



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LONCASTUXIMABUM TESIRINUM

INDICAȚIE: Zynlonta în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) și limfom cu celule B de grad înalt (high-grade B-cell lymphoma, HGBL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică

Data depunerii dosarului

24.12.2025

Număr dosar

93789

NEINCLUDERE IN LISTĂ

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Loncastuximabum Tesirinum ▼
1.2. DC: Zynlonta 10 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3. Cod ATC: L01FX22
1.4. Data primei autorizări: 20 decembrie 2022
1.5. Deținătorul de APP: Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), Stockholm, Sverige
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	10 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flacon

- 1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 349937/09.08.2023, eliberat în baza notei AR 14193/07.08.2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	83817,35 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	83817,35 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Zynlonta

Zynlonta în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) și limfom cu celule B de grad înalt (high-grade B-cell lymphoma, HGBL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

Doza recomandată de Zynlonta este de 0,15 mg/kg la interval de 21 de zile, pentru 2 cicluri, urmată de administrarea dozei de 0,075 mg/kg la interval de 21 de zile pentru ciclurile ulterioare, până la progresia bolii sau la atingerea unei toxicități inacceptabile.

Premedicație cu dexametazonă

Dacă nu există contraindicații, se va administra dexametazonă 4 mg, pe cale orală sau intravenos, de două ori pe zi, timp de 3 zile, începând cu ziua dinaintea administrării Zynlonta, pentru a atenua toxicitatea legată de pirolbenzodiazepină (PBD). Dacă tratamentul cu dexametazonă nu începe în ziua dinaintea inițierii tratamentului cu Zynlonta, administrarea de dexametazonă intravenos sau pe cale orală trebuie inițiată cel puțin cu 2 ore înainte de administrarea Zynlonta.

▼ Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei de Zynlonta la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei de Zynlonta la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Zynlonta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (Clcr 15-29 ml/min). Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe și al bolii renale în stadiu terminal, cu sau fără hemodializă, asupra farmacocineticii loncastximab tesirinei. Poate fi necesară o monitorizare suplimentară a eventualelor reacții adverse la acești pacienți atunci când se administrează loncastximab tesirină.

Insuficiență hepatică: Nu se recomandă nicio ajustare a dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară [valoarea bilirubinei totale $\leq$ limita superioară a intervalului valorilor normale (LSVN) și valoarea aspartat aminotransferazei (AST) $>$ LSVN sau valoarea bilirubinei totale $> 1 - 1,5 \times$ LSVN și orice valoare AST]. Zynlonta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (valoarea bilirubinei totale $> 1,5 \times$ LSVN și orice valoare AST). La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă monitorizarea pentru depistarea eventualelor reacții adverse.

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

Mod de administrare: Zynlonta este pentru administrare intravenoasă. Perfuzia se administrează printr-o linie intravenoasă, timp de 30 minute. Extravazarea Zynlonta a fost asociată cu iritație, inflamație, durere și/sau leziuni tisulare, care pot fi severe. Locul administrării perfuziei trebuie monitorizat pentru a se depista eventuale infiltrări subcutanate în timpul administrării medicamentului. Zynlonta trebuie reconstituit și diluat folosind o tehnică aseptică, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Trebuie administrat printr-o linie de perfuzie dedicată, prevăzută cu un filtru apirogen, steril, montat în linie sau încorporat (cu o dimensiune a porilor de 0,2 sau 0,22 micrometri), cu captare redusă de proteine, și cu un cateter.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP Zynlonta.

Mecanism de acțiune: Loncastximab tesirina este un conjugat anticorp-medicament (antibody-drug conjugate, ADC) care țintește CD19. Componenta anticorp monoclonal IgG1/k se leagă de CD19 uman, o proteină transmembranară exprimată pe suprafața celulelor de tip B. Componenta cu moleculă mică este SG3199, un dimer pirolobenzodiazepinic (PBD) și agent alchilant. La legarea de CD19, loncastximab tesirină pătrunde în interiorul

celulei, după care eliberează SG3199 prin clivare proteolitică. SG3199 eliberat se leagă de concavitatea mai redusă a ADN-ului și formează punți intercatenare extrem de citotoxice, determinând ulterior moartea celulelor.

