patients with International Prognostic Index 3/4	46%	46%
Patients with disease stage III/IV	85%	85%

ASCT, autologous stem cell transplant; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, intention-to-treat; mITT, modified intention-to-treat.

Yescarta a fost administrat sub formă de perfuzie unică, cu o doză țintă de 2×10^6 celule CAR T anti CD19/kg după regimul de chimioterapie pentru depleție limfocitară cu ciclofosamidă intravenoasă 500 mg/m² și fludarabină intravenoasă 30 mg/m² cu 5, 4 și 3 zile înainte de administrarea Yescarta.

Chimioterapia asociată între leucafereză și chimioterapia pentru depleție limfocitară nu a fost permisă. Toți pacienții au fost spitalizați pentru observare timp de minim 7 zile după perfuzia cu Yescarta.

Durata mediană între leucafereză și livrarea medicamentului a fost de 17 zile (interval: între 14 și 51 de zile), iar durata mediană între leucafereză și perfuzie a fost de 24 de zile (interval: între 16 și 73 de zile).

Doza mediană a fost de $2,0 \times 10^6$ celule T CAR anti-CD19/kg. Intenția de tratament (IdT) a fost definită ca numărul tuturor pacienților cărora li s-a efectuat leucafereză. IdTm a fost definită ca numărul tuturor pacienților cărora li s-a administrat Yescarta.

Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns obiectiv (RRO). Criteriile secundare de evaluare au inclus durata răspunsului (DDR), rata de supraviețuire globală (RSG) și gravitatea evenimentelor adverse. RRO a

fost prespecificată pentru testare la primii 92 de pacienți tratați și a fost semnificativ mai mare decât rata prespecificată de 20% ($P < 0,0001$).

În analiza principală, pe baza populației cu intenție de tratament modificată (IdTm) (perioada de monitorizare minimă de 6 luni), RRO a fost de 72%, iar rata de răspuns complet (RC) a fost de 51%, conform determinării efectuate de o comisie de evaluare independentă. În analiza de monitorizare la 12 luni, RRO a fost de 72%, iar rata RC a fost de 51%.

Durata mediană de răspuns a fost de 1 lună (interval: între 0,8 și 6,3 luni).

DR a fost superioară la pacienții care au obținut un RC în comparație cu pacienții cu cel mai bun răspuns dintre cei care au obținut un răspuns parțial, RP.

Dintre cei 52 de pacienți care au avut un RC, 7 pacienți au prezentat AS, iar 9 au obținut un RP la evaluarea inițială a tumorii, care a devenit RC abia după 6,5 luni.

Rezultatele RRO în cadrul subtipurilor PMBCL și DLBCL dezvoltat din limfom folicular au fost de 88% în ambele cazuri.

Ratele de răspuns complet (RC) au fost de 75% și, respectiv, de 56%.

La 111 pacienți din populația cu IdT, RRO a fost de 66% și RC a fost de 47%. Alte rezultate au corespuns celor ale populației cu IdTm.

În analiza de monitorizare la 24 de luni, pe baza populației IdTm (rezultate furnizate de o comisie de evaluare independentă), ratele RRO și RC au fost de 74% și respectiv 54%.

Durata mediană de răspuns a fost de 1,0 luni (interval: între 0,8 și 12,2 luni).

Durata răspunsului a fost superioară la pacienții care au obținut un răspuns complet în comparație cu pacienții cu cel mai bun răspuns dintre cei cu răspuns parțial (RP).

Dintre cei 55 de pacienți care au avut un răspuns complet, 7 pacienți au prezentat afecțiuni stabile, iar 10 au obținut un răspuns parțial la evaluarea inițială a tumorii, care a progresat la răspuns complet chiar și la 12 luni după perfuzia cu Yescarta.

Durata mediană de răspuns și rata mediană a supraviețuirii generale nu au fost obținute.

În cadrul unei analize de 36 de luni (o perioadă mediană de monitorizare în cadrul studiului de 39,1 luni), rata mediană de SG a fost de 25,8 luni, cu 47 de pacienți (47%) încă în viață. Estimarea Kaplan-Meier pentru RSG pe parcursul a 3 ani a fost de 47%.

În cadrul unei analize de 48 de luni (o perioadă mediană de monitorizare în cadrul studiului de 51,1 luni), rata mediană de SG a fost de 25,8 luni, cu 43 de pacienți (44%) încă în viață. Estimarea Kaplan-Meier pentru RSG pe parcursul a 4 ani a fost de 44%.

