



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BREXUCABTAGENUM AUTOLEUCELUM

INDICAȚIE: tratarea pacienților adulți, cu vârsta de minim 26 de ani, cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară

Data depunerii dosarului

12.08.2025

Numărul dosarului

56025

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: BREXUCABTAGENUM AUTOLEUCELUM

1.2. DC: Tecartus 0,4 – 2×10^8 celule dispersie perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XL06

1.4. Data eliberării APP: 14 decembrie 2020

1.5. Deținătorul de APP: Kite Pharma EU B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului: *concentrație, calea de administrare, mărimea*

Forma farmaceutică	dispersie perfuzabilă
Concentrație	0,4 - 2×10^8 celule T viabile CAR pozitive anti-CD19 suspendate într-o soluție Cryostor
Calea de administrare	administrare intravenoasă
Mărimea ambalajului	Pungă de criostocare din etilen-acetat de vinil cu tub suplimentar sigilat și două porturi de perforare disponibile, care conține dispersie celulară aproximativ 68 ml

1.8. Preț aprobat de Ministerul Sănătății conform Adresei nr.AR 14946/09.09.2024 și actualizat în baza adresei nr.Reg2/37862 din 30.09.2025

Medicament	Tecartus 0,4 – 2×10^8 celule dispersie perfuzabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.593.545,56
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1.593.545,56

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Tecartus este indicat pentru tratarea pacienților adulți, cu vârsta de minim 26 de ani, cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară.

Doze și mod de administrare

Tecartus trebuie administrat într-un centru de tratament calificat, de către un medic cu experiență în tratamentul cancerelor hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează acest medicament. În cazul sindromului de eliberare de citokine (SEC), cel puțin o doză de tocilizumab și echipament de urgență trebuie să fie disponibile înaintea administrării perfuziei. Centrul de tratament calificat 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.

Doze

Tecartus este destinat numai administrării autologe.

Leucemie limfoblastică acută

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

La pacienții cu LLA se recomandă ca Tecartus să fie administrat prin perfuzie la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei pentru depleție limfocitară. Disponibilitatea tratamentului trebuie confirmată înainte de începerea schemei terapeutice pentru depleție limfocitară.

Tratament prealabil (chimioterapie pentru depleție limfocitară) la pacienții cu LLA

Înainte de perfuzarea Tecartus trebuie administrată o schemă de chimioterapie pentru depleție limfocitară ce constă în administrarea de ciclofosamidă 900 mg/m² intravenos timp de 60 de minute. Aceasta este recomandată cu 2 zile înainte de perfuzia cu Tecartus. Înainte de perfuzarea Tecartus trebuie administrată fludarabină 25 mg/m² intravenos, timp de 30 de minute. Zilele recomandate sunt cu 4, 3 și 2 zile înainte de perfuzia cu Tecartus.

Limfom cu celule de manta și leucemie limfoblastică acută

Premedicație

- Pentru a reduce la minimum reacțiile acute la perfuzie, se recomandă ca pacienților să li se administreze medicație prealabilă cu paracetamol 500 până la 1000 mg administrat pe cale orală și difenhidramină 12,5 mg până la 25 mg administrată pe cale intravenoasă sau orală (sau medicamente echivalente) cu aproximativ 1 oră înainte de perfuzia cu Tecartus.
- Nu se recomandă utilizarea profilactică de corticosteroizi sistemici.

Monitorizarea înainte de perfuzie

- La anumite categorii de pacienți cu risc poate fi indicată amânarea administrării prin perfuzie a Tecartus.

Monitorizarea după perfuzie

- 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 sau simptome de SEC și/sau evenimente neurologice.
- După primele 7 zile de la administrarea perfuziei, pacientul va fi monitorizat conform solicitărilor medicului.
- **Pacienții trebuie să rămână în apropierea unui centru de tratament autorizat, timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.**

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Pacienți seropozitivi pentru virusul hepatitic B (VHB), virusul hepatitic C (VHC) sau virusul imunodeficienței umane (HIV): Nu există experiență de fabricare a Tecartus pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul HIV sau cel pentru o infecție VHB sau VHC activă. Prin urmare, raportul beneficiu-risc nu a fost încă stabilit la această populație de pacienți.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Tecartus este exclusiv pentru administrare intravenoasă. Tecartus nu trebuie iradiat. A NU se utiliza 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 și caseta Tecartus.

Administrare

- A nu se utiliza 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.
- Doar pentru utilizarea autologă, verificați dacă identitatea pacientului se potrivește cu identificatorii pacientului de pe punga de perfuzie cu Tecartus.
- După amorsarea tubulaturii, perfuzați întregul conținut al pungii de perfuzie cu Tecartus în 30 de minute, prin gravitație sau pompă peristaltică.

Mecanism de acțiune

Tecartus, un medicament de imunoterapie cu celule T autologe modificate genetic care țintește CD19, 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, domeniul costimulator CD28 și domeniul de semnalare 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 necroza celulelor care exprimă CD19.

Desemnare orfană: Comisia Europeană, prin decizia Community Register of orphan medicinal products (COMP) nr. C(2020)7318 din 19.10.2020, a acordat **desemnare orfană** pentru produsul medicamentos „Limfocite T autologe din sângele periferic selectate CD4 și CD8 și activate CD3 și CD28, transduse cu vector retroviral ce exprimă un receptor chimeric, CD28/CD3-zeta al antigenului anti-CD19 și cultivate” pentru indicația: Tratamentul leucemiei limfoblastice acute. Această exclusivitate pe piața medicamentelor orfane va expira la 5 septembrie 2032.

Precizare SETS

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Gilead Sciences (GSR) SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI BREXUCABTAGENUM AUTOLEUCelum și DC Tecartus 0,4 – 2×10^8 celule dispersie perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „*Tecartus este indicat pentru tratarea pacienților adulți, cu vârsta de minim 26 de ani, cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.5, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată*”.

Caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Leucemia limfoblastică acută (LLA) este o afecțiune malignă hematologică rară (3), caracterizată prin proliferarea monoclonală a precursorilor hematopoietici limfoizi slab diferențiați, opriți într-un stadiu incipient și incapabili să își finalizeze maturarea și prin infiltrarea măduvei osoase și a sângelui periferic de către acești blaști de dimensiuni mici până la medii, de obicei pozitivi pentru markerii celulelor B CD19, cCD79a și cCD22. Extramedular sunt afectați cu predilecție sistemul nervos central, ganglionii limfatici, splina, ficatul și testiculele. Pacienții prezintă semne de insuficiență medulară (de exemplu, trombocitopenie, anemie și/sau neutropenie) și număr variabil de leucocite, precum și limfadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie, dureri osoase și artralгии.

LLA poate fi clasificată în 3 subtipuri în funcție de linia celulară a blaștilor: LLA cu precursori ai celulelor B, LLA cu celule B mature și LLA cu celule T. LLA cu celule B este cea mai frecventă, reprezentând între 75 și 85% din cazuri la adulți.

