



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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GILTERITINIB

INDICAȚIE: pentru tratamentul în monoterapie al pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3

Data depunerii dosarului

14.12.2020

Numărul dosarului

20028

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Gilteritinib
- 1.2. DC: Xospata 40 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: L01XE54
- 1.4. Data eliberării APP: 24/10/2019
- 1.5. Deținătorul de APP: Astellas Pharma Europe B.V.
- 1.6. . Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	40 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. din OPA/ aluminiu/ PVC/ aluminiu x 84 compr. film.

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat si completat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	95554,14 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	1137,55 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Xospata

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Tratamentul în monoterapie al pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3.	Doza inițială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.	Se recomandă continuarea tratamentului până când pacientul nu mai obține beneficii clinice dorită sau până la apariția unei toxicități inacceptabile

Grupe speciale de pacienți

Persoanele vârstnice

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau moderată (clasa B Child-Pugh). Xospata nu este recomandat pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și eficacitatea

nu au fost evaluate pentru această populație.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu există experiență clinică pentru pacienți cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xospata la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Dată fiind legarea in vitro la 5HT2B, există un potențial impact asupra dezvoltării cardiace la pacienții cu vârsta sub 6 luni.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND LEUCEMIE MIELOIDĂ ACUTĂ

Leucemia mieloidă acută (LMA) constă dintr-un grup eterogen de neoplasme hematologice caracterizate prin proliferarea clonală a blastelor mieloide în sângele periferic, măduva osoasă și țesuturile extramedulare. În ciuda progreselor în înțelegerea noastră a biologiei moleculare a LMA, tratamentul său rămâne provocator și rezultatele variază foarte mult în funcție de caracteristicile citogenetice și moleculare, precum și de vârstă și comorbidități.

Aproximativ 13.000 de persoane sunt diagnosticate anual în Statele Unite cu leucemie. Incidența LMA este de 4,3 la 100.000¹. Vârsta medie la prezentare este de aproximativ 65 de ani. Incidența LMA, precum și a sindromului mielodisplazic (SMD), pare să crească, în special la persoanele cu vârsta peste 60 de ani. Incidența LMA este ușor mai mare la bărbați și la populațiile de origine europeană. Leucemia promielocitară acută (APL), un subtip distinct de LMA, a fost raportată a fi mai frecventă în rândul populațiilor de fond hispanic².

Radiațiile terapeutice cresc riscul de LMA, în special dacă sunt administrate concomitent cu agenți alchilanți. Au fost descrise două categorii de LMA legate de terapie. Pacienții expuși la agenți alchilanți (de exemplu, ciclofosamidă, melfalan, muștar de azot) pot dezvolta LMA după o perioadă de latență de 4 până la 8 ani, care este adesea asociată cu anomalii ale cromozomilor 5 și/sau 7. Expunerea la agenți care inhibă repararea ADN-ului enzima topoizomeraza II (de exemplu, etopozidă) este, de asemenea, asociată cu LMA secundară cu o perioadă de latență mai scurtă, de obicei de la 1 la 3 ani⁴. Benzenul, fumatul, coloranții, erbicidele și pesticidele au fost implicați ca factori de risc potențiali pentru dezvoltarea LMA⁵.

Leucemia mieloidă acută poate fi, de asemenea, secundară transformării unei tulburări mieloide antecedente, cum ar fi MDS, neoplasm mieloproliferativ (MPN) sau MDS/MPN sau alte tulburări ale măduvei osoase, cum ar fi anemia aplastică.

Tratamentul Leucemiei Mieloide Acute Mutate FLT3

Tirozin kinaza 3 de tip FMS (FLT3) face parte din categoria receptorilor de tirozin kinază din clasa a III-a și joacă un rol important în supraviețuirea, proliferarea și diferențierea celulelor progenitoare hematopoietice.

Se exprimă predominant pe celulele progenitoare hematopoietice, dar se găsește și într-o varietate de tumori maligne hematologice, inclusiv leucemie mieloidă acută (LMA), leucemie limfoblastică acută cu celule B-precursor (LLA), o fracțiune din LLA celulele T, sindrom mielodisplazic în leucemie transformare și leucemie mielogenă cronică în criza explozivă⁶. FLT3 joacă un rol important în proliferarea, diferențierea și supraviețuirea celulelor stem. În hematopoeza normală, legarea ligandului FLT3 la receptorul FLT3 determină dimerizarea receptorului, autofosforilarea, activarea tirozin kinazei și inducerea căilor multiple de semnalizare intracelulară, care sunt implicate în proliferarea celulelor și leucemogeneză^{7,8}.

