



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GILTERITINIB

INDICAȚIA: *pentru tratamentul în monoterapie al pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3, inclusiv pacienților cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH)*

Data depunerii dosarului

31.05.2022

Număr dosar

7923

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment
populational**





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Gilteritinib

1.2.1. DC: Xospata 40 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01XE54

1.4. Data eliberării APP: 24/10/2019

1.5. Deținătorul 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 1165/2020 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj 150	83.487,68 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	993,90 Lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Xospata

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratamentul în monoterapie al pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3 , inclusiv pacienții cu transplant de celule stem hematopietice (TCSH)	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 5HT_{2B}, există un potențial impact asupra dezvoltării cardiace la pacienții cu vârsta sub 6 luni.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI GILTERITINIB este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 157.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERINIB*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

I. Indicația terapeutică:

Leucemie Acută Mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3

II. Criterii de Includere:

Pacienții adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3.

Înainte de administrarea gilteritinib, pacienții cu LAM refractară sau recidivantă trebuie să aibă confirmarea unei mutații a tirozin-kinazei-3 similare FMS (FLT3) (duplicare tandem internă [internal tandem duplication, ITD] sau în domeniul tirozin-kinazei [tyrosine kinase domain, TKD]). Gilteritinib poate fi reluat pentru pacienții în urma unui transplant de celule stem hematopietice (TCSH).

III. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh)

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

Tratamentul cu Gilteritinib trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapilor anticanceroase și se administrează în monoterapie.

Doze



Doza inițială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.

În absența unui răspuns [pacientul nu a obținut remisiunea completă compozită (RCc)] după 4 săptămâni de tratament), doza poate fi crescută la 200 mg (cinci comprimate de 40 mg) o dată pe zi, dacă este tolerată sau justificată clinic.

Se recomandă continuarea tratamentului până când pacientul nu mai obține beneficii clinice Gilteritinib sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Răspunsul ar putea fi întârziat; prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 6 luni, pentru a permite obținerea unui răspuns clinic.

Recomandările privind întreruperea, reducerea și încetarea dozei de Gilteritinib la pacienții cu LMA refractară sau recidivantă:

criterii	Doza de Gilteritinib
Sindrom de diferențiere	<ul style="list-style-type: none">• Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, administrați corticosteroizi și inițiați monitorizare hemodinamică.• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi.• Reluați tratamentul cu gilteritinib la aceeași doză atunci când semnele și simptomele se ameliorează până la gradul 2^a) sau un grad inferior.
Sindrom de encefalopatie posteroară reversibilă	<ul style="list-style-type: none">• Opriți tratamentul cu gilteritinib.
Interval QTcF > 500 msec	<ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib.• Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b) atunci când intervalul QTcF revine până în 30 msec față de nivelul de referință sau ≤ 480 msec.
Interval QTcF crescut cu > 30 msec la ECG în ziua 8 a ciclului 1	<ul style="list-style-type: none">• Confirmați cu ECG în ziua 9.• Dacă este confirmat, luați în considerare reducerea dozei la 80 mg.
Pancreatită	<ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la remediarea pancreatitei.• Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b).
Alte efecte de toxicitate de gradul 3 ^a) sau mai ridicat, care se consideră asociate tratamentului.	<ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la soluționarea toxicității sau ameliorarea acesteia până la gradul 1^a.• Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b).
Planificarea TCSH.	<ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib cu o săptămână înaintea administrării regimului de condiționare pentru TCSH.



- *Tratamentul poate fi reluat la 30 de zile după TCSH, dacă transplantarea a avut succes, pacientul nu a avut boală acută greață contra gazdă de gradul ≥ 2 și a fost în RCc.^{c)}*

- a). *Gradul 1 este ușor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viața în pericol.*
- b). *Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.*
- c). *RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC, RCp [RC obținut cu excepția recuperării incomplete a trombocitelor ($< 100 \times 10^9/L$)] și RCi (a obținut toate criteriile pentru RC cu excepția recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală $< 1 \times 10^9/L$ cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).*

Nota:

Gilteritinib este destinat administrării orale. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie rupte sau zdrobite. Gilteritinib trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză este omisă sau nu este administrată la ora obișnuită, trebuie să administrați doza cât mai curând posibil în aceeași zi și trebuie să reveniți la programul normal în ziua următoare. Dacă apar vărsături după administrarea dozei, pacienților nu trebuie să li se mai administreze încă o doză, ci trebuie să revină la programul normal în ziua următoare.