Data expirării brevetului

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Zynlonta, data expirării brevetului este decembrie 2032.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania S.C. DM Regulatory Consulting SRL a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 93789/24.12.2025 aferent medicamentului cu DCI Loncastuximabum Tesirinum pentru indicația terapeutică autorizată: „**Zynlonta în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) și limfom cu celule B de grad înalt (high-grade B-cell lymphoma, HGBL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică**” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4 din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. GENERALITĂȚI DESPRE LIMFOMUL DIFUZ CU CELULE B MARI

Limfomul difuz cu celule B mari, abreviat DLBCL (Diffuse Large B-Cell Lymphoma), este cea mai frecventă formă de limfom non-Hodgkin, caracterizată printr-o heterogenitate clinică, genetică și evolutivă importantă.

Reprezentând 25% până la 45% din totalul cazurilor de limfom non-Hodgkin la nivel mondial, DLBCL are o incidență care crește semnificativ odată cu înaintarea în vârstă, afectând cu precădere adulții și persoanele vârstnice. Conform datelor proiectului european HAEMACARE, rata de incidență evoluează astfel:

- la copii: <1 caz la 100.000 de locuitori;
- la pacienții de 65 de ani și peste: 10–15 cazuri la 100.000 de locuitori.

Majoritatea cazurilor se dezvoltă la adulții cu vârsta de peste 54 de ani. Un istoric familial de limfom, boli autoimune, infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV), seropozitivitate la virusul hepatitei C (VHC), o masă corporală mare la adultul tânăr sau în adolescență și unele expuneri ocupaționale cum ar fi cele la substanțe chimice sau radiații ionizante, sau infecții virale, inclusiv infecția cu virusul Epstein-Barr și infecția cu *Helicobacter pylori* au fost identificate ca factori de risc pentru DLBCL.

Din punct de vedere al tabloului clinic, pacienții se prezintă cu masa tumorală ce crește rapid, cu localizare unică sau difuză, ce poate avea localizare ganglionară sau extraganglionară.

Din punct de vedere al heterogenității moleculare, DLBCL se împarte în două mari subtipuri patogenice, calificate în funcție de celula de origine (Cell of Origin - COO): subtipul asemănător celulelor B activate (ABC) și subtipul asemănător celulelor B din centrul germinal (GCB). 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 de imunohistochimie pot determina celula de origine, dar datele despre semnificația prognostică sunt variate.

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 având o rezistență crescută la chimioterapia standard și o rată de proliferare extrem de accelerată.

DLBCL a fost clasificat în diferite subtipuri cu caracteristici diferite, cum ar fi limfomul cu celule T/celule B bogate în histiocite, DLBCL pozitiv pentru virusul Epstein-Barr (EBV), DLBCL nespecificat altfel (NOS), limfomul cu celule B de grad înalt (HGBL) și altele. HGBL este un limfom B înalt agresiv.

Stabilirea diagnosticului pozitiv și de certitudine necesită o abordare multidisciplinară. O biopsie chirurgicală prin excizie este metoda optimă de diagnosticare. 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.

Strategiile de tratament pentru DLBCL trebuie stratificate în funcție de vârstă, starea de performanță și fezabilitatea abordărilor cu doze intensificate. Ori de câte ori este posibil, se recomandă includerea pacienților în studii clinice pentru a beneficia de cele mai noi terapii disponibile.

În cazurile cu încărcătură tumorală mare, se recomandă administrarea terapiei cu precauție, inclusiv posibila administrare de prednison pe cale orală timp de câteva zile, ca tratament de „pre-fază” pentru a preveni sindromul de liză tumorală.

Este important să se evite reducerile de doză cauzate de toxicitatea hematologică, deoarece acestea pot compromite eficacitatea tratamentului.

DLBCL este o boală agresivă cu o speranță de viață scurtă dacă nu este tratată. Însă cu tratamentele disponibile în prezent, aproximativ 50% dintre pacienții nou diagnosticați pot fi vindecați.

DLBCL poate apărea de novo, dar poate apărea și ca urmare a transformării unui limfom indolent (de grad scăzut) anterior/existent, cum ar fi limfomul folicular (FL) sau limfomul zonei marginale (MZL), fiind denumit limfom transformat.

Aproximativ 10% până la 15% dintre pacienți prezintă boală refractară primară (lipsă de răspuns sau recidivă în decurs de 3 luni de terapie), iar 20% până la 25% dintre pacienți prezintă recidivă, de obicei în primii 2 ani, după răspunsul inițial.

Dintre opțiunile de tratament amintim: Pixantrone (Pixuvri), Polatuzumab vedotin (Polivy), Tafasitamab (Minjuvi), Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta), Tisagenlecleucel (Kymriah), chimioterapia cu doze mari și transplantul autolog de celule stem, transplant alogenic de celule stem, sau înrolarea într-un studiu clinic în care este testat un medicament de investigație clinică.

Terapia de salvare, care include chimioterapia cu doze mari și transplantul autolog de celule stem (HD-ASCT), poate fi un tratament eficient și potențial curativ pentru pacienții cu DLBCL cu recidivă sensibilă la chimioterapie. Însă datele din literatura de specialitate atestă că peste jumătate dintre pacienții tratați în acest mod nu vor avea controlul bolii pe termen lung. Prognosticul pacienților a căror boală este refractară la chimioterapia inițială și prin urmare, nu sunt eligibili pentru HD-ASCT sau care recidivează la scurt timp după HD-ASCT, este extrem de slab. Acești pacienți au un răspuns slab la terapia de salvare, cu o rată de răspuns obiectiv de 26% (rata de răspuns complet de 7%) și o supraviețuire în valoare mediană de aproximativ 6 luni.

Pentru HGBL cu citogenetică dublă, rata de supraviețuire la 2 ani este de 50%.

În pofida progreselor majore în tratament, DLBCL rămâne o afecțiune incurabilă.

3. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI LONCASTUXIMABUM TESIRINUM PENTRU TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU LIMFOM DIFUZ CU CELULE B MARI ȘI LIMFOM CU CELULE B DE GRAD ÎNALT, RECIDIVAT SAU REFRACTAR, DUPĂ DOUĂ SAU MAI MULTE LINII DE TERAPIE SISTEMICĂ

Eficacitatea Zynlonta a fost evaluată în ADCT-402-201 (LOTIS-2), un studiu clinic deschis, cu un singur braț, la 145 pacienți adulți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivat sau refractar, după cel puțin 2 scheme terapeutice sistemice anterioare. Din studiu au fost excluși pacienții cu masă tumorală mare (definită drept orice tumoare având lungimea cea mai mare ≥ 10 cm), din cauza unei rate de răspuns mai scăzute, precum și cei cu limfom activ la nivelul sistemului nervos central. Pacienților li s-a administrat Zynlonta 0,15 mg/kg la interval de 3 săptămâni timp de 2 cicluri, apoi s-a administrat doza de 0,075 mg/kg la interval de 3 săptămâni pentru ciclurile ulterioare. Pacienților li s-a administrat tratament timp de 1 an sau peste, dacă acest lucru le aducea beneficii clinice, ori până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile. În rândul celor 145 pacienți cărora li s-a administrat Zynlonta, numărul median de cicluri a fost 3 (într-un interval cuprins între 1 și 26), administrându-se trei

sau mai multe cicluri la 60% dintre pacienți și cinci sau mai multe cicluri la 34%. La doisprezece (12) pacienți s-a efectuat transplant de celule stem imediat după tratamentul cu Zynlonta.

Vârsta mediană a celor 145 pacienți înrolați a fost de 66 ani (într-un interval cuprins între 23 și 94); 14% dintre pacienți au avut vârsta de 75 ani și peste, 59% erau bărbați, iar 94% au avut un scor de performanță pe scala Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0-1. Rasa a fost raportată la 97% din pacienți: dintre aceștia, 90% erau albi, 3% erau negri și 2% erau asiatici. Diagnosticul a fost DLBCL de tip nespecificat (not otherwise specified, NOS) la 88% dintre pacienți (incluzând 20% cu DLBCL transformat din limfom de grad scăzut) și limfom cu celule B de grad înalt la 7%. Numărul median de tratamente precedente a fost 3 (într-un interval cuprins între 2 și 7). La 43% dintre pacienți se administraseră 2 tratamente precedente, în timp ce la 24% se administraseră 3 tratamente precedente, iar la 32% peste 3 tratamente precedente. 63% dintre pacienți au prezentat boală refractară, 17% au avut transplant anterior de celule stem, iar la 9% se administrase terapie CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell, terapie cu celule T modificate care exprimă receptorul chimeric de antigen).

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei răspunsului global sau a fost evaluată de o Comisie independentă de evaluare (Independent Review Committee, IRC) cu ajutorul criteriilor Lugano 2014. Timpul de urmărire median a fost de 7,8 luni (într-un interval cuprins între 0,3 și 31).

Tabelul nr. 1: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar

Parametru de evaluare a eficacității	Zynlonta N = 145
Rata răspunsului global determinată de IRCa , (ÎI 95%)	48,3% (39,9, 56,7)
Rata răspunsului complet (ÎI 95%)	24,8% (18,0, 32,7)
Timpul median până la răspuns (interval), în luni	1,3 (1,1, 8,1)
Durata răspunsului global	N = 70
Valoarea mediană (ÎI 95%), în luni	13,4 (6,9, NE)
ÎI = interval de încredere, NE = neevaluabil a IRC = comisie independentă de evaluare care a utilizat criteriile Lugano 2014	

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, loncastuximab tesirina poate determina un răspuns imunitar la pacienții cărora le este administrată. În cadrul studiului ADCT-402-201 (LOTIS-2), 0 din 134 pacienți au avut rezultat pozitiv la testul de anticorpi anti-loncastuximab tesirină în urma tratamentului.

Dintre cei 145 pacienți cu limfom cu celule B mari cărora li s-a administrat Zynlonta în studiul ADCT-402-201 (LOTIS-2), 55% aveau vârsta de 65 ani sau peste. Nu s-au constatat diferențe generale privind siguranța sau eficacitatea între acești pacienți și cei mai tineri.

Evenimentele adverse (provenite din mai multe studii clinice) cel mai frecvent raportate și asociate cu loncastuximab tesirina au fost: valorile crescute ale gama-glutamyltransferazei (35,8%), neutropenia (34,9%),

oboseală (30,2%), anemia (28,8%), trombocitopenia (28,4%), greața (26,5%), edemul periferic (23,3%) și erupția cutanată tranzitorie (20,0%).

Cele mai frecvente evenimente adverse severe ($\geq$ gradul 3) au fost: neutropenia (24,2%), valorile crescute ale gama-glutamyltransferazei (17,2%), trombocitopenia (15,8%), anemia (11,6%) și infecțiile (9,8%).

Cele mai frecvente evenimente adverse grave au fost: neutropenia febrilă (3,3%), durerea abdominală, dispneea și efuziunea pleurală (1,9% în cazul fiecăreia). Infecția pulmonară a fost identificată drept reacție adversă asociată cu consecințe letale (0,5%).

Cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost: valorile crescute ale gama-glutamyltransferazei (8,8%), edemul periferic (2,8%), trombocitopenia (1,9%), efuziunea pleurală și cea pericardică (1,4% în cazul fiecăreia).

Incidența modificărilor de doză sau a întreruperilor tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 47,4%.

Cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la reducerea dozei au fost valorile crescute ale gama-glutamyltransferazei (3,3%), iar cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la întârzierea administrării dozei au fost valorile crescute ale gama-glutamyltransferazei (17,7%), neutropenia (11,2%) și trombocitopenia (7,9%).

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI DE TRATAMENT AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE HEMATOLOGIE

Recomandările ghidului Societății Române de Hematologie din 2025 privind terapiile recomandate în recăderi/boală refractară sunt prezentate în tabelele următoare.

Tabelul nr. 1 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. 2 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-gxhm + GemOx [*]
ICE (ifosfamidă, carboplatin, etoposid) ± rituximab	Polatuzumabvedotin-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

• **Terapia de a treia linie:**

În tabelul următor sunt prezentate regimuri de linie 3+ preferate utilizate pentru tratarea limfomului recidivat sau refractar.

Tabelul nr. 3. Regimuri preferate în linia a 3-a

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

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

• **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.

5. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

5.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

La data întocmirii prezentului raport SETS, Comisia pentru Transparență nu a publicat niciun raport de evaluare în vederea rambursării a tehnologiei Zynlonta pentru indicația menționată la punctul 1.9.

5.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

La data întocmirii raportului SETS, pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Marea Britanie, NICE, a fost publicat raportul de evaluare al tehnologiei Zynlonta pentru indicația terapeutică: „*tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) și limfom cu celule B de grad înalt (HGBL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică*”. Raportul a fost publicat la data de 31 ianuarie 2024 pe website-ul NICE și are nr. TA947. **Avizul de rambursare** emis de către experții NICE **este restrictiv: Zynlonta reprezintă o opțiune de tratament doar în situațiile în care pacienții au fost tratați anterior cu polatuzumab vedotin, sau pentru care polatuzumab vedotin este contraindicat sau nu este tolerat, iar aranjamentul comercial prestabilit este respectat.**

Opțiunile de tratament pentru DLBCL recidivat sau refractar după 2 tratamente sistemice anterioare depind de tratamentele precedente și de eligibilitatea pentru terapia CAR-T.

Solicitantul care a depus dosarul la NICE a subliniat că loncastuximab tesirină va fi utilizat pentru pacienții pentru care terapia cu celule T CAR nu este adecvată. Prin urmare, raportul menționează opțiunile de tratament disponibile pentru populația de pacienți acoperită de indicația aprobată pentru Zynlonta, la momentul evaluării NICE, acestea fiind reprezentate de:

- chimioterapie, inclusiv chimioterapie pe bază de rituximab
- polatuzumab+ rituximab+ bendamustină
- pixantronă.

Referitor la pixantronă, solicitantul care a depus dosarul Zynlonta în vederea evaluării de către NICE, nu a considerat că acesta ar reprezenta un comparator relevant pentru tehnologia supusă evaluării, fiind rar utilizat în practica clinică din Marea Britanie.

Referitor la HGBL, în raport se menționează că nu există un tratament standard, însă acestor pacienți li se oferă în Marea Britanie aceleași tratamente ca pentru DLBCL.

Pentru pacienții care primesc în linia I terapie de asociere cu polatuzumab, în cazul DLBCL recidivat sau refractar, se recomandă chimioterapia ca tratament de linia a III-a sau de linii ulterioare, fiind exclusă posibilitatea de reinițiere a terapiei cu polatuzumab.

Comitetul experților NICE a concluzionat că loncastuximab tesirină reprezintă o opțiune de tratament cost-eficientă în comparație cu chimioterapia, dar nu în comparație cu polatuzumab + rituximab+ bendamustină.

5.2.2. ETM bazată pe cost- eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Pe site-ul autorității de reglementare din Scoția este publicat, la data întocmirii raportului SETS, raportul de evaluare al tehnologiei Zynlonta pentru indicația terapeutică menționată la punctul 1.9. **Avizul de rambursare** emis de către experții **SMC este restrictiv**: Zynlonta reprezintă o opțiune de tratament doar în situațiile în care terapia cu celule T cu receptor antigenic himeric (CAR) este inadecvată, nu este tolerată sau este inefficientă. Restricția a fost propusă de către compania care a depus dosarul în vederea evaluării de către experții scoțieni.

Raportul are nr. SMC2609, este datat 12 ianuarie 2024 și a fost publicat pe site-ul SMC la data de 12 februarie 2024. Conform acestui raport, tehnologia loncastuximab tesirină îndeplinește criteriile SMC privind criteriile pentru tratamente utilizate ca ultimă linie de tratament precum și criteriile de echivalență orfană pentru această indicație. În raport se menționează că solicitantul estimează că vor exista aproximativ 61 de pacienți eligibili pentru tratament cu loncastuximab tesirină în fiecare an. Rata de acceptare a terapiei a fost estimată la 10% în primul an (6 pacienți) și 60% în anul cinci (37 de pacienți).

Experții clinicieni consultați de SMC au considerat că, în poziționarea propusă, opțiunea de tratament predominantă este reprezentată de polatuzumab în asociere cu bendamustină și rituximab. Alte opțiuni de tratament potențiale includ îngrijirile paliative și chimioterapia (rituximab-gemcitabină-oxaliplatină [R-GemOx], rituximab-gemcitabină-ciclofosamidă-vincristină-prednisolon[R-Gem-CVP], ciclofosamidă-etopozidă-procarbazină-prednisolon [CEPP] sau prednisolon-etopozidă-lomustină-clorambucil [PECC]), care pot fi slab tolerate. Alte opțiuni pot include participarea în studii clinice sau, pentru pacienți selectați, un transplant de celule stem.

5.3. ETM bazată pe cost- eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

G-BA a publicat pe website-ul propriu 2 rapoarte care privesc tehnologia Zynlonta și indicația terapeutică amintită la punctul 1.9.

În primul raport datat 2 noiembrie 2023, se menționează că nu există date adecvate disponibile pentru a permite o evaluare a beneficiului suplimentar aferent tehnologiei Zynlonta, raportat la comparatorii identificați. Prin urmare, experții germani au concluzionat că nu există niciun beneficiu suplimentar pentru tehnologia Zynlonta.



În cadrul acestui raport, sunt menționate 2 populații de pacienți care sunt incluse în indicația autorizată. Acestea sunt:

- a) adulți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivant sau refractar și limfom cu celule B de grad înalt (HGBL) după două sau mai multe linii de terapie sistemică, care sunt eligibili pentru terapia cu celule T CAR sau transplant de celule stem;
- b) adulți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivant sau refractar și limfom cu celule B de grad înalt (HGBL) după două sau mai multe linii de terapie sistemică care nu sunt eligibili pentru terapia cu celule T CAR sau transplant de celule stem.

Comparatorii propuși pentru prima populație de pacienți sunt:

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagene ciloleucel,
- Terapie de inducție cu R-GDP (rituximab, gemcitabină, dexametazonă, cisplatină sau carboplatină) sau R-DHAP (rituximab, dexametazonă, cisplatină, citarabină) sau R-ICE (rituximab, ifosfamidă, carboplatină, etopozidă) urmată de terapie cu doze mari cu transplant autolog de celule stem dacă terapia de inducție are succes,
- Terapie de inducție cu R-GDP (rituximab, gemcitabină, dexametazonă, cisplatină sau carboplatină) sau R-DHAP (rituximab, dexametazonă, cisplatină, citarabină) sau R-ICE (rituximab, ifosfamidă, carboplatină, etopozidă) urmată de terapie cu doze mari cu transplant alogen de celule stem dacă terapia de inducție are succes.

Comparatorii propuși pentru a doua populație de pacienți sunt:

- Polatuzumab vedotin + bendamustină + rituximab,
- Tafasitamab + lenalidomidă,
- Monoterapie cu pixantronă,
- Radioterapie.

În cel de-al doilea raport datat 17 iulie 2025, este menționată indicația restricționată și sunt detaliate aspecte privind colectarea de date în anumite perioade de timp, în cadrul unui studiu clinic, date care vor fi analizate de G-BA împreună cu IQWiG. Acest raport nu menționează existența niciunui beneficiu suplimentar adus de tehnologia supusă evaluării.

6. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI LONCASTUXIMABUM TESIRINUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul din România al DAPP a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Loncastuximabum Tesirinum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în Marea Britanie și 12 state membre UE. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Croația, Republica Cehă, Portugalia, Luxemburg, Germania, Grecia, Italia, Polonia, Slovenia, Slovacia și Ungaria.

7. COSTUL TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparator medicamentul Kymriah (DCI Tisagenlecleucel) pentru tehnologia Zynlonta.

Comparatorul propus este inclus în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare și listat la pozițiile 142 și 211 din cadrul P3: Programul național de oncologie. La poziția 211, medicamentul are alocat simbolul aferent contractului cost-volum. La ambele poziții, medicamentul are alocat simbolul aferent medicamentelor pentru care există protocol de prescriere.

Pentru indicația care vizează limfomul difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar, medicamentul cu DCI Tisagenlecleucel are Decizie de includere necondiționată în Listă.

Protocolul de prescriere pentru DCI Tisagenlecleucel este aprobat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare și este redat în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 192, cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL

(...)

B. LIMFOM DIFUZ CU CELULĂ MARE DE TIP B (DLBCL)

I. Definiția afecțiunii:

Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL) (includere necondiționată)

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 156 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

Pacienții adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

III. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

IV. Tratament

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

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

- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.
- Tratatul va fi inițiat după obținerea consimțământului informat al pacientului.

Doze

Doze la pacienții adulți cu DLBCL: 0,6 până la 6×10^8 celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤ 1000 celule/ μ l.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este >1000 celule/ μ l, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

DLBCL

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

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

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

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

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤ 1000 celule/ μ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

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

Monitorizare după perfuzare

În prima săptămână de după perfuzare, pacienții trebuie monitorizați de 2 până la 3 ori sau mai frecvent, la latitudinea medicului, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități.

După prima săptămână de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea pacientului la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice. Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

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

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

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

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

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

Administrare

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare.

Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml ($0,9\%$) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, puntea de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml ($0,9\%$), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este $\leq 20 \text{ ml}$, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V. Monitorizarea tratamentului și precauții:

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.



- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricăror dintre afecțiunile de mai jos.
 - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
 - Infecție activă necontrolată;
 - Boală activă grevă-contra-gazdă (GVHD);
 - Agravare clinică semnificativă a limfomului după chimioterapia de limfodepleție.
- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.
- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
- La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca răspuns complet sau răspuns parțial; pacienții cu răspuns parțial se revaluează la 6 luni de la perfuzare în vederea confirmării/înfirmării obținerii răspunsului complet
- Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de măduva osoasă, evaluarea simptomelor de tip B) se va efectua în ziua 28 apoi în lunile 3, 6, 9, 12, 18 și 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de până la 5 ani

Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
- Încălcătura tumorală accentuată anterior perfuzării tisagenlecleucel a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienți adulți cu DLBCL.
- În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 9 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 7 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

Severitatea sindromului de eliberare de citokine	Tratament
Sindrom prodromal: Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie	Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică.
Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară - unul sau mai multe dintre următoarele simptome: Febră mare Hipoxie Hipotensiune arterială ușoară	Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.
Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă Unul sau mai multe dintre următoarele simptome: Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice Deteriorare rapidă a stării clinice	Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar. Se administrează tocilizumab. Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un

	interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică. - Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine. - Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. - Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.
--	--

• **Reacții adverse de natură neurologică**

- Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale.

- Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 6 zile în DLBCL. Timpul median până la rezolvare a fost de 13 zile pentru DLBCL.

• Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieleizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

• Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.

• Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard.

• Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.

• Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.

• Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.

• Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.

• Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19- negativă după tratament anterior anti-CD19.

• Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.

• Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.

• Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. Prescriptori:

Tratamentul se prescrie și se administrează de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății.

(...)”

Având în vedere criteriile de includere din protocolul de prescriere al medicamentului Kymriah comparativ cu indicația medicamentului Zynlonta considerăm că medicamentul propus de companie pentru a fi comparator este comparator doar pentru un segment de pacienți din indicația aprobată pentru tehnologia supusă prezentei evaluării. Segmentul de pacienți pentru care Kymriah nu este comparator pentru Zynlonta este reprezentat de: pacienți adulți cu limfom cu celule B de grad înalt (high-grade B-cell lymphoma, HGBL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.



Conform RCP Kymriah „Kymriah este destinat exclusiv utilizării autologe. Tratamentul constă într-o doză unică pentru perfuzie care conține o dispersie perfuzabilă de celule T viabile CAR pozitive în una sau mai multe pungi de perfuzare. Doza se situează în intervalul de 0,6 până la 6×10^8 celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală). Disponibilitatea Kymriah trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Pentru (...) DLBCL, se recomandă perfuzarea Kymriah la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. (...) Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este: - Fludarabină (25 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosfamidă (250 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină). În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă: - Bendamustină (90 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile)”.

Conform CANAMED medicamentul Kymriah este condiționat în 1 până la 3 pungi de perfuzare (în funcție de pacient), având un preț cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj de **1.505.306,40 lei**.

Costul anual al terapiei cu Kymriah utilizând o doză unică pentru perfuzie este de 1.505.306,40 lei.

NB: întrucât solicitantul a depus la dosarul de evaluare un aviz de preț care include TVA de 9%, în calculul costurilor a fost utilizată valoarea ajustată cu TVA 11%

Zynlonta este condiționat în cutie cu 1 flacon având un preț cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj de 85.355,28 lei (cu TVA 11%).

Conform RCP Zynlonta: „Doza recomandată de Zynlonta este de $0,15 \text{ mg/kg}$ la interval de 21 de zile, pentru 2 cicluri, urmată de administrarea dozei de $0,075 \text{ mg/kg}$ la interval de 21 de zile pentru ciclurile ulterioare, până la progresia bolii sau la atingerea unei toxicități inacceptabile”.

„Fiecare flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține loncastuximab tesirină 10 mg .”

Pentru 1 adult de 70kg, pentru primele 2 cicluri de câte 3 săptămâni fiecare vor fi utilizate 4 flacoane în total, iar pentru ciclurile ulterioare de câte 3 săptămâni fiecare, va fi utilizat 1 flacon.

Prin urmare, costul terapiei pentru primele 2 cicluri (6 săptămâni) va fi 341.421,12 lei, iar pentru fiecare ciclu ulterior, costul terapiei va fi 85.355,28 lei.

Așadar, **costul anual al terapiei cu Zynlonta va fi de 1.650.202,08 lei** [$341.421,12 \text{ lei} + (46 \text{ sapt} \times 85.355,28 \text{ lei}/3 \text{ sapt})$].

Comparând costurile celor 2 terapii, se observă că impactul bugetar aferent tehnologiei Zynlonta este pozitiv (+9,63%).

OBSERVAȚII: Pentru efectuarea calculului terapiei cu Zynlonta solicitantul a luat în considerare doar 3 cicluri de tratament. Însă conform RCP Zynlonta, durata tratamentului nu este stabilită la 3 cicluri de tratament. Prin urmare, SETS a efectuat calculul terapiei cu Zynlonta pentru 1 an de zile.

8. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
raport HAS nu a fost publicat	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	7
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
TOTAL	27

9. CONCLUZII

Conform Ordinului M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Loncastuximabum Tesirinum** nu **întreține criteriile de includere 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 pentru indicația: „Zynlonta în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) și limfom cu celule B de grad înalt (high-grade B-cell lymphoma, HGBL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică”.



Raport finalizat în 24.06.2026

Referințe bibliografice:

1. Victor Tomacinschii et all. 2025 Actualități în tratamentul limfomului difuz cu celule mari b: schimbarea paradigmei de tratament [https://repository.usmf.md/xmlui/bitstream/handle/20.500.12710/31490/Actualitati in tratamentul limfomului difuz cu celule mari B schimbarea paradigmei de tratament.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repository.usmf.md/xmlui/bitstream/handle/20.500.12710/31490/Actualitati%20in%20tratamentul%20limfomului%20difuz%20cu%20celule%20mari%20B%20schimbarea%20paradigmei%20de%20tratament.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
2. EPAR Zynlonta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Ghidului Societății Române de Hematologie din 2025 https://www.srh.org.ro/wp-content/uploads/2025/10/Brosura-6_Ghid-de-diagnostic-si-tratament-in-linfomul-difuz-cu-celule-mari-B_DLBCL_BT.pdf
4. RCP Zynlonta https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260212168677/anx_168677_ro.pdf
5. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
6. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
7. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
8. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
9. G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7330/2025-07-17_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirin_2022-AbD-004_Forderung_BAnz.pdf
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6260/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirin_D-936_BAnz.pdf
10. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta947>
11. SMC <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/loncastuximab-tesirine-zynlonta-full-smc2609/>

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

Șef Serviciu SETS
Octavian MATEI