În cadrul unei analize de monitorizare de 60 de luni (o perioadă mediană de monitorizare în cadrul studiului de 63,1 luni), rata mediană de supraviețuire globală a fost de 25,8 luni, cu 42 de pacienți (43%) încă în viață. Estimarea Kaplan-Meier pentru RSG pe parcursul a 5 ani a fost de 43%.

În faza 1 din ZUMA-1, au fost tratați 7 pacienți.

5 pacienți au răspuns la tratament, dintre care 4 au obținut RC. În cadrul analizei de monitorizare la 12 luni, 3 pacienți au rămas cu RC timp de 24 de luni după perfuzia cu Yescarta. La momentul analizei de monitorizare la 24 de luni, acești 3 pacienți au rămas cu RC la 30 și 35 de luni după perfuzia cu Yescarta.

Tabelul 5: Rezumatul rezultatelor de eficacitate pentru studiul ZUMA-1 faza 2

Category	All leukapheresed (ITT) Cohort 1 + 2 (N = 111)		All treated (mITT) Cohort 1 + 2 (N = 101)	
	12-month analysis	24-month analysis	12-month analysis	24-month analysis
ORR (%) [95% CI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
DOR ^a , median (range) in months	14.0 (0.0, 17.3)	NE (0.0, 29.5)	14.0 (0.0, 17.3)	NE (0.0, 29.5)
DOR ^a , CR, median (range) in months	NE (0.4, 17.3)	NE (0.4, 29.5)	NE (0.4, 17.3)	NE (0.4, 29.5)
OS, median (months) [95% CI]	17.4 (11.6, NE)	17.4 (11.6, NE)	NE (12.8, NE)	NE (12.8, NE)
6 month OS (%) [95% CI]	81.1 (72.5, 87.2)	81.1 (72.5, 87.2)	79.2 (69.9, 85.9)	79.2 (69.9, 85.9)
9 month OS (%) [95% CI]	69.4 (59.9, 77.0)	69.4 (59.9, 77.0)	69.3 (59.3, 77.3)	69.3 (59.3, 77.3)
12 month OS (%) [95% CI]	59.3 (49.6, 67.8)	59.5 (49.7, 67.9)	60.4 (50.2, 69.2)	60.4 (50.2, 69.2)
24 month OS (%) [95% CI]	Not applicable	47.7 (38.2, 56.7)	Not applicable	50.5 (40.4, 59.7)

CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; ITT, intention-to-treat; mITT, modified intention-to-treat; NE= Not estimable (not reached); ORR, objective response rate; OS, overall survival. a. Duration of response was censored at the time of SCT for patients who received SCT while in response Note: The 12-month analysis had a median follow-up of 15.1 months. The 24-month analysis had a median follow-up of 27.1 months. Overall survival relates to the time from the leukapheresis date (ITT) or Yescarta infusion (mITT) to death from any cause.

A fost desfășurată o analiză cumulată, retrospectivă, la nivel de pacient, a rezultatelor LHN agresiv refractar (N = 636) pentru obținerea confirmării ratei de răspuns cu control prespecificat de 20% și contextul istoric pentru interpretarea rezultatelor ZUMA-1. Analiza a inclus pacienți care nu au avut niciun răspuns (AS sau AP) la ultima linie de terapie sau a căror afecțiune a recidivat în termen de 12 luni după TACS. S-au evaluat răspunsul și supraviețuirea după tratament cu terapia de îngrijire standard disponibilă. Rata de răspuns obiectiv a fost de 26% [95% ÎI (21; 31)] iar rata RC a fost de 7% [95% ÎI (3; 15)], cu o rată mediană a supraviețuirii globale (RSG) de 6,3 luni.

Profilul de siguranță

După perfuzarea medicamentului Yescarta, răspunsurile farmacodinamice au fost evaluate prin măsurarea creșterilor tranzitorii ale nivelurilor de citokine, chemokine și alte molecule din sânge într-un interval de 4 săptămâni. Au fost analizate nivelurile de citokine și chemokine cum sunt IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ și IL2R α . Creșterea maximă a fost observată în primele 14 zile după perfuzie, iar nivelurile au revenit în general la valoarea inițială în decurs de 28 zile. Analizele efectuate pentru a identifica asocieri între nivelurile de citokine și apariția SEC sau evenimentelor neurologice au demonstrat că niveluri mai ridicate ulterioare perfuzării (vârf și ASC la o lună) de analiți imunomodulatori și proinflamatori au fost corelate cu evenimente adverse neurologice de gradul 3 sau mai mare și SEC de gradul 3 sau mai mare în ZUMA-1.