FLT3 este supraexprimată la majoritatea pacienților cu LMA, iar mutațiile activatoare ale FLT3 se numără printre cele mai răspândite anomalii moleculare în LMA, cu dublare internă în tandem (ITD) care apare la 25% până la 35% dintre pacienții cu cariotip normal⁹.

Un procent cuprins între 5% și 7% dintre pacienți pot prezenta mutații punctuale în bucla de activare a kinazei sau juxtamembranar. Inhibitorii cei mai relevanți descriși în literatură de specialitate sunt prezentați în tabelul nr. 1¹⁰.

Tabelul nr. 1 - Inhibitori importanți ai FLT3

Inhibitor FLT3	Caracteristicile pacientului	Regim	Răspuns complet	Supraviețuire generală
Sorafenib	Recidivat, refractar ⁽⁷⁾	IA + sorafenib	93% în FLT3- mutat	74% la 1 an
	Frontline ⁽⁸⁾	7 + 3 + sorafenib	60%	63% la 3 ani
Quizartinib	Recidivat, refractar ⁽⁹⁾	Agent unic	13%	14 săptămâni
	Recidivat, refractar ⁽¹⁰⁾	Quizartinib + LDAC / AZA	60%	—
Crenolanib	Recidivat, refractar ⁽¹¹⁾	Agent unic	FLT3-ITD: 23%	6 luni
			FLT3-TKD: 20%	

AZA- azacitidină; IA- idarubicină plus citarabină; LDAC- citarabină cu doze mici;

După o perioadă de lipsă a descoperirilor, se dezvoltă în sfârșit noi strategii care pot ajuta pacienții cu LMA. O mai bună definire a procesului complex care inițiază și susține procesul leucemic va duce la o mai bună definiție a țintelor pentru intervenția terapeutică care se poate traduce prin rate de vindecare îmbunătățite. O atenție specifică trebuie acordată factorilor de prognostic care identifică subseturi de LMA în care terapiile specifice adaptate vor fi utile.

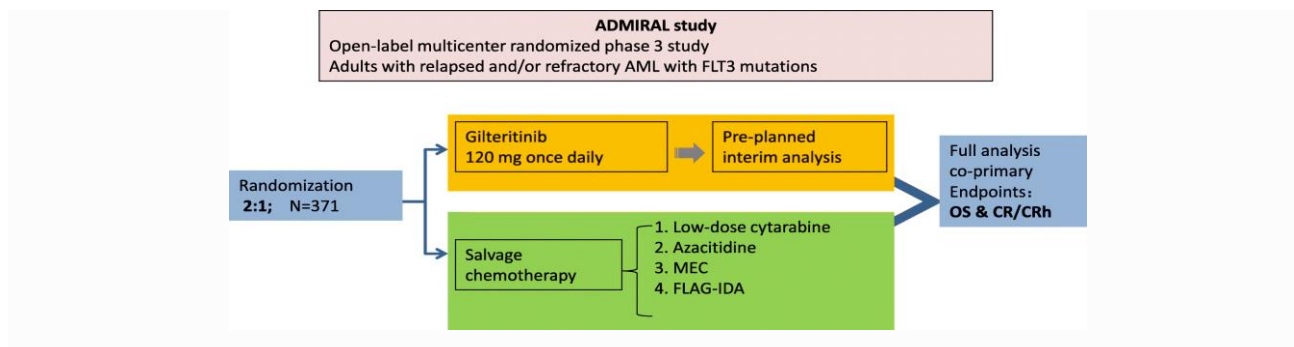
3. LOCUL ȘI ROLUL GILTERITINIBULUI ÎN TRATAMENTUL LEUCEMIEI MIELOIDĂ ACUTE RECIDIVANTE SAU REFRACTARE CU MUTAȚIE FLT3

Managementul terapeutic al pacienților cu LMA urmărește, pe de o parte, să se obțină o remisie completă care să permită recuperarea funcției măduvei osoase și, pe de altă parte, să limiteze riscul și întârzierea apariției unei noi recidivei. Recidiva asociată în general cu un prognostic slab. Natura tratamentelor se bazează pe eligibilitatea pentru chimioterapie intensivă și transplantul de celule stem hematopoietice alogene (HSC). Managementul terapeutic al acestei afecțiuni constă în echilibrarea obiectivelor și a riscurilor suportate în funcție de caracteristicile pacientului (stare generală, vârstă, comorbidități), boală (grup de risc genetic, linie de tratament) și disponibilitatea unui „donator CSH”.

La pacienții cu LMA recidivantă sau refractară (din a doua linie de tratament), strategia terapeutică depinde de perioada de timp până la apariția recidivei, de caracteristicile pacientului, de boală și de posibilitatea de a efectua un transplant HSC alogen. Opțiunile sunt chimioterapia intensivă de recuperare cu citarabină plus antraciclină la pacienții eligibili pentru chimioterapie intensivă sau azacitidină, citarabină cu doze mici sau asistență suportivă pentru pacienții care nu sunt eligibili la tratament. În caz de remisie completă, poate fi luat în considerare un transplant alogen de CSH.

Gilteritinibul (Xospata) este un inhibitor dual al moleculei mici al FLT3 / AXL. Studiul ADMIRAL a arătat că supraviețuirea globală mai lungă și o rată de răspuns mai mare sunt asociate cu gilteritinib în comparație cu chimioterapia de recuperare pentru LMA recidivantă/refractară. Având în vedere superioritatea demonstrată asupra timpului global de supraviețuire al unei strategii terapeutice cuprinzând Gilteritinib ca monoterapie orală, comparativ cu o strategie terapeutică bazată pe chimioterapie de recuperare, Gilteritinib este un tratament pentru pacienți cu LMA recidivantă sau refractară cu mutație FLT3. Gilteritinib a fost comparat cu chimioterapia de recuperare în recidivantă/refractară LMA cu mutația FLT3 într-un studiu deschis, multicentric, randomizat, de fază III (studiu ADMIRAL; NCT03182244)¹⁷. Gilteritinib a fost administrat la 120 mg pe zi și randomizat ca 2:1 cu unul dintre cele patru regimuri de chimioterapie de recuperare (citarabină cu doze mici, azacitidină, MEC sau FLAG-IDA) (Fig. 1).

Figura nr. 1: Gilteritinib: un inhibitor al FLT3 pentru leucemia mieloidă acută



Schema de studiu ADMIRAL. Studiul ADMIRAL este un studiu open-label multicentric randomizat de fază 3 pentru adulți cu LMA recidivantă și/sau refractară cu mutații FLT3. Randomizarea între gilteritinib și unul dintre cele patru regimuri de chimioterapie de recuperare a fost de 2:1. Până în prezent, datele stranse au fost pentru 371 de pacienți randomizați. MEC: mitoxantronă, etopozidă, ciclofosamidă; FLAG-IDA: fludarabină, citarabină, GCSF, idarubicină; CR/CRh: remisie completă cu recuperare hematologică parțială; SO - supraviețuire generală

Dintre cei 371 pacienți incluși în studiu, 247 au fost randomizați la gilteritinib și 124 la chimioterapie. Vârsta medie a celor 371 de pacienți a fost de 62 de ani (interval 19-85). Dintre mutațiile FLT3, 88,4% au avut FLT3-ITD, 8,4% au avut FLT3-TKD și 1,9% au fost cu ambele FLT3-ITD și FLT3-TKD, 1,3% au avut mutații neconfirmate. Supraviețuirea generală a fost semnificativ mai mare în grupul cu gilteritinib (9,3 luni) decât ca din grupul cu chimioterapie (5,6 luni) (raport de risc [HR] pentru deces = 0,637; $P = 0,0007$). Ratele de supraviețuirea generală la 1 an au fost de 37,1% pentru grupul cu gilteritinib și de 16,7% pentru grupul cu chimioterapie. În analiza completă a celor 371 de pacienți randomizați, rata CR/CRh pentru grupul cu gilteritinib (34%) a fost semnificativ mai bună decât cea din grupul cu chimioterapie (15,3%, $P = 0,0001$). Citopenia a fost evenimentele adverse frecvente legate de gilteritinib, inclusiv anemie, neutropenie febrilă și trombocitopenie. Alte efecte adverse semnificative clinic care au fost observate în studiile clinice cu gilteritinib au inclus: repolarizarea ventriculară cardiacă prelungită (interval QT, QTc, 9%), pancreatită (5%), sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (1%) și sindrom de diferențiere (3%).

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În data de 17 ianuarie 2018 în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului produsul medicamentos Gilteritinib este desemnat ca orfan pentru indicația: "Tratamentul leucemiei mieloide acute." Decizia a fost înregistrată în Registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/17/1961. Prin decizia Parlamentului European și al Consiliului nr. C (2019) 7780 din data de 24.10.2019 se acordă Autorizația de ipunere pe piață a medicamentului orfan Xospata – DCI Gilteritinib. Medicamentul cu DCI Gilteritinib și DC Xospata este înregistrat în Registrul medicamentelor din Uniunea



Europeană cu numărul EU/1/19/1399.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;*</i>	10
TOTAL PUNCTAJ	80

* Solicitantul a prezentat pentru medicamentul cu DCI Gilteritinib și DC Xospata autorizația de folosire în tratamentul de ultimă instanță cu nr. 17/2019, emisă de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, informații în conformitate cu cele disponibile pe site la următorul link https://www.anm.ro/_/Tratamente%20de%20ultima%20instanta.pdf.

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Gilteritinib** întrunește punctajul de admitere **necondiționată** 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru DCI Gilteritinib pentru indicația « *Tratamentul în monoterapie al pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3.* »



Referințe :

1. **Foon KA, Casciato DA.** Acute leukemia. In: Casciato DA, Lowitz BB, eds. Manual of Clinical Oncology. 3rd ed. Boston, MA: Little, Brown and Company; 1995:431–445.
2. **Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M.** Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1997;11:1661–1664. [PubMed: 9324286]
3. **Crane MM, Strom SS, Halabi S, et al.** Correlation between selected environmental exposures and karyotype in acute myelocytic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5:639–644. [PubMed: 8824367]
4. **Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, et al.** MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet*. 2002;30:41–47. [PubMed: 11731795]
5. **West RR, Stafford DA, White AD, Bowen DT, Padua RA.** Cytogenetic abnormalities in the myelodysplastic syndromes and occupational or environmental exposure. *Blood*. 2000;95:2093–2097. [PubMed: 10706879]
6. **Rosnet O, Buhning HJ, Marchetto S et al.** Human FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase is expressed at the surface of normal and malignant hematopoietic cells. *Leukemia*, 1996 Feb;10(2):238–48.
7. **Gilliland DG, Griffin JD** The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002 Sep 1;100(5):1532–42. doi: 10.1182/blood-2002-02-0492.
8. **Heldin CH** Dimerization of cell surface receptors in signal transduction. *Cell* 1995 Jan 27;80(2):213–23. doi: 10.1016/0092-8674(95)90404-2.
9. **Gilliland DG, Griffin JD.** The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100:1532–1542. [PubMed: 12176867]
10. **Ravandi F, Cortes JE, Jones D, et al.** Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1856–1862. [PubMed: 20212254]
11. **Röllig C, Muller-Tidow C, Huttmann A, et al.** Sorafenib versus placebo in addition to standard therapy in younger patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from 267 patients treated in the randomized placebo-controlled SAL-Soram trial. Paper presented at: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 6–9, 2014; San Francisco, CA.
12. **Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, et al.** Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status. *J Clin Oncol*. 2013;31:3681–3687. [PubMed: 24002496]
13. **Borthakur G, Cortes JE, Ravandi F, Kantarjian HM.** The combination of quizartinib with azacitidine or low dose cytarabine is highly active in patients (pts) with FLT3-ITD mutated myeloid leukemias: interim report of a phase I/II trial. Paper presented at: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 6–9, 2014; San Francisco, CA.
14. **Randhawa J, Kantarjian HM, Borthakur G, et al.** Results of a phase II study of crenolanib in relapsed/refractory acute myeloid leukemia patients (pts) with activating FLT3 mutations. Paper presented at: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 6–9, 2014; San Francisco, CA.
15. **Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff** The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3e Leucemia mieloidă acută la adulți”, Capitolul 2 Textbook Updates 2021;
16. **Thomas Su, Deepti Shroff Karhade** Gilteritinib more effective than salvage chemotherapy for FLT3-mutated acute myeloid leukemia, 2019
17. **Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F, Stasi AD, Stuart R, Olin R, Kasner M, Cicieri F, Chou WC, Podoltsev N, Recher C, Yokoyama H, Hosono N, Yoon SS, Lee JH, Pardee T, Fathi AT, Liu C, Liu X, Bahceci E, Levis MJ.** Rezumat CT184: Gilteritinib prelungește semnificativ supraviețuirea globală la pacienții cu leucemie mieloidă acută recidivată /refractară (R / R) la pacienții cu mutație FLT3: Rezultate din studiul ADMIRAL de fază III. Cercetarea cancerului. 2019; 79 (13 supliment): CT184.
18. **Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Xospata 40 mg comprimate filmate,** https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191024146187/anx_146187_ro.pdf, accesat martie 2021;

Raport finalizat la data de: 31.03.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu