

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: QUIZARTINIBUM

INDICAȚIE: *VANFLYTA este indicat în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu citarabină și antraciclină și chimioterapia standard de consolidare cu citarabină, urmată de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în monoterapie pentru pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) nou diagnosticată, pozitivă la FLT3-ITD*

Data depunerii dosarului

06.03.2026

Număr dosar

16691

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Quizartinibum

1.2. DC: Vanflyta 17,7 mg comprimate filmate, Vanflyta 26,5 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01EX11

1.4. Data primei autorizări: 06 noiembrie 2023

1.5. Deținătorul de APP: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Deutschland

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	<i>comprimat filmat</i>
Concentrații	<i>17,7 mg; 26,5 mg</i>
Calea de administrare	<i>per os</i>
Mărimea ambalajului pentru Vanflyta 17,7 mg comprimate filmate	<i>cutie cu blist. Al/Al pentru elib. unei unități dozate x 28x1 compr.film</i>
Mărimea ambalajului pentru Vanflyta 26,5 mg comprimate filmate	<i>cutie cu blist. Al/Al pentru elib. unei unități dozate x 56x1 compr.film</i>

1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 559067/26.01.2026, eliberat în baza notei AFR 1887/06.02.2026 pentru Vanflyta 17,7 mg comprimate filmate

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Vanflyta 17,7 mg comprimate filmate	26.166,66 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	934,52 lei

Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 559071/26.01.2026, eliberat în baza notei AFR 1888/06.02.2026 pentru Vanflyta 26,5 mg comprimate filmate

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Vanflyta 26,5 mg comprimate filmate	52260,78 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	933,23 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Vanflyta

VANFLYTA este indicat în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu citarabină și antraciclină și chimioterapia standard de consolidare cu citarabină, urmată de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în monoterapie pentru pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) nou diagnosticată, pozitivă la FLT3-ITD.

Înainte de a lua VANFLYTA, pacienții cu LMA trebuie să aibă o confirmare a diagnosticului de LMA cu FLT3-ITD pozitiv prin utilizarea unui dispozitiv medical pentru diagnosticul in vitro (DIV) marcat CE în conformitate cu scopul propus corespunzător.

În cazul în care nu este disponibil un DIV marcat CE, confirmarea de LMA cu FLT3-ITD pozitiv trebuie evaluată cu ajutorul unui alt test validat.

Trebuie efectuate ECG-uri, iar anomaliile electrolitice trebuie corectate înaintea începerii tratamentului. Electrocardiogramele, monitorizarea și corectarea hipokaliemiei și hipomagneziemiei trebuie efectuate înainte de și în timpul tratamentului cu VANFLYTA.

Pacienții cu vârsta peste 65 ani trebuie strict monitorizați pentru apariția infecțiilor severe în timpul inducției.

Doze

VANFLYTA trebuie administrat în asociere cu chimioterapia standard în doză de 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) o dată pe zi timp de două săptămâni în fiecare ciclu de inducție.

Pentru pacienții care obțin remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi), VANFLYTA trebuie administrat în doză zilnică de 35,4 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni, în fiecare ciclu de chimioterapie de consolidare, urmat de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în monoterapie în doză de 26,5 mg o dată pe zi.

După două săptămâni, doza de întreținere trebuie crescută la 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) o dată pe zi dacă intervalul QT corectat prin formula Fridericia (QTcF) este ≤ 450 ms.

Tratamentul de întreținere în monoterapie poate fi continuat pentru cel mult 36 cicluri.

Tabelul 1: Schema terapeutică

Începerea administrării VANFLYTA	Inducție ^a	Consolidare ^b	Întreținere
	Începând din ziua 8 (Pentru schema terapeutică 7 + 3) ^c	Începând din ziua 6	Prima zi a tratamentului de întreținere
Doze	35,4 mg o dată pe zi.	35,4 mg o dată pe zi.	- Doza inițială de 26,5 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni dacă QTcF este ≤ 450 ms. - După două săptămâni, dacă QTcF este ≤ 450 ms, doza trebuie crescută la 53 mg o dată pe zi.
Durată (cicluri de 28 zile)	Două săptămâni în fiecare ciclu.	Două săptămâni în fiecare ciclu.	O dată pe zi fără pauză între cicluri, pentru cel mult 36 cicluri.

a Pacienții pot primi până la 2 cicluri de inducție. b Pacienții pot primi până la 4 cicluri de consolidare. c Pentru schema terapeutică 5 + 2 în cadrul ciclului de inducție secundar, administrarea VANFLYTA va începe în ziua 6.

Pentru pacienții care continuă cu un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), administrarea VANFLYTA trebuie oprită cu 7 zile înainte de începerea unei scheme de tratament de condiționare. Acesta poate fi reluat după finalizarea transplantului, pe baza numărului de leucocite și la discreția medicului curant, pentru pacienții cu recuperare hematologică suficientă și cu boală grefă contra gazdă (BGCG) de gradul ≤ 2 , care nu necesită începerea unei terapii sistemice noi pentru BGCG în decurs de 21 zile, urmând recomandările de dozaj descrise mai sus.

Doză omisă sau vărsături: Dacă o doză de VANFLYTA este omisă sau nu este luată la ora obișnuită, pacientul trebuie să ia doza cât mai curând posibil în aceeași zi și să reia programul normal în ziua următoare. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi. Dacă pacientul prezintă vărsături după administrarea VANFLYTA, nu trebuie să ia o doză suplimentară în ziua respectivă, ci va lua următoarea doză a doua zi, la ora obișnuită.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici: Nu sunt necesare ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu se recomandă administrarea VANFLYTA la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), întrucât siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală: Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se recomandă administrarea VANFLYTA la pacienții cu insuficiență renală severă ($CL_{Cr} < 30$ ml/minut, estimată prin formula Cockcroft-Gault), întrucât siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate la această grupă de pacienți.