În ZUMA-1, SEC a apărut la 92% dintre pacienți, reacțiile adverse neurologice au apărut la 63% dintre pacienți.

La momentul analizei de monitorizare la 24 de luni, neutropeniile, trombocitopeniile și anemiile de gradul 3 sau mai mare prezente după Ziua 93 au apărut la 11%, 7% și respectiv 3% dintre pacienți.

Hipogammaglobulinemia a fost raportată la 15% dintre pacienții tratați cu Yescarta. Cumulativ, unui număr de 36 (33%) din 108 pacienți din ZUMA-1 li s-a administrat terapie cu imunoglobuline pe cale intravenoasă până la momentul analizei la 54 de luni.

Din cauza efectului asupra țintei în afara tumorii al medicamentului Yescarta, în urma tratamentului, este de așteptat o perioadă de aplazie a celulelor B.

Din 73 de pacienți din ZUMA-1 cu probe evaluabile la momentul inițial, 40% au avut celule B detectabile; aplazia celulelor B observată la majoritatea pacienților la momentul inițial a fost atribuită terapiilor anterioare.

În urma tratamentului cu Yescarta, proporția pacienților cu celule B detectabile a scăzut: 20% au avut celule B detectabile în luna 3, iar 22% în luna 6. Inițierea procesului de refacere a celulelor B a fost observată prima oară în luna 9 când 56% dintre pacienți au avut celule B 19 detectabile. Această tendință de refacere a celulelor B a continuat în timp, astfel încât 64% dintre pacienți au avut celule B detectabile în luna 18, iar 77% în luna 24.

4. STATUSUL DE RAMBURSARE AL MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE UE

Reprezentantul din România al DAPP pentru Yescarta a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Axicabtagenum Ciloleucelum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în 17 state membre ale UE și în Marea Britanie. Cele 17 state membre UE sunt: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Irlanda, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Spania, Suedia.

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

FRANȚA: Raport HAS CT 20263/2023

Conform raportului de evaluare a tehnologiei Yescarta pentru categoria de pacienți menționată în indicația de la punctul 1.9, raport publicat la data de 23 octombrie 2023 pe site-ul instituției franceze, Comitetul pentru Transparență din cadrul HAS concluzionează următoarele:

- **YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) prezintă un beneficiu terapeutic important.**
- **YESCARTA aduce un beneficiu suplimentar moderat (ASMR III) în ceea ce privește eficacitatea comparativ cu tratamentele aprobate anterior** pentru limfomul difuz cu celule B mari și pentru limfomul mediastinal primar cu celule B mari, recidivat sau refractar, după cel puțin două linii de terapie sistemică.
- **YESCARTA este un tratament de linia a treia sau ulterioară** pentru limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) și limfomul mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL) **la pacienții care nu au răspuns la cel puțin 2 linii de terapie sistemică cu antecedente de transplant autolog pentru pacienții eligibili.**
- **YESCARTA este un tratament de intenție curativă.**
- există alternative terapeutice
- **YESCARTA, probabil, nu va produce un impact asupra sănătății publice,** având în vedere următoarele aspecte:
 - severitatea bolii și prevalența acesteia,
 - nevoia medicală insuficient acoperită în acest stadiu al bolii,
 - răspunsul parțial la nevoia identificată datorită:

- impactului suplimentar asupra morbidității și mortalității pe termen scurt și mediu, dar care rămâne de stabilit pe termen lung;
- lipsei unui impact demonstrat asupra calității vieții din cauza lipsei de date relevante;
- limitărilor comparațiilor indirecte, care fac dificilă cuantificarea precisă a efectului clinic și în special limitările comparațiilor indirecte cu KYMRIA (tisagenlecleucel);
- timpului semnificativ dintre eligibilitatea pacientului și infuzia cu celule CAR-T, estimat la o medie de 50 de zile pe baza datelor din lumea reală și incertitudinile cu privire la consecințele clinice, în special în ceea ce privește eficacitatea, determinate de diferitele etape ale procedurii (de la eligibilitate până la administrare);
- lipsei de îmbunătățire a managementului pacienților, ca urmare a:
 - spitalizărilor, inclusiv în secție de terapie intensivă (în special în primele 10 zile după perfuzie sau în cazul apariției primelor semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau efectelor neurologice),
 - spitalizărilor departe de domiciliu,
 - necesității de a rămâne în apropierea unității medicale pentru monitorizare timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie,
- impactului asupra organizării îngrijirii:
 - ✓ acreditarea unităților conform unor criterii precise,
 - ✓ coordonare consolidată între diferitele departamente ale centrelor autorizate să trateze cu celule CAR-T (laboratoare, farmacie spitalicească, departamente clinice etc.).

Comisia pentru Transparență a stabilit că locul YESCARTA față de KYMRIA (tisagenlecleucel) în indicația comună DLBCL nu poate fi stabilit în mod precis.

Conform opiniei experților clinicieni, răspunsurile clinice pot fi mai numeroase și mai rapide cu YESCARTA decât cu KYMRIA, dar cu prețul unor toxicități acute mai frecvente, în special neurologice. Cu toate acestea, KYMRIA are un avantaj logistic față de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) datorită posibilității de congelare a produsului de afereză.

Prin urmare, aceste două medicamente oferă un răspuns complementar la nevoia medicală identificată în DLBCL refractar sau recidivant, ca terapie de linia a treia și ulterioare. Alegerea dintre cele două tratamente trebuie să se bazeze pe starea pacientului, disponibilitatea loturilor de producție, răspunsul clinic așteptat și profilul de siguranță.

Având în vedere timpul necesar pentru punerea la dispoziție a produsului (de la determinarea eligibilității pacientului pentru terapia cu celule CAR-T, leucafereză, producerea de celule modificate genetic, administrarea de chimioterapie limfodepletivă, până la perfuzarea terapiei CAR-T) și toxicitatea semnificativă pe termen scurt, pacienții eligibili pentru YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) trebuie să aibă o stare generală și o speranță de viață compatibile cu aceste intervale de timp.

MAREA BRITANIE: Raportul SMC 2695/2024

Conform raportului de evaluare elaborat de Consorțiul Scoțian pentru Medicamente, tehnologia cu DCI Axicabtagenum ciloleucelum este acceptată fără restricții față de RCP pentru utilizare ca tratament al pacienților adulți cu DLBCL recidivat sau refractar (r/r) și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL), după două sau

mai multe linii de terapie sistemică. Rambursarea se aplică numai în contextul unui acord aprobat de NHS Scotland pentru accesul pacienților (PAS).

În raport se menționează că medicamentul Axicabtagene ciloleucel pentru această indicație îndeplinește atât criteriile SMC pentru a fi considerat un tratament de prelungire a vieții în stadii terminale de boală cât și criteriile pentru tehnologiile ultra-orfane.

Referitor la studiul ZUMA-1, în raport se precizează că au fost identificate o serie de limitări:

- nu există date comparative disponibile, deoarece acesta este un studiu cu un singur braț;
- datele privind calitatea vieții raportate de pacienți au fost limitate la o proporție foarte mică de pacienți dintr-o cohortă mai mare de pacienți;
- design-ul studiului a fost deschis și deoarece rata de răspuns obiectiv (ORR) a fost evaluată de investitori, există un potențial de eroare;
- o analiză retrospectivă, efectuată de către o comisie independentă, a raportat o rată de răspuns obiectiv mai mică, de 71% și un răspuns complet de 51%. Obiectivul privind eficacitatea a fost evaluat la pacienții care au primit axicabtagen ciloleucel. Agenția Europeană a Medicamentului a precizat că toți pacienții înrolați ar trebui incluși în analiză, deoarece tratamentul general include leucafereză, chimioterapie și administrarea de axicabtagen ciloleucel. La populația aflată în intenție de tratament (ITT), rata de răspuns obiectiv evaluată pe baza analizei retrospective (urmărire de cel puțin un an) a fost de 66%, iar răspunsul complet a fost de 47%;
- nu a existat o analiză care să includă doar subgrupul de pacienți diagnosticați cu PMBCL;
- populația studiului ZUMA-1 a fost pretrată intens, 69% dintre pacienți primind cel puțin trei linii anterioare de terapie;
- în subgrupul de pacienți refractari la terapia de linia a doua sau ulterioară, s-a obținut o rata de răspuns obiectiv de 83% (65/78) (IC 95% 73 până la 91), iar la pacienții care au recidivat după ASCT, rata de răspuns obiectiv a fost de 76% (16/21);
- în studiul ZUMA-1, administrarea unei noi doze de axicabtagene ciloleucel a fost permisă la pacienții care au avut un răspuns inițial și apoi au prezentat progresia bolii la cel puțin trei luni după prima doză; 10 din 108 pacienți au fost retratați. Cu toate acestea, în RCP nu sunt incluse recomandări privind retratamentul, așa că nu este clar dacă acest lucru s-ar reflecta în practica clinică viitoare din Scoția;
- datele de siguranță pe termen lung nu sunt încă disponibile.