Prognosticul leucemiei limfoblastice acute cu celule B (LLA-B) este extrem de eterogen din cauza existenței diversilor factori prognostici nefavorabili legați de boala în sine (de exemplu vârsta, caracteristicile imunofenotipice și citogenetice/moleculare nefavorabile) sau de răspunsul la tratament, inclusiv prezența bolii reziduale minime (MRD+, corespunzătoare persistenței celulelor blastice anormale la un pacient în remisie). Prezența proteinei tirozin kinazei bcr-abl anormale, rezultată dintr-o translocăție cromozomială t(9;22) (cromozomul Philadelphia Phi), observată în 15 până la 35% din cazurile de LLA (boală Phi+), este un factor prognostic nefavorabil, cu rate de supraviețuire globală (OS) la 5 ani de 8% și rate de supraviețuire fără recidivă (RFS) de 0%.

Incidența LLA este bimodală: aproximativ 60% din cazuri sunt observate la copii și tineri sub 21 de ani, celelalte cazuri de LLA apar la adulți cu vârsta peste 60 de ani. Ratele generale de supraviețuire la cinci ani pentru copii sunt de 89%, ratele de supraviețuire pentru adulți rămân scăzute, la aproximativ 20% până la 40% (aproximativ 20% pentru adulții cu vârsta ≥ 60 de ani), iar majoritatea deceselor cauzate de LLA sunt la adulți.

În România, leucemiile și limfoamele limfoblastice cu celule precursorare (B, T sau fără altă indicație) reprezintă aproximativ 2,1 % din totalul hemopatiilor limfoide la nivelul întregii populații [considerând LLA $\approx$ 100 cazuri/an

(toate vârstele) ca estimare națională (7) și un număr total de hemopatii maligne de 4772, conform Globocan 2022 (8)]. În schimb, în cazul populației pediatrice, pentru grupa de vârstă 0-19 ani, leucemiile acute limfoblastice cu celule precursorare reprezintă ~ 49% din totalul hemopatiilor limfoide (~ 45% pentru grupa de vârstă 0-14 ani) (6).

Studiile arată că aproximativ 40% dintre pacienții adulți cu LLA vor avea recidivă după tratamentul de primă linie.

Management și tratament

În tratamentul de primă linie pentru LLA cu celule B, obiectivul este obținerea remisiunii complete (terapie de inducție), corespunzătoare dispariției blastilor din măduva osoasă (proporția de blasti $\leq 5\%$). Tratamentul este curativ, cu excepția cazurilor excepționale, și se bazează pe:

- polichimioterapie intensivă cu o durată de aproximativ 6 luni. Aceasta include o fază de inducție urmată de o fază de consolidare;
- prevenirea afectării neuromeningeale prin chimioterapie intratecală și iradiere craniană;
- chimioterapie de întreținere ambulatorie timp de aproximativ 2 ani;
- pentru unii pacienți, transplantul alogen de celule stem (HSCT) este singurul tratament curativ până în prezent.

Produsele medicamentoase utilizate și aprobate pentru tratamentul de primă linie includ ciclofosamidă, vincristină, L-asparaginază, anumite antracicline, metotrexat, citarabină, etopozidă, 6-mercaptopurină și corticosteroizi. Prezența cromozomului Philadelphia (LLA Ph+) sau a unui transcript de fuziune BCR-ABL trebuie identificată, deoarece orientează timpuriu tratamentul specific cu un inhibitor de tirozin kinază (TKI) în combinație cu chimioterapie.

Managementul leucemiei limfoblastice acute recidivante cu celule B (LLA-B) și al formelor refractare este dificil de standardizat, deoarece depinde de fiecare caz în parte. Este determinat în special de prezența sau absența cromozomului Philadelphia.

- În LLA-B **Ph-** recidivantă sau refractară, tratamentul principal preferat poate fi blinatumomab (BLINCYTO) sau inotuzumab ozogamicin (BESPONSA). Alte alternative terapeutice pentru pacienții cu vârsta de 26 de ani și peste includ chimioterapia (identică cu regimul de inducție dacă diagnosticul inițial a fost pus în urmă cu cel puțin 3 ani) sau înscrierea într-un studiu clinic.
- În LLA-B **Ph+** recidivantă sau refractară, tratamentul poate fi chimioterapie combinată cu un TKI și corticosteroizi, blinatumomab (BLINCYTO) sau inotuzumab ozogamicin (BESPONSA) cu sau fără un TKI, sau includerea într-un studiu clinic.

În ambele situații, Ph – sau Ph +, transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT) este recomandat în cazul unei a doua remisiuni, ca terapie de consolidare, dacă pacientul nu a mai primit anterior HSCT.

Autorizația de punere pe piață pentru TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) include LLA-B recidivantă sau refractară cu sau fără cromozom Philadelphia (Ph): LAL-B Ph negativă (Ph -) și Ph pozitivă (Ph +).

Tabelul nr. 1 de mai jos ilustrează medicamentele compensate în prezent în România pentru tratamentul LLA sau LLA recidivantă/refractară.

Tabel nr.1: Medicamentele compensate în România pentru tratamentul LLA/LLA R/R

Medicament (DCI + Denumire comercială)	Indicație terapeutică LLA / LLA R/R	Condiții de includere în protocol	Tip compensare
Imatinibum (Glivec)	Leucemie limfoblastică acută (LLA) Ph+ recent diagnosticată (în asociere cu chimioterapie) sau recidivată/refractară (monoterapie).	Adulți și copii/adolescenți cu LLA Ph+, recent diagnosticați (asociat chimioterapie) sau recidivați/refractari (monoterapie).	Compensare necondiționată (protocol L008C)
Dasatinibum (Sprycel)	Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+).	Adulți cu LLA Ph+ cu rezistență/intoleranță la alte terapii.	Compensare necondiționată (protocol L01XE06)
Blinatumomabum (Blinicyto)	Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată; Ph- sau Ph+ după eșec ITK.	Pacienți adulți, copii și adolescenți (≥1 an) cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după ≥2 linii de tratament sau post-transplant; și pacienți cu MRD ≥0,1%.	Compensare necondiționată (protocol L01XC19)
Inotuzumab ozogamicin (Besponsa)	Leucemie acută limfoblastică (LLA) recidivată/refractară cu precursori de celule B, CD22 pozitivă; inclusiv Ph+ după eșec ITK.	Adulți cu LLA R/R CD22+ sau LLA Ph+ R/R după eșecul unui inhibitor de tirozin kinază (ITK).	Compensare necondiționată (protocol L01XC26)
Ponatinibum (Iclusig)	Leucemie limfoblastică acută (LLA) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+), rezistentă sau intolerantă la dasatinib/imatinib ori cu mutația T315I.	Adulți cu LLA Ph+ care prezintă rezistență sau intoleranță la alte ITK ori mutația T315I.	Compensare necondiționată (protocol L01XE24).
Clofarabinum (Evoltra)	Leucemie limfoblastică acută (LLA) recidivată/refractară la copii și adolescenți ≤21 ani, după cel puțin două linii anterioare.	Copii/adolescenți ≤21 ani, recidivați sau refractari la ≥2 regimuri anterioare, fără alte opțiuni terapeutice cu răspuns durabil.	Compensare necondiționată (protocol L01BB06).
Nelarabinum (Arranon)	Leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T)	Pacienți cu LLA-T sau limfom limfoblastic T care nu au	Compensare necondiționată

	recidivată sau refractară.	răspuns sau au recidivat după ≥ 2 linii de chimioterapie.	(protocol L01BB07).
Pegaspargasum (Oncaspar)	Leucemie limfoblastică acută (LLA) – componentă a tratamentului combinat.	Pacienți copii, adolescenți și adulți, în cadrul protocoalelor de chimioterapie combinată pentru LLA.	Compensare necondiționată (protocol L01XX24).
Tisagenlecleucel (Kymriah)	Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu celule B, refractară, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare, la pacienți ≤ 25 ani.	Copii, adolescenți și tineri ≤ 25 ani, cu LLA cu celule B refractară sau recidivată; includerea sub 3 ani doar după analiză beneficiu-risc.	Compensare necondiționată (protocol L01XX71).
Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)	LLA cu precursor de celule B, CD19 pozitivă, recidivată sau refractară, la adulți (≥ 26 ani).	Adulți cu LLA cu precursor de celule B, R/R după ≥ 2 linii de terapie convențională (de ex. blinatumomab, inotuzumab), eligibili pentru tratament CAR-T; conform datelor ZUMA-3.	Compensare condiționată (propusă pentru includere)

2. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ – Studiul ZUMA-3

Un studiu clinic de fază 2, deschis și multicentric a evaluat eficacitatea și siguranța Tecartus la pacienții adulți cu LLA cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară. Forma recidivantă sau refractară a fost definită ca una dintre următoarele variante: în principal refractară; prima recidivă după o remisiune care a durat ≤ 12 luni; formă recidivantă sau refractară după utilizarea terapiei de a doua linie sau ulterioară; formă recidivantă sau refractată după transplant alogen de celule stem (alo-TCS/HTCS) (cu condiția ca transplantul să se fi produs cu ≥ 100 de zile înainte de înscrierea în studiu și că nu au fost administrate medicamente imunosupresoare cu ≤ 4 săptămâni înainte de înscrierea în studiu).

Studiul a exclus pacienții cu infecții active sau grave, cu boală grefă contra gazdă activă și antecedente de tulburări la nivelul SNC. Pacienții cu boala la nivelul SNC de Grad 2 fără modificări neurologice evidente clinic au fost eligibili.

Faza II a început la data de 1 octombrie 2018, iar extragerea datelor pentru analiza principală a fost efectuată la 9 septembrie 2020. Perioada mediană de urmărire teoretică (calculată între injectarea cu brexucabtagene autoleucel și 9 septembrie 2020) a fost de 16,4 luni (min-max: 10,3 - 22,1).

În studiul ZUMA-3 de fază 2, s-au înscris un număr total de 71 de pacienți (precum cei supuși leucoferezei) și 55 de pacienți au fost tratați cu Tecartus. La șase pacienți nu s-a administrat Tecartus din cauza unei erori de producție. Alți opt pacienți nu au fost tratați, în principal, din cauza unor efecte adverse care au urmat leucoferezei.

Doi pacienți care au fost supuși procedurii de leucofereză și cărora le-a fost administrată chimioterapie pentru depleție limfocitară nu au fost tratați cu Tecartus; un pacient a manifestat bacteriemie și febră neutropenică, iar celălalt pacient nu a îndeplinit criteriile de eligibilitate după chimioterapia pentru depleție limfocitară. SAC (ITT-setul complet de analize) a inclus toți pacienții care au fost supuși procedurii de leucofereză și setul de analize cu intenție modificată de tratament (SAIMT=mITT) a inclus toți pacienții supuși leucoferezei și tratați cu Tecartus în faza 2.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 44,3 ani (interval 19-84), iar puțin peste jumătate au fost bărbați (58%). În ceea ce privește boala, 19 pacienți aveau leucemie limfoblastică acută cu celule B Ph+ (27%), iar aproape 85% dintre pacienți primiseră anterior două sau mai multe linii de terapie; 33 de pacienți (46%) primiseră tratament cu blinatumumab, 18% primind acest tratament ca ultimă terapie, iar aproximativ 20% (n=16) primiseră tratament cu inotuzumab. Transplantul alogen anterior a fost observat la 28 de pacienți (39%). Tabelul nr.2 de mai jos cuprinde un rezumat al caracteristicilor inițiale ale pacienților.

Tabelul nr.2: Rezumatul caracteristicilor inițiale ale pacienților pentru studiul ZUMA-3 de fază 2

Categorie	Toți cei supuși leucoferezei (SAC) (N=71)	Toți cei tratați (SAIMT) (N=55)
<i>Vârsta (ani)</i>		
Mediană (min., max.)	44 (19 până la 84)	40 (19 până la 84)
Sex masculin	58%	60%
Rasă caucasiană	72%	67%
Boală în principal refractară	30%	33%
Boală recidivantă/refractară după ≥ 2 linii de terapie	76%	78%
Prima recidivare dacă prima remisiune ≤ 12 luni	28%	29%
<i>Număr de linii de terapie anterioară</i>		
Mediană (min., max.)	2 (1 până la 8)	2 (1 până la 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Terapii anterioare</i>		
Alo-TCS	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Cromozom Philadelphia (Ph ⁺)	27%	27%
Alo-TCS, transplant alogen de celule stem; Max., maximum; Min., minimum		

După chimioterapia pentru depleție limfocitară, Tecartus a fost administrat pacienților sub forma unei perfuzii unice intravenoase la o doză țintă de 1×10^6 celule T CAR anti-CD19/kg (doza maximă permisă: 1×10^8 celule). Regimul pentru depleție limfocitară a constat în administrarea intravenoasă de ciclofosamidă 900 mg/m² timp de 60 de minute, cu 2 zile înainte de perfuzarea Tecartus și administrarea intravenoasă de fludarabină 25 mg/m² timp de 30 de minute, înainte cu 4, 3 și 2 zile de perfuzarea Tecartus. Din cei 55 de pacienți tratați cu Tecartus, 51 de pacienți

au utilizat terapie de tranziție între leucofereză și chimioterapia pentru depleție limfocitară pentru a controla povara bolii.

Durata mediană între leucofereză și administrarea medicamentului a fost de 16 zile (interval: 11-42 zile), iar durata mediană între leucofereză și perfuzarea Tecartus a fost de 28 de zile (interval: 20-60 zile). Doza mediană a fost de $1,0 \times 10^6$ celule T CAR anti-CD19/kg. Tuturor pacienților li s-a administrat perfuzia Tecartus în ziua 0 și au fost internați până în ziua 7, cel puțin.

Criteriul principal de evaluare a fost rata globală de remisie, definită ca procentul de pacienți care au obținut remisie completă (CR) sau remisie completă cu recuperare hematologică incompletă (CRi). Aceasta a fost evaluată centralizat de către un comitet independent de evaluare (IRC) la data analizei principale, 9 septembrie 2020.

Criteriul secundar de evaluare a fost rata bolii MRD-negativă (MRD-; boală reziduală minimă negativă), evaluată, de asemenea, centralizat. Acest criteriu de evaluare a fost analizat numai dacă pragul de semnificație a fost atins pentru rata globală de remisie (criteriu de evaluare principal) obținută în studiul ZUMA-3, comparativ cu ratele teoretice de evaluare a cohortelor istorice, stabilite la 40%. **Rata MRD-negativă obținută în studiul ZUMA-3 a fost comparată cu ratele istorice stabilite la 30%.**

Alte criterii, cum ar fi durata remisiunii (DOR), supraviețuirea fără recidivă (RFS) și supraviețuirea globală (OS), vor fi descrise pe scurt în scop informativ (exploratoriu).

Populația analizată a fost populația modificată cu intenție de tratament (ITTm), formată din pacienții incluși care au primit tratament cu brexucabtagen autoleucel. Mărimea eșantionului (50 de pacienți) a fost calculată pe baza ipotezei unei rate globale de remisie de 65% cu brexucabtagen autoleucel (ipoteza alternativă) și a unei rate de control istorice de 40% (putere de 93%, risc alfa unilateral de 0,025) (ipoteza nulă).

Rezultate

La data cutoff 9 septembrie 2020, în populația ITTm (n=55), rata globală de remisie (criteriu final principal) evaluată prin IRC a fost de 70,9% (IC 95%: [57; 82]), cu 31 (56,4%) remisiuni complete. **Rezultatele pentru populația ITT (afereză efectuată, chimioterapie limfodepletivă și tratament primit sau neprimit) au arătat o rată globală de remisie de 54,9% (n=39/71; IC 95% [43; 67]), cu 43,7% remisiuni complete.**

La aceeași dată:

- Durata mediană a remisiunii, evaluată prin CRI, a fost de 14,6 luni (IC 95% [9,4; 24,1]) la pacienții care au obținut o CR sau CRI și de 20,0 luni (IC 95% [9,6; 24,1]) la cei 31 de pacienți care au obținut o CR (vezi figura 1 de mai jos);
- Supraviețuirea globală mediană a fost de 26,0 luni în populația ITTm (IC 95% [16,2; NE]) și de 23,1 luni în populația ITT (IC 95% [10,4; 40,5]).

Rezumatul rezultatelor studiului ZUMA-3 sunt prezentate în Tabele nr.3 și nr.4 de mai jos.

Tabel nr.3: Studiul ZUMA-3: Analiza primară și analiza actualizată – Rezultatul primar

	Analiza primară 09 septembrie 2020	Analiza actualizată 23 iulie 2021	Analiza actualizată (Pacienți cumulați din faza I + II) 23 iulie 2021
Timp median de urmărire, luni	16,4	26,8	29,7
Populația analizată	Pacienți tratați în faza II (mITT, n=55)	Pacienți tratați în faza II (mITT, n=55)	Pacienți din fazele I + II tratați cu doza autorizată (N=78)
Rezultatul primar – Rata de remisie completă globală (CR + CRi) (IC 95%)	71% (57–82%)	71% (57–82%)	73% (62–82%)
CR	56%	56%	60%
CRi	15%	15%	13%

Tabel nr.4: Rezultatele secundare selectate, ZUMA-3

Parametru	Analiza primară 09 septembrie 2020	Analiza actualizată 23 iulie 2021	Analiza actualizată (Pacienți cumulați din faza I + II) 23 iulie 2021
Rata MRD (IC 95%)	76% (63–87%)	NR	79%
Durata mediană a remisiunii (DOR) pentru pacienții cu OCR, luni (IC 95%)	12,8 (8,7–NE)	14,6 (9,4–NE)	18,6 (9,6–NE)
Număr de decese	20	*	*
Supraviețuirea globală mediană, luni (IC 95%)	18,2 (15,9–NE)	25,4 (16,2–NE)	25,4 (16,2–NE)
Estimare Kaplan-Meier la 18 luni	59%	-	-
Estimare Kaplan-Meier la 24 luni	-	56%	52%
Număr de evenimente RFS	29	*	NR
Supraviețuirea mediană fără recidivă (RFS), luni (IC 95%)	11,6 (2,7–15,5)	11,6 (2,7–20,5)	11,7 (6,1–20,5)
Estimare KM la 12 luni	44%	-	-
Estimare KM la 18 luni	-	35%	38%

Abrevieri: IC = interval de încredere; CR = remisie completă; CRi = remisie completă cu recuperare hematologică incompletă; KM = Kaplan-Meier; MRD = boală reziduală minimă; NE = nu se poate estima; NR = indisponibil; OCR = remisie completă globală; RFS = supraviețuire fără recidivă.

* Rezultate considerate confidențiale de companie.

Notă: analiza primară a fost efectuată după ce toți pacienții tratați cu brexucabtagen autoleucel au finalizat evaluarea bolii la 6 luni.

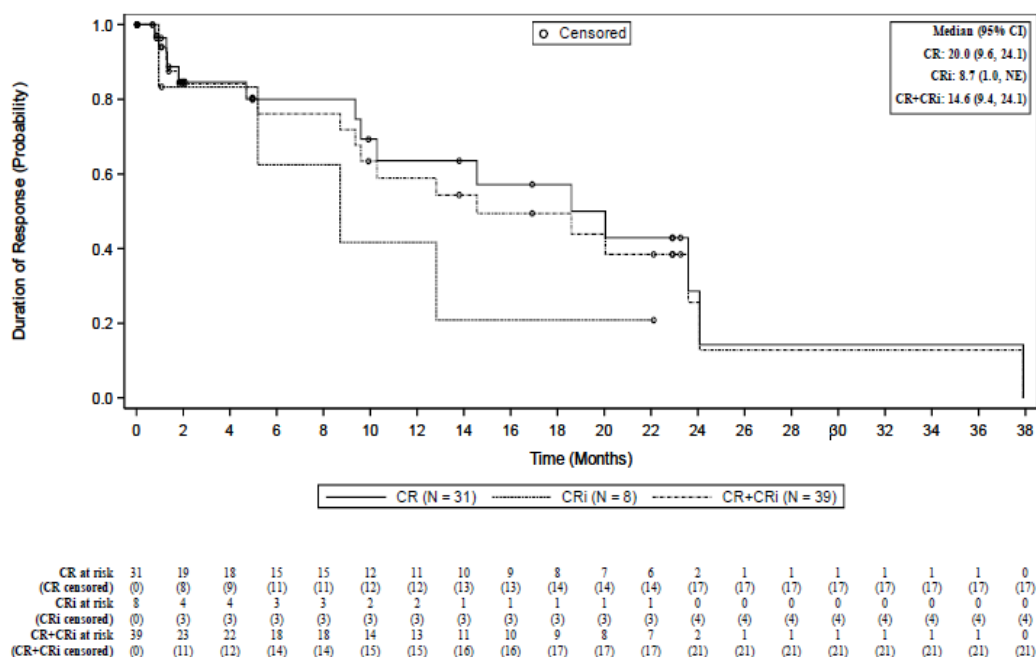


Figura 1: Durata remisiunii - Studiul ZUMA-3 - Înghețarea bazei de date la 23/07/2020

Rezumatul datelor de siguranță

Riscurile importante identificate pentru brexucabtagene autoleucel în această indicație sunt sindromul de eliberare de citokine, neurotoxicitatea, citopeniile, infecțiile și hipogamaglobulinemia. Autoritățile de reglementare au remarcat că acestea au fost în mare parte reversibile și gestionabile cu tratament de susținere și intervenții medicale. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță. Profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în cazul altor terapii cu celule CAR-T și pentru brexucabtagene autoleucel în indicația de tratament a limfomului cu celule de manta (LCM).

În studiul ZUMA-3, la data limită din analiza primară (9 septembrie 2020), la pacienții tratați în faza II, orice eveniment advers (EA) apărut în timpul tratamentului a fost raportat de 100% (55/55) dintre pacienții tratați cu brexucabtagene autoleucel, iar acestea au fost considerate legate de tratament la 93% dintre pacienți.

Reacțiile adverse de gradul 3 sau mai mare au fost raportate la 95% dintre pacienți (la 89% dintre pacienți, reacțiile adverse de gradul 3 sau mai mare au fost considerate legate de tratament), 18% au avut un EA fatal de gradul 5 (la doi pacienți [3,6%] reacțiile adverse de gradul 5 au fost considerate legate de tratament [hernie cerebrală [ziua 8] și șoc septic [ziua 18]]), 75% dintre pacienți au avut un EA grav, iar la 62% dintre pacienți, aceste reacții adverse grave au fost considerate legate de tratament. La data limită 23 iulie 2021, s-a raportat că procentul de pacienți cu reacții adverse de gradul 3 sau mai mare a rămas neschimbat.

La analiza primară, la pacienții tratați în faza II (n=55), cele mai frecvent raportate reacții adverse legate de tratament, de orice grad, au fost febra (84%), hipotensiune arterială (62%) și tahicardie sinusală (35%). Cele mai

frecvente reacții adverse legate de tratament, cu cea mai gravă severitate de gradul 3 sau mai mare, au fost febra (36%), hipotensiune arterială (29%) și hipoxia (20%).

La analiza primară, **sindromul de eliberare de citokine a fost raportat de 89% dintre pacienți, dar gradul de severitate a fost ≥ 3 la 24% dintre pacienți.** Cele mai frecvente simptome ale sindromului de eliberare de citokine au fost febra (94%), hipotensiune arterială (67%), tahicardie sinusală (37%), frisoane (29%) și hipoxie (29%). **Reacțiile adverse neurologice** au apărut la 60% dintre pacienți și au fost de cel puțin **grad 3 de severitate la 25% dintre pacienți.** Acestea au inclus tremor (27%), stare confuzională (25%) și encefalopatie (22%). Infecțiile de cel puțin gradul 3 au apărut la 25% dintre pacienți, cu **32% citopenie de gradul 3 sau mai mare la 76% dintre pacienți** și a fost prezentă în sau după ziua 30 după perfuzia cu brexucabtagen autoleucel la 36% dintre pacienți. Hipogamaglobulinemia a fost raportată de 7% dintre pacienți (niciuna nu a fost de gradul 3 sau mai mare).

În total, până la data limită 23/07/2022, 29 de pacienți (53%) au decedat: 15 decese au fost atribuite progresiei bolii, un deced din cauză necunoscută (date lipsă) și 13 decese au fost atribuite evenimentelor adverse (pneumonie [n=2], sepsis, insuficiență respiratorie, boală greșă-contra-gazdă, șoc hemoragic secundar hemoragiei gastrointestinale, insuficiență multiorganică, stop cardiorespirator, COVID-19, hipoxie și hemoragie intracraniană), inclusiv 2 atribuite evenimentelor adverse considerate a fi legate de tratament (hernie cerebrală, șoc septic).

Date din RMP (Plan de Management al Riscului)

Conform datelor celui mai recent RMP (23 ianuarie 2025), versiunea 7.0, de la prima aprobare de comercializare (24 iulie 2020; SUA) până la 23 ianuarie 2025, expunerea internațională cumulativă estimată pentru Tecartus (brexucabtagen autoleucel) a fost de 4038 de pacienți, dintre care 2244 din SUA și 1262 din UE.

Rezumatul aspectelor legate de siguranță din RMP Tecartus sunt prezentate în tabelul de mai jos.

<i>Riscuri importante identificate</i>	<i>Evenimente neurologice grave, inclusiv edem cerebral</i> <i>Sindromul de eliberare de citokine (SRC)</i> <i>Citopenii</i> <i>Infecții</i> <i>Hipogamaglobulinemie</i> <i>Malignitate secundară de origine T-celulară</i>
<i>Riscuri potențiale importante</i>	<i>Malignități secundare, exclusiv malignitățile T-celulare</i> <i>Imunogenicitate</i> <i>Sindromul de liză tumorală (TLS)</i> <i>Agravarea bolii greșă contra gazdă (GvHD)</i>
<i>Informații lipsă</i>	<i>Apariția sau exacerbarea unei boli autoimune</i> <i>Siguranța pe termen lung</i>

Modificarea genetică a brexu-cel declanșează o problemă suplimentară de siguranță. Generarea de retrovirusuri competente pentru replicare în timpul procesului de fabricație a brexu-cel reprezintă o problemă teoretică de siguranță. În plus, mutageneza inserțională datorată integrării vectorului (în celulele pacientului) reprezintă un risc potențial de inducere a unor tumori maligne secundare.

Siguranța pe termen lung după tratamentul cu brexu-cel rămâne importantă din cauza duratei limitate de urmărire a ZUMA-3 și a riscului potențial de mutagenză inserțională din partea retrovirusului.

Menționăm că, în contextul acordării autorizației de punere pe piață europene condiționate pentru TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), EMA a solicitat un studiu de siguranță post-autorizare (PASS) non-intervențional care să colecteze date în același registru de boli (registru EBMT- European Society for Blood and Marrow Transplant), pentru a caracteriza mai amănunțit eficacitatea și siguranța acestuia, în special pe termen lung, la pacienții cu limfom cu celule de manta recidivant sau refractar și la pacienții adulți cu **LLA R/R** (9).

Efectele favorabile, nefavorabile/limitările studiului ZUMA-3

Efecte favorabile

- **Rată ridicată de răspuns**

În ZUMA-3, la analiza inițială, rata de remisie completă sau remisie cu recuperare hematologică incompletă (CR + CRi) a fost ~ 65 % (n=54 pacienți evaluabili, mediană de urmărire ~12,3 luni) și rata CR ~ 52% (10).

În analiza la ~2 ani (n=55), CR + CRi ~ 71% și CR ~ 56%.

De asemenea, un procent semnificativ (~ 76%) dintre răspunsuri au fost asociate cu negativitate pentru boală minimă reziduală (MRD) la o sensibilitate ~10⁻⁴. Această constatare este foarte importantă într-o boală R/R, unde opțiunile sunt limitate și prognosticul este de obicei foarte grav.

- **Îmbunătățire a supraviețuirii**

Mediană a supraviețuirii globale (OS) la ~3 ani: ~ 26 luni.

La ~4 ani: rata de supraviețuire la 48 luni ~ 40% (pentru toți pacienții tratați)(11).

Pentru pacienții care au obținut CR sau CRi, supraviețuirea se extinde (ex: mediană ~38.9 luni pentru răspunsuri)(12).

Aceste date arată că Tecartus poate oferi beneficii reale și durabile, ceea ce este notabil într-o populație cu prognostic foarte defavorabil — statistic pentru adulții cu LLA-B R/R, OS era adesea < 8 luni înaintea terapiilor moderne (13).

- **Profundime a răspunsului**

Negativitatea MRD indică o eradicare mai bună a bolii — ceea ce ar putea conduce la remisiuni mai stabile. Acesta e un element pozitiv major, deoarece remisiunile superficiale sunt mult mai vulnerabile la recădere.

- **Terapie unică sau una dintre puținele opțiuni**

Pentru pacienții adulți cu R/R LLA-B, opțiunile sunt limitate — în acest context, Tecartus reprezintă un salt semnificativ de standard. Acest lucru îl face o opțiune importantă în arsenalul terapeutic.

Efecte nefavorabile / limitări

- **Designul studiului și lipsa comparației directe:** ZUMA-3 este un studiu de fază 1/2, deschis, monocentric, fără braț-control randomizat. Aceasta înseamnă că deși rezultatele sunt promițătoare, trebuie interpretate

cu prudență: lipsa comparării cu un tratament standard contemporan face dificilă estimarea exactă a avantajului relativ.

◦ **Durata răspunsului și recăderi**

Chiar dacă rata CR/CRi este semnificativă, durata medie a răspunsului (DOR) este limitată: de exemplu ~18,6 luni în analiza ~2 ani pentru pacienții tratați. Mai mult, recidivele rămân o realitate: **îmbunătățirea supraviețuirii globale nu înseamnă vindecare pentru toți**. Astfel, deși eficient, Tecartus nu e o soluție perfectă pentru toate cazurile și trebuie considerate riscurile de recădere.

◦ **Toxicități semnificative**

Sindromul de eliberare al citokinelor (SRC) și toxicitățile neurologice grave sunt evenimente bine documentate. În ZUMA-3, SRC a apărut la 92% (72/78) dintre pacienții cu LLA, iar SRC de grad ≥ 3 (sistemul de gradare Lee) la 26% dintre pacienți; evenimentele neurologice au apărut la 87% (68/78) dintre pacienții cu LLA, iar cele $\geq$ grad 3 la 35% dintre pacienți. Alte evenimente frecvente: infecții grave, neutropenie febrilă, hipogamaglobulinemie, risc de complicații severe. Aceste toxicități impun internare în centre specializate, monitorizare intensivă și suport complex - ceea ce limitează accesibilitatea și crește riscurile la pacienții fragili.

◦ **Cost și logistică**

Terapia CAR T (ca Tecartus) implică costuri semnificative, logistică complexă (colectare de limfocite, modificare, re-infuzie, spitalizare, centre specializate). Astfel, nu toți pacienții sunt eligibili sau au acces real la tratament. Aceasta este o limitare practică esențială.

◦ **Nu toți pacienții beneficiază în egală măsură de această terapie**

Dacă boala este foarte avansată, sau pacienții au fost tratați cu mai multe linii, răspunsul poate fi mai slab. De asemenea, întrebarea optimă privind rolul ulterior al transplantului alogenic (HSCT) după CAR T rămâne deschisă: în studiile raportate, unii pacienți au făcut transplant după răspuns, alții nu — iar impactul acestui aspect trebuie analizat (în datele de urmărire, un număr semnificativ (n=10) de pacienți au suferit un transplant după terapia CART).

Tabel nr. 5: Poziționarea terapiilor compensate în România în algoritmul terapeutic al LLA/LLA R/R

Etapă de tratament	Terapie standard compensată	Populație țintă	Observații
Linia 1	Chimioterapie combinată + Pegaspargasum (Oncaspar), $\pm$ ITK (Imatinib/Dasatinib) pentru Ph+	LLA nou diagnosticată	Țintă curativă, majoritatea pacienților obțin CR inițial
Linia 2 (prima recădere / refractaritate)	Blinatumomab (anti-CD19, bispecific T-cell engager), Inotuzumab ozogamicin (anti-CD22, antibody drug-conjugate)	LLA B-cell precursor R/R (Ph-/Ph+ după eșec ITK)	Salvage therapy, adesea punte spre transplant alogenic (HSCT)

Linia 2–3 pentru Ph+	Ponatinib (ITK de generația a 3-a)	LLA Ph+ refractară / cu mutația T315I	Poate fi folosit post-dasatinib / imatinib
Linia ≥3 (post eșec Blina / InO ± HSCT)	Tecartus (brexucabtagene autoleucel)	LLA B-cell precursor CD19+, recidivată/refractară la ≥2 linii, adulți (≥26 ani)	Terapie CAR-T celulară, indicată conform ZUMA-3; singura opțiune celulară aprobată pentru adulți
Pediatric / tineri ≤25 ani	Tisagenlecleucel (Kymriah)	LLA B-cell precursor R/R (≤25 ani)	Complementar Tecartus — acoperă populația pediatrică/adolescenți/adulți tineri

Rolul Tecartus în contextul terapiilor deja compensate

◦ Complementaritate cu Tisagenlecleucel (Kymriah)

– Kymriah acoperă segmentul pacienților cu vârsta ≤ 25 ani, iar Tecartus completează strategia pentru pacienții **adulți cu vârsta ≥ 26 ani**.

→ Împreună oferă acoperire CAR-T pentru toate grupele de vârstă cu LLA B-cell precursor R/R.

◦ După eșecul terapiilor convenționale/anticorpi

– Indicația oficială: pacienți care au eșuat la ≥2 linii anterioare (de regulă Blinatumomab + Inotuzumab).
– Este opțiunea de **salvare celulară** pentru pacienții refractari la terapiile țintite sau care nu pot efectua imediat HSCT.

◦ Alternativă pentru pacienții non-eligibili HSCT

– În practică, un procent semnificativ de adulți R/R nu ajung la transplant (vârstă, comorbidități, lipsă donator).
– Tecartus oferă o șansă curativă în aceste cazuri, cu potențial de răspuns profund (CR/CRi >65%, MRD-negativitate >75% în ZUMA-3).

◦ Poate fi folosit și ca „brigde to transplant”

– Pentru pacienții care obțin remisie completă, Tecartus poate permite ulterior HSCT în condiții mai sigure.

Eficacitate și siguranță Tecartus comparativ cu alte opțiuni:

Terapie	Țintă	CR/CRi (%)	MRD-negativ (%)	OS median (luni)	Evenimente principale ≥ G3
Blinatumomab	CD19 (BiTE)	~44%	76%	~7.7	Neurotoxicitate (13%), febră
Inotuzumab ozogamicin	CD22	~81% (CR+CRi)	78%	~7.7–11	SOS/VOD post-HSCT (14%)
Tecartus (ZUMA-3)	CD19 (CAR-T)	~65–71%	~76%	~25–26	CRS (≥G3 9–29%), ICANS (≥G3 24–31%)

SOS/VOD post-HSCT - se referă la sindromul de obstrucție sinusoidală/boala veno-ocluzivă care apare după transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT).
ICANS - sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune: o complicație neurologică asociată în special terapiilor cu celule T-CAR.

Eficacitatea Tecartus depășește semnificativ terapia convențională și poate induce remisiuni de durată (OSm >2 ani).

Concluzie — *locul Tecartus în strategia terapeutică a LLA R/R*

- Tecartus ocupă **vârful secvenței terapeutice** pentru adulții cu **LLA B-cell precursor CD19+** recidivată/refractară, **după eșecul terapiei Blinatumomab și/sau Inotuzumab**, indiferent de statusul Ph.
- Este **singura terapie CAR-T propusă spre compensare pentru adulți**, complementară Kymriah-ului pediatric. Se adresează pacienților eligibili biologic și clinic pentru terapie celulară și poate fi folosită:
 - ca **ultima linie curativă**, sau
 - ca **punte către transplant alogenic** la respondenți.

3. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - 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. <i>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 afecțiune, sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i>	
a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i>	
b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i>	
c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i>	0
d) <i>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.</i>	
TOTAL	70

4. CONCLUZII

- TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) reprezintă o nouă opțiune terapeutică cu intenție curativă pentru pacienții adulți cu vârsta de 26 de ani și peste cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursori ai celulelor B refractară sau recidivantă (Ph- sau Ph+), după cel puțin două linii de terapie anterioare.
- Există alternative terapeutice compensate pentru populația de pacienți adulți cu vârsta de 26 de ani și peste cu LLA-B refractară sau recidivantă după cel puțin două linii de tratament anterioare și anume BLINCYTO (blinatumomab) și BESPONSA (inotuzumab ozogamicin), fără posibilitatea de a prioritiza secvența de tratament în absența unor date comparative robuste.
- Datele privind eficacitatea din studiul ZUMA-3 de fază I/II non-comparativ, după o perioadă mediană de urmărire de 16,4 luni (analiza primară de la data cutoff 9 septembrie 2020) au arătat o rată globală de remisie de 54,9% (n=39/71; IC 95% [43; 67]), cu 43,7% remisiuni complete în populația ITT (afereză efectuată, chimioterapie limfodepletivă și tratament primit sau neprimit).
- De menționat incertitudinile privind magnitudinea efectului propriu al tratamentului, având în vedere limitările metodologice ale comparațiilor indirecte. În plus, un număr semnificativ (n=10) de pacienți au suferit un transplant după terapia cu celule T CAR în datele de urmărire.
- Datorită incertitudinilor privind menținerea eficacității pe termen lung și a profilului de tolerabilitate marcat de toxicitate semnificativă pe termen scurt și mediu, ca o obligație specifică acordării APP condiționată, EMA a solicitat un studiu de siguranță post-autorizare (PASS) non-intervențional care să colecteze date în același registru de boli pentru a caracteriza mai amănunțit eficacitatea și siguranța acestuia pe termen lung, la pacienții cu LCM R/R sau la **pacienții cu LLA R/R**. În acest context, a fost inițiat studiul PAES KT-EU-472-6036 (14), fundamentat pe datele provenite din baza de date europeană EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplant). Monitorizarea eficacității va înceta odată ce primii 200 de pacienți eligibili tratați cu TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) vor fi incluși în registru. Perioada de monitorizare a siguranței ar putea dura până la 15 ani.

*În acord cu prevederile legislative ale O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI BREXUCABTAGENUM AUTOLEUCELUM și DC Tecartus 0,4 – 2 × 10⁸ celule dispersie perfuzabilă, pentru indicația : „Tecartus este indicat pentru tratarea pacienților adulți, cu vârsta de minim 26 de ani, cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară”, 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, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații*

incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3 Programul Național de Oncologie.

4. RECOMANDĂRI ȘI PROPUNERI

Terapiile genice și celulare sunt considerate pe scară largă viitorul medicinei, reprezentând următorul val major de inovație terapeutică după moleculele mici și produsele biologice. În prezent, acestea au potențialul de a trata boli incurabile, abordând originile lor genetice și celulare, ducând la vindecări mai eficiente și mai durabile. Deși în prezent se produc progrese, provocările legate de accesibilitate, cost și producție trebuie încă depășite.

Recomandări

- Eligibilitatea pacienților pentru TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) trebuie determinată în funcție de condiția generală a pacientului, disponibilitate, răspunsul clinic așteptat și profilul de siguranță.
- Datorită timpului necesar pentru punerea la dispoziție a produsului - de la determinarea eligibilității pacientului pentru terapia cu celule CAR-T, leucofereză, producerea de celule modificate genetic, chimioterapie de limfodepleție (bridging therapy), până la administrarea către pacient pentru reinjectare - și a toxicității semnificative pe termen scurt și mediu, pacienții eligibili pentru TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) trebuie să aibă o stare generală și o speranță de viață compatibile cu aceste intervale de timp.
- Având în vedere frecvența ridicată a evenimentelor adverse de grad ≥ 3 (95% dintre pacienți în ZUMA-3), în special sindroamele de eliberare de citokine și efectele adverse neurologice care pot duce la spitalizări în terapie intensivă, dar și constrângerile legate de necesitatea spitalizării îndelungate, precum și de posibila distanță față de centrul medical acreditat, este esențială informarea pacienților cu privire la aceste constrângeri și la riscurile implicate.
- TECARTUS trebuie administrat într-o unitate medicală special acreditată pentru utilizarea sa. Trebuie respectate Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) și Planul de Management al Riscurilor (RMP), fiind necesară o monitorizare atentă în timpul și după tratament (pacienții trebuie să rămână în vecinătatea centrului de tratament acreditat timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie).

Propuneri

- Luând în considerare faptul că beneficiile reale ale terapiilor genice/celulare nu pot fi surprinse în cadrul unui studiu clinic clasic, pentru urmărirea efectului de durată al acestora **este absolut necesară** crearea și operarea unui **registru național digital interoperabil pentru terapii celulare/genice**, care să colecteze date standardizate privind eficacitatea, siguranța și rezultatele din practica clinică reală ale acestor terapii inovatoare

(CAR-T, TCR-T, NK etc.) care vor fi administrate pacienților din România. Registrul ar trebui dezvoltat **modular**, pentru a integra ulterior terapii celulare noi (nu doar CAR-T) și etapizat în faze de 12-24 de luni, debutând cu o fază pilot care să includă un minimum de 2 centre acreditate și buget redus.

Sursele posibile de finanțare ar putea proveni din fonduri UE/PNRR – componenta digitalizare sănătate, bugetul național (MS, INSP – ar putea găzdui registrul național cu interfață securizată de raportare directă din centrele acreditate, conexiuni cu baza de date EBMT [European Society for Blood and Marrow Transplant]), contribuții companii care comercializează terapii genice (prin acorduri CVR / granturi științifice).

- De asemenea, având în vedere costurile considerabile ale terapiilor genice/celulare propunem ca metodă de plată a acestor terapii, încheierea de **contracte bazate pe rezultate (CVR)/pay-for-performance**, cu rambursarea eșalonată către companii doar dacă tratamentul atinge anumite obiective clinice bine prestabilite (indicatori de performanță - KPIs).

Prezentăm mai jos o propunere structurată și realistă de obiective (KPIs) pentru un contract cost-volum-rezultat/pay-for-performance pentru Tecartus în tratamentul LLA-B R/R la aduși cu vârsta ≥ 26 ani, adaptată la contextul României și la caracteristicile terapiei. Indicatorii de performanță au fost formulați astfel încât să fie: măsurabili, realist de implementat în infrastructura actuală, aliniați cu datele clinice din ZUMA-3, compatibili cu un model de plată în rate (anuități) și corelați cu nevoia unui registru digital (pe care o subliniem în mod explicit la final).

I. Propunere KPIs (key performance indicators) – Contract cost-volum-rezultat pentru Tecartus

1. Obiectiv inițial – Răspuns terapeutic la 3 luni (milestone early-response)

Indicator: Obținerea CR sau CRi la 90 zile post-infuzie.

Justificare:

- Rata CR+CRi în ZUMA-3 este $\sim 71\%$.
- Este un marker robust al eficacității inițiale.

Mecanism plată:

- Plată inițială redusă (% cost terapie) la momentul administrării.
- Plată suplimentară doar dacă se atinge CR/CRi la 3 luni.

2. Obiectiv de eficacitate intermediară – Supraviețuirea fără recădere la 12 luni (RFS 12m)

Indicator: Pacientul să fie în **remisie continuă la 12 luni**, fără semne de recădere morfologică/moleculară

Justificare:

RFS la 12 luni este un predictor solid pentru beneficiul pe termen lung și pentru supraviețuirea globală.

Mecanism plată:

- + % cost terapie, dacă pacientul îndeplinește RFS la 12 luni.
- Dacă apare recădere înainte de 12 luni —> **nu se plătește tranșa.**

3. Obiectiv major – Supraviețuirea globală la 24 luni (OS 24m)

Indicator: Supraviețuirea globală la 24 luni.

Justificare:

- OS mediană în ZUMA-3: ~ 26 luni.

- 24 luni este un milestone realist și în același timp puternic din punct de vedere valoric (al unui prognostic pozitiv pe termen lung).

Mecanism plată:

- Dacă pacientul este **în viață la 24 luni** —> se plătește o **tranză semnificativă** (% cost terapie).
- Dacă pacientul decedează < 24 luni —> ultima tranșă nu se activează.

4. KPI de siguranță – Managementul toxicităților severe (CRS/ICANS)

Indicatori:

- Raportarea completă a CRS/ICANS (grad 3-4).
- Timpul de intervenție (tocilizumab, ICU - intensive care unit).

Mecanism plată:

- Nu e utilizat pentru penalizare, ci pentru **validarea eligibilității tranșelor**.
- Scopul lui e să asigure: transparență, management adecvat, includerea costurilor reale.

5. KPI de real world evidence – Menținerea monitorizării în registru (obligatoriu)

Indicator:

- Raportarea completă a datelor în registrul național de terapii genice/celulare la 3, 6, 12, 18, 24 luni.

Mecanism plată:

- Toate tranșele sunt condiționate de raportarea completă a datelor.
- În caz contrar —> **tranșa se amână** (nu se pierde), astfel încât centrul acreditat nu are stimulente să trișeze sau să evite raportarea.

II. Model de plată în 4 rate (anuități) (0–3–12–24 luni)

- **Tranșa 1 (redușă) - % cost terapie la infuzie**
—> doar cost „de intrare”.
- **Tranșa 2 - % cost terapie la 3 luni (CR/CRI)**
—> plătită **doar dacă** răspunsul este confirmat.
- **Tranșa 3 - % cost terapie la 12 luni (RFS 12m)**
—> plătită **doar dacă** nu există recădere.
- **Tranșa 4 – restul până la 100% la 24 luni (OS 24m)**
—> plătită **doar dacă** pacientul este în viață la 24 luni.

Considerăm că acest model de plată alocă riscul corect între:

- stat (plătește doar când beneficiul este real).
- producător (primește contravaloarea doar când terapia chiar funcționează).
- centrele acreditate (monitorizare corectă).

III. De ce considerăm că registrele devin obligatorii (nu doar utile)

- mai ales pentru terapiile celulare/genice dezvoltate și aprobate deja pentru **boli rare (monogenice)** sau pentru **indicații oncologice (în special hemato-oncologice)**, dar și în contextul tendințelor actuale de dezvoltare a acestor terapii pentru boli autoimune/endocrine (de ex. **diabet tip 1**), pentru care s-au obținut deja rezultate promițătoare.

1. Costuri extrem de ridicate —> sistemul de sănătate trebuie să știe EXACT ce cumpără

Fără date reale de supraviețuire și răspuns, contractele pay-for-performance devin inutile sau imposibil de implementat.

2. Nevoie de urmărire pe termen lung

CAR-T necesită urmărire pe o durată > 10 ani: recăderi și toxicități tardive, secvențierea tratamentelor.

3. Posibilitatea unei viitoare crize bugetare a terapiilor genice/celulare în boli frecvente

Diabetul zaharat de tip 1 este cel mai bun exemplu – terapiile celulare sunt deja în studii clinice avansate. Chiar dacă la început se vor adresa pacienților selectați [de ex.: **Lantidra** (Donislecel)/CellTrans — terapie celulară ce utilizează celule insulare pancreatice umane de la donatori decedați, deja aprobată în SUA pentru o indicație restrictivă - pacienți cu hipoglicemie severă, necontrolabilă], ulterior scopul este de tratament a întregii populații insulin-dependente.

Fără un registru:

- nu se poate calcula impactul bugetar
- nu se poate evalua cost-eficiența (eficacitatea terapiei în practica clinică reală, respectiv în afara studiilor clinice controlate)
- nu se poate implementa pay-for-performance
- nu se pot preveni dezechilibrele bugetare masive.

4. Registrul contribuie și la creșterea siguranței pacienților: asigură standardizare în monitorizare, urmărește toxicități, asigură trasabilitate, permite audit real.

În concluzie, considerăm că modelul cost-volum-rezultat/pay-for-performance cu plăți în 4 tranșe (0–3–12–24 luni) este **logic, realist și sustenabil** pentru Tecartus în LLA-B R/R adulți ≥ 26 ani.

Dar funcționează **numai dacă** există:

- un registru național interoperabil
- indicatori standardizați (KPIs)
- date raportate corect
- mecanisme clare de evaluare.

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI BREXUCABTAGENUM AUTOLEUCELUM și DC Tecartus 0,4 – 2×10^8 celule dispersie perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „*Tecartus este indicat pentru tratarea pacienților adulți, cu vârsta de minim 26 de ani, cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP TECARTUS: Tecartus, INN-brexcabtagene autoleucel
2. EPAR TECARTUS: Tecartus, INN-brexcabtagene autoleucel
3. Orphanet: Orphanet: Precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia
4. Avis HAS: TECARTUS 0,4 – 2×10^8 cellules,
5. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia
6. RNOHP 2023: <https://srohp.ro/wp-content/uploads/2024/02/RNOHP-cu-studiu-2023.pdf>
7. Medicina 2025, Changes in the Outcome of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia—Single Center, Real-Life Experience, Letita E.Radu et al: <https://www.mdpi.com/1648-9144/61/7/1129>
8. GLOBOCAN România 2022: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/642-romania-fact-sheet.pdf>
9. Long-term, Non-interventional Study of Recipients of Tecartus for Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) or Adult Patients With R/R B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) | HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies
10. TECARTUS: <https://www.tecartushcp.com/car-t-cell-therapy/acute-lymphoblastic-leukemia/response>
11. SAMEDAN: <https://www.samedanltd.com/press-releases/kites-tecartus-brexcabtagene-autoelucel-demonstrates-sustained-overall-survival-in-adult-patients-with-relapsed-refractory-b-cell-acute-lymphoblastic-leukaemia/>
12. PubMed, Leukemia 2025: Three-year analysis of adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexcabtagene autoleucel in ZUMA-3 - PubMed
13. GILEAD: <https://investors.gilead.com/news/news-details/2023/Kites-Tecartus-CAR-T-Cell-Therapy-Demonstrates-Overall-Survival-Benefit-in-Three-Year-Follow-up-of-Pivotal-ZUMA-3-Trial-in-RelapsedRefractory-B-Cell-Acute-Lymphoblastic-Leukemia/default.aspx>
14. Studiul PAES KT-EU-472-6036: Tecartus; INN-brexcabtagene autoleucel

Report finalizat în data de: 28.11.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Popescu, Medic Sp.