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

Mod de administrare: VANFLYTA este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie administrate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP Vanflyta
- Sindromul de QT lung congenital
- Alăptare

Mecanism de acțiune: Quizartinibul este un inhibitor al receptorului de tirozin kinază FLT3. Quizartinibul și metabolitul său activ major AC886 se leagă în mod competitiv de situsul de legare FLT3 al adenozin trifosfatului (ATP), cu afinitate crescută. Quizartinibul și AC886 inhibă activitatea kinazei FLT3, prevenind autofosforilarea

receptorului, prin aceasta inhibând semnalizarea ulterioară a receptorului FLT3 și blocând proliferarea celulară dependentă de FLT3-ITD.

Supradozaj: Nu există niciun antidot cunoscut pentru supradozajul cu VANFLYTA. În cazul unui supradozaj substanțial, trebuie asigurate măsuri de susținere, după cum este cazul, cu întreruperea tratamentului, evaluarea hematologică și monitorizarea ECG, precum și verificarea atentă a concentrațiilor serice ale electroliților și a medicamentelor administrate concomitent, care pot predisune pacienții la prelungirea intervalului QT și/sau la torsada vârfurilor. Pacienților trebuie să li se asigure tratament simptomatic și de susținere.

Data expirării brevetului

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață, compania Genesis Biopharma România SRL pentru medicamentul Vanflyta, data expirării brevetului este iunie 2030.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Genesis Biopharma România SRL a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 16691/06.03.2026 aferent medicamentului cu DCI Quizartinibum pentru indicația terapeutică autorizată: „VANFLYTA este indicat în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu citarabină și antraciclină și chimioterapia standard de consolidare cu citarabină, urmată de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în monoterapie pentru pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) nou diagnosticată, pozitivă la FLT3-ITD” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4 din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI QUIZARTINIBUM ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ ACUTĂ NOU DIAGNOSTICATĂ, POZITIVĂ LA FLT3-ITD

Eficacitatea și siguranța quizartinibului comparativ cu placebo au fost investigate în cadrul studiului QuANTUM-First, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III.

În cadrul studiului au fost înrolați 539 pacienți adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 75 ani (25% aveau 65 ani sau peste), care fuseseră diagnosticați recent cu LMA cu FLT3-ITD pozitiv, determinată prospectiv printr-un test de studiu clinic.

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a primi VANFLYTA 35,4 mg o dată pe zi (n = 268) sau placebo (n = 271) timp de două săptămâni în cadrul fiecărui ciclu, în asociere cu chimioterapia standard (inducție urmată de consolidare pentru pacienții cu răspuns terapeutic), urmată de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în

monoterapie (26,5 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni și ulterior 53 mg o dată pe zi) sau placebo pentru cel mult 36 cicluri (28 zile/ciclu).

Pacienții au primit până la 2 cicluri de chimioterapie de inducție, fie cu daunorubicină în zilele 1, 2 și 3, fie cu idarubicină în zilele 1, 2 și 3 și citarabină timp de 7 zile, urmate de terapie post-remisiune care a constat în cel mult 4 cicluri de chimioterapie de consolidare și/sau TCSH.

Chimioterapia de consolidare a constat în administrarea citarabinei în zilele 1, 3 și 5. La pacienții din brațul de tratament cu VANFLYTA care au continuat cu TCSH s-a oprit administrarea tratamentului de studiu cu 7 zile înaintea începerii unei scheme de tratament de condiționare.

Cele două grupuri de tratament randomizate au fost bine echilibrate în ceea ce privește datele demografice de bază, caracteristicile bolii și factorii de stratificare.

Dintre cei 539 pacienți, vârsta mediană a fost de 56 ani (interval 20-75 ani), 26,1% dintre pacienții din grupul cu quizartinib și 24% dintre pacienții din grupul cu placebo aveau 65 ani sau peste; 54,5% erau femei și 45,5% bărbați; 59,7% erau de rasă albă, 29,3% erau asiatici, 1,3% erau de rasă neagră sau afro-americani și 9,7% erau de alte rase Optzeci și patru la sută dintre pacienți au prezentat un status de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) la momentul inițial de 0 sau 1.

Majoritatea pacienților (72,4%) aveau un status de risc citogenetic intermediar la momentul inițial. Frecvența alelei cu variantă FLT3-ITD (VAF) a fost de 3-25% la 35,6% din pacienți, peste 25-50% la 52,1% din pacienți și peste 50% la 12,1% din pacienți.

Măsura eficacității primare a fost supraviețuirea globală (SG) definită prin timpul de la randomizare la decesul din orice cauză.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG pentru brațul de tratament cu quizartinib.

Durata mediană de monitorizare a studiului a fost de 39,2 luni.

S-a observat o diferență între brațul cu quizartinib și brațul cu placebo în ceea ce privește estimările ratelor de supraviețuire (ÎI 95%) în punctele temporale de referință de la 12, 24, 36 și 48 luni.

Rata de remisiune completă (RC) [ÎI 95%] pentru quizartinib a fost de 54,9 % (147/268) [48,7, 60,9] față de 55,4 % (150/271) [49,2, 61,4] pentru placebo.

Tabelul nr. 2 : Rezultatele privind eficacitatea provenite din QuANTUM-First (populația cu intenție de tratament)

	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
SG (luni)		
Valoare mediană (ÎI 95%) ^a	31,9 (21,0, NE)	15,1 (13,2, 26,2)
RR ^b comparativ cu placebo (ÎI 95%)	0,776 (0,615, 0,979)	
valoare p (test log-rank stratificat bilateral)	0,0324	
Rata SG (%) (95% CI) ^a		
12 luni	67,4 (61,3, 72,7)	57,7 (51,6, 63,4)
24 luni	54,7 (48,4, 60,5)	44,7 (38,7, 50,6)
36 luni	49,9 (43,7, 55,9)	41,1 (35,0, 47,0)
48 luni	48,4 (41,9, 54,5)	37,0 (29,8, 44,2)

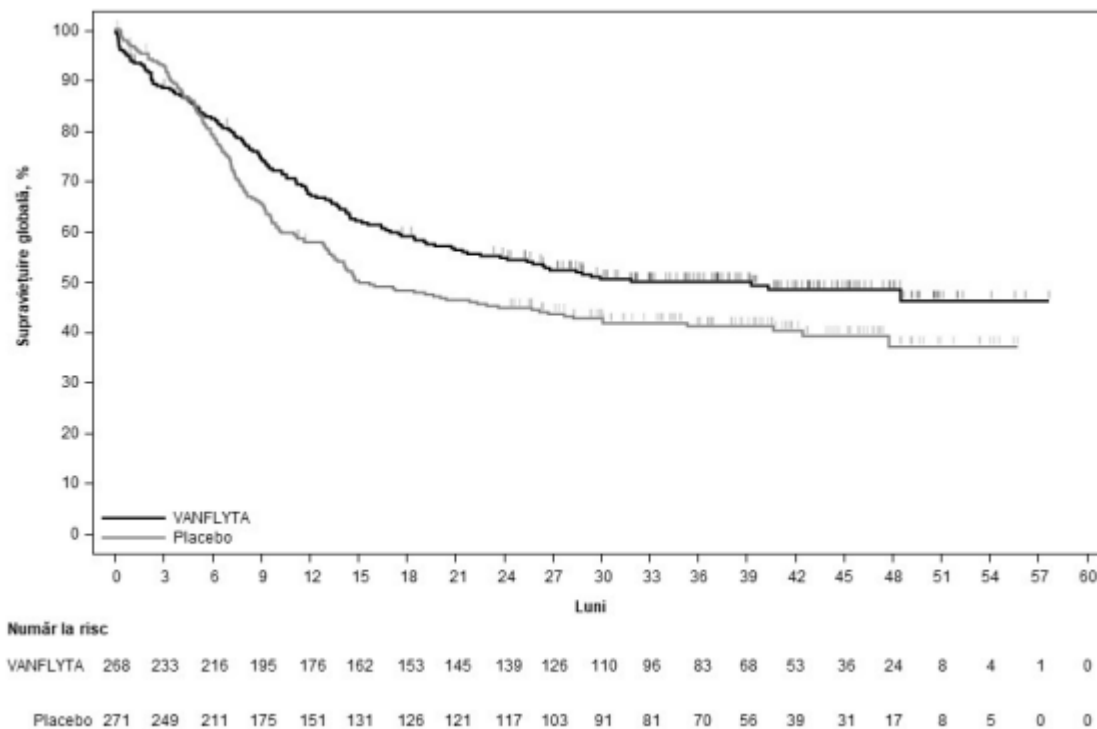
Î = interval de încredere;

NE = neestimabil

a Estimare Kaplan-Meier

b Raportul riscului (RR) a fost bazat pe modelul de regresie stratificată Cox.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală în studiul QuANTUM-First



Cele mai frecvente evenimente adverse au fost: creșterea alanin aminotransferazei (58,9%), scăderea numărului de trombocite (40,0%), scăderea hemoglobinei (37,4%), diaree (37,0%), greață (34,0%), durere abdominală (29,4%), cefalee (27,5%), vărsături (24,5%) și scăderea numărului de neutrofile (21,9%).

Cele mai frecvente evenimente adverse de gradul 3 sau 4 au fost: scăderea numărului de trombocite (40%), scăderea hemoglobinei (35,5%), scăderea numărului de neutrofile (21,5%), creșterea alanin-aminotransferazei (12,1%), bacteriemie (7,2%) și infecții fungice (5,7%).

Cele mai frecvente evenimente adverse grave în cadrul brațului de tratament cu Vanflyta au fost: neutropenia (3,0%), infecțiile fungice (2,3%) și infecțiile herpetice (2,3%). Infecțiile letale au apărut mai frecvent în cazul administrării quizartinibului la pacienții vârstnici (adică la cei cu vârsta peste 65 ani), comparativ cu pacienții mai tineri (13% comparativ cu 5,7%), în special la începutul perioadei de tratament.

Evenimentele adverse cu evoluție letală au fost infecțiile fungice (0,8%) și stopul cardiac (0,4%).

Cele mai frecvente evenimente adverse asociate cu întreruperea dozei de VANFLYTA au fost: neutropenia (10,6%), trombocitopenia (4,5%) și prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (2,6%).

Cele mai frecvente evenimente adverse asociate cu reducerea dozei au fost: neutropenia (9,1%), trombocitopenia (4,5%) și prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (3,8%).

Cel mai frecvent eveniment advers asociat cu oprirea permanentă a tratamentului cu VANFLYTA a fost trombocitopenia (1,1%).

Quizartinib prelungește intervalul QT pe ECG. Au fost raportate evenimente adverse de orice grad de prelungire a intervalului QT, apărute în urma tratamentului, la 14,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat VANFLYTA și 3,0% dintre pacienți au prezentat reacții de gradul 3 sau mai mare de severitate. Prolungirea intervalului QT a fost asociată cu reducerea dozei la 10 (3,8%) pacienți, întreruperea dozei la 7 (2,6%) pacienți și oprirea tratamentului la 2 (0,8%) pacienți. QTcF > 500 ms a apărut la 2,3% din pacienți, pe baza analizei la nivel central a datelor ECG. Doi (0,8%) pacienți cărora li s-a administrat VANFLYTA au prezentat stop cardiac cu fibrilație ventriculară înregistrată, unul cu evoluție letală, ambele în contextul unei hipokaliemii severe.

3. RECOMANDĂRILE GHIDULUI DE TRATAMENT AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE HEMATOLOGIE PRIVIND TERAPIA PENTRU LEUCEMIA MIELOIDĂ ACUTĂ

În cele ce urmează sunt redată câteva aspecte privind leucemia mieloidă acută menționate în ghidul SRH datat februarie 2025.

Evaluarea inițială a pacienților nou diagnosticați cu diagnosticul de leucemie acută mieloidă ar trebui să se concentreze asupra criteriilor ce l-ar putea încadra pe pacient în categoria FIT/UNFIT. Se are astfel în vedere capacitatea pacientului de a tolera chimioterapia standard.

Printre cei mai puternici factori predictori pentru stabilirea mortalității legate de inducția standard sunt următorii parametrii:

- scorul de performanță ECOG (> 3)
- vârsta > 75 ani
- prezența afectării cardiace, renale, respiratorii, hepatice sau psihiatrice.

Riscul de deces precoce al pacienților vârstnici cu leucemie acută mieloidă folosind inducția standard poate fi calculat folosind alți șapte parametrii clinici:

- măsurarea temperaturii
- vârsta pacientului
- specificitatea patologiei – de novo sau leucemie secundară
- nivelul hemoglobinei
- numărul de trombocite
- nivelul fibrinogenului
- concentrația serică a lactatdehidrogenazei.

Există 3 mari clase de mutații:

- Clasa I: mutații cu rol celular în supraviețuirea și proliferarea celulară (FLT3, AML1-ETO)
- Clasa II: mutații cu rol în diferențierea hematopoietică (CBF, CEBPA)
- Clasa 0/III: mutațiile punctiforme (IDH1, IDH2, DNMT3A).

Clasificarea Consensului Internațional 2022 - Clasificarea LMA în funcție de numărul de blaști de la diagnostic și mutațiile decelate este următoarea:

- Leucemia acută mieloidă cu t(8;21) cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu eozinofilie și inv16 sau t(16;16) cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemia acută promielocitară cu PML-RAR alfa cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu t(9;11) cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu t(6;9) cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu inv(3) sau t(3;3) sau GATA1 sau MECOM(EVI1) cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu alte rearanjamente MECOM cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu t(9;22), BCR-ABL cu $\geq 20\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu mutația NPM1 cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu alte translocatii cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută cu mutație CEBPA cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută cu prezența TP53 cu 10–19% blaști
- Leucemie acută cu mielodisplazie asociată cu $\geq 19\text{--}20\%$ blaști și cu mutații în ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 sau ZRSR2
- Leucemie acută mieloidă cu modificări citogenetice – definite prin detectarea unui cariotip complex del(5q)/t(5q)/add(5q), 27/del(7q), 18, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), 217/add(17p) sau del(17p), del(20q) și/sau idic(X)(q13) anormalitate clonală
- Sarcom mieloid
- Leucemii acute cu mutații/predispoziții germline cu sau fără alte afectări de organe (GATA2, SAMD9, Anemia Fanconi, Sindromul Shwachman-Diamond, discheratoza congenitală)
- LMA neclasificate (clasificarea morfologică FAB, WHO – NOS) $\geq 20\%$ blaști
 1. LMA cu diferențiere minimă (corespunzând tipului FAB M0)
 2. LMA fără maturare (corespunzând M1)
 3. LMA cu maturare (corespunzând M2)
 4. LMA mielo-monocitică (corespunzând M4)
 5. LMA monocitică (corespunzând M5)
 6. Eritroleucemie pură (M6)
 7. Leucemie acută megacarioblastică (M7)

Clasificarea genetică/moleculară prognostică ELN (European Leukemia Net) este următoarea:

Risc favorabil
t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
Inv(16) (p13.1;q22) sau t(16;16) (p13.1; q22); CBFbeta-MYH11
Mutație în NPM1 cu absența FLT3-ITD
Mutația bialelică sau monoalelică <i>in-frame</i> în regiunea bZIP a genei CEBPA
Risc intermediar
Mutație în NPM1 cu FLT3-ITD
wild type NPM1 cu FLT3-ITD
t(9;11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A
Orice anomalie citogenetică neîncadrată în clasele de risc favorabil sau nefavorabil
Risc nefavorabil
t(6;9) (p23;q34.1); DEK-NUP214
Inv(3) (q21.3;q26.2) sau t(3;3) (q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1)
-5 sau del(5q); -7; -17/abn(17p)
Cariotipul complex; cariotipul monosomal
t(v; 11q23.3); rearanjamentul KMT2A
t(9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1
t(8;16) (p11; p13)/KAT6A-CREBBP
Mutație RUNX1
Mutație în ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, RSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2
Mutație în TP53

Citoreducția se poate face prin 2 metode:

- chimioterapie (Hydrea/chimioterapie de inducție a remisiunii complete)
- leucafereză (în caz de leucostază cerebrală/pulmonară și leucocitoză greu responsivă la tratamentul citoreductor)

Dintre cele două, chimioterapia este asociată cu îmbunătățirea supraviețuirii.

Citoreducția prin chimioterapie ar trebui inițiată cât mai repede după confirmarea diagnosticului.

Citoreducția prin chimioterapie nu ar trebui deloc temporizată și nici amânată în favoarea leucaferezei. La nevoie, este recomandat ca cele două proceduri să se facă în paralel.

Se preferă în acest moment chimioterapia și multe studii au arătat că, deși leucafereza ar avea un efect mai rapid ca procedură, ea se asociază cu riscuri, iar burdenul tumoral medular nu este încetinit prin această procedură, astfel că ulterior celulele vor fi iar mobilizate în periferie.

Scopul tratamentul de inducție este de a obține remisiunea completă prin reducerea masei tumorale și restabilirea hematopoiezei normale.

Înainte de a începe tratamentul, este necesar a se stabili dacă pacientul este candidat pentru chimioterapie intensivă, dar și a se evalua riscul de mortalitate legată de tratament (TRM), în special la pacienții vârstnici (> 65 ani).

Standardul de aur este citarabină + antraciclină. Inducția tip „7+3” cu obținerea remisiunii complete la 60–80% dintre pacienții tineri și 40–60% din categoria adulților > 60 ani.

Pacienții cu mutația FLT3 beneficiază de asocierea dintre chimioterapie intensivă și midostaurin.

Gemtuzumab ozogamicin (GO) este un anticorp monoclonal anti CD33 conjugat cu un agent citotoxic – calicheamicină, indicat în asociere cu chimioterapia în cazul pacienților nou diagnosticați cu LMA CD33+ (EFS mai mare la pacienții încadrați în grupa de risc citogenetic favorabil și intermediar conform studiului ALFA 0701).

CPX-351 = Vyxeos – complex liposomal Citarabină–Daunorubicină – este indicat la pacienții cu LMA de novo cu elemente de mielodisplazie asociate și la pacienții cu LMA – therapy related (t-AML).

La pacienții cu boala hiperproliferativă sau la cei care pot fi tratați în siguranță cu Hydreea pentru citoreducție poate fi fezabil să se aștepte rezultatul examenului citogenetic și de biologie moleculară înainte de a începe tratamentul dacă aceste rezultate pot influența alegerea unui anumit tip de tratament.

Toți pacienții care nu obțin remisiune completă după 2 inducții trebuie considerați pacienți cu risc nefavorabil independent de citogenetică și biologie moleculară.

Conform clasificării WHO și ICC, mutația NPM1 este recunoscută ca mutație definitorie pentru LMA.

Asocierea între NPM1 și anomalii citogenetice nefavorabile încadrează pacientul în grupa de risc nefavorabil (ELN2022).

În grupa de risc favorabil, conform NCCN, sunt încadrați pacienții care prezintă: CBFb-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, NPM1-mutated/ FLT3 wild, bZIP CEBPA.

Pentru pacienții cu LMA din grupa de risc intermediar (LMA cu FLT3-ITD sau FLT3-TKD) se recomandă:

Citarabină 200 mg/m² pev 24 ore Z 1–7 + Daunorubicină 60 mg/m² Z1–3 sau Idarubicină 12 mg/m² /zi în Zilele 1–3 + Midostaurin 50 mg la 12 ore în Z8–Z21 (1–2 cicluri).

Pentru pacienții cu LMA și FLT3 ca tratamentul post-inducție la pacienții considerați potriviți pentru chimioterapia intensivă (chimioterapia de consolidare a răspunsului complet) se recomandă:

• **IDAC/ HiDAC 1–2 g/m² la 12 ore Z1, Z2, Z3 (3–4 cicluri) + Midostaurin 50 mg la 12 ore în Zilele 8–21 x 2–4 cicluri.**

Evaluarea răspunsului la tratamentul de inducție se va realiza prin aspirat medular efectuând evaluare morfologică. Verificarea poate fi făcută oricând începând cu Ziua 14 până în Ziua 21 din momentul inițierii curei de inducție (din Ziua 1 de tratament).

Pentru pacienții cu mutație în FLT3 tratamentul de primă linie la pacienții considerați ineligibili pentru chimioterapia intensivă este:

- Azacitidină/Decitabină + Sorafenib (*off label*)
- Sorafenib: 400 mg per os zilnic în Zilele 1–28 la fiecare 28 de zile (*off label*)
- Gilteritinib + Azacitidină: Gilteritinib 120 mg/zi în Zilele 1–28 + Azacitidină 75 mg/m² sc sau iv. în Zilele 1–7 la fiecare 28 de zile (*off label*, Gilteritinibul nu este aprobat în această combinație)
- Azacitidină/Decitabină + Venetoclax
- Doze mici de Citarabină + Venetoclax.

Referitor la medicamentele noi și situația lor în România în ghid se menționează :

- Gentuzumab ozogamicin: medicamentul este aprobat în România la pacienții nou diagnosticați cu LMA CBF și LMA CD33 + în prima linie, dar la acest moment încă nu este rambursat.
- Venetoclax: medicamentul este aprobat și rambursat în România, în asociere cu agenți hipometilanți pentru pacienții nou diagnosticați cu LMA, neeligibili pentru chimioterapia intensivă.
- Midostaurin: aprobat în România pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați cu LMA FLT3-ITD și FLT3-TKD în asociere cu inducția și curele de consolidare clasice, dar și ca tratament de menținere pentru pacienți care nu pot face allotransplant de CSH.
- Gilteritinib: este aprobat în România pentru pacienții cu LMA FLT3 refractar/recăzut, dar și ca menținere posttransplant medular în cazul celor care au inițiat tratamentul anterior allotransplantului.
- Sorafenib: aprobat în alte tipuri de neoplazii de EMA și în România. Există numeroase studii care îi susțin eficacitatea în LMA-FLT3 de la diagnostic, la recădere, ca menținere post-allogrefă.
- Clofarabină: medicamentul are aprobare în România în LAL-B în acest moment. Medicament aprobat de FDA și EMA. Folosit *off label* în LMA refractar/recăzut.
- Formula liposomală a Citarabinei și Daunorubicinei: medicamentul nu are în acest moment aprobare în România; este aprobat de FDA și EMA pentru LMA ce asociază modificări mielodisplazice, LMA secundar-SMD, LMA secundare tratamentului citostatic pentru un alt tip de cancer.
- Ivosidenib: pentru LMA-IDH1 refractar/recăzut, medicament aprobat de FDA și EMA în acest moment. Nu este disponibil în țara noastră în acest moment.

- Enasidenib: pentru LMA-IDH2 refractar/recăzut, medicament aprobat de FDA și EMA în acest moment. Nu este disponibil în țara noastră în acest moment.

Referitor la tratamentul de menținere, scopul acestui tratament este de a reduce riscul de recădere și de a avea toxicități minime. În acest context, se utilizează:

- azacitidină oral (Onureg, CC-486) 300 mg/zi, timp de 14 zile într-un ciclu de 28 de zile, a dus la îmbunătățirea supraviețuirii globale mediane de la 14,8 luni la 24,7 luni. Eligibili sunt adulții cu LMA în remisiune completă, după terapia de inducție cu sau fără tratament de consolidare, ineligibili pentru allotransplant. Totuși, date despre rolul azacitidinei orale la populația tânără sau pacienții CBF pozitivi lipsesc (ELN2022). În caz de progresia bolii (blaști 5–25%): se poate administra timp de 21 zile în ciclu de 28 de zile.
- terapia de menținere cu midostaurin 50 mg la 12 ore Z1–28 poate fi continuată timp de 12 cicluri la pacienții care nu au indicație de transplant sau nu doresc transplantul medular.
- gilteritinib 120 mg/zi administrat posttransplant, în Zilele 30–60 ca menținere la pacienții care au primit anterior acest inhibitor de FLT3 și sunt
- sorafenib off label post-transplant în doză de 400 mg/zi.

4. AUTORIZAȚIA DE STUDII CLINICE ȘI RAPORTUL INTERMEDIAR/FINAL CARE DOVEDESC DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC AL MEDICAMENTULUI EVALUAT PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Solicitantul a depus în cadrul documentației raportul final al studiului clinic QuANTUM First, cu titlul studiului: *“A phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled Study of **Quizartinib** (AC220) Administered in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Maintenance therapy in Subjects 18 to 75 Years Old with Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM First)”*.

Studiul cu protocol AC220-A-U302, nr. EudraCT 2015-004856-24, a fost autorizat pentru desfășurare pe teritoriul României în urma emiterii de către ANMDMR a autorizației cu nr. 23575, 32414 și 32415E/07.12.2016.

Centrele de investigație clinică aprobate pentru desfășurarea studiului au fost:

- Institutul Regional de Oncologie, Iași
- Spitalul Clinic Colțea, București
- Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță", Cluj Napoca
- Spitalul Universitar de Urgență, București
- Spitalul Clinic Județean de Urgență, Târgu Mureș
- Spitalul Clinic Colentina, București.

Conform sintezei rezultatelor studiului clinic cu protocol AC220-A-U302 publicate în baza de date EU Clinical Trials Register, nr. de pacienți înrolați în România a fost de 17 pacienți, iar în celelalte țări participante nr. de pacienți înrolați a fost: 11 pacienți în Polonia, 9 pacienți în Portugalia, 67 pacienți în Spania, 1 pacien în Marea Britanie, 15 pacienți în Croația, 7 pacienți în Belgia, 2 pacienți în Bulgaria, 32 de pacienți în Republica Cehă, 25 de pacienți în Franța, 17 pacienți în Germania, 9 pacienți în Ungaria, 18 pacienți în Serbia, 60 de pacienți în Italia, 19 pacienți în Federația Rusă, 13 pacienți în Canada, 21 de pacienți în SUA, 3 pacienți în Ucraina, 14 pacienți în Israel, 15 pacienți în Brazilia, 8 pacienți în Australia, 8 pacienți în Singapore, 20 pacienți în China, 29 de pacienți în Japonia, 70 de pacienți în Republica Coreea și 29 de pacienți în Taiwan.

Precizăm că acest studiu reprezintă studiul principal care a stat la baza autorizării medicamentului Vanflyta pentru indicația menționată la punctul 1.9. Detalii privind rezultatele acestui studiu sunt prezentate la secțiunea 2. din cadrul acestui raport, intitulată „EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI QUIZARTINIBUM ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ ACUTĂ NOU DIAGNOSTICATĂ, POZITIVĂ LA FLT3-ITD”.

5. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul din România al DAPP a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Quizartinibum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în Marea Britanie și 8 țări din Uniunea Europeană, respectiv Austria, Germania, Belgia, Irlanda, Franța, Spania, Italia și Olanda.

6. COSTUL TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparator pentru tehnologia Vanflyta, medicamentul cu DCI Midostaurinum cu DC Rydapt 25mg capsule moi. Comparatorul propus este inclus în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare și listat la poziția 129 din cadrul P3: Programul național de oncologie. La poziția 129, medicamentul are alocat simbolul aferent medicamentelor pentru care există protocol de prescriere.

Protocolul pentru DCI Midostaurinum listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, este redat în cele ce urmează:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 180 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

A. Leucemie Acută Mieloidă (LAM) cu mutație FLT3

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie acută mieloidă (LAM) cu mutație FLT3

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE:

Pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină/antracicline și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu midostaurin în monoterapie; Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienții cu LAM trebuie să se obțină o confirmare a mutației FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD]).

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu
- inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice
- satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția
- toxicităților legate de midostaurin
- Sarcina și alăptarea

IV. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea terapilor antineoplazice.

Doze

Midostaurin trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, înghițite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate și a se evita gustul neplăcut al conținutului capsulei.

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală și în funcție de tolerabilitatea pacientului.

LAM

Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Midostaurin se administrează în zilele 8 - 21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS.

Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor la pacienții cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu LAM

Fază	Criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
Inducție, consolidare și întreținere	Infiltrate pulmonare de grad 3/4	Se întrerupe administrarea pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea la aceeași doză când infiltratul ajunge la grad ≤1.
	Alte toxicități nonhematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea până când toxicitățile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu Midostaurin au ajuns la grad ≤ 2, apoi se reia administrarea.
	Interval QTc > 470 msec și ≤ 500 msec	Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza inițială în ciclul următor, cu condiția ca intervalul QTc să ajungă la ≤470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea de Midostaurin 50 mg o dată pe zi.

	Interval QTc > 500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤ 470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza inițială. Dacă modificările intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Midostaurin în timpul ciclului respectiv. Administrarea Midostaurin poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează.
Numai întreținere	Neutropenie de grad 4 (NAN < $0,5 \times 10^9/l$)	Se întrerupe administrarea până când NAN are valori $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN < $1,0 \times 10^9/l$) persistă > 2 săptămâni și se suspectează că ar fi asociată cu Midostaurin, se oprește definitiv administrarea acestuia.
	Toxicitate persistentă de grad 1/2	Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienții o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.
NAN: Număr absolut de neutrofile		

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ȘI PRECAUȚII:

- Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauție iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonară interstițială (BPI) sau pneumonită și tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).
- Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu midostaurin și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.
- Precauții și monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

VI. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie”.

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare privind comparatorul, considerăm că medicamentul cu DCI Midostaurinum reprezintă comparatorul relevant pentru tehnologia Vanflyta.

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare „Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului

și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici” SETS va efectua calculul terapiilor pe o perioadă de 3 ani calendaristici.

Conform RCP Rydapt „Doza recomandată de Rydapt este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală. Rydapt se administrează în zilele 8-21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile”.

Conform CANAMED:

- **medicamentul Rydapt** este condiționat în cutie cu blist. PA-Al-PVC/Al x 112 (4 x 28) caps. moi, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj de **63.368,92 lei**.
- medicamentul **Citarabina KABI 100 mg/ml (DCI Cytarabinum)** este condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă incoloră, cu capacitatea de 10 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic cu capsă detașabilă din Al de culoare roșie x 10 ml sol.inj ./perf. , având un preț cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj de **139,97 lei**.
- medicamentul **Daunoblastina 20 mg** (DCI Daunorubicinum) este condiționat în cutie cu 1 flacon cu pulbere și 1 fiolă cu solvent, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj de **111,91 lei**.

Conform RCP **Citarabina KABI 100 mg/ml (DCI Cytarabinum)**, fiecare flacon a 10 ml conține citarabină 1 g.

Regimul terapeutic administrat în studiul clinic RATIFY (A2301) studiu principal care a stat la baza autorizării medicamentului Rydapt este următorul:

Inducție (1-2 cicluri) - 1 ciclu cuprinde: Citarabină (200 mg/m²/zi; zilele 1-7) + Daunorubicină (60 mg/m²/zi; zilele 1-3) + Midostaurină (50 mg BID, zilele 8-21)

Consolidare (4 cicluri) - 1 ciclu cuprinde: Citarabină cu doză mare (3 g/m² timp de 12 h; zilele 1, 3 și 5) + Midostaurină (50 mg BID, zilele 8-21)

Întreținere (12 cicluri) - 1 ciclu cuprinde: Midostaurină (50 mg BID, zilele 1-28).

Luând în considerare o suprafață coroprală de 1,8 m² și considerând 2 cicluri de inducție de câte 28 de zile fiecare, urmate de 4 cicluri de consolidare de câte 28 de zile fiecare și continuate cu tratament de întreținere, costul terapiei cu regimul terapeutic care conține DCI Midostaurinum pentru primul an este **649.755,38 lei**.

Detalierea costului terapiei

Costul terapiei cu regimul de inducție administrat timp de 56 de zile este 69.357,26 lei [2x (7 zile x 139,97 lei + 3 zile x 6 fl de 20 mg x 111,91 lei + 14 zile x 4cps x 63.368,92 lei/112 cps)].

Costul terapiei cu regimul de consolidare administrat timp de 112 zile este 136.815,68 lei [4 cicluri x (3zile x 6 fl x 139,97 lei + 14 zile x 4cps x 63.368,92 lei/112 cps)].

Costul terapiei cu regimul de întreținere administrat timp de 197 de zile, respectiv 7 cicluri cu Rydapt este 443.582,44 lei (7cicluri x 28 zile x 4 cps x 63.368,92/112).

Costul terapiei pentru următoarele 5 cicluri este **316.844,6 lei** (5 cicluri x 28x 4 cps x 63.368,92lei/112cps).

Așadar, costul terapiei pentru 3 ani cu regimul terapeutic cu DCI Midostaurinum este: 966.599,98 lei.

Conform RCP Vanflyta „*VANFLYTA trebuie administrat în asociere cu chimioterapia standard în doză de 35,4 mg (2 × 17,7 mg) o dată pe zi timp de două săptămâni în fiecare ciclu de inducție.*

Pentru pacienții care obțin remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi), VANFLYTA trebuie administrat în doză zilnică de 35,4 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni, în fiecare ciclu de chimioterapie de consolidare, urmat de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în monoterapie în doză de 26,5 mg o dată pe zi.

După două săptămâni, doza de întreținere trebuie crescută la 53 mg (2 × 26,5 mg) o dată pe zi dacă intervalul QT corectat prin formula Fridericia (QTcF) este ≤ 450 ms.

Tratamentul de întreținere în monoterapie poate fi continuat pentru cel mult 36 cicluri”.

Regimul terapeutic administrat în studiul QuANTUM-First studiu principal care a stat la baza autorizării medicamentului Vanflyta este următorul:

Inducție (1-2 cicluri) - 1 ciclu cuprinde: Citarabină (100 mg/m²/zi; zilele 1-8) + Daunorubicină (60 mg/m²/zi; zilele 1-3) + Vanflyta (40mg, zilele 8-21)

Consolidare (4 cicluri) - 1 ciclu cuprinde: Citarabină cu doză mare (3 g/m² timp de 12 h; zilele 1, 3 și 5) + Vanflyta (40 mg, zilele 6-19)

Întreținere (36 cicluri) – primul ciclu cuprinde: monoterapie Vanflyta în doză de 30mg o dată pe zi timp de 15 zile și ulterior o doză de 60 mg o dată pe zi până la 28 de zile, iar **următoarele cicluri cuprind:** monoterapie Vanflyta în doză de 60 mg o dată pe zi, timp de 28 de zile.

În timpul studiului, Vanflyta a fost administrat sub formă de clorhidrat de quizartinib, iar 20 mg de clorhidrat de quizartinib corespund la 17,7 mg, 30 mg la 26,5 mg, 40 mg la 35,4 mg și 60 mg la 53 mg de VANFLYTA (sub formă de diclorhidrat).

Luând în considerare o suprafață coroprală de 1,8 m² și considerând 2 cicluri de inducție de câte 28 de zile fiecare, urmate de 4 cicluri de consolidare de câte 28 de zile fiecare și continuate cu tratament de întreținere, costul terapiei cu regimul terapeutic cu DCI Quizartinibum pentru primul an este **525.826,48 lei**.

Detalierea costului terapiei

Costul terapiei cu regimul de inducție administrat timp de 56 de zile este 58.321,46 lei [2x (7 zile x 139,97 lei + 3 zile x 6 fl de 20 mg x 111,91 lei + 14 zile x 2 x 934,52 lei)]

Costul terapiei cu regimul de consolidare administrat timp de 112 zile este 114.744,08 lei [4 cicluri x (3 zile x 6 fl x 139,97 lei + 14 zile x 2 x 934,52 lei)].

Costul terapiei cu regimul de întreținere administrat timp de 197 de zile, respectiv 7 cicluri cu DCI Quizartinibum* este 352.760,94 lei (933,23lei x 14 zile + 2 x 933,23lei x 14 zile + 6 x 28 x 2 x 933,23lei)

* s-a luat în considerare monoterapie Vanflyta în doză de 26,5 mg o dată pe zi timp de 14 zile continuată cu o doză de 53 mg (2 x 26,5 mg) o dată pe zi, iar următoarele cicluri cuprind: monoterapie Vanflyta în doză de 53 mg (2 x 26,5 mg) o dată pe zi.

Costul terapiei cu regimul de întreținere administrat pe o perioadă de 730 de zile (2 ani) utilizând un cost per ciclu de 28 de zile de 52.260,88 lei este de 1.362.515,8 (52.260,88 lei x 730/28).

Așadar, costul terapiei pentru 3 ani cu regimul terapeutic cu DCI Quizartinibum este 1.888.342,28 lei.

Comparând costurile celor 2 terapii se observă că impactul bugetar al tehnologiei Vanflyta este pozitiv.

7. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
- Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi-

Criterii de evaluare	Punctaj
Autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	45
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
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	65

8. CONCLUZII

Conform Ordinului M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Quizartinibum **întreunește criteriile 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 pentru indicația: „**VANFLYTA este indicat în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu citarabină și antraciclină și chimioterapia standard de consolidare cu citarabină, urmată de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în monoterapie pentru pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) nou diagnosticată, pozitivă la FLT3-ITD**”.

9. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu Quizartinibum și indicația: „**VANFLYTA este indicat în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu citarabină și antraciclină și chimioterapia standard de consolidare cu citarabină, urmată de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în monoterapie pentru pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) nou diagnosticată, pozitivă la FLT3-ITD**”.

Raport finalizat în 22.07.2026

Referințe bibliografice:

1. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
4. RCP Vanflyta https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250425166158/anx_166158_ro.pdf
5. RCP Rydapt https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250707166669/anx_166669_ro.pdf
6. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
7. Clinical Trial Register <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
8. Ghidul de tratament al Societății Române de Hematologie privind terapia pentru leucemia mieloidă acută

ȘEF SERVICIU SETS

Octavian MATEI