Costurile estimate de companie pentru terapia cu axicabtagen ciloleucel în cadrul NHS au inclus costurile leucaferezei, regimul de condiționare înainte de perfuzie și costurile de achiziție a tratamentului. S-a presupus o **durată de spitalizare de 17,6 zile pentru perfuzie și monitorizarea asociată**. Costurile au fost, de asemenea, ajustate pentru a ține cont de pacienții care au efectuat leucafereză și terapie de condiționare, dar care nu au continuat să primească axicabtagen ciloleucel.

În analiza economică realizată de companie pentru administrarea unei noi doze de axicabtagene ciloleucel (a doua doză), au fost incluse doar costurile suplimentare asociate cu chimioterapia de condiționare necesară, perfuzia celulară și monitorizarea pentru pacienții care au primit un al doilea tratament; nu au fost incluse costuri suplimentare pentru achiziționarea de axicabtagene ciloleucel. Compania a precizat că acest lucru se datorează faptului că, **în mod normal, cantitatea de axicabtagene ciloleucel fabricată inițial este suficientă pentru 2 tratamente și că al doilea tratament va fi pus la dispoziția NHS fără costuri suplimentare.**

Costurile specifice aferente evenimentelor adverse au fost aplicate pentru sindromul de eliberare de citokine și aplazia celulelor B la pacienții tratați cu axicabtagene ciloleucel. S-a presupus că sindromul de eliberare de citokine de gradul 3 sau 4 va conduce la internare pe secție de ATI și la utilizarea tocilizumab doar la o proporție de pacienți din totalul pacienților cu orice grad de sindrom de eliberare de citokine. În ceea ce privește aplazia celulelor B, s-a presupus că 6% dintre pacienți necesită tratament cu imunoglobuline pentru o perioadă de 12 luni. În cazul pacienților la care boala nu a progresat timp de 2 ani, după terapia cu Yescarta nu mai sunt necesare costuri de îngrijire continuă și monitorizare.

MAREA BRITANIE: Raportul NICE TA872/2023

Conform raportului NICE publicat pe site-ul propriu (ta872), la data de 28 Februarie 2023 tehnologia Axicabtagene ciloleucel este recomandată ca opțiune pentru tratarea pacienților adulți cu DLBCL recidivat sau refractar (r/r) și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică. Nu este inclusă nicio restricție comparativ cu RCP în recomandarea NICE.

Tratamentul este recomandat pacienților dacă medicamentul este asigurat de către companie, conform acordului comercial prestabilit.

În raport se precizează că nu există un tratament standard pentru limfomul difuz cu celule B mari, recidivat sau refractar, sau pentru limfomul mediastinal primar cu celule B mari, după 2 sau mai multe terapii sistemice. În aceste situații se utilizează cea mai bună îngrijire de susținere, care include de obicei chimioterapia de salvare.

Urmare a evaluării dovezilor clinice, Comitetul de evaluare a stabilit că Axicabtagene ciloleucel îndeplinește criteriile prestabilite de NICE pentru a fi considerat un tratament de prelungire a vieții în stadii terminale de boală.

Costurile estimate de către companie pentru furnizarea terapiei cu axicabtagen ciloleucel în cadrul NHS au inclus:

- administrarea în spital
- leucafereză
- chimioterapia de condiționare
- **readministrarea terapiei CAR-T**
- instruirea personalului
- transplanturi de celule stem
- tratarea evenimentelor adverse.

Compania a prezentat o analiză pentru fiecare categorie de costuri individuale pe care le-a combinat pentru a oferi o estimare a costului administrării axicabtagene ciloleucel în cadrul NHS.

Referitor la costul terapiei CAR-T, în raport se menționează că NHS England a stabilit un tarif unic pentru a surprinde costurile aferente unei terapii CAR-T. Tariful a fost stabilit după ce NICE a recomandat prima terapie cu celule CAR T, tisagenlecleucel, pentru utilizare în cadrul Fondului pentru Medicamente Oncologice (Cancer Drugs Fund) în decembrie 2018. Acest tarif include toate costurile îngrijirii începând de la decizia ca persoana să urmeze terapia cu celule CAR T și până la 100 de zile după perfuzie.

În urma consultărilor cu reprezentanții NICE, compania a prezentat o nouă analiză farmaco-economică în care s-a aplicat impactul creșterii nevoilor de personal asociate cu furnizarea terapiei cu celule CAR T. Analiza actualizată a companiei a constatat într-un cost unic de 41.101 lire sterline pentru primele 100 de zile, la care s-au adăugat costurile terapiei de condiționare cu chimioterapice, a transplantului de celule stem și administrarea de imunoglobuline. Aceste 3 costuri sunt rambursate separat de NHS England. Referitor la această nouă abordare a companiei, NHS England a considerat acceptabil costul propus de companie pentru a fi utilizat în analiza de cost-eficiență. În timp pot fi generate economii, având în vedere evoluția clinică favorabilă a pacienților, datorită îngrijirilor acordate care reduc toxicitatea tratamentului administrat și implicit reduc necesitatea unei monitorizări și a unui tratament mai intens.

Comitetul NICE recomandă utilizarea de rutină a terapiei cu Axicabtagene ciloleucel în cadrul NHS.

Germania: GBA/2023

Decizia G-BA din data de 22 Decembrie 2023 referitoare la evaluarea tratamentului cu Yescarta pentru categoria de pacienți acoperită de indicația specificată la punctul 1.9, prezintă următoarea concluzie:

Nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar pentru terapia cu Yescarta, comparativ cu terapia de comparație adecvată reprezentată de tisagenlecleucel sau de lisocabtagene maraleucel.

6. PRECIZĂRI PRIVIND TERAPIA CU YESCARTA

Terapia CAR-T implică ingineria genetică, respectiv modificarea celulelor T ale unui pacient pentru a exprima un receptor antigenic chimeric (CAR) care va viza antigenul CD19. Ca urmare, celulele limfatice tip T vor fi redirecționate pentru a recunoaște și a distruge celulele canceroase care exprimă CD19.

Această terapie necesită un proces de fabricație complex, care se desfășoară în mai multe etape. În studiul ZUMA 1, timpul median de la leucafereză până la livrarea Yescartei la unitatea de tratament a fost de 17 zile (interval: 14-51 de zile), iar timpul median de la leucafereză până la perfuzie a fost de 24 de zile (interval: 16–73 de zile). În studiul ZUMA-7, timpul median între leucafereză și eliberarea medicamentului a fost de 13 zile (interval: 10 - 24 zile) și între leucafereză și perfuzia cu Yescarta timpul median a fost de 26 zile (interval: 16 -52 zile).

Complexitatea procesului de fabricație se reflectă în descrierea medicamentului Yescarta din RCP: Axicabtagene ciloleucel, este un medicament pe bază de celule autologe modificate genetic care conține celule T transduse ex vivo folosind un vector retroviral exprimând un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19 care conține un fragment variabil al unui singur lanț murin anti-CD19 (scFv) legat la domeniul costimulator CD28 și cu domeniul de semnalare CD3-zeta.

În acest context, amintim că CD19 este o glicoproteină transmembranară care aparține superfamiliei imunoglobulinelor și este exprimată aproape ubicuitar pe tot parcursul dezvoltării celulelor B. Expresia sa se pierde doar la diferențierea terminală în plasmocite, dar este păstrată în marea majoritate a tumorilor maligne cu celule B, inclusiv în aproape toate cazurile de DLBCL la momentul diagnosticării.

Yescarta, la fel ca și în cazul Kymriah (prima terapie din această clasă aprobată), este un tratament personalizat, care folosește propriile celule imune ale pacientului pentru a ajuta la combaterea limfomului. Celulele T ale pacientului sunt colectate prin afereză, modificate genetic pentru a viza și distruge celulele limfomului și ulterior infuzate aceluiași pacient. Prin urmare, Agenția Europeană a Medicamentului recomandă: „Înainte de administrare, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice despre pacient de pe punga de perfuzie Yescarta și casetă”.

După terapia cu CAR-T și în special după terapia cu Axicabtagenum Ciloleucelum, s-a observat pierderea expresiei CD-19. Epperla și colab. au raportat că recăderile CD19-negative după CAR-T au fost asociate cu răspunsuri slabe la alți agenți care vizează CD19.

Având în vedere aspectele menționate, reiterăm că Yescarta nu este un tratament care este accesibil imediat.

Una dintre reacțiile adverse raportate cu frecvență mare și cu potențial letal este sindromul de eliberare de citokine (SRC). Aproape toți pacienții tratați cu Yescarta au experimentat SEC într-o anumită măsură, conform informațiilor din RCP. SRC are o **durată de instalare între 1 și 12 zile**. Se cunoaște faptul că SEC este asociat cu disfuncții ale organelor țintă (adică, hepatice, renale, cardiace și pulmonare). În plus, în contextul SEC pot apărea patologii ale organelor subiacente.