V. Monitorizarea tratamentului și Precauții:

- *Se recomandă efectuarea de teste biochimice, care să includă nivelul creatin-fosfokinazei înainte de inițierea tratamentului, în ziua 15 și lunar pe tot parcursul tratamentului.*
- *Se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înaintea inițierii tratamentului cu gilteritinib, în zilele 8 și 15 ale ciclului 1 și înaintea începerii următoarelor trei luni de tratament. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt la pacienții care au QTcF > 500 msec. Decizia de a reintroduce tratamentul cu gilteritinib după un eveniment de prelungire a QT ar trebui să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor și riscurilor. Dacă tratamentul cu gilteritinib este reintrodus la o doză redusă, trebuie efectuată o ECG după ziua 15 de la administrare și înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament.*
- *Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remediarea simptomelor. Dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt până când semnele și simptomele nu mai sunt severe. Tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus treptat după remediarea simptomelor și trebuie administrat cel puțin 3 zile. Simptomele sindromului de diferențiere pot să recidiveze în cazul întreruperii premature a tratamentului cu corticosteroizi.*
- *Dacă se suspectează apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), aceasta trebuie confirmată prin metode de imagistică medicală, preferabil prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea tratamentului cu gilteritinib la pacienții care dezvoltă SEPR.*
- *Pacienții care dezvoltă semne și simptome ce sugerează apariția pancreatitei trebuie evaluați și monitorizați. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt și poate fi reluat la doză redusă atunci când semnele și simptomele de pancreatită au fost remediate*



- *Gilteritinib nu este recomandat pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate pentru această populație.*

- *Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A/P-gp poate determina reducerea expunerii la gilteritinib și, în consecință, un risc de lipsă de eficacitate. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp. Se impune precauția la prescrierea concomitentă a gilteritinib și a medicamentelor puternic inhibitoare ale CYP3A, P-gp și/sau proteinei de rezistență la cancer mamar (BCRP) (cum sunt, dar fără a se limita la, voriconazol, itraconazol, posaconazol și claritromicină), deoarece acestea pot crește expunerea la gilteritinib. Trebuie luată în calcul prescrierea unor medicamente alternative, care nu inhibă puternic activitatea CYP3A, P-gp și/sau BCRP. În situațiile în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa cazurile de toxicitate pe parcursul administrării gilteritinib.*

- *Gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor care ținesc receptorul 5HT2B sau receptorii nespecifici sigma. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu aceste medicamente, cu excepția cazului în care această combinație este considerată esențială pentru îngrijirea pacientului.*

- *La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă efectuarea unui test de sarcină cu șapte zile înainte de inițierea tratamentului cu gilteritinib. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode eficiente de contracepție (metode care asigură un risc de sarcină sub 1%) pe parcursul tratamentului și timp de 6 luni după tratament. Nu se știe dacă tratamentul cu gilteritinib poate reduce eficiența contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepție cu barieră. Bărbații cu potențial de reproducere trebuie sfătuiți să utilizeze metode eficiente de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de gilteritinib. Gilteritinib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu gilteritinib și timp de cel puțin două luni după ultima doză.*

VI. Prescriptori: *tratamentul se inițiază și se continuă de către medicii în specialitatea hematologie sau oncologie clinică.*

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, **pentru un segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020.

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Gilteritinib prin includerea unui grup populațional nou, respectiv **pacienții care au urmat un transplant de celule stem hematopoietice**, conform RCP.



2.1. Crearea adresabilității pacienți

Leucemia mieloidă acută (LMA) constă dintr-un grup eterogen de neoplasme hematologice caracterizate prin proliferarea clonală a blastelor mioide 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 100.000. 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 ani. Benzenul, fumatul, coloranții, erbicidele și pesticidele au fost implicați ca factori de risc potențiali pentru dezvoltarea LMA.

Leucemia mieloidă acută poate fi, de asemenea, secundară transformării unei tulburări mioide anterioare, 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 explozivă. 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.

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 normal.

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. 1.

Tabelul nr. 1 - Inhibitori importanți ai FLT3

	Caracteristicile pacientului	Tratament	Răspuns complet	Supraviețuire
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% FLT3-TKD: 20%	6 luni

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.

Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat extinderea populației pentru pacienții care au urmat un transplant de celule stem hematopietice (TCSH) conform deciziei CE nr. C(2021)9412.

Conform rezumatului Caracteristicilor Produsului (Anexa nr.2) Xospata poate fi reluat pentru pacienții în urma unui transplant de celule stem hematopietice (TCSH) pentru tratamentul în monoterapie al pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3.

Studiul Admiral (2215-CL-0301) a fost inclus în dosarul de aprobare a APP, iar structura pacienților incluși a fost următoarea:

- 39,4% dintre pacienți sufereau de LMA refractară primară iar majoritatea acestor pacienți au fost clasificați ca refractari după ciclu 1 de tratament de inducție chimioterapie,



- 19,7% sefereau de LMA recidivantă după un transplant alogen de celule stem hematopietice (TCSH) și
- 41% sufereau de LMA recidivantă fără TCSH alogen.

Studiul Admiral este un studiu clinic de fază 3, randomizat, multicentric, în regim deschis, derulat la pacienți adulți cu LMA refractară sau recidivantă cu mutație FLT3, conform determinării realizate prin analiza mutației FLT3 LeukoStrat CDx. În acest studiu, 371 de pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a primi gilteritinib sau una din următoarele chimioterapii de salvare (247 în brațul de tratament cu gilteritinib și 124 în brațul de tratament cu chimioterapie de salvare):

- Citarabină 20 mg de două ori pe zi administrată injectabil subcutanat (sc) sau perfuzabil intravenos (iv) timp de 10 zile (din ziua 1 până în ziua 10 inclusiv) (LoDAC),
- Azacitidină 75 mg/m² o dată pe zi administrată sc sau iv timp de 7 zile (din ziua 1 până în ziua 7 inclusiv)
- Mitoxantronă 8 mg/m², etoposid 100 mg/m² și citarabină 1000 mg/m² o dată pe zi administrate iv timp de 5 zile (din ziua 1 până în ziua 5 inclusiv) (MEC),
- Factor de stimulare a coloniilor granulocitare 300 mcg/m² o dată pe zi administrată iv timp de 5 zile (din ziua 1 până în ziua 5), fludarabină 30 mg/m² o dată pe zi administrate iv timp de 5 zile (din ziua 2 până în ziua 6 inclusiv), citarabină 2000 mg/m² o dată pe zi administrată iv timp de 5 zile (din ziua 2 până în ziua 6 inclusiv), idarubicină 10 mg/m² o dată pe zi administrată iv timp de 3 zile (din ziua 2 până în ziua 4 inclusiv) (FLAG-Ida).

Pacienții incluși au recidivat sau au fost refractari după sau, respectiv, la terapia LMA de primă linie și au fost stratificați prin răspuns la tratamentul LMA anterior și chimioterapie preselectată, adică intensitate mare sau mică.

În timp ce studiul a inclus pacienți cu diverse anomalii citogenetice legate de LMA, au fost excluși pacienții cu leucemie promielocitară acută (LPA) sau LMA legată de terapie.

Șaisprezece pacienți au fost randomizați, însă nu au fost tratați în cadrul studiului (1 pacient în brațul de tratament cu gilteritinib și 15 pacienți în brațul de tratament cu chimioterapie). Gilteritinib a fost administrat oral, cu o doză inițială de 120 mg pe zi, până la absența unui beneficiu clinic sau apariția unei toxicități inacceptabile. Reduceri ale dozei au fost permise pentru a gestiona reacțiile adverse, iar creșteri ale dozei au fost permise la pacienții care nu au răspuns la doza inițială de 120 mg.

Dintre pacienții preselectați pentru a primi chimioterapie de salvare, 60,5% au fost randomizați la intensitate ridicată și 39,5% la intensitate scăzută. MEC și FLAG-Ida au fost administrate până la două cicluri, în funcție de răspunsul la primul ciclu. LoDAC și azacitidina au fost administrate în cicluri continue a câte 4 săptămâni, până la absența unui beneficiu clinic sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Caracteristicile demografice și referitoare la starea de la momentul inițial au fost bine echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană la randomizare a fost de 62 de ani (interval între 20 și 84 de ani) în brațul de tratament cu gilteritinib și 62 de ani (interval între 19 și 85 de ani) în brațul de tratament cu chimioterapie de salvare.



În cadrul studiului, 42% din pacienți aveau cel puțin 65 de ani și 12% aveau cel puțin 75 de ani. Cincizeci și patru la sută dintre pacienți au fost femei. Majoritatea pacienților din studiu au fost caucazieni (59,3%); 27,5% asiatici, 5,7% de culoare, 4% de alte rase și 3,5% cu rasă necunoscută. Majoritatea pacienților (83,8%) au avut un scor la statusul de performanță ECOG de 0 sau 1. Pacienții au prezentat următoarele mutații confirmate: doar FLT3-ITD (88,4%), doar FLT3-TKD (8,4%) sau atât FLT3-ITD, cât și -TKD (1,9%). Doisprezece la sută din pacienți primiseră înainte tratament cu un alt inhibitor FLT3. Majoritatea pacienților sufereau de LMA cu caracteristici citogenetice de risc intermediar (73%), 10% aveau caracteristici citogenetice defavorabile, 1,3% favorabile și 15,6% aveau caracteristici citogenetice neclasificate.

Înainte tratamentul cu gilteritinib, 39,4% dintre pacienți sufereau de LMA refractară primară iar majoritatea acestor pacienți au fost clasificați ca refractari după ciclu 1 de tratament de inducție chimioterapie, 19,7% sufereau de LMA recidivantă după un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH) și 41% sufereau de LMA recidivantă fără TCSH alogen.

Criteriul final de evaluare primar pentru analiza finală a fost supraviețuirea generală (SG) în cadrul populației cu intenție de tratament (IDT), măsurată de la data randomizării până la deces din orice cauză (numărul de evenimente analizate a fost de 261). Pacienții randomizați în brațul de tratament cu gilteritinib au avut o supraviețuire semnificativ mai îndelungată, în comparație cu brațul de tratament cu chimioterapie (risc relativ (HR) 0,637; ÎI 95% 0,490 – 0,830; valoare p unilaterală: 0,0004). SG mediană a fost de 9,3 luni pentru pacienții cărora li se administra gilteritinib, respectiv 5,6 luni pentru cei cărora li se administra chimioterapie

Eficacitatea a fost susținută, de asemenea, de rata remisiunilor complete (RC)/remisiunilor complete cu recuperare hematologică parțială (RCh).

Conform ghidului ESMO ,2020 „ Acute myloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, tratamentul cu gilteritinib și quiartinib este recomandat ca monoterapie la pacienții cu prognostic slab care au efectuat transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) , pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA) cu mutație FL T3.

2.2.. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI GILTERITINIB, indicat în tratamentul în monoterapie al pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3 , inclusiv pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), este compensat în 5 țări din UE: Franța, Germania, Slovenia, Suedia și Bulgaria .



3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Gilteritinib cu indicația „ *tratamentul în monoterapie al pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3 , inclusiv pacienților cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH)*” întrunește criteriile de **adăugare** 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.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Gilteritinib cu adăugarea segmentului populațional *pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), pentru tratamentul în monoterapie al pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3 și pacienților cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).*

Raport finalizat la data de: 16.11.2022

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