Tratamentul cu un inhibitor al receptorului interleukină-6 (IL-6), de exemplu tocilizumab, a fost administrat pentru SEC moderat sau sever asociat cu Yescarta.

Referitor la managementul sindromului de eliberare de citokine, în RCP Yescarta, se menționează următoarele:

*„Înainte de perfuzia cu Yescarta trebuie avută la dispoziție pentru **administrare cel puțin o doză de tocilizumab**, un inhibitor al receptorului de interleukină 6 (IL-6), pentru fiecare pacient.*

*Centrul de tratament autorizat trebuie să aibă acces **la o doză suplimentară de tocilizumab** în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze.*

În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea SEC.

*Algoritmii tratamentului au fost dezvoltați pentru ameliorarea unor simptome SEC experimentate de pacienții cărora li s-a administrat Yescarta. Acestea includ utilizarea de **tocilizumab sau tocilizumab și corticosteroizi pentru SEC mediu, sever sau cu risc vital**.*

Pacienții care prezintă SEC de gradul 2 sau mai mare (de ex. hipotensiune arterială, lipsa răspunsului la administrarea de lichide sau hipoxie care necesită oxigen suplimentar) trebuie monitorizați prin telemetrie cardiacă continuă și pulsoximetrie.

Pentru pacienții care prezintă SEC sever, trebuie avută în vedere efectuarea unei ecocardiograme pentru a evalua funcția cardiacă.

Pentru SEC sever sau cu risc vital, trebuie avută în vedere administrarea terapiei intensive de susținere.”

În acest context, amintim că medicamentul cu DCI Tocilizumabum a fost evaluat de către SETS în decursul anului 2025 pentru indicația: „*tratamentul SEC indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani sau peste*”, cu punctaj de includere necondiționată în Listă.

La data prezentei evaluări, medicamentul cu DCI Tocilizumabum nu este rambursat în România pentru tratamentul SEC.

În ceea ce privește monitorizarea pe termen lung a eficacității și siguranței terapiei cu Axicabtagenum Ciloleucelum, în RCP Yescarta se menționează: „**Este de așteptat ca pacienții să fie înscrși într-un registru pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea Yescarta pe termen lung.**”

Prin urmare, recomandarea Comisiei Europene este de monitoriza eficacitatea și siguranța la terapia cu Yescarta, prin elaborarea și completarea unui Registru de pacienți care au fost tratați cu Yescarta.

Această recomandare este amintită atât în raportul HAS aferent tehnologiei Yescarta.

Existența unui Registru de pacienți care au primit terapii CAR T este recomandată și de FDA.

Prima analiză utilizând date reale provenite de la pacienții cu limfom non-Hodgkin cărora le-a fost administrată terapia celulară CAR-T demonstrează că terapia poate fi eficientă pentru o populație largă de pacienți cu vârste înaintate și cu afecțiuni cronice multiple. Această analiză a fost prezentată în cadrul întâlnirii din anul 2019 a Societății Americane de Hematologie.

Un număr de 207 pacienți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) au fost înscriși în programul Medicare și evaluați timp de cel puțin 6 luni înainte și respectiv 6 luni după terapia cu celule CAR T. 91% dintre pacienți au avut un diagnostic primar de DLBCL (vârsta mediană, 71 de ani, aproximativ 60% erau bărbați). Pacienții au prezentat numeroase comorbidități; 74,6% au avut un scor Charlson Comorbidity Index $\geq 2,78$. Mai mult de jumătate (51%) dintre pacienți au avut ≥ 1 afecțiune cronică, cum ar fi insuficiență cardiacă, insuficiență renală și tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară, care i-ar fi exclus de la participarea la studiile clinice aferente terapiilor cu celule CAR T. Mai puțin de 5% dintre pacienți au avut anterior un transplant autolog de celule stem, 52% dintre pacienți au primit tratament cu chimioterapie intravenoasă în cele 6 luni anterioare terapiei cu celule CAR T, iar 60% au beneficiat de limfodepleție ambulatorie.

La 6 luni după terapia cu celule CAR T, 73% dintre pacienți erau în viață, iar la 2 ani, peste 50% erau în viață. Nu au fost raportate decese în cele 6 luni postadministrare a terapiei cu celule CAR T, dar 5% dintre pacienți au necesitat îngrijiri paliative.

În cele 6 luni post-terapie cu celule CAR T, timpul petrecut în spital a fost redus cu 17%, iar vizitele la departamentul de urgență au fost reduse cu 33% comparativ cu perioada de 6 luni anterioară terapiei cu celule CAR T. Numărul total de vizite la departamentul de urgență a fost redus cu 50% în cele 6 luni de după terapia cu CAR -T, comparativ cu perioada anterioară tratamentului cu celule CAR T (15,8% față de 29,9%).

Costurile totale ale asistenței medicale, excluzând costul terapiei cu celule CAR-T, au fost cu 39% mai mici în cele 6 luni post terapie cu celule CAR-T decât în cele 6 luni anterioare acesteia.

Datele utilizate în analiză au provenit din baza de date Medicare (un program federal de asigurări de sănătate al Statelor Unite ale Americii).

Având în vedere aspectele economice prezentate mai sus, rămâne de evaluat care va fi situația în România, în urma administrării terapiei cu Yescarta, sau a altor terapii CAR-T.

7. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5 din O.M.S.S nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

- Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată -

Criteriu	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și 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 acțiune 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) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL	70

8. CONCLUZIE

Conform legislației actuale, respectiv O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Axicabtagenum Ciloleucelum și DC Yescarta 0,4 – 2×10^8 celule dispersie perfuzabilă pentru indicația: „tratarea pacienților adulți cu DLBCL recidivat sau refractar (r/r) și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică” **întrunește punctajul de includere condiționată** 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2, P.3 Programul național de oncologie, **cu următoarele recomandări de luat în considerare:**

- întocmirea unui Registru de pacienți care sunt tratați cu CAR T în vederea monitorizării eficacității și siguranței pe termen scurt și lung;
- colectarea datelor care să contribuie la identificarea factorilor predictivi pentru răspunsul la tratament și să permită descrierea, în condiții reale, a:
 - caracteristicilor pacienților eligibili pentru tratament și a celor tratați efectiv, istoricului lor de tratament,
 - caracteristicilor bolii la momentul eligibilității și la reinjectare,
 - condițiilor de utilizare și strategiilor terapeutice implementate înainte și după reinjectare,
 - persistenței celulelor CAR T,

- timpului dintre eșecul liniei anterioare de tratament și afereză, precum și timpul până la administrarea la pacient,
 - cauzelor eșecului tratamentului și gestionarea ulterioară,
 - conținutului exact al pungilor (compoziția celulară, numărul de celule CAR T etc.).
- stabilirea unui model de rambursare potrivit țării noastre, având în vedere alte modele care pot fi preluate din statele membre UE, respectiv crearea unui fond separat și actualizarea metodologiei prin crearea unui cadru care să permită o rambursare eşalonată bazată pe rezultat (doar dacă tratamentul atinge anumite obiective clinice prestabilite). Având în vedere prețurile de sute de mii până la milioane de euro pe care îl au terapiile genice, modelele clasice de plată și rambursare nu vor mai funcționa. Nu în ultimul rând de avut în vedere rambursarea/nerambursarea medicamentului la pacienții non-responderi.
- susținerea terapiei cu tocilizumab, ca parte din costul terapiei cu Yescarta, având în vedere faptul că sindromul de eliberarea de citokine este raportat frecvent ca reacție adversă la administrarea de Yescarta. Conform RCP Yescarta: „Aproape toți pacienții tratați cu Yescarta au experimentat SEC într-o anumită măsură”.

9. RECOMANDĂRI PENTRU COMISIA DE SPECIALITATE HEMATOLOGIE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Axicabtagenum Ciloleucelum și indicația: „**tratarea pacienților adulți cu DLBCL recidivat sau refractar (r/r) și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică**”.

Referințe bibliografice:

1. OMS nr. 861/2014 actualizat
2. RCP YESCARTA
3. Phoebe Starr, Real-World Healthcare Utilization and Costs Support Broader Use of CAR T-Cell Therapy February 2020 Vol 13, Special Issue: Payers' Perspectives in Oncology - Practice Management
4. https://www.srh.org.ro/wp-content/uploads/2025/10/Brosura-6_Ghid-de-diagnostic-si-tratament-in-limfomul-difuz-cu-celule-mari-B_DLCL_BT.pdf
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf
6. OMS 219/23.02.2021
8. HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20263_YESCARTA_PIC_REEV_AvisDef_CT20263.pdf
9. NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta872>
10. SMC: <https://scottishmedicines.org.uk/media/8485/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-resub-final-sept-2019-amended-180724-for-website.pdf>
11. G-BA: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6348/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-953_BAnz.pdf
12. Crump et al., 2017 SCHOLAR-1

Raport finalizat în 7.11.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu