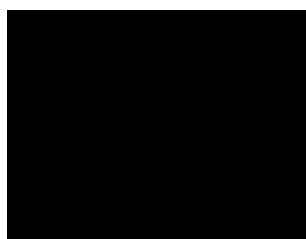




**Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia
w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej
inhibitorami kinazy tyrozynowej**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**

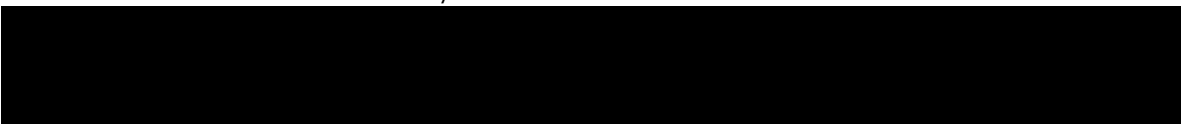


Kraków, czerwiec-wrzesień 2022 (uzupełnienie: luty 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Novartis Polska Sp. z o.o. Ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	20
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	20
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	20
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	21
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	22
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	23
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	25
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	26
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	27
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	30
2.9. SYNTEZA DANYCH	31
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	35
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	42
4.1. WSTĘP	42
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	43
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ASCIMINIBU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ PO NIESKUTECZNOŚCI DWÓCH LEKÓW Z GRUPY INHIBITORÓW KINAZY TYROZYNOWEJ	46
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ASCIMINIBU W PORÓWNANIU DO BOSUTYNIBU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ PO NIESKUTECZNOŚCI DWÓCH LEKÓW Z GRUPY INHIBITORÓW KINAZY TYROZYNOWEJ – wyniki badania RCT o akronimie ASCEMBL.....	46
	
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	145
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ASCIMINIBU	172
7.1. PODSUMOWANIE DANYCH Z DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA.....	172
8. OPRACOWANIA WTÓRNE	174
9. DYSKUSJA	174
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	183
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	187
12. BIBLIOGRAFIA.....	189
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	197
14. ANEKS	203
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	203
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	211
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	211
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .	212
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA ASCIMINIBU.....	243

14.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	258
14.7.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	271
14.8.	OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS	271
14.9.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERAMI NICE.	273
14.10.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO Z META-ANALIZĄ SIECIOWĄ W SKALI AMSTAR 2*.	274
14.11.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	275
14.12.	TABELE POMOCNICZE.....	276
14.13.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”	282
14.14.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	285

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACA	ang. <i>Additional chromosomal abnormalities</i> ; Dodatkowe nieprawidłowości chromosomalne
AE	ang. <i>Adverse event</i> ; Zdarzenie niepożądane
AK	Analiza kliniczna
Allo-HSCT	ang. <i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplant</i> ; Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	ang. <i>Accelerated phase</i> ; Faza akceleracji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASSEMBL	Akronim randomizowanego badania klinicznego, dotyczącego zastosowania asciminibu w porównaniu z bosutynibem, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową
BP	ang. <i>Blast phase</i> ; Faza kryzy blastycznej
CCyR	ang. <i>Complete cytogenetic response</i> ; Całkowita odpowiedź cytogenetyczna
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CIF	ang. <i>Cumulative incident function</i> ; Funkcja incydentów skumulowanych
CML	ang. <i>Chronic myeloid leukemia</i> ; Przewlekła białaczka szpikowa
CP	ang. <i>Chronic phase</i> ; Faza przewlekła
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych
DMR	ang. <i>Deep molecular response</i> ; Głęboka odpowiedź molekularna
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala do oceny stanu sprawności pacjentów
EFS	ang. <i>Event-free survival</i> ; Przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych
ELN	European Leukemia Net
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
ENTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D-5L	ang. <i>EuroQoL 5-Dimension 5-Level</i> ; 5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ESS	ang. <i>Estimated sample size</i> ; Szacowana wielkość próby
FAS	ang. <i>Full analysis set</i> ; Pełen zestaw analizy
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	Górna granica normy
HBV	ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B
HCRU	ang. <i>Healthcare resource utilization</i> ; Zasoby opieki zdrowotnej
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IS	ang. <i>International scale</i> ; Skala międzynarodowa
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Estymator Kaplana–Meiera
MAIC	ang. <i>Matching adjusted indirect comparison</i> ; Porównanie pośrednie z dopasowaniem
MAP	ang. <i>Managed Access Program</i> ; Program kontrolowanego dostępu
MCyR	ang. <i>Major cytogenetic response</i> ; Większa odpowiedź cytogenetyczna
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MDASI-CML	ang. <i>MD Anderson Symptom Inventory for Chronic Myeloid Leukemia</i>
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
MMR	ang. <i>Major molecular response</i> ; Większa odpowiedź molekularna
MR4	ang. <i>4 molecular response</i> ; Odpowiedź molekularna z 4-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS
MR4,5	ang. <i>4,5 molecular response</i> ; Odpowiedź molekularna z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS
MMRM	ang. <i>Mixed-effects models for repeated measurements</i> ; Modele mieszane dla powtarzanych pomiarów
ml	Mililitr
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Całkowite przeżycie
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PCyR	ang. <i>Partial cytogenetic response</i> ; Częściowa odpowiedź cytogenetyczna
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PGIC	ang. <i>Patient's global impression of change</i> ; Ogólne wrażenie zmiany przez pacjenta

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
Ph	ang. <i>Philadelphia chromosome</i> ; Chromosom Philadelphia
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PLC	Placebo
PPT	Pacjenci wcześniej leczeni ponatynibem
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
qPCR	ang. <i>quantitative polymerase chain reaction</i> Badanie ilościowe metodą łańcuchowej reakcji polimerazy
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RR	ang. <i>Rate ratio</i> ; Wskaźnik częstości
SAE	ang. <i>Serious adverse event</i> ; Ciężkie zdarzenie niepożądane
SAS	ang. <i>Safety analysis set</i> ; Zestaw do analizy bezpieczeństwa
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TFS	ang. <i>Transformation-free survival</i> ; Przeżycie bez transformacji
TKI	ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i> ; Inhibitory kinazy tyrozynowej
TTD	ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i> Czas do przerwania leczenia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WPAI-CML	ang. <i>Work productivity and activity impairment</i> ; Kwestionariusz upośledzenia wydajności pracy i aktywności

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [87]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Scemblix® (asciminib, 20 mg i 40 mg, tabletki powlekane), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej (ang. *chronic phase*, CP), leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI), zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD 10 C92.1)” [90].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [84], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [86] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [87];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną), NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Na interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Scemblix® (asciminib, 20 mg i 40 mg, tabletki powlekane), stosowanym w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej wybrano refundowane w Polsce leki stosowane w leczeniu CML tj. **dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib**.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ASCEMBL [1]-[18] uwzględniające bezpośrednie porównanie asciminibu względem bosutynibu;
- 11 badań o niższej wiarygodności dla asciminibu: Huhges i wsp. 2016-2020 [19]-[21]/ Ottmann i wsp. 2015 [22]-[23]; Turkina i wsp. 2021 [24]/Shukhov i wsp. 2022 [25], Khadadah i wsp. 2021 [26], Khadadah i wsp. 2022 [27], Luna i wsp. 2022 [28]/Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29], Luna i wsp. 2020 [31]/Luna i wsp. 2021 [30]/Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32], Hall i wsp. 2021 [33], Prashar i wsp. 2020 [34], Kockerols i wsp. 2022 [35]-[36], Breccia i wsp. 2020 [37], Innes i wsp. 2022 [38];
- 5 opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Scemblix® [59], streszczenie Europejskiego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla asciminibu [60], Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla asciminibu [61], ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Scemblix® [55] i 1 badanie I fazy: Hoch i wsp. 2021 [56]-[58];

- 6 badań nieopublikowanych/w toku: NCT04877522 [46]-[47], NCT04666259 [48]-[49], NCT04948333 [50]-[51], NCT04795427 [52], NCT04360005 [53], NCT05421091 [54].

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania asciminibu w bezpośrednim porównaniu do bosutynibu – wyniki badania randomizowanego (RCT)

W badaniu RCT o akronimie ASCSEMBL [1]-[18] porównano stosowanie asciminibu w dawce 40 mg dwa razy dobowo względem bosutynibu w dawce 500 mg raz na dobę u dorosłych (≥ 18 lat) pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CML-CP), wcześniej leczonych 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) z miejscem wiązania dla ATP (imatynibem, nilotynibem, dazatynibem, radotynibem lub ponatynibem).

Do badania ASCSEMBL finalnie włączono 233 pacjentów, których poddano randomizacji w stosunku 2:1 do 2 grup:

- grupy badanej, stosującej asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę, N=157;
- grupy kontrolnej, stosującej bosutynib w dawce 500 mg raz na dobę, N=76.

Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją, ze względu na wyjściowy status odpowiedzi cytogenetycznej (CyR) tj. obecność większej odpowiedzi cytogenetycznej (w tym całkowitej lub częściowej CyR) lub brak większej odpowiedzi cytogenetycznej (w tym mniejszej, minimalnej lub całkowitego braku). Podczas badania oceniano skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę asciminibu.

Przedstawione wyniki badania klinicznego ASCSEMBL poniżej opierają się na wszystkich danych zgromadzonych w bazie danych do daty odcięcia 25 maja 2020 r. z blokadą bazy danych 14 sierpnia 2020 r. (tj. analiza pierwotna, po 24 tygodniach). Dodatkowo, tam gdzie ma to zastosowanie, prezentowane są wyniki zaktualizowanej analizy (tj. 30 dniowa aktualizacja z datą odcięcia danych 6 stycznia 2021 r.) oraz analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego z datą odcięcia 6 października 2021 roku (po 96 tygodniach).

Wykazano, że zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML, po niepowodzeniu leczenia co najmniej 2 TKI wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$);
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w 24 tygodniu terapii (dane zbierane do 25 maja 2020); analiza podgrup wykazała jednorodny i spójny efekt leczenia (istotną statystycznie różnicę lub wyraźny trend) na korzyść asciminibu w większości głównych podgrup, wyodrębnionych na podstawie cech demograficznych i prognostycznych;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, tj. (MMR) w 96 tygodniu terapii (dane zbierane do 6 października 2021), co oznacza, że korzystny efekt asciminibu utrzymywał się również w dłuższym okresie leczenia; wskaźnik MMR w 96 tygodniu był konsekwentnie wyższy (istotnie statystycznie wyższy lub wyraźny trend) w przypadku asciminibu niż bosutynibu we wszystkich podgrupach demograficznych i prognostycznych, w tym we wszystkich wcześniejszych liniach terapii TKI, i niezależnie od powodu przerwania terapii ostatnim TKI;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania MMR w 12, 16, 36 i 48 tygodniu terapii (data odcięcia zbierania danych: 25 maja 2020 r.);
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) w 24, 48 i 96 tygodniu badania;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania BCR-ABL1 IS $\leq 1\%$ w 24 tygodniu (w tym wśród wszystkich pacjentów i tych, z BCR-ABL1 IS $> 1\%$ na początku badania oraz w 96 tygodniu;
 - odpowiedzią molekularną MR4,5 w 24 tygodniu;

- o niższym ryzykiem niepowodzenia leczenia w 24 i 48 tygodniu terapii;
- o dłuższym czasem do niepowodzenia leczenia;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:
 - o odpowiedzi molekularnej MR4 w 24, 48 i 96 tygodniu badania;
 - o BCR-ABL1 $\leq 10\%$ w 12 tygodniu badania;
 - o odpowiedzi molekularnej MR4,5 w 96 tygodniu.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej asciminibu w porównaniu z bosutynibem – różne kategorie odpowiedzi na leczenie po 24, 48 i 96 tygodniach terapii.

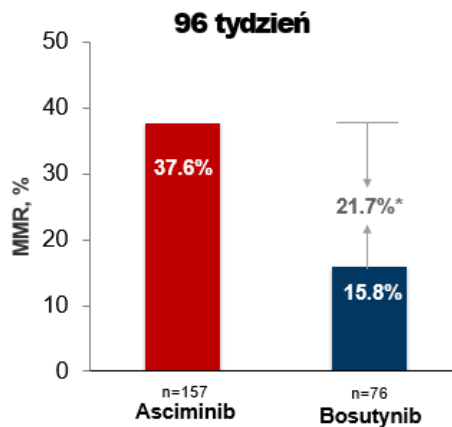
	Tydzień terapii (data odcięcia zbierania danych)	Asciminib, N=157	Bosutynib, N=76	Różnica między grupami /RB [95% CI]	Wartość p
Wskaźnik odpowiedzi MMR, % [95% CI]	24 tydzień [25 maja 2020] – pierwszorzędowy punkt końcowy	25,5 (18,87; 33,04)	13,2 (6,49; 22,87)	Niestratyfikowana różnica w odsetku odpowiedzi: 12,3 [2,11; 22,53]^ Wspólna różnica ryzyka, % (95% CI) 12,2 [2,19; 22,30]^ RB [95% CI]* = 1,94 [1,06; 3,67]	0,029^ <0,05*
	96 tydzień [6 października 2021] – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy	37,6%	15,8%	Wspólna różnica ryzyka#: 21,7% [10,5%; 33,0%]^ RB [95% CI]* = 2,38 [1,40; 4,19]*	<0,05*
CCyR	24 tydzień	42*/103 (40,8%)	15*/62 (24,2%)	Różnica ryzyka: 17,3 [3,62; 30,99]^ RB [95% CI]* = 1,69 [1,05; 2,81]	0,019^ <0,05*
	48 tydzień	41*/103 (39,8%)	13*/62 (21,0%)	RB [95% CI]* = 1,90 [1,14; 3,29]	<0,05*
	96 tydzień	41*/103 (39,8%)	10*/62 (16,1%)	RB [95% CI]* = 2,47 [1,38; 4,61]	<0,05*
BCR-ABL1 IS ≤ 1%	24 tydzień (dane skorygowane o pacjentów z BCR- ABL1 IS > 1% na początku badania)	63*/142 (44,4%)	17*/72 (23,9%)	RB [95% CI]* = 1,88 [1,22; 3,00]	<0,05*
	24 tydzień (wszyscy pacjenci)	78*/157 (49%)	18*/76 (23,7%)	RB [95% CI]* = 2,10 [1,39; 3,28]	<0,05*
	96 tydzień	71*/157 (10,8%)	15*/76 (19,4%)	RB [95% CI]* = 2,29 [1,45; 3,77]	<0,05*
MR4,5	24 tydzień	14*/157 (8,9%)	1*/76 (3,9%)	RB [95% CI]* = 6,78 [1,18; 40,07]	<0,05*
	96 tydzień	17*/157 (10,8%)	4*/76 (5,3%)	2,06 [0,76; 5,72]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji;

^wartości podane w referencji.

po dostosowaniu do wyjściowego stanu MCyR;

MMR – większa odpowiedź molekularna, CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna, MR4,5 - odpowiedź molekularna rzędu 4,5, IS -skala międzynarodowa.



Wykres 1. Osiągnięcie kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (MMR po 96 tygodniach) w badaniu ASCEMBL [14], [17], [18].

*wspólna różnica w leczeniu, po dostosowaniu do wyjściowego stanu MCyR, wyniosła 21,74% (95% CI: 10,53 do 32,95; 2-stronne p=0,001).

Odsetek przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Oszacowany metodą Kaplana–Meiera odsetek pacjentów bez progresji choroby do bardziej zaawansowanych faz do 24 miesięcy wyniósł 94,4% (95% CI, 88,6%-97,3%) w ramieniu asciminibu w porównaniu z 91,1% (95% CI, 79,5%-96,3%) w ramieniu bosutynibu (dane z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego), jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie HR=0,68 [95% CI: 0,22; 2,05; p=0,4881] [14], [17], [18].

Oszacowany metodą Kaplana–Meiera odsetek pacjentów żyjących do 24 miesięcy wyniósł 97,3% (95% CI, 92,9%-99,0%) dla asciminibu w porównaniu z 98,6% (95% CI, 90,2%-99,8%) dla bosutynibu, jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie [HR=2,29; 95% CI: 0,27; 19,59; p=0,4377] [17].

Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite pacjentów w 24 i 96 tygodniu w badaniu ASCEMBL [17], [18].

	24 tydzień		96 tydzień	
	Asciminib (N=157)	Bosutynib (N=76)	Asciminib (N=157)	Bosutynib (N=76)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)* (%)	95,1	88,6	94,4	91,1
Całkowite przeżycie (OS)* (%)	97,5	98,6	97,3	98,6

*Oszacowane metodą Kaplana–Meiera; w związku z czym odstąpiono od obliczania parametru RR.

Zmienne eksploracyjne

MDASI-CML

Analizy MMRM (metodą analizy wyniku) dotyczące MDASI-CML wykazały, że pacjenci leczeni asciminibem utrzymali lub poprawili się w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich pozycjach (wykazując poprawę w 20 z 26 pozycji), całkowitym wyniku objawów oraz w stopniu nasilenia objawów [10]. Istotną statystycznie (p<0,05) poprawę w wyniku zastosowania asciminibu w porównaniu z bosutynibem odnotowano w następujących kategoriach skali: nudności, brak apetytu, uczucie senności, suchość w ustach, wymioty, biegunka, złe samopoczucie.

EQ-5D-5L

Przeprowadzona analiza wykazała podobne wyniki w skali EQ-5D-5L dla obu ramion asciminibu i bosutynibu, a różnice były nieistotne statystycznie [13].

WPAI-CML

Analiza MMRM dotycząca WPAI-CML wykazała istotne zmniejszenie procentowego upośledzenia czynności podczas pracy oraz procentowego upośledzenia aktywności w stosunku do wartości wyjściowej w ramieniu asciminibu. Ogólnie wyniki były podobne w obu ramionach (p>0,05) [13].

PGIC

Wskaźnik zgodności wypełnienia kwestionariusza PGIC w 24 tygodniu wyniósł 82,3% w ramieniu asciminibu w porównaniu z 82,0% w ramieniu z bosutynibem. Analizy sugerują ogólną tendencję do większej poprawy stanu zdrowia w czasie dla grupy badanej leczonej asciminibem w porównaniu z bosutynibem. Wyniki są zgodne i potwierdzają ogólne ustalenia z analiz kwestionariusza MDASI [13].

Analiza bezpieczeństwa

W momencie odcięcia danych do analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.) mediana czasu trwania ekspozycji na badany lek była o około 50% dłuższa w grupie leczonej asciminibem (43,4 tygodnia; zakres: 0,1 do 129,9) w porównaniu do grupy leczonej bosutynibem (29,2 tygodnia; zakres: 1,0 do 117,0). Całkowita ekspozycja (suma ekspozycji na leczenie każdego pacjenta w roku) wyniosła 147,6 pacjento-lat dla pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia asciminibem i 49,0 pacjento-lat dla grupy leczonej bosutynibem. Mediana intensywności dawek wyniosła 79,8 mg/dobę (min.-maks.: 33-80) i 478,6 mg (min.-maks.: 181-566) odpowiednio w grupach leczonych asciminibem i bosutynibem [13].

W momencie zakończenia analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.), zdarzenia niepożądane (AE) wystąpiły u 89,7% pacjentów w grupie leczonej asciminibem w porównaniu z 96,1% w grupie leczonej bosutynibem. Wszystkie inne kategorie AE były rzadsze w grupie leczonej asciminibem, z wyjątkiem śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych [5], [13].

Przegląd zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni nasilenia z analizy pierwotnej (data odcięcia: 25 maja 2020 r.); populacja SAS (safety analysis set) [5], [6], [9], [11], [13], [18].

Analiza pierwotna (25 maja 2020 r.)					
	Asciminib (N=156) n (%)	Bosutynib (N=76) n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
AEs	140 (89,7)	73 (96,1)	RR = 0,93 [0,87; 1,02]	>0,05	-
AEs związane z leczeniem	99 (63,5)	67 (88,2)	RR = 0,72 [0,62; 0,84]	<0,05	NNT=5 [3; 8]
SAEs	21 (13,5)	14 (18,4)	RR = 0,73 [0,40; 1,36]	>0,05	-
SAEs związane z leczeniem	4 (2,6)	7 (9,2)	RR = 0,28 [0,09; 0,87]	<0,05	NNT=16 [7; 131]
Śmiertelne SAEs	2 (1,3)	1 (1,3)	RR = 0,97 [0,13; 7,39]	>0,05	-
Śmiertelne SAEs związane z leczeniem	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0007; 3,08]	>0,05	-
AEs prowadzące do przerwania terapii	9 (5,8)	16 (21,1)	RR = 0,27 [0,13; 0,58]	<0,05	NNT = 7 [4; 16]
AEs prowadzące do przerwania terapii związane z leczeniem	7 (4,5)	14 (18,4)	RR = 0,24 [0,11; 0,56]	<0,05	NNT = 8 [5; 18]
AEs prowadzące do co najmniej 1 redukcji dawki	33 (21,2%)	32 (42,1%)	RR = 0,50 [0,34; 0,75]	<0,05	NNT = 5 [3; 12]
AEs prowadzące do co najmniej jednego wstrzymania dawkowania	60 (38,5%)	43 (56,6%)	RR = 0,68 [0,52; 0,91]	<0,05	NNT = 6 [4; 23]
AEs prowadzące do dostosowania dawki/przerwania leczenia	59 (37,8)	46 (60,5)	RR = 0,62 [0,48; 0,82]	<0,05	NNT= 5 [3; 12]
AEs wymagające dodatkowej terapii	103 (66,0)	67 (88,2)	RR = 0,75 [0,65; 0,87]	<0,05	NNT = 5 [4; 10]
Zgony ogółem	4 (2,6%)	1 (1,3%)	RR = 1,95 [0,30; 12,88]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (NNT=5 [3; 8]);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (NNT = 16 [7; 131]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNT = 7 [4; 16]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii związanych z leczeniem (NNT = 8 [5; 18]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do co najmniej 1 redukcji dawki (NNT = 5 [3; 12]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do co najmniej 1 wstrzymania dawkowania (NNT = 6 [4; 23]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do dostosowania dawki/ przerwania leczenia (NNT= 5 [3; 12]);
- zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii (NNT = 5 [4; 10]);

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesiący od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu).

Zastosowanie asciminibu, w powyższej populacji, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- wszystkich zdarzeń niepożądanych;
- wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- zgonów ogółem.

W czasie analizy pierwotnej (data odcięcia danych 25 maja 2020 r.) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów) dla asciminibu były małopłytkowość (28,8%), neutropenia (21,8%), ból głowy (16,0%), biegunka (11,5%), nadciśnienie (11,5%), nudności (11,5%) i zmęczenie (10,3%). Odsetek pacjentów z zdarzeniami niepożądanymi podejrzewanymi o związek z badanym leczeniem był niższy w grupie leczonej asciminibem w porównaniu z grupą leczoną bosutynibem (odpowiednio 63,5% vs 88,2%). Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów), zgodnie z preferowaną terminologią obejmowały małopłytkowość i neuropatię w ramieniu asciminibu [5].

Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni związane z leczeniem (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnej grupie leczenia) zgłoszone do momentu odcięcia danych 25 maja 2020 r.: zestaw analizy bezpieczeństwa [5].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem¹	99 (63,5)	67 (88,2)	RR = 0,72 [0,62; 0,84]	<0,05	NNT = 5 [3; 8]
Trombocytopenia	31 (19,9)	10 (13,2)	RR = 1,51 [0,80; 2,92]	>0,05	-
Neutropenia	2 (14,7)	11 (14,5)	RR = 0,09 [0,02; 0,35]	<0,05	NNT = 8 [5; 16]
Ból głowy	14 (9,0)	5 (6,6)	RR = 1,36 [0,54; 3,56]	>0,05	-
Mdłości	10 (6,4)	29 (38,2)	RR = 0,17 [0,09; 0,32]	<0,05	NNT = 4 [3; 5]
Anemia	8 (5,1)	3 (3,9)	RR = 1,30 [0,39; 4,44]	>0,05	-
Biegunka	7 (4,5)	53 (69,7)	RR = 0,06 [0,03; 0,13]	<0,05	NNT = 2 [2; 2]
Wymioty	5 (3,2)	18 (23,7)	RR = 0,14 [0,05; 0,34]	<0,05	NNT = 5 [4; 9]
Wysypka	4 (2,6)	15 (19,7)	RR = 0,13 [0,05; 0,36]	<0,05	NNT = 6 [4; 11]

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Ból brzucha	1 (0,6)	7 (9,2)	RR = 0,07 [0,01; 0,42]	<0,05	NNT = 12 [6; 29]
Podwyższony poziom ALAT	1 (0,6)	21 (27,6)	RR = 0,02 [0,01; 0,13]	<0,05	NNT = 4 [3; 6]
Podwyższony poziom AspAT	1 (0,6)	14 (18,4)	RR = 0,03 [0,01; 0,20]	<0,05	NNT = 6 [4; 10]
Zmniejszony apetyt	1 (0,6)	5 (6,6)	RR = 0,10 [0,02; 0,62]	<0,05	NNT = 17 [8; 63]
Gorączka	0 (0,0)	4 (5,3)	Peto OR = 0,05 [0,01; 0,37]	<0,05	-

¹Liczby reprezentują liczbę pacjentów. Pacjent z wieloma stopniami ciężkości zdarzeń niepożądanych jest liczony tylko poniżej maksymalnego stopnia;

ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT -Aminotransferaza asparaginowa

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie asciminibu w porównaniu do bosutynibu, w populacji pacjentów z CP-CML leczonych wcześniej co najmniej 2 TKI, wiąże się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) z niższym ryzykiem wystąpienia:

- ≥ 1 zdarzenia niepożądanego,
- neutropenii,
- mdłości,
- biegunki,
- wymiotów,
- wysypki,
- bólu brzucha,
- podwyższonego poziomu ALAT,
- podwyższonego poziomu AspAT,
- zmniejszenia apetytu,

w momencie analizy danych, zbieranych do 25 maja 2020 roku (analiza pierwotna).

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy grupami, w zakresie ryzyka wystąpienia:

- trombocytopenii,
- bólu głowy,
- anemii,
- gorączki.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były trombocytopenia i neutropenia w ramieniu asciminibu, podczas gdy w ramieniu z bosutynibem były to podwyższony poziom ALAT, neutropenia, podwyższony poziom AspAT i biegunka [5], [11].

Podczas analizy pierwotnej (data odcięcia danych 25 maja 2020 r.) klinicznie istotne nieprawidłowości laboratoryjne wszystkich stopni i ≥ 3 stopnia były zasadniczo podobne w obu ramionach [5].

Dwudziestu dwóch z dwudziestu czterech pacjentów, którzy przerwali leczenie bosutynibem z powodu braku skuteczności przed datą odcięcia danych (25 maja 2020 r.), przeszło na leczenie asciminibem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród tych pacjentów były małopłytkowość i neutropenia [5].

Podczas analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (październik 2021 roku) mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w ramieniu asciminibu i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w ramieniu bosutynibu. Pomimo dłuższego czasu ekspozycji na leczenie asciminibem, jego bezpieczeństwo/tolerancja nadal były lepsze niż w przypadku bosutynibu. Najczęstszymi ($>10\%$) zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 podczas stosowania asciminibu w porównaniu z

bosutynibem były małopłytkowość (22,4% vs 9,2%), neutropenia (18,6% vs 14,5%), biegunka (0% vs 10,5%) i zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (0,6% vs 14,5%) [18].

Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia występujące u pacjentów podczas analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia: 6 października 2021 r.) [14], [17], [18].

	Asciminib, N=156 n (%)	Bosutynib, N=76 n (%)	RR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT [95% CI]*
AEs	142 (91,7)	74 (97,4)	RR = 0,93 [0,87; 1,01]	>0,05	-
SAEs	28 (17,9)	20 (26,3)	RR = 0,68 [0,42; 1,13]	>0,05	-
AEs prowadzące do śmierci	2 (1,3)	1 (1,3)	RR = 0,97 [0,13; 7,39]	>0,05	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	12 (7,7)	20 (26,3)	RR = 0,29 [0,15; 0,56]	<0,05	NNT = 6 [4; 12]
AEs prowadzące do zmiany dawkowania	66 (42,3)	49 (64,5)	RR = 0,65 [0,51; 0,85]	<0,05	NNT = 5 [3; 12]
AEs wymagające dodatkowej terapii	112 (71,8)	68 (89,5)	RR = 0,80 [0,71; 0,92]	<0,05	NNT = 6 [4; 15]

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane

Zastosowanie asciminibu w porównaniu do bosutynibu, w populacji pacjentów z CP-CML leczonych wcześniej co najmniej 2 TKI, wiąże się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania;
- zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii;

w momencie analizy danych, zbieranych do 6 października 2021 roku.

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy grupami, w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia:

- biegunki (NNT = 2 [2; 3]);
- nudności (NNT=3 [3; 5]);
- wysypki (NNT=7 [4; 21]);
- wymiotów (NNT=6 [4; 12]);
- wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej (NNT=7 [4; 16]);
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT=4 [4; 7]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia:

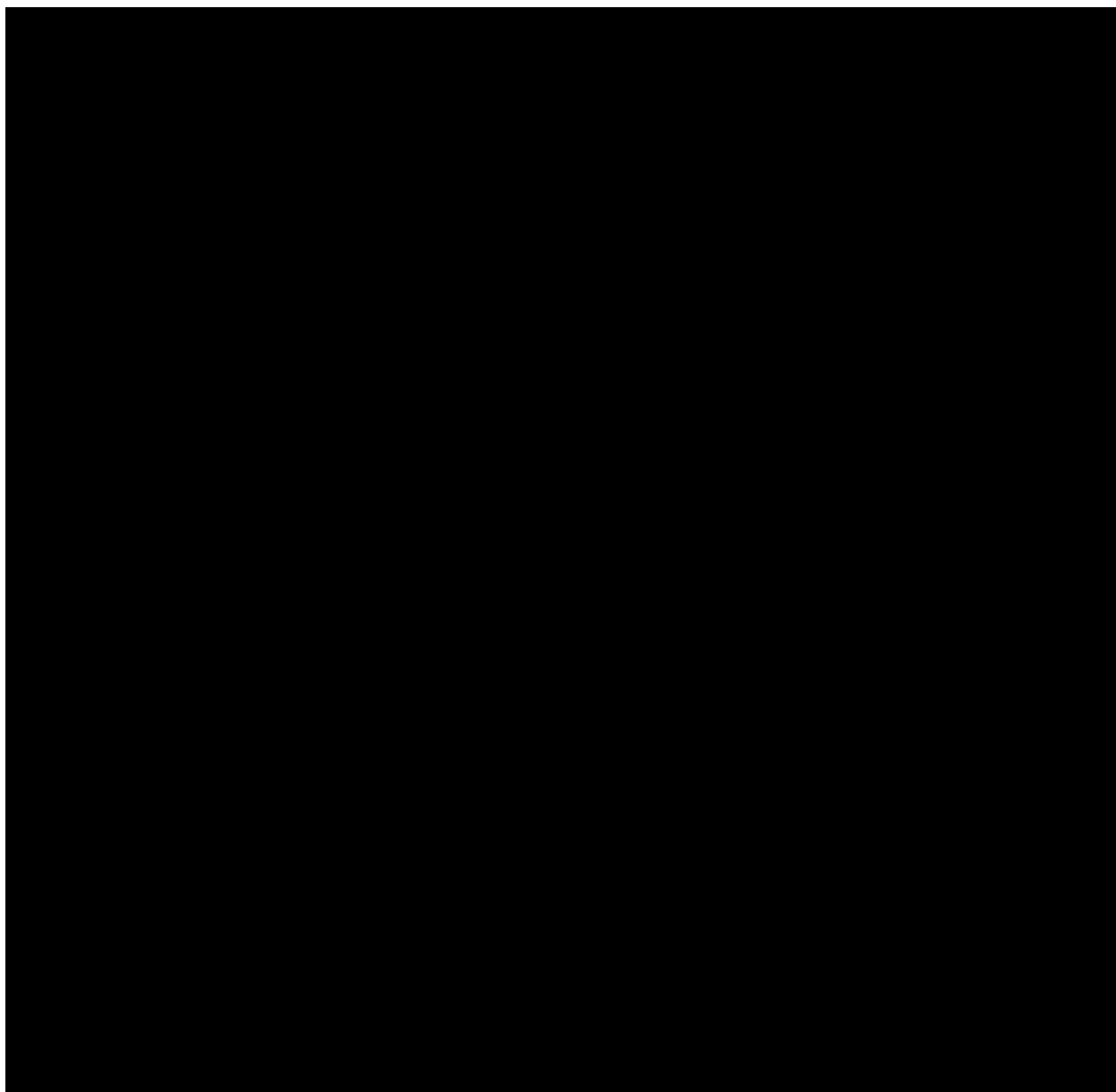
- bólu stawów (NNH = 11 [6; 122]);
- zmęczenia – astenii (NNH=14 [7; 147]);
- skurczów mięśni (NNH=17 [9; 118]);

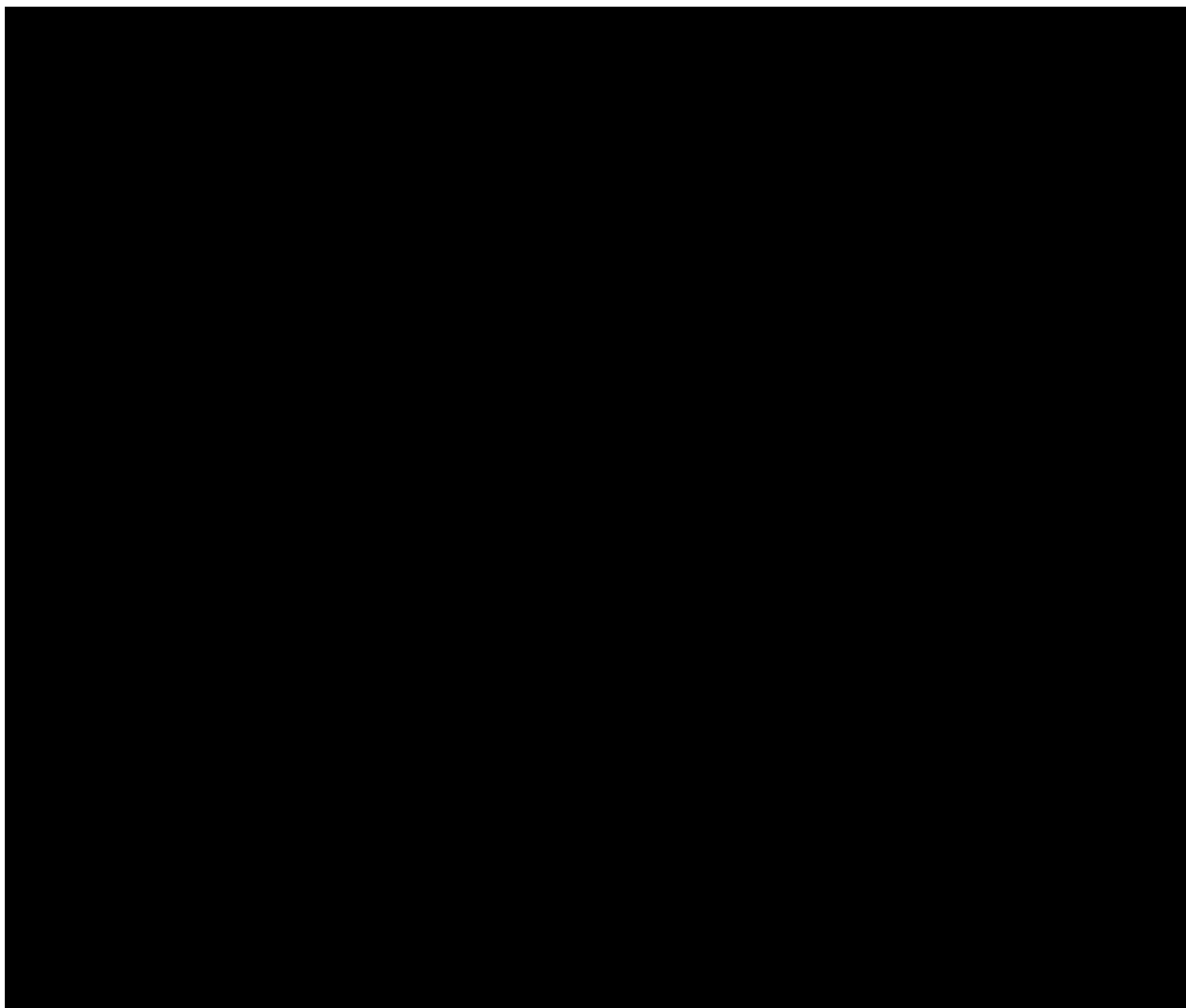
w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1)

tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy asciminibem a bosutynibem pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia w okresie obserwacji do 6 października 2021 r.

Większość zdarzeń niepożądanych, zarówno hematologicznych, jak i niehematologicznych, początkowo wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Niewielu pacjentów doświadczyło pierwszego hematologicznego zdarzenia niepożądanego po 6 miesiącach, a nawracające lub utrzymujące się zdarzenia niepożądane ustępowały z czasem. Częstość występowania niehematologicznych jak i hematologicznych zdarzeń niepożądanych, była ogólnie niższa w grupie leczonej asciminibem w porównaniu z bosutynibem [17].





Badania o niższej wiarygodności dla asciminibu

- w badaniu I fazy [19]-[23] przeprowadzonym w celu ustalenia maksymalnej i zalecanej dawki asciminibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową wykazano korzystny profil bezpieczeństwa oraz dobrą odpowiedź na leczenie asciminibem w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej, całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, odpowiedzi molekularnej (w tym większej odpowiedzi molekularnej);
- badaniach obserwacyjnych, odnoszących się do wyników terapii asciminibem w warunkach praktyki klinicznej [24]-[38] wykazano skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową oporną na wcześniejsze terapie, w tym osób wcześniej bardzo intensywnie przeleczonych, nawet 3-4 TKI, u których osiągnięcie odpowiedzi na leczenie jest szczególnie trudne. Wnioskowana interwencja była szeroko stosowana w ramach programu kontrolowanego dostępu (MAP) w wielu krajach europejskich.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa asciminibu

Wyniki analizy referencji [55]-[59] uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania asciminibu wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz na dobrą tolerancję leku. W ulotce FDA [55] zwrócono uwagę na to, że stosowanie asciminibu może wiązać się z mielosupresją, toksycznością wobec trzustki, nadciśnieniem, nadwrażliwością oraz toksycznością sercowo-naczyniową i zarodkowo-płodową. W publikacji [56] przedstawiającej wyniki 2 badań fazy I oceniających farmakokinetykę i bezpieczeństwo pojedynczej dawki asciminibu (40 mg) u chorych z zaburzeniami czynności nerek i wątroby wykazano, że zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie mają klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na asciminib i że asciminib ma korzystny profil bezpieczeństwa u tych osób. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Scemblix® [59] i streszczeniu

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



EPAR [60], jako najczęstsze działania niepożądane terapii wnioskowaną interwencją wymieniono: bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, uczucie zmęczenia, ból głowy, ból stawów, zwiększona aktywność enzymów trzustkowych, bóle brzucha, biegunka i nudności. Jako najczęstsze działania niepożądane ≥ 3 stopnia wymieniono małopłytkowość, neutropenię, zwiększoną aktywność enzymów trzustkowych, nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość.

WNIOSKI Z ANALIZY KLINICZNEJ

Przewlekła białaczka szpikowa (CML) to klonalne zaburzenie mieloproliferacyjne charakteryzujące się wzajemną translokacją między długimi ramionami chromosomów 9 (ch9) i 22 (ch22), zwaną chromosomem Philadelphia (Ph), co skutkuje produkcją transkryptów mRNA BCR-ABL1 i białek fuzyjnych o nieregulowanej aktywności kinazy tyrozynowej, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie choroby. Standardem postępowania terapeutycznego u pacjentów w fazie przewlekłej CML jest stosowanie sekwencyjne inhibitorów kinazy tyrozynowej. Szczególną populację pacjentów stanowią osoby po niepowodzeniu leczenia (co wynika z nietolerancji lub oporności) co najmniej 2 TKI, w przypadku których grono dostępnych i skutecznych opcji terapeutycznych jest znacznie zawężone, w związku z czym istnieje silna potrzeba wdrożenia nowych, efektywnych terapii w tej grupie chorych.

Asciminib to silny, pierwszy w swojej klasie inhibitor STAMP (tj. specyficznie ukierunkowany na kieszeń mirystoliową ABL; ang. *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*), niewiążący się z miejscem wiązania dla ATP kinazy, swoisty, biodostępny po podaniu doustnym inhibitor kinazy tyrozynowej o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których występuje chromosom Philadelphia i którzy byli wcześniej leczeni dwoma lub większą liczbą leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. Skuteczność kliniczna asciminibu jest niemal dwukrotnie większa niż komparatora – bosutynibu dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. MMR w 24 tygodniu oraz kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (MMR w 96 tygodniu). Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny i znacznie korzystniejszy dla asciminibu w porównaniu do bosutynibu w zakresie między innymi: ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, redukcji bądź wstrzymania dawkowania, jak również wymagających dodatkowej terapii. Jest to istotne w kontekście redukcji wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie zdarzeń/działań niepożądanych w czasie stosowania TKI – zastosowanie asciminibu wiązało się z redukcją wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, w porównaniu z bosutynibem. Ponadto analiza punktów końcowych związanych z jakością życia wykazała poprawę jakości życia oraz redukcję nasilenia objawów choroby w wyniku terapii asciminibem w porównaniu z bosutynibem.

Efektywność asciminibu została doceniona przez brytyjską agencję NICE, która pozytywnie zaopiniowała stosowanie tego leku w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia bez mutacji T315I, po zastosowaniu 2 lub więcej inhibitorów kinazy tyrozynowej u osób dorosłych, a ocenę wnioskowanej interwencji przeprowadzono jeszcze przed oficjalnym dopuszczeniem do obrotu na terenie Unii Europejskiej [134]. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, refundacja asciminibu pozwoli zwiększyć gamę skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, w trzeciej oraz dalszych liniach terapii, tj. w grupie chorych, którzy nie odpowiadają lub nie wykazują tolerancji na aktualnie dostępne opcje terapeutyczne.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Scemblix® (asciminib, 20 mg i 40 mg, tabletki powlekane), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej (ang. *chronic phase*, CP), leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI), zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD 10 C92.1)” [90].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [84], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [87].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);

- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [84] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- Medline – dostęp przez PubMed;
- Embase®;
- Cochrane Library;
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA);
- European Medicines Agency (EMA);

- Health Canada (HC).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: PubMed, Cochrane Library, Embase oraz w innych bazach dnia 14.09.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- Medline – dostęp przez Pubmed;
- Embase®;

- Cochrane Library;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kweryndy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: PubMed, Cochrane Library, Embase oraz w innych bazach dnia 14.09.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

(P) populację pacjentów (ang. *population*), stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej, po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” [90];

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*): którą stanowi podawanie asciminibu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Scemblix®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [59] oraz proponowanym programem lekowym [90].

(C) komparatory/refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*), które stanowią inne refundowane w Polsce leki stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej tj. dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib.

(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)

- **w zakresie skuteczności klinicznej:** uzyskanie większej odpowiedzi molekularnej (MMR - *major molecular response*), uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości

transkryptu genu BCR-ABL1 IS (*4,5MR – molecular response*), uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (*4MR – molecular response*), uzyskanie głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR - *deep molecular response*), uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR - *complete cytogenetic response*), uzyskanie częściowej odpowiedzi cytogenetycznej (PCyR - *partial cytogenetic response*), uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR – *complete hematological response*), przeżycie całkowite (OS - *overall survival*), przeżycie wolne od progresji (PFS - *progression-free survival*), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS - *event-free survival*), przeżycie bez transformacji (TFS - *transformation-free survival*), czas do przerwania leczenia (TTD - *Time to Treatment Discontinuation*), ocena jakości życia;

- **w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, ocena ryzyka wystąpienia:** zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych, ciężkich lub w zależności od stopnia nasilenia), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania, zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa asciminibu, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne, opisy przypadków) dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych dla asciminibu do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim;
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma wcześniej zastosowanymi lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej;
- randomizowane badania kliniczne (w tym uwzględniające porównanie z komparatorami lub placebo), a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności;
- w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania asciminibu z komparatorami, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego (tj. przeprowadzenie przeszukania baz danych w celu znalezienia badań RCT dla komparatorów, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, użytecznych do porównania pośredniego) lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których asciminib stosowano:

- w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym (lub większość pacjentów stosowała nieodpowiednie dawkowanie i nie zostały wyodrębnione wyniki dla rekomendowanej dawki);
- w innym wskazaniu niż wynikającym z Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- w populacji pediatrycznej;
- w skojarzeniu z innymi TKI lub chemioterapią;
- badań:
 - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;
 - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową - opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej głównie w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLWMIpB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;

- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.*

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; table pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności i ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [84].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [84], [86]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak:

abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [86].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [84] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [132].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [84]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [84], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [122] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);

- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [122].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [122].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.12, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [88].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych

przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych;
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji;
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego;
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2016;
- StatsDirect®.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [92]-[120].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [117] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [119]-[121].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywano dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu do interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu do wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu do wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efektu klinicznego porównywanych interwencji i oraz j.

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe i/lub porównanie

pośrednie z dopasowaniem populacji) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego [trzecia linia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) w fazie przewlekłej (ang. *chronic phase*, CP) z chromosomem Philadelphia, u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI)] pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [89].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej, po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” [90].

Przewlekła białaczka szpikowa to klonalne zaburzenie mieloproliferacyjne charakteryzujące się wzajemną translokacją między długimi ramionami chromosomów 9 (ch9) i 22 (ch22), zwaną chromosomem Philadelphia (Ph), co skutkuje produkcją transkryptów mRNA BCR-ABL1 i białek fuzyjnych o nieregulowanej aktywności kinazy tyrozynowej, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie choroby [92], [93], [94], [95], [96], [97]. Chromosom Philadelphia wykrywalny jest u ponad 90% pacjentów [114]. Etiologia przewlekłej białaczki szpikowej nie jest znana, jest to schorzenie nabyte [99]. Choroba może wystąpić we wszystkich grupach wiekowych; jednak około 50% przypadków diagnozuje się u osób w wieku > 65 lat. Średni wiek w momencie rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej wynosi około 64 lata [97], [98]. Jedynymi udowodnionymi czynnikami ryzyka CML są: narażenie na wysokie dawki promieniowania (takie jak przeżycie wybuchu bomby atomowej lub wypadku reaktora jądrowego), podeszły wiek i płeć męska [100], [115].

Na całym świecie zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową w 2019 roku oszacowano na 0,8 przypadku na 100 000 ludności [101]. W 2019 roku na wszystkie białaczki szpikowe w Polsce zachorowało 669 mężczyzn i 571 kobiet [102]. CML stanowi około 15% wszystkich białaczek [103]. W ramach badania The European Treatment Outcome Study (EUTOS) z 2007 r. oceniano wskaźniki zapadalności na przewlekłą białaczkę szpikową w krajach europejskich. Polska została podzielona na dwa regiony z ogólną populacją po około 5 milionów w każdym. Dane do rejestru zebrali hematolodzy nadzorujący terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej w centrach leczenia CML, a dodatkowo dostarczano

je przez referencyjne laboratoria molekularne, standaryzowane zgodnie z regulacjami European Leukemia Net, które były odpowiedzialne za molekularną diagnostykę przewlekłej białaczki szpikowej w każdym regionie. Roczna zapadalność na CML w obu regionach (północnej i południowej Polsce) obliczona po trzech latach zbierania danych wyniosła około 0,7 przypadku na 100 000 osób z populacji ogólnej [114]. Na całym świecie w 2019 r. oszacowano chorobowość przewlekłej białaczki szpikowej na 3,2 przypadków na 100 000 osób [101]. W latach 2012-2016 liczba pacjentów żyjących z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce wynosiła od 3207 do 3805 pacjentów w zależności od roku (dane z roku 2016 obejmują miesiące styczeń-marzec) [106].

Tabela 1. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C92.1 „Przewlekła białaczka szpikowa” w latach 2012-2016* (z podziałem na lata) [106].

Lata	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)
2012	3 207
2013	3 396
2014	3 641
2015	3 805
2016*	3 026

* dane z roku 2016 obejmują miesiące styczeń-marzec

Zgodnie z obowiązującymi w Polsce regulacjami - Rozporządzeniem (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. [107], Załącznikiem nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [109] oraz publikacją [108] definiującymi choroby rzadkie jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób, **przewlekła białaczka szpikowa spełnia kryteria schorzenia rzadkiego.**

W 2021 roku wśród pacjentów objętych programem lekowym B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” we wszystkich województwach w Polsce w ramach hospitalizacji związanej z wykonywaniem programu było 31 pacjentów; w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu - 47; w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu – 1 381; w ramach diagnostyki w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową – 1 330 [104]. Liczbę pacjentów stosujących konkretny lek w ramach wyżej wymienionego programu lekowego przedstawiono w [Tabela 2], [104].

Tabela 2. Liczba pacjentów stosujących dany lek w ramach programu lekowego B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” w 2021 roku [104].

Lek stosowany w ramach programu lekowego B.14.	Liczba pacjentów stosujących dany lek
dazatynib	543
nilotynib	693
bosutynib	172
ponatynib	107

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie asciminibu w postaci tabletek powlekanych (20 mg i 40 mg; produkt leczniczy Scemblix®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [59] oraz proponowanym programem lekowym [90].

Asciminib jest silnym, pierwszym w swojej klasie, swoistym, biodostępnym po podaniu doustnym inhibitorem STAMP (tj. specyficznym ukierunkowanym na kieszeń mirystoliową ABL; ang. *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*), który różni się od zatwierdzonych inhibitorów kinazy ABL1 tym, że nie wiąże się z miejscem wiązania adenozyntrifosforanu (ATP) kinazy. Asciminib działa jako inhibitor allosteryczny i angażuje wolną kieszeń w miejscu domeny kinazy normalnie zajmowanej przez mirystoilowany N-koniec ABL1 — motyw, który służy jako allosteryczny negatywny element regulatorowy tracony podczas fuzji ABL1 z BCR. Wiążąc się z miejscem mirystoilowym, asciminib naśladuje mirystyn i przywraca hamowanie aktywności kinazy. Ze względu na wyraźną konformację kieszeni mirystoilowej, asciminib ma wysoką selektywność tylko dla ABL1 i hipotetycznie, kinaz ABL2, z niską nanomolarną aktywnością wobec niezmutowanego BCR-ABL1 i wszystkich klinicznie obserwowanych mutantów miejsc ATP, w tym T315I [59].

Dawkowanie produktu leczniczego Scemblix® w przewlekłej białaczce szpikowej [59]

Zalecaną dawkę dobową produktu leczniczego Scemblix® przyjmuje się doustnie jako dawkę 40 mg dwa razy na dobę w przybliżeniu co 12 godzin.

Pominięcie dawki [59]

Jeśli od czasu przyjęcia dawki minęło mniej niż 6 godzin, należy ją przyjąć, a kolejną dawkę należy zażyć zgodnie z planem.

Jeśli od czasu przyjęcia dawki minęło więcej niż około 6 godzin, należy ją pominąć i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem.

Czas trwania leczenia [59]

Leczenie asciminibem należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Dostosowanie dawki w przypadku działań niepożądanych [59]

Dawka początkowa produktu leczniczego Scemblix® wynosi 40 mg dwa razy na dobę, natomiast dawka zmniejszona wynosi 20 mg dwa razy na dobę. Dawkę można modyfikować w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 3. Leczenie produktem leczniczym Scemblix® należy zakończyć i nie wznawiać u pacjentów nietolerujących dawki 20 mg dwa razy na dobę.

Tabela 3. Plan modyfikacji dawki asciminibu w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi [59].

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawki
Małopłytkowość i (lub) neutropenia	
ANC <1,0 x 10⁹/l i/lub PLT <50 x 10⁹/l	Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu, gdy ANC ≥1 x 10 ⁹ /l i (lub) PLT ≥50 x 10 ⁹ /l. Jeśli powrót do tych wartości nastąpi: - W ciągu 2 tygodni: wznowić leczenie od dawki początkowej. - Po ponad 2 tygodniach: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. W przypadku ponownej ciężkiej małopłytkowości i (lub) neutropenii, wstrzymać podawanie asciminibu do czasu powrotu do wartości ANC ≥1 x 10 ⁹ /l i PLT ≥50 x 10 ⁹ /l, następnie wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.
Bezobjawowy wzrost amylazy i/lub lipazy	
Wzrost > 2,0 x GGN	Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu powrotu do wartości <1,5 x GGN. - Jeśli to działanie niepożądane ustąpi: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli zdarzenia wystąpią ponownie po podaniu zmniejszonej dawki, zakończyć leczenie i nie wznawiać. - Jeśli to działanie niepożądane nie ustąpi: zakończyć leczenie i nie wznawiać. Wykonać badania diagnostyczne w celu wykluczenia zapalenia trzustki.
Niehematologiczne działania niepożądane	
Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym¹	Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu ustąpienia działań do stopnia 1. lub niższego. - Jeśli działania ustąpią: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. - Jeśli działania nie ustąpią: zakończyć leczenie i nie wznawiać.

ANC - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil count*); PLT – płytki krwi (ang. *platelets*); GGN – górna granica normy

¹Na podstawie powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych opracowanych przez amerykański Narodowy Instytut Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) w. 4.03.

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowią inne refundowane w Polsce leki stosowane w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej tj. dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib.

W trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch lekach z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie [99], [110], [111], [112], [113]:

- inhibitorów kinazy tyrozynowej niestosowanych we wcześniejszych liniach terapii (imatynib, **dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib**);
- inhibitora syntezy protein (omacetaksyna);

- allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

Kluczowe przyczyny uwzględnienia/wykluczenia poszczególnych wyżej wymienionych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla asciminibu przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowe omówienie wytycznych znajduje się w APD [89]).

Tabela 4. Kluczowe przyczyny uwzględnienia/wykluczenia poszczególnych wyżej wymienionych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla asciminibu w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) [89], [99], [110], [111], [112], [113].

Leki/interwencja wykluczone z grona komparatorów dla asciminibu	Leki uwzględnione jako komparatory dla asciminibu
<p>Imatynib:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w analizowanym wskazaniu uwzględniono chorych po niepowodzeniu stosowania terapii pierwszej i drugiej linii, z czego imatynib jest stosowany jako lek pierwszego rzutu w terapii CML 	<p>Dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej; - refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu; - podobny mechanizm działania do asciminibu.
<p>Omacetaksyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lek nie jest dostępny i finansowany w Polsce. 	
<p>Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - interwencja nefarmakologiczna; - wykluczony z grona komparatorów z uwagi na refundację w Polsce i stosowanie w praktyce klinicznej innych interwencji farmakologicznych, o podobnym mechanizmie działania do wnioskowanej interwencji. 	

Podsumowując, po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce za najbardziej adekwatne komparatory dla produktu leczniczego Scemblix® stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej uznano dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib.

Dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib refundowane są w ramach programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” [91], [133].

Tabela 5. Sposób refundacji komparatorów dla asciminibu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na wrzesień 2022) [133].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać, zawartość opakowania)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Dazatynib	Sprycel, tabl. powł., 100 mg	1059.0, Dazatynib	14009,68	14710,16	14710,16	bezpłatny

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Sprycel, tabl. powł., 140 mg		19613,56	20594,24	20594,24	bezpłatny
	Sprycel, tabl. powł., 20 mg		5603,87	5884,06	5884,06	bezpłatny
	Sprycel, tabl. powł., 50 mg		14009,68	14710,16	14710,16	bezpłatny
	Sprycel, tabl. powł., 80 mg		11207,74	11768,13	11768,13	bezpłatny
Nilotinibum	Tasigna, kaps. twarde, 200 mg	1072.0, Nilotynib	10588,46	11117,88	11117,88	bezpłatny
Bosutinibum	Bosulif, tabl. powł., 100 mg	1163.0, Bosutinib	2671,35	2804,92	2804,92	bezpłatny
	Bosulif, tabl. powł., 500 mg		13356,77	14024,61	14024,61	bezpłatny
Ponatinibum	Iclusig, tabl. powł., 15 mg	1207.0, Ponatinib	25165,08	26423,33	26423,33	bezpłatny
	Iclusig, tabl. powł., 45 mg		25165,08	26423,33	26423,33	bezpłatny

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - uzyskanie większej odpowiedzi molekularnej (MMR - *major molecular response*);
 - uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (4,5MR – *molecular response*);
 - uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (4MR – *molecular response*);
 - uzyskanie głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR - *deep molecular response*);
 - uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR - *complete cytogenetic response*);
 - uzyskanie częściowej odpowiedzi cytogenetycznej (PCyR - *partial cytogenetic response*);
 - uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR – *complete hematological response*);
 - odsetek przeżycia całkowitego (OS - *overall survival*);
 - odsetek przeżycia wolnego od progresji (PFS - *progression-free survival*);
 - odsetek przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych (EFS - *event-free survival*);
 - odsetek przeżycia bez transformacji (TFS - *transformation-free survival*);
 - czas do przerwania leczenia (TTD - *Time to Treatment Discontinuation*);
 - ocena jakości życia;
- w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, ocena ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych, ciężkich lub w zależności od stopnia nasilenia),
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem,
- zdarzeń/działań niepożądanych prowadzące do zmiany dawkowania,
- zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDACTED].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3).

Tabela 6. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących zastosowania asciminibu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, opornych na co najmniej dwa TKI.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej wcześniej leczeni 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI)	Asciminib 40 mg dwa razy na dobę vs bosutynib 500 mg raz na dobę	bezpośrednie	Badanie RCT ASCSEMBL [1]-[18]
Opracowania wtórne			
Badania o niższej wiarygodności			
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej i akceleracji, wcześniej leczeni 2 lub więcej TKI.	Asciminib w dawkach 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 150 mg, 160 mg, 200 mg dwa razy dziennie; asciminib w dawkach 80 mg, 120 mg, 200 mg w schemacie raz dziennie	-	Huhges i wsp. 2016-2020 [19]-[21]/ Ottmann i wsp. 2015 [22]-[23]
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową, leczeni wcześniej TKI, objęci programem kontrolowanego dostępu (MAP) w Federacji Rosyjskiej.	Asciminib 40 mg dwa razy dziennie (większość) lub 200 mg dwa razy dziennie	-	Turkina i wsp. 2021 [24]/Shukhov i wsp. 2022 [25]

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Dorośli pacjenci z CML leczeni asciminibem po niepowodzeniu terapii wieloma liniami TKI w Kanadzie w ramach „programu humanitarnego” (ang. <i>compassionate use program</i>).		Asciminib 40 mg, 80 mg, 120 mg, 200 mg dwa razy dziennie w zależności od statusu mutacji T315I	-	Khadadah i wsp. 2021 [26]
Pacjenci z CML leczeni asciminibem w ramach programu kontrolowanego dostępu (MAP) w Federacji Rosyjskiej i Kanadzie		Asciminib, brak danych na temat dawkowania	-	Khadadah i wsp. 2022 [27]
Pacjenci z CML leczeni asciminibem po niepowodzeniu terapii ≥ 3 TKI, w ramach programu kontrolowanego dostępu (MAP) w 33 instytucjach.		Asciminib, średnia dawka: 40 mg dwa razy dziennie	-	Luna i wsp. 2022 [28]/Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29]
Pacjenci z CML leczeni asciminibem po niepowodzeniu terapii poprzednimi TKI w 25 ośrodkach w Hiszpanii, w ramach „programu humanitarnego” stosowania leków.		Asciminib, 40 mg dwa razy dziennie	-	Luna i wsp. 2020 [31]/Luna i wsp. 2021 [30]/ Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32]
Pacjentka z CML, leczona asciminibem po niepowodzeniu terapii kilkoma TKI		Asciminib, 40 mg dwa razy dziennie	-	Hall i wsp. 2021 [33]
Pacjentka z CML, leczona asciminibem po niepowodzeniu terapii imatynibem i dazatynibem		Asciminib, 40 mg dwa razy dziennie	-	Prashar i wsp. 2020 [34]
Dorośli pacjenci z CML leczeni asciminibem w ramach programu wczesnego dostępu w Holandii, większość pacjentów (72%) była wcześniej leczona ≥ 3 TKI.		Asciminib, 35 pacjentów – 80 mg/dobę (40 mg/2x dobę), 14 pacjentów – 400 mg/dobę (200 mg/2x dobę), 4 pacjentów - brak danych	-	Kockerols i wsp. 2022 [35]-[36]
Pacjenci z CP-CML leczeni asciminibem w ramach programu kontrolowanego dostępu (MAP) we Włoszech, w 3 lub późniejszej linii terapii.		Asciminib, brak danych na temat dawkowania	-	Breccia i wsp. 2020 [37]
Pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową leczeni asciminibem w ramach programu kontrolowanego dostępu (MAP) w Wielkiej Brytanii, po niepowodzeniu kilku TKI		Mediana dostarczonej dawki dobowej wynosiła 240 mg [20-400] u pacjentów z T315I-TKDM i 80 mg [20-80] u innych. (połowa stosowała rekomendowaną dawkę dobową wynoszącą 80 mg asciminibu)	-	Innes i wsp. 2022 [38]
Populacja	Źródło	Interwencja		Rodzaj badania/publikacji
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML CP), leczeni wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	Asciminib		Charakterystyka Produktu Leczniczego Scemblix® [59]
				Streszczenie EPAR dla asciminibu [60]
				Plan Zarządzania Ryzykiem dla asciminibu [61]

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z CML Ph+ w fazie przewlekłej leczeni dwoma lub więcej lekami z grupy TKI; pacjenci z CML Ph+ z mutacją T315I.	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	Asciminib		Ulotka dla pacjentów dołączona do produktu leczniczego Scemblix® [55]
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek	Badanie pierwotne	Asciminib, 40 mg w pojedynczej dawce		Hoch i wsp. 2021 [56]-[58]
Badania nieopublikowane/w toku				
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową	www.clinicaltrials.gov , https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Asciminib		NCT04877522 [46]-[47] NCT04666259 [48]-[49] NCT04948333 [50]-[51] NCT04795427 [52] NCT04360005 [53] NCT05421091 [54]

CML – przewlekła białaczka szpikowa; CP – przewlekła faza; MAP – program kontrolowanego dostępu; Ph+ - obecność chromosomu Philadelphia; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej;

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ASCIMINIBU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ PO NIESKUTECZNOŚCI DWÓCH LEKÓW Z GRUPY INHIBITORÓW KINAZY TYROZYNOWEJ

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa asciminibu (produkt leczniczy Scemblix®) względem stosowania innych inhibitorów kinazy tyrozynowej stosowanych w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib). W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z:

- 1 randomizowanego badania klinicznego o akronimie ASCEMBL [1]-[18] uwzględniającego porównanie asciminibu względem bosutynibu);

Szczegółową:

- charakterystykę powyższego badania RCT (ang. *critical appraisal*) wraz z charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4;
- ocenę jakości metodologicznej (ryzyka wystąpienia błędu systematycznego) badania RCT zamieszczono w rozdziale 14.7 a przeglądu systematycznego ██████ w rozdziale 14.10;
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.11.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ASCIMINIBU W PORÓWNANIU DO BOSUTYNIBU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ PO NIESKUTECZNOŚCI DWÓCH LEKÓW Z GRUPY INHIBITORÓW KINAZY TYROZYNOWEJ – wyniki badania RCT o akronimie ASCEMBL

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie fazy III o akronimie ASCEMBL [1]-[18] porównujące asciminib z bosutynibem u dorosłych (≥ 18 lat) pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, wcześniej leczonych 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej z miejscem wiązania dla ATP (imatynibem, nilotynibem, dazatynibem, radotynibem lub ponatynibem). Pacjenci byli włączani do badania tylko wtedy, gdy ich wcześniejsze leczenie nie powiodło się (w szczególności, gdy spełniali kryteria braku skuteczności leczenia zaadaptowane z rekomendacji European Leukemia Net z 2013 roku) lub nie tolerowali najnowszych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Pacjentami wykluczonymi z badania były osoby ze stwierdzoną obecnością mutacji T315I lub V299L w dowolnym momencie przed włączeniem do badania; ze znaną drugą fazą przewlekłą CML po wcześniejszej progresji do fazy akceleracji lub fazy kryzy blastycznej oraz po przebytych allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek

macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*, allo-HSCT). Ponadto wykluczono również pacjentów planujących poddać się allo-HSCT [5], [7].

Do badania ASCEMBL finalnie włączono 233 pacjentów, których poddano randomizacji w stosunku 2:1 do 2 grup:

- grupy badanej, stosującej asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę, N=157;
- grupy kontrolnej, stosującej bosutynib w dawce 500 mg raz na dobę, N=76.

Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją, ze względu na status odpowiedzi cytogenetycznej (CyR) tj. obecność większej odpowiedzi cytogenetycznej (w tym całkowitej lub częściowej CyR) lub brak większej odpowiedzi cytogenetycznej (w tym mniejszej, minimalnej lub całkowitego braku). Podczas badania oceniano skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę asciminibu.

Każdego pacjenta biorącego udział w badaniu obserwowano przez okres do 96 tygodni po randomizacji. Pacjenci leczeni bosutynibem, z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia opartym na braku kryteriów skuteczności zaadaptowanych z rekomendacji European Leukemia Net z 2013 roku, mieli możliwość przejścia na leczenie asciminibem w ciągu 96 tygodni po randomizacji ostatniego pacjenta w badaniu. Pacjenci, którzy zmienili leczenie na asciminib, mogli otrzymywać ten lek do końca okresu leczenia w ramach badania (ang. *end of study treatment*, EOsT). Planowano, że pacjenci będą otrzymywać leczenie do końca EOsT zdefiniowanego jako 96 tygodni po otrzymaniu przez ostatniego pacjenta pierwszej dawki lub do 48 tygodni po tym, jak ostatni pacjent przestawił się na leczenie asciminibem (w zależności od tego, co było dłuższe, chyba że pacjenci wcześniej przegrali leczenie). Po ukończeniu leczenia w ramach badania, przydzielona podczas niego terapia będzie dostępna dla pacjentów, jeśli badacz stwierdzi, że mogą oni odnieść korzyść z terapii (poza tym badaniem). Pacjenci, którzy przegrali leczenie asciminibem w dowolnym momencie trwania badania, będą obserwowani pod kątem przeżycia i progresji do fazy akceleracji i kryzy blastycznej przez okres do 5 lat od dnia, w którym ostatni zrandomizowany pacjent otrzymał pierwszą dawkę (niezależnie od zmiany leczenia w przypadku pacjentów, u których nie powiodło się leczenie bosutynibem). W tym badaniu nie zaplanowano formalnej tymczasowej analizy skuteczności. Komisja monitorująca dane dokonała przeglądu niezależnie danych dotyczących bezpieczeństwa asciminibu około 6 miesięcy po rozpoczęciu przez pierwszego zrandomizowanego pacjenta leczenia w ramach badania. Kolejne przeglądy przeprowadzono co 6 miesięcy aż do analizy pierwotnej [6], [7].

Analiza pierwotna została przeprowadzona, gdy wszyscy zrandomizowani pacjenci przyjmowali badane leczenie przez 24 tygodnie lub wcześniej przegrali leczenie. Pacjenci, którzy kontynuowali leczenie w czasie analizy pierwotnej, nadal otrzymywali przydzielone w badaniu leki (asciminib lub bosutynib) w okresie leczenia w ramach badania, jak zdefiniowano powyżej.

Oprócz analizy pierwotnej planowane były następujące analizy:

- analiza 96-tygodniowa;
- analiza z datą graniczną 30 dni po zakończeniu okresu leczenia w ramach badania;
- aktualizacja analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) na koniec 5-letniego okresu obserwacji [13].

Głównym celem badania było porównanie odsetka większych odpowiedzi molekularnych (MMR) po 24 tygodniach dla asciminibu i bosutynibu. Kluczowe drugorzędowe i eksploracyjne cele/punkty końcowe przedstawiono w [Tabela 7].

Tabela 7. Cele drugorzędowe/punkty końcowe badania ASCEMBL [5], [7], [13].

Cel badania	Punkty końcowe
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
Porównanie MMR w 24 tygodniu między asciminibem, a bosutynibem	Odsetek MMR w 24 tygodniu.
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy	
Porównanie dodatkowych parametrów skuteczności między asciminibem, a bosutynibem	Odsetek MMR w 96 tygodniu.
Inne drugorzędne cele/punkty końcowe	
Porównanie dodatkowych parametrów skuteczności między asciminibem, a bosutynibem	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek CyR (całkowitej, częściowej, większej, mniejszej, minimalnej, braku odpowiedzi) we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych, w tym w 24, 48 i 96 tygodniu; - odsetek MMR we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych (z wyjątkiem 24 i 96 tygodnia [już uwzględnione w głównym i kluczowym drugorzędowym punkcie końcowym]); odsetek MMR przed wszystkimi zaplanowanymi punktami czasowymi zbierania danych, w tym przed 24, 48 i 96 tygodniem; czas do osiągnięcia MMR i czas trwania MMR; - czas do osiągnięcia CCyR i czas trwania CCyR; - czas do niepowodzenia leczenia; - PFS i OS.
Porównanie profilu bezpieczeństwa i tolerancji asciminibu z bosutynibem	- rodzaj, częstotliwość i nasilenie działań niepożądanych, zmiany w wartościach laboratoryjnych, które wykraczają poza wstępnie określone zakresy oraz klinicznie istotne zmiany w EKG i inne dane dotyczące bezpieczeństwa (objawy życiowe, badanie fizykalne).
Scharakteryzowanie farmakokinetyki asciminibu w populacji pacjentów z CML-CP	- minimalne stężenie w osoczu; - parametry farmakokinetyczne: Cmax, Tmax, AUC0-12h, CL/F.
Ocena bezpieczeństwa asciminibu podawanego w leczeniu po niepowodzeniu bosutynibu zgodnie z Wytycznymi ELN 2013	- rodzaj, częstotliwość i nasilenie zdarzeń niepożądanych, zmiany w wartościach parametrów laboratoryjnych, które wykraczają poza wstępnie określone zakresy oraz klinicznie zauważalne zmiany w EKG i inne dane dotyczące bezpieczeństwa (czynności życiowe, badanie fizykalne).

AUC - pole powierzchni pod krzywą [stężenia leku w czasie]; CL/F - całkowity pozorny klirens leku z osocza po podaniu doustnym ($L \cdot hr^{-1}$); Cmax - maksymalne (szczytowe) obserwowane stężenie w osoczu po podaniu dawki (ng/ml); CCyR - pełna odpowiedź cytogenetyczna; CML-CP - przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej; CyR - odpowiedź cytogenetyczna; EKG - elektrokardiogram; ELN – European Leukemia Net; MMR - większa odpowiedź molekularna; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie bez progresji; Tmax - czas do osiągnięcia maksymalnego (szczytowego) stężenia w osoczu po podaniu dawki (godzina).

Tabela 8. Cele eksploracyjne/punkty końcowe badania ASCSEMBL [7].

Cele eksploracyjne	Eksploracyjne punkty końcowe
Ocena wpływu czynników, takich jak odpowiedź cytogenetyczna na początku badania, niepowodzenie/nietolerancja wcześniejszych TKI, linia leczenia, płeć, rasa i wiek na działanie asciminibu w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności	Odsetek MMR w 24 tygodniu.
Zbadanie relacji ekspozycja-odpowiedź na asciminib; ocena wpływu współzmiennych populacji	Analizy zależności narażenie-bezpieczeństwo i narażenie-farmakodynamika.
Scharakteryzowanie mutacji w genie BCR-ABL1 w pierwszym dniu pierwszego tygodnia, po potwierdzonej utracie odpowiedzi molekularnej i/lub pod koniec leczenia oraz zbadanie ich związku z odpowiedzią molekularną i cytogenetyczną na asciminib w porównaniu z bosutynibem	Mutacje genu BCR-ABL1 w pierwszym dniu pierwszego tygodnia, po potwierdzonej utracie odpowiedzi molekularnej i/lub pod koniec leczenia, jak określono za pomocą sekwencjonowania Sangera.
Zrozumienie biologii CML i mikrośrodowiska szpiku kostnego w eradykacji LSC, w tym immunogenności pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> - charakterystyka biopsji szpiku kostnego pod kątem adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej metodą IHC; - aspiracje szpiku kostnego w celu oceny wpływu leczenia na obciążenie LSC i zmiany podzbiorów komórek odpornościowych za pomocą cytometrii przepływowej.
Ocena ewolucji klonalnej podczas leczenia asciminibem w porównaniu z bosutynibem	Niski poziom profilu mutacji oceniany za pomocą spektrometrii masowej w pierwszym dniu pierwszego tygodnia, po potwierdzonej utracie MMR i/lub w EOT; ewolucja klonalna kilku genów związanych z CML oceniana metodami NGS.
Ocena czynników rozpuszczalnych/zapalnych, które korelują z odpowiedzią na asciminib w porównaniu z bosutynibem	Wartość wyjściowa i zmiany w stosunku do wartości wyjściowej ekspresji cytokin w osoczu.
Porównanie wpływu leczenia na PRO, w tym objawy specyficzne dla CML, jakość życia pacjenta oraz wpływ na wydajność pracy i upośledzenie aktywności w stosunku do wartości wyjściowych i EOT między ramionami leczenia u wszystkich pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> - Zmiana w czasie nasilenia objawów i zakłóceń w stosunku do wartości początkowej: MDASI-CML PRO; - zmiana w odczuwaniu przez pacjenta objawów CML: PGIC; - zmiana w czasie użyteczności zdrowotnej od wartości początkowej: EQ-5D-5L; - zmiana wydajności pracy i upośledzenie aktywności w czasie: WPAI.
Porównanie wpływu leczenia na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej między ramionami leczenia u wszystkich pacjentów	Obciążenie zasobów opieki zdrowotnej w czasie.
Ocena skuteczności asciminibu podawanego po niepowodzeniu bosutynibu zgodnie z Wytycznymi ELN 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Odsetek CyR (całkowitej, częściowej, większej, mniejszej, minimalnej, brak odpowiedzi) we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych gromadzenia danych; - odsetek MMR we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych; - czas do uzyskania MMR i czas trwania MMR; - czas do uzyskania CCyR i czas trwania CCyR; - czas do niepowodzenia leczenia.

CCyR - pełna odpowiedź cytogenetyczna; CML - przewlekła białaczka szpikowa; CyR - odpowiedź cytogenetyczna; ELN: European LeukemiaNet; EoT - koniec leczenia; IHC - immunohistochemia; LSC - białaczkowe komórki macierzyste; MDASI - inwentarz objawów MD Andersona; MMR - większa odpowiedź molekularna; PGIC - ogólne wrażenie zmiany przez pacjenta; PROs - wyniki zgłaszane przez pacjentów; WPAI - upośledzenie wydajności pracy i aktywności

Przedstawione wyniki poniżej opierają się na wszystkich danych zgromadzonych w bazie danych do daty odcięcia 25 maja 2020 r. z blokadą bazy danych 14 sierpnia 2020 r. (tj. analiza pierwotna) [5], [13]. Dodatkowo, tam gdzie ma to zastosowanie, prezentowane są wyniki zaktualizowanej analizy (tj. 30 dniowa aktualizacja z datą odcięcia danych 6 stycznia 2021 r.) [9], [13] oraz analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego z datą odcięcia 6 października 2021 roku (mediana okresu obserwacji wynosząca 2,3 roku) [14], [17], [18].

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w [Tabela 9].

Tabela 9. Podsumowanie metodyki badania o akronimie ASCEMBL [1]-[18].

Opis metodyki badania	ASCSEMBL [1]-[18]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, wielośrodkowe, otwarte, podejście do testowanej hipotezy: superiority względem bosutynibu.
Populacja	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CML-CP), wcześniej leczeni 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) z miejscem wiązania dla ATP (imatynib, nilotylinib, dasatynib, radotylinib lub ponatynib), N=233.
Grupa badana (faza RCT)	Asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę, N=157.
Grupa kontrolna (faza RCT)	Bosutynib w dawce 500 mg raz na dobę, N=76.
Okres leczenia/obserwacji	Okres leczenia: 96 tygodni w fazie RCT/ okres obserwacji do 5 lat po ostaniej dawce leku.
Oceniane punkty końcowe	<p>Główny punkt końcowy</p> <p>Porównanie odsetka większych odpowiedzi molekularnych (MMR) między terapią asciminibem, a bosutynibem w 24 tygodniu.</p> <p>Pacjentów z MMR w 24 tygodniu (stosunek BCR-ABL ≤0,1%) uznawano za odpowiadających na leczenie, chyba że spełnili jakiegokolwiek kryteria braku skuteczności przed 24 tygodniem. Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli MMR przed 24 tygodniem, ale nie byli już w MMR w 24 tygodniu, uznano za niereagujących na leczenie. Uwzględniono pacjentów, którzy przerwali badane leczenie przed 24 tygodniem z jakiegokolwiek powodu (np. nietolerancji, brak skuteczności, zgonu) za nieodpowiadających na leczenie. Pacjentów z brakiem oceny PCR w 24 tygodniu uznawano za nieodpowiadających, chyba że ocena PCR zarówno w 16, jak i 36 tygodniu wykazała, że pacjent był w MMR. Gdy pacjent osiągnął MMR, nie była wymagana dalsza ocena wykazująca MMR, aby potwierdzić ten poziom odpowiedzi.</p>
	<p>Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</p> <p>Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym jest osiągnięcie MMR w 96 tygodniu podczas leczenia w ramach badania, bez spełnienia żadnych kryteriów niepowodzenia leczenia przed 96 tygodniem.</p>
	<p>Inne drugorzędowe punkty końcowe</p> <p>1. Odsetek CyR (całkowitej, częściowej, większej, mniejszej, minimalnej, brak odpowiedzi) we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych, w tym w 24, 48 i 96 tygodniu; czas do osiągnięcia CCyR i czas trwania CCyR.</p> <p>Czas do CCyR jest zdefiniowany dla pacjentów z zestawu odpowiedzi cytogenetycznej jako: data pierwszego osiągnięcia CCyR - data randomizacji +1. Statystyki opisowe (zakres, mediana, kwartyłe, średnia, odchylenie standardowe) czasu do osiągnięcia CCyR zostaną dostarczone oddzielnie dla dwóch grup leczenia.</p> <p>Czas trwania CCyR definiuje się jako czas między datą pierwszego udokumentowanego CCyR, a najwcześniejszą datą utraty CCyR, progresji do AP/BC lub zgonu związanego z CML u pacjentów z zestawu odpowiedzi cytogenetycznej. Czas będzie cenzurowany w dniu ostatniej oceny cytogenetycznej podczas leczenia w przypadku pacjentów, u których nie zgłoszono żadnego z powyższych zdarzeń lub ostatniej oceny PCR podczas leczenia wskazującej na MMR.</p> <p>2. Odsetek MMR we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych (z wyjątkiem 24 i 96 tygodnia [już uwzględnione w głównym punkcie końcowym i kluczowym drugorzędowym]); odsetek MMR przed wszystkimi zaplanowanymi punktami czasowymi zbierania danych, w tym przed 24, 48 i 96 tygodniem; czas do osiągnięcia MMR i czas trwania MMR.</p> <p>Pacjenci przerywający leczenie zrandomizowane przed określonym punktem czasowym z jakiegokolwiek powodu będą uznawani za niereagujących na leczenie w tym punkcie czasowym. Wskaźniki MMR według zaplanowanych punktów czasowych są definiowane jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli MMR na lub przed określoną wizytą, tj. jeśli pacjent osiągnie MMR, ale straci go przed wizytą lub podczas wizyty, nadal będzie klasyfikowany jako osiągający MMR do tego momentu.</p> <p>Czas trwania MMR zdefiniowano jako czas między datą pierwszego dokumentowanego MMR a najwcześniejszą datą utraty MMR, progresji do AP/BC lub zgonu związanego z CML u pacjentów z zestawu Molecular Responder Set (zestaw odpowiedzi molekularnej). Czas zostanie oceniany na końcu data oceny molekularnej (PCR) leczenia pacjentów, u których nie wystąpiły żadne z powyższych zdarzeń. Czas do MMR jest zdefiniowany jako: data pierwszego MMR - data randomizacji +1, dla pacjentów z Molecular Responder Set. Statystyki opisowe (zakres, mediana, kwartyłe, średnia, odchylenie standardowe) czasu do MMR zostaną dostarczone oddzielnie dla dwóch grup leczenia.</p>

Opis metodyki badania	ASCEMBL [1]-[18]
	<p>3. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF), który definiuje się jako czas od daty randomizacji do zdarzenia niepowodzenia leczenia. Następujące zdarzenia będą stanowić „niepowodzenie leczenia” i są oparte na kryteriach European Leukemia Net:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) lub > 95% metafaz Ph+ w trzy miesiące po randomizacji lub później; - stosunek BCR-ABL > 10% IS i/lub > 65% metafaz Ph+ po sześciu miesiącach po randomizacji lub później; - stosunek BCR-ABL > 10% IS i/lub > 35% metafaz Ph+ w 12 miesięcy po randomizacji lub później; - utrata CHR, CCyR lub PCyR (częściowej odpowiedzi cytogenetycznej) w dowolnym momencie po randomizacji; - wykrycie nowych mutacji BCR-ABL w dowolnym momencie po randomizacji; - potwierdzona utrata MMR w 2 kolejnych badaniach, z których jeden musi mieć stosunek BCR-ABL \geq 1% IS 6 miesięcy po randomizacji; - nowe nieprawidłowości chromosomów klonalnych w komórkach Ph+: CCA/Ph+: w dowolnym momencie po randomizacji - przerwanie randomizowanego leczenia z jakiegokolwiek powodu; <p>W przypadku pacjentów, u których nie doszło do niepowodzenia leczenia, ich TTF zostaną oceniane w czasie ostatniej oceny badania (PCR, cytogenetyczne, hematologiczne lub pozaszpikowe).</p> <p>4. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i OS.</p> <p>a) Przeżycie wolne od progresji (PFS) definiuje się jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszego wystąpienia udokumentowanej progresji choroby do AP/BC lub daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w tym progresji i zgonów zaobserwowanych podczas obserwacji przeżycia). Czas będzie cenzurowany w dniu ostatniej oceny badania (PCR, cytogenetycznej, hematologicznej lub pozaszpikowej) lub ostatniej obserwacji po leczeniu dla pacjentów bez zdarzenia.</p> <p>b) Przeżycie całkowite (OS) definiuje się jako czas od daty randomizacji do daty zgonu (włącznie z okresem obserwacji przeżycia). Pacjenci, którzy żyją w momencie daty granicznej analizy danych, zostaną oceniani w dniu ostatniego kontaktu przed datą graniczną.</p> <p>Wskaźniki odpowiedzi w danym punkcie czasowym obliczono na podstawie skumulowanego odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź w dowolnym momencie do tego punktu czasowego. Wskaźniki odpowiedzi w danym punkcie czasowym obliczono na podstawie liczby pacjentów z odpowiedzią w tym momencie, niezależnie od tego, czy uzyskali oni wcześniej odpowiedź. Punkt końcowy CCyR analizowano tylko u pacjentów, którzy nie mieli CCyR na początku badania. Po randomizacji ocena szpiku kostnego była wymagana tylko wtedy, gdy pacjent nie był w MMR i gdy kończył leczenie. Jeśli pacjent był w MMR w tym samym czasie, kiedy planowano ocenę szpiku kostnego, zgodnie z protokołem, CCyR przypisywano z MMR w określonym dniu, jeśli nie było ważnej oceny cytogenetycznej.</p> <p>TTF, PFS i OS zostaną oszacowane i zaprezentowane graficznie przy zastosowaniu metody Kaplana-Meiera.</p> <p>Porównanie profilu bezpieczeństwa i tolerancji asciminibu z bosutyningiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rodzaj, częstotliwość i nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych, zmiany w wartościach parametrów laboratoryjnych, które wykraczają poza wstępnie określone zakresy oraz klinicznie istotne zmiany w EKG i inne dane dotyczące bezpieczeństwa (czynności życiowe, badanie fizykalne). <p>Scharakteryzowanie farmakokinetyki asciminibu w populacji pacjentów z CML-CP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - minimalne stężenie w osoczu; - parametry farmakokinetyczne: C_{max}, T_{max}, AUC_{0-12h}, CL/F. <p>Ocena bezpieczeństwa asciminibu podawanego w leczeniu po niepowodzeniu bosutyningu zgodnie z Wytycznymi ELN 2013:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rodzaj, częstotliwość i nasilenie zdarzeń niepożądanych, zmiany w wartościach laboratoryjnych, które wykraczają poza wstępnie określone zakresy oraz klinicznie zauważalne zmiany w EKG i inne dane dotyczące bezpieczeństwa (czynności życiowe, badanie fizykalne).
<p>Zastosowane w referencji metody statystyczne</p>	<p>Całkowita wielkość próby wynosząca 222 pacjentów, miała 90% mocy do wykrycia 20% różnicy w odsetku MMR w 24 tygodniu, przy poziomie istotności 0,05 (test dwustronny), przy założeniu, że wskaźnik MMR wynosi 15% dla bosutyningu w 24 tygodniu na podstawie wcześniejszych badań.</p>

Opis metodyki badania	ASCEMBL [1]-[18]
	<p>Odsetek MMR w 24 tygodniu został obliczony na podstawie pełnego zestawu analiz (FAS). Test Cochrane-Mantel-Haensze χ^2, stratyfikowany według statusu odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR vs bez MCyR) na początku badania, zastosowano do porównania wskaźników MMR między grupami leczenia, na poziomie istotności 5% (test dwustronny). Oszacowanie Mantel-Haenszela dla wspólnej różnicy ryzyka wraz z 95% przedziałem ufności (CI), jak również współczynniki MMR i 95% CI w oparciu o metodę Pearsona-Cloppera, przedstawiono dla każdego ramienia w badaniu. Skumulowaną częstość występowania MMR obliczono biorąc pod uwagę przerwanie leczenia w ramach badania z jakiegokolwiek powodu i bez wcześniejszego osiągnięcia MMR jako konkurencyjnego ryzyka.</p>
<p>Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych</p>	<p>Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów.</p> <p>Inne podzbiory FAS obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zestaw odpowiedzi MMR - uwzględniono pacjentów, którzy osiągnęli MMR w dowolnym momencie leczenia w ramach badania. Ten zestaw do analizy został wykorzystany do analizy czasu trwania MMR i czasu do osiągnięcia MMR; - zestaw do analizy CCyR - uwzględniono pacjentów, którzy nie mieli CCyR na początku badania. Ten zestaw do analizy został użyty do analizy wskaźników CCyR w i przed zaplanowanymi punktami czasowymi; - zestaw odpowiedzi CCyR: Uwzględniono pacjentów, którzy nie osiągnęli CCyR na początku badania i osiągnęli CCyR w dowolnym momencie leczenia w ramach badania. Ten zestaw do analizy został użyty dla czasu trwania CCyR i czasu do osiągnięcia CCyR; - zestaw analizy zmiany leczenia: obejmował pacjentów, którzy przeszli z bosutynibu na asciminib i otrzymali co najmniej jedną dawkę asciminibu. <p>Podczas analizy pierwotnej, analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Pacjentów analizowano zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem w ramach badania. Jeden pacjent (w ramieniu asciminibu) został wykluczony z badania bezpieczeństwa; u tego pacjenta po randomizacji rozwinęła się cytopenia, a następnie nie otrzymał badanego leczenia zgodnie z decyzją badacza. Zestaw analizy farmakokinetycznej obejmował wszystkich pacjentów, którzy dostarczyli co najmniej jedno dające się ocenić farmakokinetycznie stężenie asciminibu.</p>

AUC - pole powierzchni pod krzywą [stężenia leku w czasie]; CL/F - całkowity pozorny klirens leku z osocza po podaniu doustnym ($L \cdot hr^{-1}$); Cmax - maksymalne (szczytowe) obserwowane stężenie w osoczu po podaniu dawki (ng/ml); CCyR - pełna odpowiedź cytogenetyczna; CML-CP - przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej; CyR - odpowiedź cytogenetyczna; CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna; EKG - elektrokardiogram; ELN - European LeukemiaNet; MMR - większa odpowiedź molekularna; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie bez progresji; Tmax - czas do osiągnięcia maksymalnego (szczytowego) stężenia w osoczu po podaniu dawki (godzina); PCR - reakcja łańcuchowej polimerazy; FAS - pełen zestaw analiz (ang. *ful analysis set*); CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna; PCyR - częściowa odpowiedź cytogenetyczna; CCA - klonalne nieprawidłowości chromosomów; TTF - czas do niepowodzenia leczenia.

W momencie odcięcia danych do analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.) leczenia kontynuowano odpowiednio u 97 (61,8%) i 23 (30,3%) pacjentów w ramieniu asciminibu i bosutynibu; najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był brak skuteczności (asciminib, 33 [21,0%] pacjentów; bosutynib, 24 [31,6%]). Brak skuteczności był najczęściej związany z BCR-ABL1 >10% lub Ph+ >65% po 6 miesiącach terapii (asciminib 10,8%; bosutynib 25,0%). Spośród 24 pacjentów, którzy przegrali leczenie bosutynibem z powodu braku skuteczności, 22 przeszło na asciminib. Na początku badania ≥ 1 mutacja BCR-ABL1 była obecna u 12,7% pacjentów leczonych asciminibem (najczęściej: F359C/V) i 17,1% w grupie z bosutynibem (najczęściej: M244V, F317L). Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia. Mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu; mediana względnej intensywności dawki wyniosła 99,7% (87-100) i 95,4% (74-100) [5], [11].

W momencie odcięcia danych 6 stycznia 2021 roku [9], wszyscy pacjenci odbyli wizytę kontrolną w 48 tygodniu terapii lub przegrali wcześniej leczenie. Ogółem 89 (56,7%) chorych w grupie leczonej asciminibem i 17 (22,4%) pacjentów w grupie stosującej bosutynib kontynuowało w tym czasie leczenie. Do najczęstszych przyczyn przerwania leczenia należał brak skuteczności u odpowiednio 37 (23,6%) i 27 (35,5%) pacjentów [9].

Na czas odcięcia danych do analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (6 października 2021 r.) leczenie kontynuowano u odpowiednio 84 (53,5%) i 15 (19,7%) pacjentów w ramieniu asciminibu i bosutynibu. U jednego pacjenta przydzielonego do grupy asciminibu rozwinęła się cytopenia po randomizacji i zgodnie z decyzją badacza nie był on leczony. Podobnie jak w analizie pierwotnej, najczęstszym powodem przerwania leczenia pozostawał brak skuteczności (asciminib, 24,2%; bosutynib, 35,5%) następnie zdarzenia niepożądane (asciminib, 7,0%; bosutynib, 25,0%) i decyzja lekarza (asciminib, 8,9%; bosutynib, 7,9%). Mediana czasu trwania ekspozycji w punkcie odcięcia zbierania danych wynosiła 23,7 (zakres 0,0–46,2) miesięcy dla asciminibu i 7,0 (0,2–43,3) miesięcy dla bosutynibu. Mediana intensywności dawki (zakres) wynosiła 79,7 (33–80) mg/dobę dla asciminibu i 463,8 (181–566) mg/dobę dla bosutynibu [14], [17], [18].

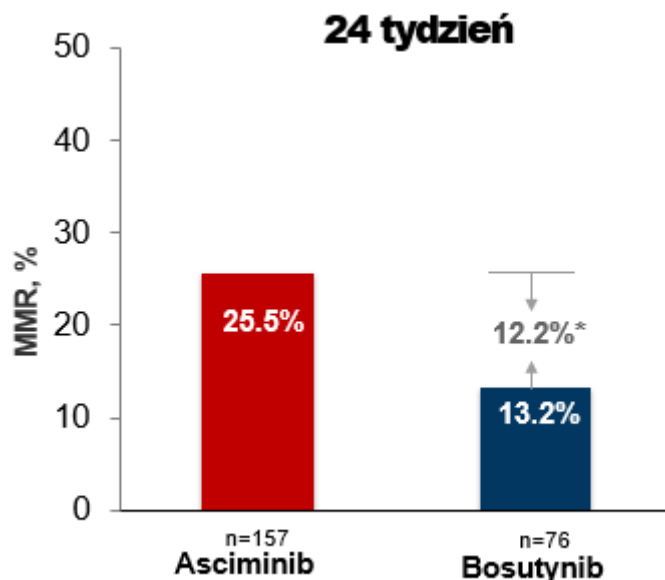
Tabela 10. Dyspozycja oraz ekspozycja na dane leczenie podczas analizy pierwotnej (data odcięcia danych: 25 maja 2020 r.) oraz analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (6 październik 2021 r.) [5], [14], [15], [16], [17], [18].

	Analiza pierwotna (data odcięcia: 25 maja 2020 r.)		Analiza kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia 6 październik 2021 r.)	
	Ramię asciminibu	Ramię bosutynibu	Ramię asciminibu	Ramię bosutynibu
Pacjenci kontynuujący leczenie, n (%)	97 (61,9%)	22 (28,9%)	84 (53,5%)	15 (19,7%)
Pacjenci, którzy przegrali leczenie, n (%)	59 (37,6%)	54 (71,1%)	72 (45,9%)	61 (80,3%)
Mediana ekspozycji na dane leczenie [tygodnie] (zakres)	43,3 (0,1-129,9)	29,2 (1,0-117,0)	103,14 (0,1-201,1)	30,50 (1,0-188,3)

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI ASCIMINIBU W PORÓWNIANIU DO BOSUTYNIBU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ PO NIESKUTECZNOŚCI DWÓCH LEKÓW Z GRUPY INHIBITORÓW KINAZY TYROZYNOWEJ – wyniki badania RCT o akronimie ASCEMBL

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Zastosowanie asciminibu wiązało się z istotnie statystycznie ($p=0,029$) wyższym wskaźnikiem MMR po 24 tygodniach w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). MMR w 24 tygodniu był prawie dwukrotnie wyższy w przypadku podawania asciminibu w porównaniu z bosutynibem (25,5% vs 13,2%). Skumulowane wyniki MMR wykazują stałą korzyść dla asciminibu w zestawieniu z bosutynibem w czasie (mediana obserwacji wyniosła 14,9 miesiąca) [5], [6], [11], [13], [16], [18].



Wykres 2. Osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego (MMR po 24 tygodniach) w badaniu ASCEMBL [14], [5].

*wspólna różnica w leczeniu, po dostosowaniu do wyjściowego stanu MCyR, wyniosła 12,2% (95% CI, 2,19-22,3; 2-stronne $p=0,029$).

Tabela 11. Pierwszorzędowy punkt końcowy – większa molekularna odpowiedź na leczenie w 24 tygodniu (populacja FAS) [5], [6], [11], [16], [18].

	Asciminib, N=157	Bosutynib, N=76
Wskaźnik odpowiedzi MMR, % [95% CI]¹	25,5 [18,87; 33,04]	13,2 [6,49; 22,87]
Niestratyfikowana różnica w odsetku odpowiedzi (w porównaniu z bosutynibem), % [95% CI]²	12,3 [2,11; 22,53]^	
Wspólna różnica ryzyka, % [95% CI]³	12,2 [2,19; 22,30]^	
RB [95% CI]	1,94 [1,06; 3,67]*, p<0,05 NNT= 9 [5; 88]	
Wartość p testu CMH⁴	0,029^	

Pacjentów bez oceny PCR w 24 tygodniu uznawano za niereagujących, chyba że zarówno 16-tygodniowa, jak i 36-tygodniowa ocena PCR wskazała, że pacjent był w MMR, z czego żaden pacjent w ramieniu asciminibu i w ramieniu bosutynibu nie znalazł się w takiej sytuacji; CI – przedział ufności; CMH - Cochran–Mantel–Haenszel. *wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; ^wartości podane w referencji.

¹ Pearson-Clopper 95% 2-stronny CI; ² Wald 95% 2-stronny CI; ³ Wspólna różnica ryzyka po dostosowaniu do warstwy: wyjściowy stan dużej odpowiedzi cytogenetycznej (na podstawie danych z randomizacji) i jego 95% CI oszacowano przy użyciu metody Mantela-Haenszela; ⁴ Dwustronny test CMH był stratyfikowany według stanu wyjściowego dużej odpowiedzi cytogenetycznej (na podstawie danych z randomizacji). Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu przerwali leczenie przed 24 tygodniem, a także pacjenci spełniający jakiegokolwiek kryteria niepowodzenia leczenia, byli uznawani za osoby nieodpowiadające na leczenie w analizie celu głównego.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego w podgrupach

Analiza podgrup wykazała jednorodny i spójny efekt leczenia na korzyść asciminibu w większości głównych podgrup, wyodrębnionych na podstawie cech demograficznych i prognostycznych. Asciminib zapewniał liczbowo wyższy wskaźnik MMR niż bosutynib, we wszystkich podgrupach, niezależnie od wcześniejszej nietolerancji i/lub oporności na leczenie lub MCyR na początku badania [5].

Tabela 12. Różnica ryzyka [95% CI] dla większej odpowiedzi molekularnej w 24 tygodniu z analizy podgrup w badaniu ASCEMBL [5], [11].

	Asciminib, n/N (%)	Bosutynib, n/N (%)	Różnica ryzyka [95% CI]	Wartość p*
Podgrupy wyodrębnione ze względu na status odpowiedzi w momencie randomizacji				
MCyR	21/46 (45,7%)	4/22 (18,2%)	27,5 [5,9; 49,1]	<0,05
Brak MCyR	19/111 (17,1%)	6/54 (11,1%)	6,0 [-4,9; 16,9]	>0,05
Podgrupy wyodrębnione ze względu na status odpowiedzi z karty obserwacji klinicznej (CRF)				
MCyR	23/57 (40,4%)	7/25 (28,0%)	12,4 [-9,4; 34,1]	>0,05
Brak MCyR	17/100 (17,0%)	3/51 (5,9%)	11,1 [1,3; 20,9]	<0,05
Płeć				
Kobiety	22/75 (29,3%)	4/45 (8,9%)	20,4 [7,2; 33,7]	<0,05
Mężczyźni	18/82 (22,0%)	6/31 (19,4%)	2,6 [-13,9; 19,1]	>0,05
Rasa				
Azjatycka	6/22 (27,3%)	1/11 (9,1%)	18,2 [-7,0; 43,4]	>0,05
Biała	30/118 (25,4%)	8/56 (14,3%)	11,1 [-0,9; 23,2]	>0,05
Inne	4/17 (23,5%)	1/9 (1,1%)	12,4 [-16,4; 41,2]	>0,05
Kategoria wiekowa				
18 do <65	33/128 (25,8%)	8/61 (13,1%)	12,7 [1,3; 24]	<0,05
≥65	7/29 (24,1%)	2/15 (13,3%)	10,8 [-12,4; 34,0]	>0,05
≥75	3/4 (75,0%)	1/2 (50,0%)	25,0 [-56,3; 100,0]	>0,05
Powód braku kontynuacji terapii ostatnim lekiem z grupy TKI				
Brak skuteczności	20/95 (21,1%)	3/54 (5,6%)	15,5 [5,3; 25,7]	<0,05

	Asciminib, n/N (%)	Bosutynib, n/N (%)	Różnica ryzyka [95% CI]	Wartość p*
Nietolerancja	20/59 (33,9%)	7/22 (31,8%)	2,1 [-20,8; 25,0]	>0,05
Liczba wcześniejszych terapii lekami z grupy TKI				
2	27/89 (30,3%)	6/33 (18,2%)	12,2 [-4,1; 28,4]	>0,05
3	12/53 (22,6%)	4/33 (12,1%)	10,5 [-5,3; 26,4]	>0,05
≥4	1/15 (6,7%)	0/10 (0,0%)	6,7 [-6,0; 19,3]	>0,05
Linia terapii leczenia randomizowanego				
3	24/82 (29,3%)	6/30 (20,0%)	9,3 [-8,1; 26,6]	>0,05
4	11/44 (25,0%)	4/29 (13,8%)	11,2 [-6,7; 29,1]	>0,05
≥5	5/31 (16,1%)	0/17 (0,0%)	16,1 [3,2; 29,1]	<0,05
Mutacje w obrębie BCR-ABL1 na początku badania**				
Brak mutacji	31/125 (24,8%)	7/63 (11,1%)	13,7 [2,8; 24,5]	<0,05
Obecność mutacji	6/17 (35,3%)	2/8 (25,0%)	10,3 [-27,3; 47,9]	>0,05
Poziom transkryptów BCR-ABL1 IS na początku badania				
≥1%	34/142 (23,9%)	8/72 (11,1%)	12,8 [2,7; 22,9]	<0,05
<1%	6/15 (40,0%)	2/4 (50%)	-10,0 [-64,9; 44,9]	>0,05

MCyR – większa odpowiedź cytogenetyczna, CRF – karta obserwacji klinicznej; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej

*wartość p oszacowano na podstawie 95% CI przedstawionych w referencji

**pacjenci z mutacjami T315I i V299L BCR-ABL1 lub z nieoceniającą oceną mutacji zostali wykluczeni z analizy podgrup.

Zastosowanie asciminibu wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym wskaźnikiem MMR w porównaniu z bosutynibem, w następujących podgrupach pacjentów z CML:

- z większą odpowiedzią cytogenetyczną (dotyczy podgrup wyodrębnionych ze względu na status odpowiedzi w momencie randomizacji);
- z brakiem większej odpowiedzi cytogenetycznej (dotyczy podgrup wyodrębnionych ze względu na status odpowiedzi z karty obserwacji klinicznej (CRF));
- u kobiet;
- w kategorii wiekowej od 18 do <65 lat;
- którzy przerwali terapię ostatnim TKI z powodu braku skuteczności;
- leczonych w ≥ 5 linii terapii leczenia randomizowanego;
- z brakiem mutacji w obrębie BCR-ABL1 na początku badania;
- z poziomem transkryptów BCR-ABL1 IS na początku badania $\geq 1\%$.

Zastosowanie asciminibu wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie wskaźnika MMR w porównaniu z bosutynibem, w następujących podgrupach pacjentów z CML (jednakże widoczny był wyraźny trend na korzyść asciminibu):

- z brakiem większej odpowiedzi cytogenetycznej (dotyczy podgrup wyodrębnionych ze względu na status odpowiedzi w momencie randomizacji);
- z większą odpowiedzią cytogenetyczną (dotyczy podgrup wyodrębnionych ze względu na status odpowiedzi z karty obserwacji klinicznej (CRF));
- u mężczyzn;
- u wszystkich analizowanych ras (azjatyckiej, białej i innych);
- w wieku ≥ 65 i ≥ 75 lat;
- którzy przerwali terapię ostatnim TKI z powodu nietolerancji;

- u pacjentów z liczbą wcześniejszych terapii lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej wynoszącą 2, 3, ≥ 4 ;
- z 3 i 4 linią leczenia randomizowanego;
- z obecnością mutacji w obrębie BCR-ABL1 na początku badania;
- z poziomem transkryptów BCR-ABL1 IS na początku badania $< 1\%$.

Analiza wrażliwości i analiza uzupełniająca

Wyniki wstępnie analizy wrażliwości i analizy uzupełniającej wykazały zgodność z wynikami pierwotnymi, potwierdzając tym samym ich wiarygodność [13].

Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości i analizy uzupełniającej [13].

		Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Analiza wrażliwości			
Według warstw zarejestrowanych w CRF	Odpowiedź – n (%)	40 (25,5)	10 (13,2)
	95% CI dla odpowiedzi ¹	(18,87; 33,04)	(6,49; 22,87)
	Niestratyfikowana różnica w odsetku odpowiedzi (w porównaniu z bosutinibem) (%)	12,3	
	95% CI dla różnicy w odsetku odpowiedzi ²	(2,11; 22,53)	
	Wspólna różnica ryzyka (%) ³	11,5	
	95% CI dla różnicy	(1,73; 21,34)	
	Wartość p testu CMH ⁴	0,037	
Brakujące oceny PCR - bez reguły imputacji danych	Odpowiedź – n (%)	40 (25,5)	10 (13,2)
	95% CI dla odpowiedzi ¹	(18,87; 33,04)	(6,49; 22,87)
	Niestratyfikowana różnica w odsetku odpowiedzi (w porównaniu z bosutinibem) (%)	12,3	
	95% CI dla różnicy w odsetku odpowiedzi ²	(2,11; 22,53)	
	Wspólna różnica ryzyka (%) ⁵	12,3	
	95% CI dla różnicy	(2,19; 22,30)	
	Wartość p testu CMH ⁶	0,029	
Analizy uzupełniające			
Z wyłączeniem pacjentów z mutacją T315I lub V299L w pierwszym dniu	Liczba pacjentów objętych analizą	154	74
	Odpowiedź – n (%)	40 (26,0)	10 (13,5)
	95% CI dla odpowiedzi ¹	(19,25; 33,65)	(6,68; 23,45)
	Niestratyfikowana różnica w odsetku odpowiedzi (w porównaniu z bosutinibem) (%)	12,5	
	95% CI dla różnicy w odsetku odpowiedzi ²	(2,04; 22,88)	
	Wspólna różnica ryzyka (%) ⁵	12,4	
	95% CI dla różnicy	(2,15; 22,71)	
	Wartość p testu CMH ⁶	0,030	

¹Clopper-Pearson 95% 2-stronny CI dla wskaźnika odpowiedzi. ²Wald 95% 2-stronny CI.

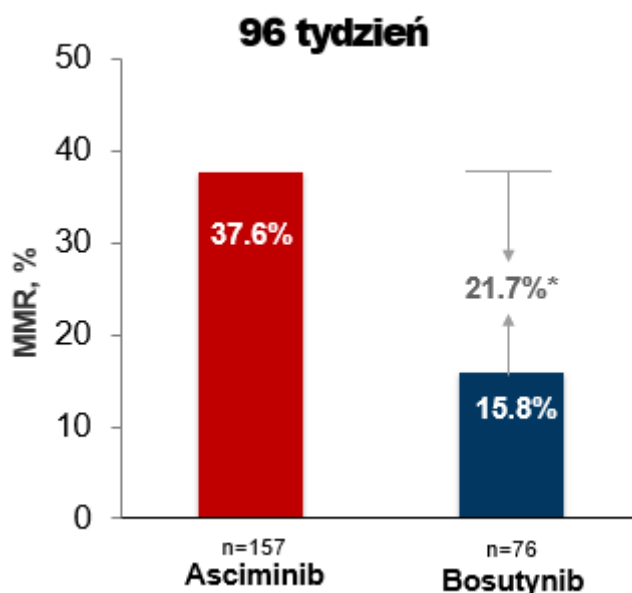
³Różnica wspólnego ryzyka po dostosowaniu do warstwy: wyjściowy status głównej odpowiedzi cytogenetycznej (na podstawie danych CRF) i 95% CI oszacowano przy użyciu metody Mantela-Haenszela. ⁴Dwustronny test CMH był stratyfikowany według stanu wyjściowego większej odpowiedzi cytogenetycznej (na podstawie danych z CRF). ⁵Różnica wspólnego ryzyka po dostosowaniu do warstwy: wyjściowy stan większej odpowiedzi cytogenetycznej (na podstawie danych randomizowanych) i 95% CI oszacowano przy użyciu metody Mantela-Haenszela. ⁶Dwustronny test CMH był stratyfikowany według stanu wyjściowego większej odpowiedzi cytogenetycznej (na podstawie danych z randomizacji).

Analiza wielowymiarowa MMR

Wyjściowa dysproporcja pomiędzy ramionami leczenia ze względu na płeć (mniej kobiet w grupie asciminibu), powód przerwania ostatniej terapii TKI (więcej nietolerujących pacjentów w ramieniu asciminibu) i liczba wcześniejszych linii terapii TKI (pacjenci w ramieniu asciminibu mieli średnio mniej linii wcześniejszych terapii) nie miały znaczącego wpływu na analizę pierwotną [5], [13].

Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (odsetek MMR w 96 tygodniu badania)

Odsetek większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w 96 tygodniu badania uzyskało w ramieniu asciminibu 37,6% pacjentów, a w ramieniu bosutynibu 15,8% [15], [16], [17], [18].



Wykres 3. Osiągnięcie kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (MMR po 96 tygodniach) w badaniu ASCEMBL [14], [17], [18].

*wspólna różnica w leczeniu, po dostosowaniu do wyjściowego stanu MCyR, wyniosła 21,74% (95% CI: 10,53 do 32,95; 2-stronne p=0,001).

Tabela 14. Osiągnięcie kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (MMR w 96 tygodniu) w badaniu ASCEMBL [14], [15], [16], [17], [18].

	Asciminib, N=157	Bosutynib, N=76	RB [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH
MMR w 96 tygodniu, %	37,6%	15,8%	2,38 [1,40; 4,19]*	<0,05*	NNT = 5 [4; 11]*
MMR w 96 tygodniu po dostosowaniu do wyjściowego stanu MCyR	Wspólna różnica ryzyka: 21,7% [10,5%; 33,0%]^		-	0,001^	-

MMR – większa odpowiedź molekularna; MCyR – większa odpowiedź cytogenetyczna *wartości obliczone przez autorów Analizy

^wartości opublikowane w referencji

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem w populacji pacjentów z CML-CP po nieskuteczności co najmniej 2 TKI, wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym wskaźnikiem MMR po 96 tygodniach badania.

Wcześniej zaplanowane analizy podgrup wykazały, że wskaźnik MMR w 96 tygodniu był konsekwentnie wyższy w przypadku asciminibu niż bosutynibu we wszystkich podgrupach demograficznych i prognostycznych, w tym we wszystkich wcześniejszych liniach terapii TKI, i niezależnie od powodu przerwania terapii ostatnim TKI [17], [18].

Tabela 15. Wskaźnik większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w 96 tygodniu – analiza podgrup z badania ASCEMBL z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia: 6 października 2021 r.) [17], [18].

	Asciminib, n/N (%)	Bosutynib, n/N (%)	Różnica ryzyka [95% CI]	Wartość p*
Wszyscy pacjenci	59/157 (37,6%)	12/76 (15,8%)	21,8 [10,6; 33,0]	<0,05
Podgrupy wyodrębnione ze względu na status odpowiedzi w momencie randomizacji				
MCyR	25/46 (54,4%)	3/22 (13,6%)	40,7 [20,4; 61,0]	<0,05
Brak MCyR	34/111 (30,6%)	9/54 (16,7%)	14,0 [0,8; 27,1]	<0,05
Płeć				
Kobiety	30/75 (40,0%)	3/45 (6,7%)	33,3 [20,1; 46,6]	<0,05
Mężczyźni	29/82 (35,4%)	9/31 (29,0%)	6,3 [-12,7; 25,4]	>0,05
Rasa				
Azjatycka	8/22 (36,4%)	2/11 (18,2%)	18,2 [-12,2; 48,6]	>0,05
Biała	44/118 (37,3%)	9/56 (16,1%)	21,2 [8,2; 34,2]	<0,05
Inna	7/17 (41,2%)	1/9 (11,1%)	30,1 [-19,3; 100,0]	>0,05
Kategoria wiekowa				
18 do <65 lat	48/128 (37,5%)	7-61 (11,5%)	26,0 (14,4; 37,6)	<0,05
≥65 lat	11/29 (37,9%)	5/15 (33,3%)	4,6 (-25,1; 34,3)	>0,05
≥75 lat	4/4 (100%)	½ (50,0%)	50,0 (-19,3; 100,0)	>0,05
Powód braku kontynuacji terapii ostatnim lekiem z grupy TKI				
Brak skuteczności	29/95 (30,5%)	4/54 (7,4%)	23,1 [11,5; 34,7]	<0,05
Nietolerancja	30/59 (50,9%)	8/22 (36,4%)	14,5 [-9,3; 38,3]	>0,05
Linia terapii leczenia randomizowanego				
3	34/82 (41,5%)	9/30 (30,0%)	11,5 [-8,1; 31,0]	>0,05
4	16/44 (36,4%)	3/29 (10,3%)	26,0 [8,0; 44,0]	<0,05
≥5	9/31 (29,0%)	0/17 (0,0%)	29,10 [13,1; 45,0]	<0,05
Liczba stosowanych wcześniej TKI				
2	38/89 (42,7%)	9/33 (27,3%)	15,4 (-2,9; 33,8)	>0,05
3	19/53 (35,9%)	3/33 (9,1%)	26,8 (10,5; 43,0)	<0,05
≥4	2/15 (13,3%)	0/10 (0%)	13,3 (-3,9; 30,5)	>0,05
Mutacje w obrębie BCR-ABL1 na początku badania**				
Brak mutacji	47/125 (37,6%)	10/63 (15,9%)	21,7 [9,3; 34,1]	<0,05
Obecność mutacji	7/17 (41,2%)	2/8 (25,0%)	16,2 [-21,9; 54,2]	>0,05
Wyjściowy poziom transkryptu BCR::ABL1s				
≥1%	49/142 (34,5%)	10/72 (13,9%)	20,6 (9,4; 31,8)	<0,05
<1%	10/15 (66,7%)	2/4 (50,0%)	16,7 (-37,8; 71,2)	>0,05

MCyR – większa odpowiedź cytogenetyczna; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej

*wartość p oszacowano na podstawie 95% CI dla różnicy ryzyka przedstawionych w referencji

**pacjenci z mutacjami T315I i V299L BCR-ABL1 lub z nieocenianą oceną mutacji zostali wykluczeni z analizy podgrup.

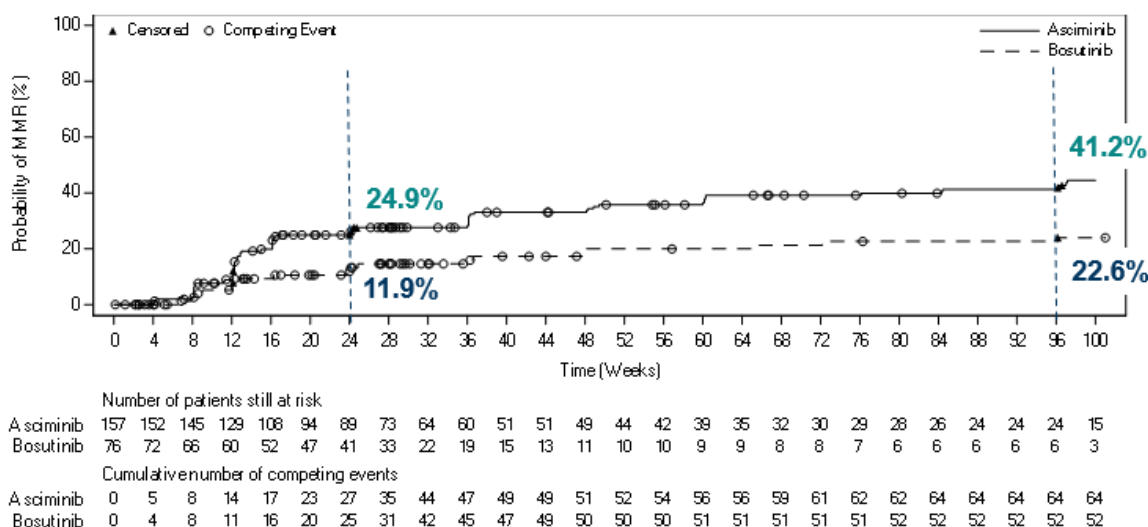
Zastosowanie asciminibu wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym wskaźnikiem MMR w porównaniu z bosutynibem w 96 tygodniu badania, w następujących podgrupach pacjentów z CML:

- u wszystkich pacjentów;
- z większą odpowiedzią cytogenetyczną a także bez MCyR (dotyczy podgrup wyodrębnionych ze względu na status odpowiedzi w momencie randomizacji);
- u kobiet;
- u których powodem braku kontynuacji terapii ostatnim lekiem z grupy TKI był brak skuteczności;
- rasy białej;
- w wieku od 18 do < 65 lat;
- stosujących wcześniej 3 lub ≥ 4 TKI;
- z wyjściowym poziomem transkryptu BCR::ABL1s $\geq 1\%$;
- w 4 i ≥ 5 linii terapii leczenia randomizowanego;
- z brakiem mutacji w obrębie BCR-ABL1 na początku badania.

Zastosowanie asciminibu wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie wskaźnika MMR w porównaniu z bosutynibem w 96 tygodniu badania, w następujących podgrupach pacjentów z CML:

- u mężczyzn;
- u których terapię ostatnim stosowanym TKI przerwano z powodu nietolerancji;
- u których stosowana terapia w ramach leczenia randomizowanego stanowiła 3 linię leczenia;
- z obecnością mutacji w obrębie BCR-ABL1 na początku badania;
- rasy azjatyckiej lub innej;
- w wieku od ≥ 65 lat oraz ≥ 75 lat;
- stosujących wcześniej 2 terapie z zastosowaniem TKI;
- z wyjściowym poziomem transkryptu BCR::ABL1s $< 1\%$;

niemniej jednak we wszystkich ww. podgrupach był widoczny trend na korzyść asciminibu.



Wykres 4. Skumulowana częstość występowania większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w badaniu ASCEMBL z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego. Ryzyka konkurencyjne obejmują przerwanie leczenia z jakiegokolwiek powodu, bez uprzedniego osiągnięcia MMR [14], [17].

Inne drugorzędowe punkty końcowe

Większa odpowiedź molekularna w pozostałych punktach czasowych oraz czas do uzyskania odpowiedzi. Wskaźnik większej odpowiedzi molekularnej w każdym zaplanowanym punkcie czasowym był wyższy w ramieniu asciminibu w porównaniu z ramieniem bosutynibu, wyraźny trend na korzyść wnioskowanej interencji odnotowano już w 12 tygodniu badania [13].

Tabela 16. Wskaźnik większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w poszczególnych punktach czasowych (data odcięcia: 25 maja 2020 r) [5], [13].

	Asciminib, N=157	Bosutinib, N=76	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
MMR (%) w danym punkcie czasowym					
12 tydzień	28* (17,8%)	7* (9,2%)	1,94 [0,92; 4,21]	>0,05	-
16 tydzień	36* (22,8%)	8* (10,5%)	2,18 [1,10; 4,45]	<0,05	9 [5; 55]
24 tydzień	40* (25,5%)	10* (13,2%)	1,94 [1,06; 3,67]	<0,05	9 [5; 88]
36 tydzień	41* (26,1%)	9* (11,8%)	2,21 [1,17; 4,31]	<0,05	8 [5; 31]
48 tydzień	46* (29,3%)	10* (13,2%)	2,23 [1,23; 4,19]	<0,05	7 [4; 21]
MMR (%) do danego punktu czasowego					
12 tydzień	30* (19,1%)	7* (9,2%)	2,07 [0,99; 4,49]	>0,05	-
16 tydzień	39 (24,8%)	8* (10,5%)	2,36 [1,20; 4,80]	<0,05	7 [5; 28]
24 tydzień	43 (27,4%)	11* (14,5%)	1,89 [1,06; 3,48]	<0,05	8 [5; 70]
36 tydzień	51 (32,5%)	13* (17,1%)	1,90 [1,13; 3,30]	<0,05	7 [4; 31]
48 tydzień	55* (35,0%)	15* (19,7%)	1,77 [1,10; 2,96]	<0,05	7 [4; 35]

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie asciminibu w populacji pacjentów wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym wskaźnikiem MMR w porównaniu z bosutynibem już od 16 tygodnia terapii, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI).

Wśród pacjentów, którzy osiągnęli większą odpowiedź molekularną do punktu odcięcia danych (25 maja 2020 r.), odpowiedzi osiągnięto szybciej u pacjentów leczonych asciminibem (mediana czasu: 12,7 tygodnia) w porównaniu z bosutynibem (mediana czasu: 14,3 tygodnia) [11], [13]. Podobne wyniki zaobserwowano w aktualizacji (odcięcie danych 6 stycznia 2021 r.) dla asciminibu vs bosutinibu (mediana czasu do MMR: odpowiednio 15,6 tygodnia vs 24,0 tygodni) [13].

Tabela 17. Czas do osiągnięcia MMR (zestaw odpowiedzi MMR). Analiza pierwotna i aktualizacja [11], [13].

Czas do osiągnięcia MMR (tygodnie): Analiza pierwotna (25 maja 2020 r.)	Asciminib (N=54)	Bosutynib (N=54)
Średnia (SD)	19,0 (14,40)	22,8 (18,37)
Mediana	12,7	14,3
Q1-Q3	11,3-24,1	9,0-24,9
Min-Max	4-76	7-66
Czas do osiągnięcia MMR (tygodnie): Aktualizacja (6 styczeń 2021 r.)	Asciminib (N=62)	Bosutynib (N=18)
Średnia (SD)	24,7 (21,71)	31,1 (25,81)
Mediana	15,6	24,0
Q1-Q3	12,1-36,1	12,0-48,0
Min-Max	4-121	7-96

MMR - większa odpowiedź molekularna; SD – odchylenie standardowe

W momencie analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.) większość pacjentów, którzy osiągnęli większą odpowiedź molekularną utrzymywała ją, tylko 3 pacjentów (5,6%) w ramieniu asciminibu utraciło odpowiedź. W grupie kontrolnej, w której podawano bosutynib, nie zaobserwowano utraty MMR. Podobnie wyniki odnotowano w przypadku aktualizacji danych z dnia 6 stycznia 2021 r. - większość pacjentów, którzy osiągnęli większą odpowiedź molekularną, utrzymywała ją: tylko 2 pacjentów (3,2%) w ramieniu asciminibu i jeden pacjent (5,6%) w grupie bosutinibu utraciło odpowiedź [13].

Pozostałe kategorie molekularnej odpowiedzi na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane dla pozostałych kategorii odpowiedzi na leczenie. Niezależnie od wyjściowych poziomów BCR-ABL1 więcej pacjentów w grupie leczonej asciminibem (63,1%) niż bosutynibem (43,4%) wykazywało BCR-ABL1 IS ≤ 10% w 12 tygodniu badania [5].

Tabela 18. Punkty końcowe związane z odpowiedzią molekularną z analizy pierwotnej, aktualizacji oraz analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego badania ASCEMBL [5], [11], [13], [16], [17], [18].

	Asciminib n/N (%)	Bosutynib n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Analiza pierwotna (25 maja 2020 r.) po 24 tygodniach					
BCR-ABL1 IS ≤1%	78*/157 (49%)	18*/76 (23,7%)	2,10 [1,39; 3,28]	<0,05	4 [3; 8]
MR4 (BCR-ABL1 IS ≤ 0,01%)	17*/157 (10,8%)	4*/76 (5,3%)	2,06 [0,76; 5,72]	>0,05	-
MR4,5	14*/157 (8,9%)	1*/76 (1,3%)	6,78 [1,19; 40,07]	<0,05	14 [8; 82]
BCR-ABL1 IS ≤1%^a	63*/142 (44,4%)	17*/72 (23,9%)	1,88 [1,22; 3,00]	<0,05	5 [4; 14]

	Asciminib n/N (%)	Bosutynib n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
BCR-ABL1 IS ≤10%^b	99*/157 (63,1%)	33*/76 (43,4%)	1,45 [1,11; 1,96]	<0,05	6 [4; 17]
Analiza aktualizacji (6 styczeń 2021 r.) po 48 tygodniach					
MR4 (BCR-ABL1 IS ≤ 0,01%)	17*/157 (10,8%)	3*/76 (3,9%)	2,74 [0,90; 8,62]	>0,05	-
BCR-ABL1 IS ≤1%^a	60*/142 (42,3%)	14*/72 (19,4%)	2,17 [1,34; 3,65]	<0,05	5 [3; 11]
Analiza kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (6 października 2021 r.) po 96 tygodniach					
BCR-ABL1 IS ≤1%	71*/157 (45,1%)	15*/76 (19,4%)	2,29 [1,45; 3,77] Różnica ryzyka [^] : 26,02 [13,48; 38,56]	<0,05	4 [3; 8]
MR4 (BCR-ABL1 IS ≤ 0,01%)	27/157 (17,2%)	8/76 (10,5%)	1,63 [0,81; 3,41]	>0,05	-
MR4,5	17/157 (10,8%)	4/76 (5,3%)	2,06 [0,76; 5,72]	>0,05	-

IS – skala międzynarodowa; MR4 – odpowiedź molekularna z 4-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkrypcji genu BCR-ABL1 IS; MR4,5 - odpowiedź molekularna z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkrypcji genu BCR-ABL1 IS.

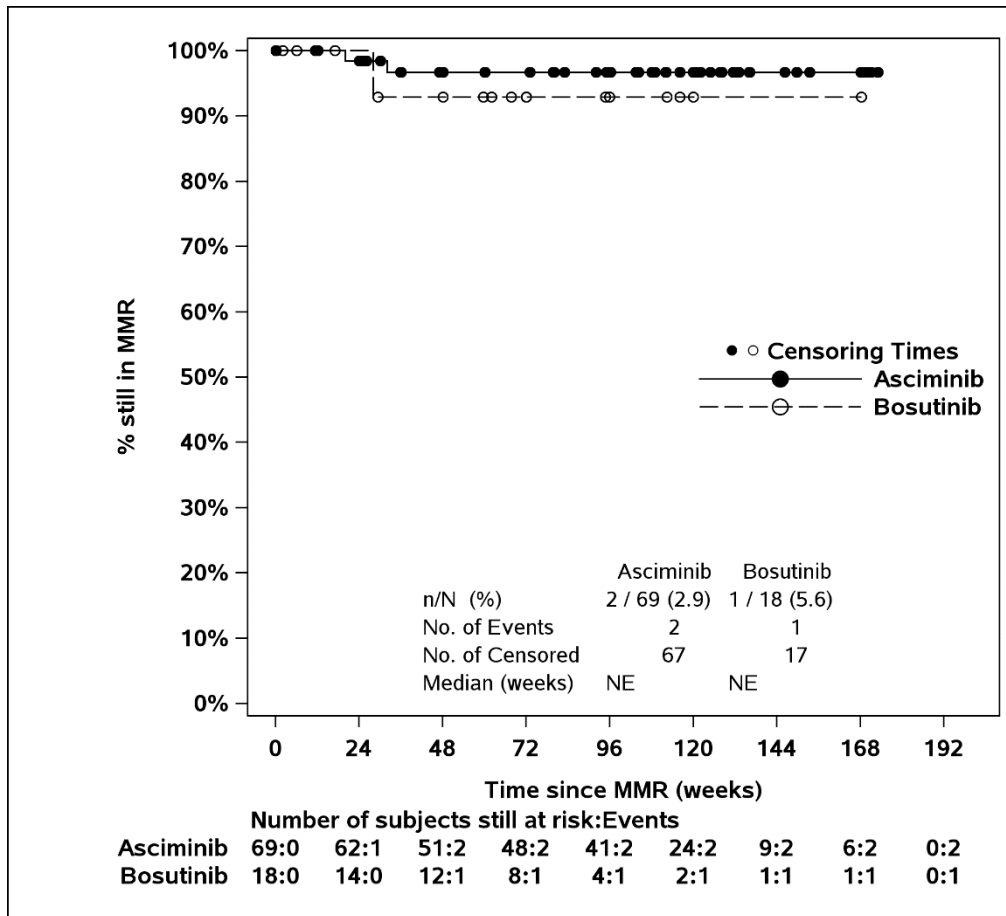
^adotyczy pacjentów z BCR-ABL1 IS >1% na początku badania. ^bdane dotyczą 12 tygodnia badania. *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. [^]wartość podana w referencji.

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem w populacji pacjentów z CML-CP po nieskuteczności co najmniej 2 TKI wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym odsetkiem pacjentów z:

- BCR-ABL1 IS ≤1% (we wszystkich przeprowadzonych analizach, tj. po 24, 48 i 96 tygodniach);
- MR 4,5 po 24 tygodniach;
- BCR-ABL1 IS ≤10% po 24 tygodniach.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:

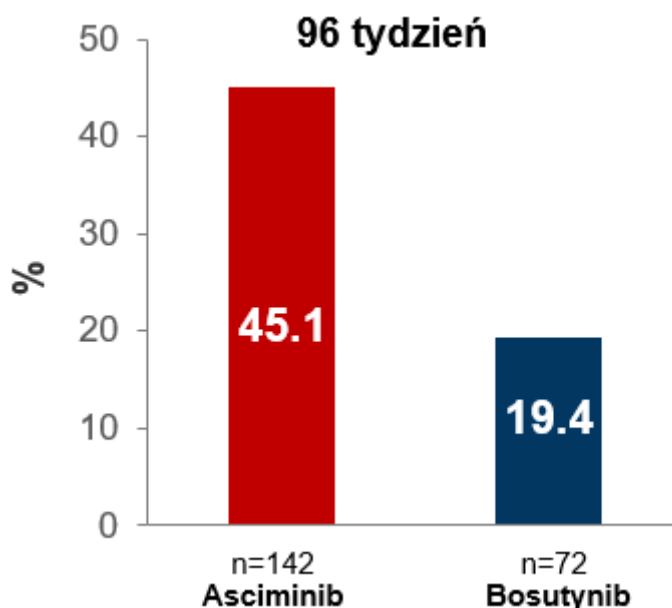
- MR4 (BCR-ABL1 IS ≤ 0,01%) po 24, 48 i 96 tygodniach;
- MR 4,5 po 96 tygodniach.



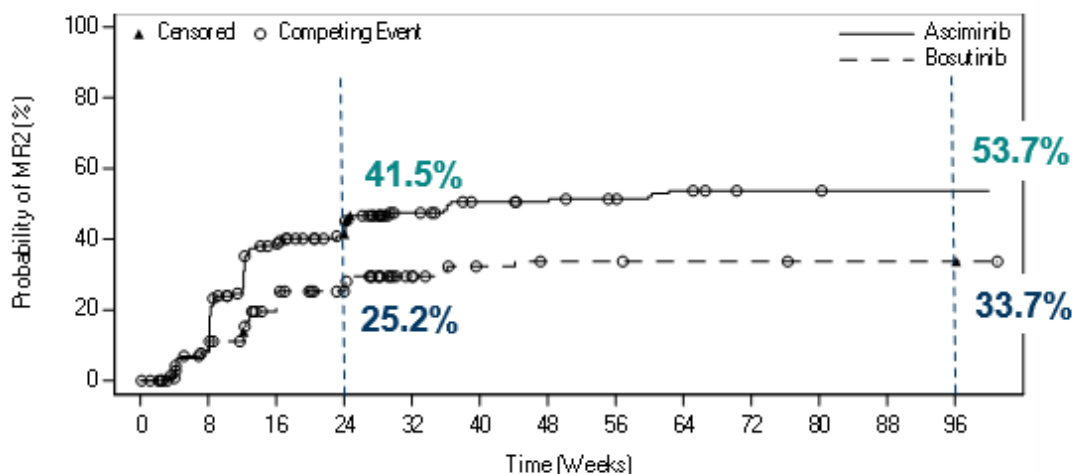
Wykres 5. Czas trwania większej odpowiedzi molekularnej (MMR) z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia danych: 6 październik 2021 r.) w badaniu ASCEMBL [14].

Skumulowana częstość występowania BCR-ABL1IS $\leq 1\%$ do 48 tygodnia u pacjentów bez tego poziomu odpowiedzi na początku badania wyniosła 50,8% dla asciminibu i 33,7% dla bosutynibu. Różnica w głębokich odpowiedziach molekularnych (MRs) faworyzujących asciminib vs bosutynib utrzymywała się do 48 tygodnia: MR4 (BCR-ABL1 IS $\leq 0,01\%$) i MR4,5 (BCR-ABL1 IS $\leq 0,0032\%$) wyniosły 14,0% i 9,6% oraz 6,6% i 2,6%, odpowiednio dla asciminibu i bosutynibu [9].

W 96 tygodniu badania więcej pacjentów przyjmujących asciminib niż bosutynib miało BCR-ABL1 IS $\leq 1\%$ (45,1% vs 19,4%). Odpowiedzi były trwałe, z prawdopodobieństwem (95% CI) utrzymania większej odpowiedzi molekularnej i BCR-ABL1 IS $\leq 1\%$ przez ≥ 72 tygodnie wynoszącym odpowiednio 96,7% (87,4%-99,2%) i 94,6% (86,2%-97,9%) w ramieniu asciminibu i odpowiednio 92,9% (59,1%-99,0%) i 95,0% (69,5%-99,3%) w ramieniu bosutynibu [15], [16], [17], [18].



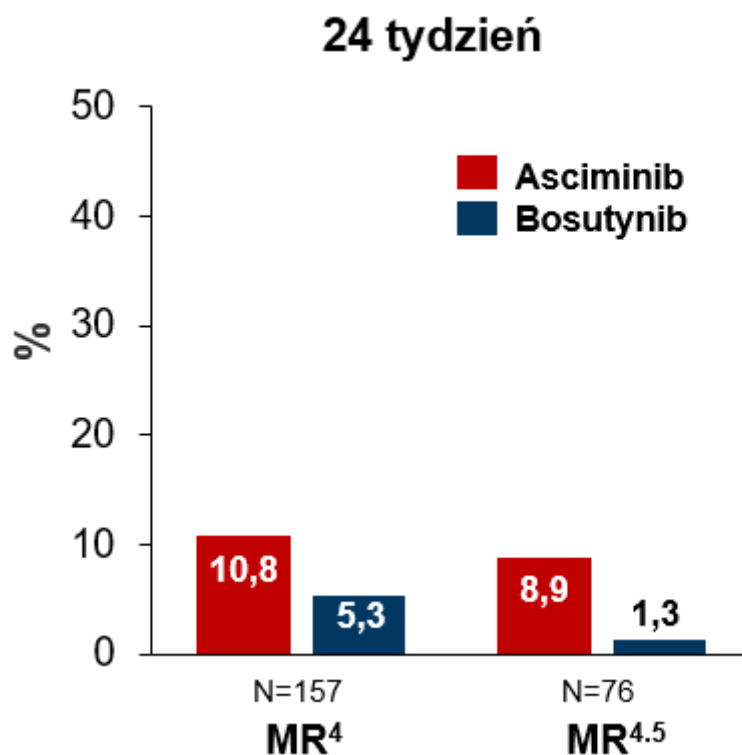
Wykres 6. BCR-ABL1 IS $\leq 1\%$ w 96 tygodniu u pacjentów z wyjściowym BCR-ABL1 IS $> 1\%$ w badaniu ASCEMBL [18].



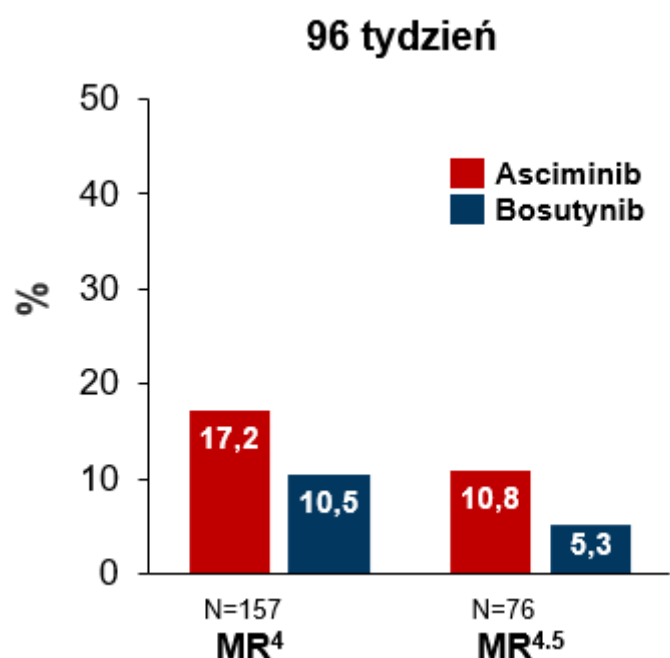
	0	5	8	14	17	23	27	35	44	47	49	51	52	53	54	54	56	57	57	57	58	58	58	58	58
Number of patients still at risk	142	136	120	91	71	62	55	36	26	22	17	17	15	13	12	10	8	6	5	5	5	4	4	4	4
Bosutinib	72	67	59	54	40	35	31	23	12	9	6	6	4	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1
Cumulative number of competing events	0	5	8	14	17	23	27	35	44	47	49	49	51	52	53	54	54	56	57	57	57	58	58	58	58
Bosutinib	0	4	7	10	15	18	22	27	38	40	42	42	43	43	43	44	44	44	44	44	45	45	45	45	45

Wykres 7. Skumulowana częstość występowania BCR-ABL1 IS $\leq 1\%$ u pacjentów z wyjściowym BCR-ABL1 IS $> 1\%$ w badaniu ASCEMBL. Dane z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia: 6 październik 2021 r.) [14], [17].

W ramieniu asciminibu pacjenci uzyskiwali głębsze odpowiedzi molekularne zarówno w 24 i 96 tygodniu badania [14].



Wykres 8. Uzyskanie odpowiedzi molekularnej MR4 i MR4,5 w 24 tygodniu badania ASCEMBL [14].



Wykres 9. Uzyskanie odpowiedzi molekularnej MR4 i MR4,5 w 96 tygodniu badania ASCEMBL [14], [18].

Odpowiedź cytogenetyczna

Wyniki analizy całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej opierają się na pacjentach, którzy nie mieli tej odpowiedzi na początku badania. Odpowiedź cytogenetyczna jest oparta na odsetku metafaz Ph+ szpiku kostnego z co najmniej 20 zbadanych. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną przypisywano z większej odpowiedzi molekularnej w określonym dniu, jeśli nie było ważnej oceny cytogenetycznej [18].

Wskaźniki całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w 24 tygodniu i do 24 tygodnia (na podstawie pacjentów, którzy nie mieli tej odpowiedzi na początku badania) wynosiły 40,8% w ramieniu asciminibu w porównaniu do 24,2% w ramieniu bosutynibu [5], [11]. Różnica w zakresie wskaźnika CCyR wyniosła 17,3% (95% CI: 3,62; 30,99, przy $p=0,019$) i była istotnie statystycznie wyższa w grupie asciminibu niż bosutynibu. Do daty odcięcia (25 maja 2020 r.) współczynniki całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wynosiły 42,7% w ramieniu asciminibu i 30,7% w ramieniu bosutynibu [5].

Tabela 19. Odsetek CCyR w 24 tygodniu i do 24 tygodnia (zestaw analizy CCyR)* [5], [18].

	W 24 tygodniu		Do 24 tygodnia	
	Asciminib (N=103)	Bosutynib (N=62)	Asciminib (N=103)	Bosutynib (N=62)
Wskaźnik odpowiedzi, % [95% CI]¹	40,8 [31,20; 50,90]	24,2 [14,22; 36,74]	40,8 [31,20; 50,90]	24,2 [14,22; 36,74]
Niestratyfikowana różnica w odsetku odpowiedzi (w porównaniu z bosutynibem) (%), 95% CI²	16,6 [2,31; 30,86]		16,6 (2,31; 30,86)	
Powszechna różnica ryzyka, % (95% CI)³	17,3 [3,62; 30,99]		17,3 [3,62; 30,99]	
Wartość p testu CMH⁴	0,019		0,019	
RB [95% CI]**	1,69 [1,05; 2,81], $p<0,05$ NNT=7 [4; 63]		1,69 [1,05; 2,81], $p<0,05$ NNT=7 [4; 63]	

Pacjenci z MMR lub odpowiedzią wyższego rzędu byli liczeni jako CCyR, jeśli w tym konkretnym punkcie czasowym nie była dostępna żadna ważna ocena cytogenetyczna.

¹Pearson-Clopper 95% 2-stronny CI.

²Wald 95% 2-stronny CI.

³Różnica wspólnego ryzyka po dostosowaniu do warstwy: wyjściowy stan większej odpowiedzi cytogenetycznej (na podstawie danych z randomizacji) i 95% CI oszacowano przy użyciu metody Mantela-Haenszela.

⁴Dwustronny test CMH był stratyfikowany według wyjściowego statusu dużej odpowiedzi cytogenetycznej na podstawie danych z randomizacji. Nominalne wartości p przedstawiono wyłącznie w celach opisowych.

*Zestaw analizy CCyR obejmował łącznie 165 pacjentów; 103 (65,6% FAS) pacjentów w ramieniu asciminibu i 62 (81,6% FAS) pacjentów w ramieniu bosutynibu. Zestaw odpowiedzi CCyR obejmował łącznie 71 pacjentów; 49 pacjentów w ramieniu asciminibu i 22 pacjentów w ramieniu bosutynibu.

**Wartości obliczone przez autorów Analizy.

W 48 tygodniu odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej [95% CI] wyniósł 39,8% [30,29; 49,92] w porównaniu z 21,0% [11,66; 33,18] odpowiednio w ramieniu asciminibu i bosutynibu. Różnica w odsetku CCyR w 48 tygodniu wyniosła 19,1% [4,87; 33,24] [13]. Podobnie do 48 tygodnia odsetek CCyR [95% CI] wyniósł 45,6% [35,78; 55,74] w porównaniu z 35,5% [23,74; 48,66] odpowiednio w ramieniu asciminibu i bosutynibu. Różnica w odsetku całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej do 48

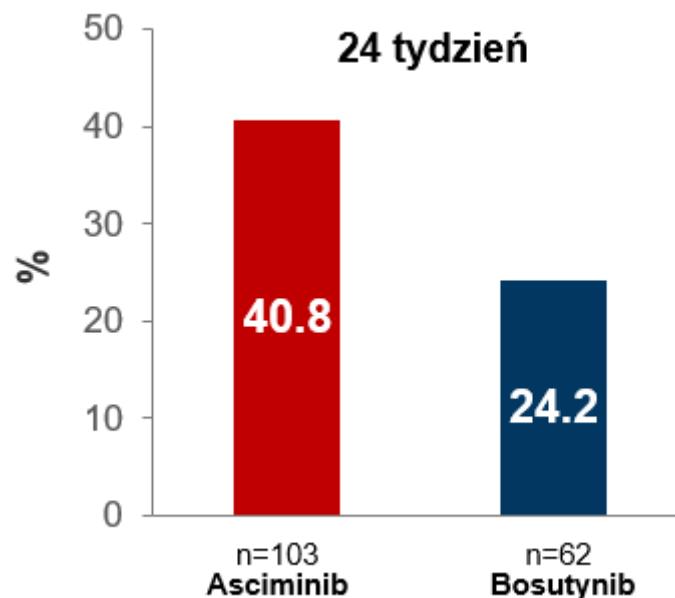
tygodnia wyniosła 10,7% (-4,47; 25,80). Do daty odcięcia (6 stycznia 2021 r.) ogólne wskaźniki CCyR wyniosły 47,6% w ramieniu asciminibu i 35,5% w ramieniu bosutynibu [13].

Tabela 20. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna w pozostałych analizach, w tym w analizie kluczowego drugorzędowego punktu końcowego badania ASCEMBL [13], [17], [18].

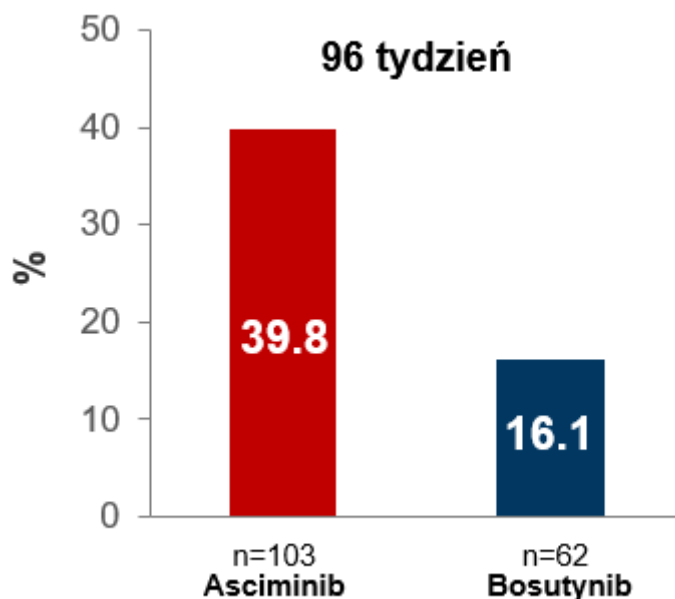
	Asciminib n/N (%)	Bosutynib n/N (%)	RB [CI 95%*]	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Analiza aktualizacji (6 stycznia 2021 r.)					
CCyR^a, n (%)	41*/103 (39,8%)	13*/62 (21,0%)	RB= 1,90 [1,14; 3,29]*	<0,05	6 [4; 24]
Analiza kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (6 października 2021 r.)					
CCyR^a, n (%)	41*/103 (39,8%)	10*/62 (16,1%)	RB=2,47 [1,38; 4,61]* Różnica częstości [^] : 23,9% [10,3; 37,4]	<0,05	5 [3; 11]

CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna ^adotyczy pacjentów, którzy nie mieli CCyR na początku badania. *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. [^]wartości podane w referencji (adjustowane względem wyjściowego statusu MCyR).

Zastosowanie asciminibu wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym wskaźnikiem CCyR w porównaniu z bosutynibem w czasie aktualizacji i w momencie analizy drugorzędowego punktu końcowego (po 96 tygodniach), w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI).



Wykres 10. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna w 24 tygodniu badania ASCEMBL [18].



Wykres 11. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna w 96 tygodniu badania ASCEMBL [18].

Większość pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną, utrzymywali ją; późniejszą utratę odpowiedzi zgłoszono u 1 pacjenta zarówno w ramieniu asciminibu jak i bosutynibu. Do punktu odcięcia danych dla analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.) oszacowany metodą Kaplana-Meiera odsetek pacjentów utrzymujących całkowitą odpowiedź cytogenetyczną przez co najmniej 24 tygodnie wyniósł 96,7% (95% CI: 78,6; 99,5) w ramieniu asciminibu w porównaniu z 85,7% (95% CI: 33,4; 97,9) w grupie kontrolnej [13]. Do momentu odcięcia danych do analizy aktualizacji (6 stycznia 2021 r.) oszacowany metodą Kaplana-Meiera odsetek pacjentów utrzymujących CCyR wyniósł 97,6% (95% CI: 84,3; 99,7) w grupie pacjentów leczonych asciminibem w porównaniu z 91,7% (95% CI: 53,9; 98,8) w ramieniu bosutynibu po 24 tygodniach i 48 tygodniach [13].

Czas do niepowodzenia leczenia

W 24 tygodniu prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia było wyższe w grupie lezonej bosutynibem w porównaniu z asciminibem. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła odpowiednio 5,6 miesiąca vs 16,6 miesiąca dla bosutynibu vs asciminibu. Odsetek pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem przed datą odcięcia dla analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.) był wyższy w ramieniu bosutynibu (73,7%) w porównaniu z grupą pacjentów, w której podawano asciminib (45,2%) [13].

Odsetek pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem przed datą odcięcia dla analizy aktualizacji (6 stycznia 2021 r.) wyniósł 48,4% w grupie lezonej asciminibem, a w grupie z bosutynibem - 80,3% [13].

Tabela 21. Pacjenci z niepowodzeniem leczenia w badaniu ASCEMBL [13], [17].

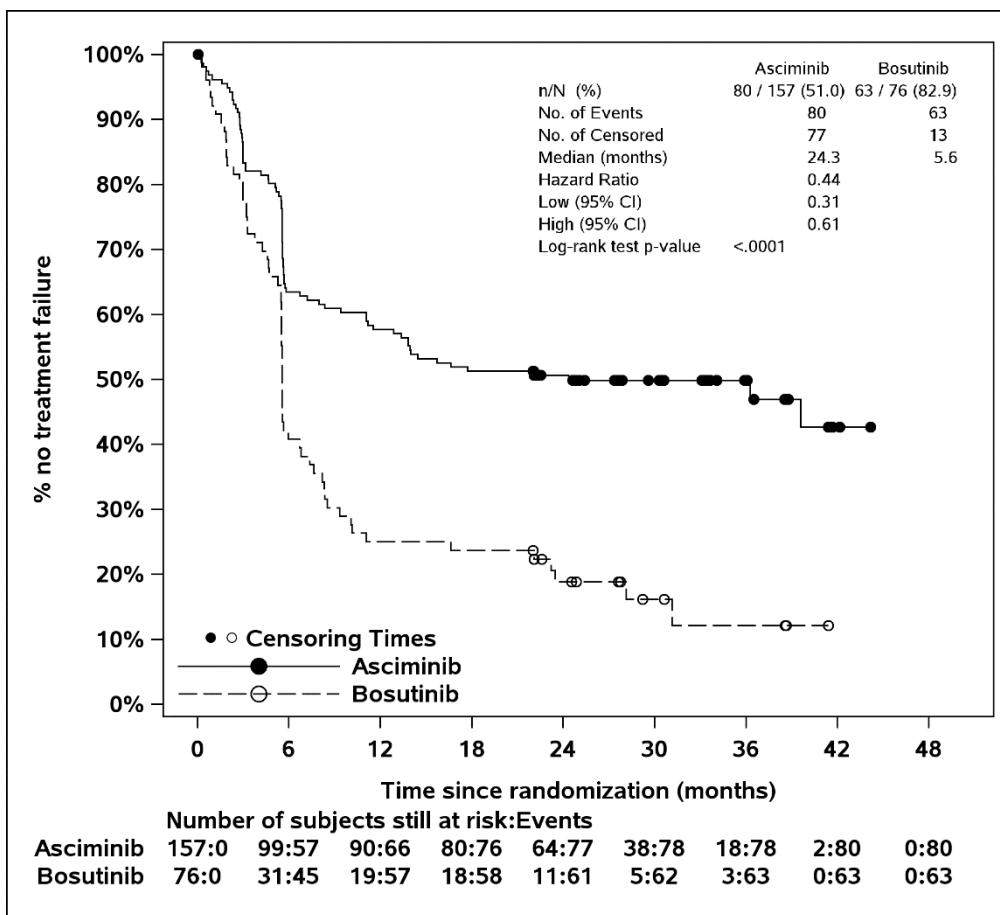
	Asciminib, N=157	Bosutynib, N=76	RR*/HR^ [CI 95%]	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Analiza pierwotna (25 maja 2020 r.)					
Pacjenci z niepowodzeniem leczenia, n (%)	71* (45,2%)	56* (73,7%)	RR=0,61 [0,49; 0,77]*	<0,05	4 [3; 7]
Analiza aktualizacji (6 styczeń 2021 r.)					
Pacjenci z niepowodzeniem leczenia, n (%)	76* (48,4%)	61* (80,3%)	RR=0,60 [0,49; 0,74]*	<0,05	4 [3; 6]
Analiza aktualizacji (6 października 2021 r.)					
Pacjenci z niepowodzeniem leczenia, n (%)	80 (51,0%)	63 (82,9%)	RR*=0,61 [0,51; 0,74] HR^=0,44 [0,31; 0,61]	<0,0001	4 [3; 6]

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. ^wartości podane w referencji.

Zastosowanie asciminibu wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem niepowodzenia leczenia w porównaniu z bosutynibem w czasie analizy pierwotnej i aktualizacji, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI).

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 24 miesiące w przypadku asciminibu i 6 miesięcy w przypadku bosutynibu podczas analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia: 6 października 2021 r. (HR=0,44; 95% CI: 0,31; 0,61; $p < 0,001$) [17], [18].

Oszacowany metodą Kaplana–Meiera odsetek pacjentów bez niepowodzenia leczenia w ciągu 24 miesięcy wyniósł 50,6% (95% CI, 42,5%-58,2%) w ramieniu asciminibu w porównaniu z 18,9% (95% CI, 10,8%-28,6%) w ramieniu bosutynibu w analizie kluczowego drugorzędowego punktu końcowego [14].

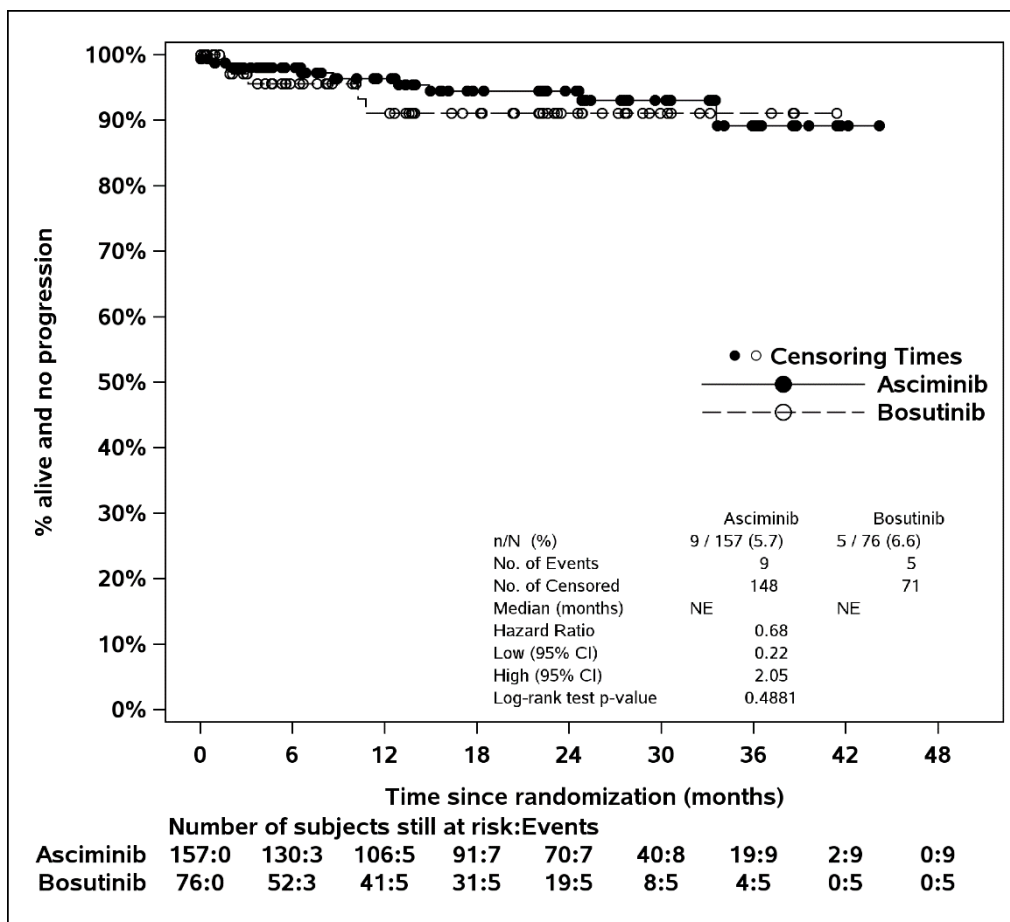


Wykres 12. Odsetek pacjentów bez niepowodzenia leczenia z badania ASCEMBL [14], [17].

Współczynnik ryzyka (HR) i 95% CI pochodzą z modelu Coxa stratyfikowanego według wyjściowego stanu głównych odpowiedzi cytogenetycznych na podstawie danych z randomizacji. Test log-rank jest również stratyfikowany według wyjściowego stanu dużej odpowiedzi cytogenetycznej na podstawie danych z randomizacji; 95% CI dla oszacowań KM wykorzystuje błąd standardowy obliczony za pomocą wzoru Greenwooda.

Odsetek przeżycia bez progresji choroby (PFS)

Oszacowany metodą Kaplana–Meiera odsetek pacjentów bez progresji choroby do bardziej zaawansowanych faz do 24 miesięcy wyniósł 94,4% (95% CI, 88,6%-97,3%) w ramieniu asciminibu w porównaniu z 91,1% (95% CI, 79,5%-96,3%) w grupie pacjentów, w której podawano bosutynib (dane z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego), jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie HR=0,68 [95% CI: 0,22; 2,05; p=0,4881]. W żadnej z grup nie było możliwe oszacowanie mediany PFS [14], [17], [18].



Wykres 13. Odsetek przeżycia bez progresji choroby w badaniu ASCEMBL [14].

Współczynnik ryzyka (HR) i 95% CI pochodzą z modelu Coxa stratyfikowanego według wyjściowego stanu głównych odpowiedzi cytogenetycznych na podstawie danych z randomizacji. Test log-rank jest również stratyfikowany według wyjściowego stanu dużej odpowiedzi cytogenetycznej na podstawie danych z randomizacji; 95% CI dla oszacowań KM wykorzystuje błąd standardowy obliczony za pomocą wzoru Greenwooda.

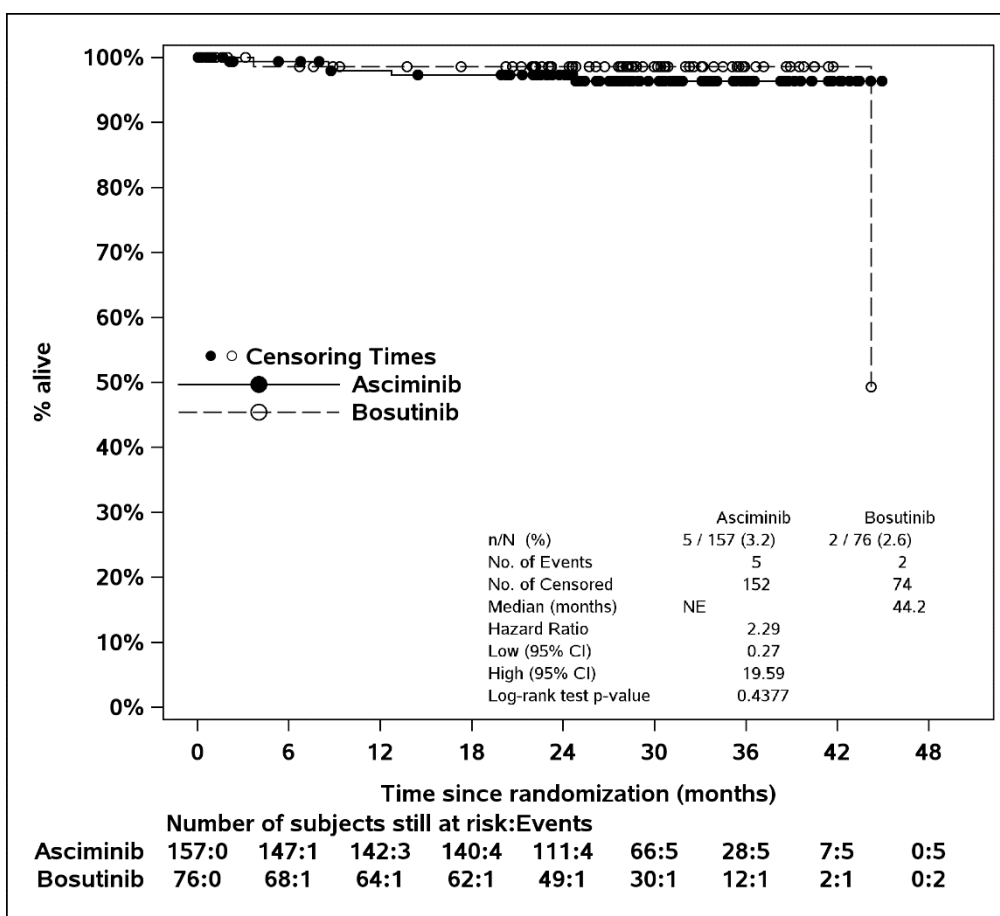
Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji pacjentów w 24 i 96 tygodniu w badaniu ASCEMBL [17], [18].

	24 tydzień		96 tydzień	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)* (%)	95,1	88,6	94,4	91,1

*Oszacowane metodą Kaplana-Meiera; w związku z czym odstąpiono od obliczania parametru RR.

Całkowite przeżycie

Oszacowany metodą Kaplana–Meiera odsetek pacjentów żyjących do 24 miesięcy wyniósł 97,3% (95% CI, 92,9%-99,0%) dla asciminibu w porównaniu z 98,6% (95% CI, 90,2%-99,8%) dla bosutynibu, jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie [HR=2,29; 95% CI: 0,27; 19,59; p=0,4377]. Liczbowo niższy wskaźnik przeżycia w grupie kontrolnej po 42 miesiącu należy interpretować z ostrożnością ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów nadal zagrożonych oraz pacjentów zmarłych [14], [17], [18]. Ponadto należy zaznaczyć, że na wartość OS mają wpływ również terapie stosowane po asciminibie czy bosutynibie.



Wykres 14. Całkowite przeżycie pacjentów w badaniu ASCEMBL [14].

Współczynnik ryzyka (HR) i 95% CI pochodzą z modelu Coxa stratyfikowanego według wyjściowego stanu głównych odpowiedzi cytogenetycznych na podstawie danych z randomizacji. Test log-rank jest również stratyfikowany według wyjściowego stanu dużej odpowiedzi cytogenetycznej na podstawie danych z randomizacji. 95% CI dla oszacowań KM wykorzystuje błąd standardowy obliczony za pomocą wzoru Greenwooda.

Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji i całkowite przeżycie pacjentów w 24 i 96 tygodniu w badaniu ASCEMBL [17], [18].

	24 tydzień		96 tydzień	
	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)
Całkowite przeżycie (OS)* (%) [95% CI]	97,5	98,6	97,3 [92,9; 99,0]	98,6 [90,2; 99,8]

*Oszacowane metodą Kaplana-Meiera; w związku z czym odstąpiono od obliczania parametru RR.

Zmienne eksploracyjne

MDASI-CML - wyniki zgłaszane przez pacjentów (data odcięcia danych 25 maja 2020 r.)

Analizy dotyczące kwestionariusza MDASI-CML wykazały, że pacjenci leczeni asciminibem utrzymali lub poprawili się w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich pozycjach (wykazując poprawę w 20 z 26 pozycji), całkowitym wskaźniku objawów oraz w stopniu nasilenia objawów. Znacząca poprawa w stosunku do wartości wyjściowej obejmowała zmęczenie, nastrój i uczucie smutku. Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQL) była podobna do wartości

wyjściowej w ramieniu bosutynibu pod względem całkowitego wyniku objawów, nasilenia objawów i wszystkich elementów z wyjątkiem nudności i biegunki z różnicami w leczeniu na korzyść asciminibu [Tabela 24] [10]. Wskaźniki zgodności z kwestionariuszem w 24 tygodniu były wysokie i podobne w obu grupach leczenia (odpowiednio 83,1% vs 82,0% dla asciminibu i bosutynibu) [10].

Tabela 24. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu MDASI-CML (data odcięcia zbierania danych: maj 2020) [13].

	Asciminib 40 mg 2 razy dziennie (N=140)	Bosutynib 500 mg raz dziennie (N=65)	Różnica w leczeniu, średnie LS (95% CI)^	Wartość p^
Obciążenie objawami				
Ból	-0,31 (-0,64 do 0,02)	0,17 (-0,33 do 0,68)	-0,48 (-1,07 do 0,11)	0,109
Zmęczenie	-1,05 (-1,39 do 0,72)	-0,67 (-1,18 do -0,16)	-0,38 (-0,98 do 0,22)	0,208
Nudności	-0,41 (-0,69 do 0,14)	1,01 (0,59 do 1,43)	-1,42 (-1,92 do -0,93)	<0,001
Zakłócony sen	-0,34 (-0,68 do 0,01)	0,05 (-0,47 do 0,58)	-0,39 (-1,01 do 0,23)	0,216
Uczucie zdenerwowania	-0,87 (-1,19 do -0,55)	-0,38 (-0,87 do 0,11)	-0,49 (-1,06 do 0,09)	0,095
Duszność	-0,42 (-0,7 do -0,13)	-0,09 (-0,53 do 0,34)	-0,33 (-0,84 do 0,29)	0,21
Zapamiętywanie rzeczy	-0,26 (-0,54 do 0,01)	-0,22 (-0,64 do 0,2)	-0,04 (-0,53 do 0,45)	0,872
Brak apetytu	-0,33 (-0,58 do -0,08)	0,5 (0,12 do 0,88)	-0,83 (-1,28 do -0,39)	<0,001
Uczucie senności	-0,34 (-0,67 do -0,02)	0,29 (-0,21 do 0,78)	-0,63 (-1,21 do -0,05)	0,034
Suchość w ustach	-0,8 (-1,08 do -0,53)	-0,23 (-0,66 do 0,2)	-0,57 (-1,07 do -0,07)	0,026
Uczucie smutku	-0,74 (-1,03 do -0,44)	-0,21 (-0,67 do 0,24)	-0,52 (-1,05 do 0,01)	0,053
Wymiotowanie	-0,2 (-0,39 do -0,01)	0,59 (0,3 do 0,88)	-0,79 (-1,13 do -0,44)	<0,001
Drętwienie	-0,27 (-0,56 do 0,02)	0,11 (-0,33 do 0,55)	-0,38 (-0,9 do 0,14)	0,148
Biegunka	-0,22 (-0,49 do 0,04)	1,55 (1,14 do 1,96)	-1,77 (-2,25 do -1,29)	<0,001
Opuchnięte kończyny, brzuch, oczy	-0,45 (-0,68 do -0,22)	-0,18 (-0,53 do 0,17)	-0,27 (-0,68 do 0,13)	0,187
Wysypka lub zmiany skórne	0,01 (-0,27 do 0,29)	0,41 (-0,02 do 0,84)	-0,4 (-0,91 do 0,11)	0,121
Ból lub skurcze mięśni	-0,67 (-0,96 do -0,39)	-0,5 (-0,93 do -0,07)	-0,18 (-0,68 do 0,33)	0,493
Łatwe zasinianie się lub krwawienie	-0,45 (-0,64 do -0,27)	-0,5 (-0,79 do -0,21)	0,05 (-0,29 do 0,38)	0,78
Złe samopoczucie	-0,51 (-0,81 do -0,2)	0,13 (-0,33 do 0,6)	-0,64 (-1,18 do -0,1)	0,02
Ból głowy	-0,48 (-0,75 do -0,21)	-0,03 (-0,44 do 0,39)	-0,45 (-0,93 do 0,03)	0,065
Całkowity wynik dotyczący objawów	-0,48 (-0,67 do -0,29)	0,1 (-0,19 do 0,39)	-0,58 (-0,92 do -0,24)	<0,001
Zakłócenie codziennego funkcjonowania pacjenta				
Ogólna aktywność	-0,67 (-0,99 do -0,35)	-0,36 (-0,85 do 0,12)	-0,30 (-0,87 do 0,27)	0,299
Nastroj	-0,72 (-1,02 do -0,41)	-0,40 (-0,86 do 0,07)	-0,32 (-0,86 do 0,22)	0,246
Praca (w tym praca w domu)	-0,67 (-1,01 do -0,33)	-0,23 (-0,75 do 0,29)	-0,44 (-1,05 do 0,17)	0,153
Relacje z innymi ludźmi	-0,35 (-0,63 do -0,07)	-0,17 (-0,60 do 0,25)	-0,17 (-0,67 do 0,32)	0,492
Chodzenie	-0,30 (-0,59 do -0,02)	-0,46 (-0,89 do -0,02)	0,15 (-0,35 do 0,66)	0,549

	Asciminib 40 mg 2 razy dziennie (N=140)	Bosutynib 500 mg raz dziennie (N=65)	Różnica w leczeniu, średnie LS (95% CI)^	Wartość p^
Radość z życia	-0,33 (-0,63 do -0,03)	-0,09 (-0,38 do 0,56)	-0,42 (-0,97 do 0,12)	0,130
Skala nasilenia objawów	-0,50 (-0,76 do -0,24)	-0,26 (-0,65 do 0,14)	-0,24 (-0,71 do 0,22)	0,308

^wartości podane w referencji.

Zastosowanie asciminibu w porównaniu do bosutynibu, w populacji pacjentów z CP-CML, leczonych wcześniej co najmniej dwoma TKI wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą następujących objawów/aspektów codziennego funkcjonowania:

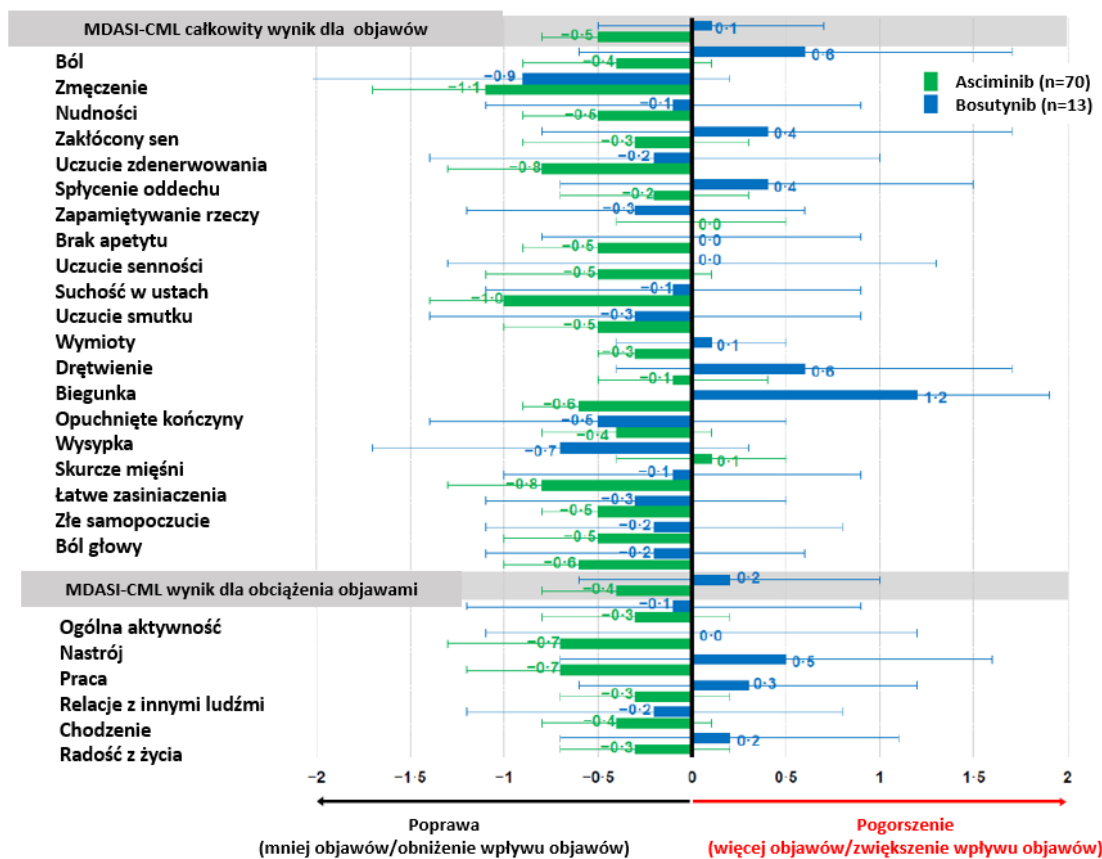
- nudności,
- braku apetytu,
- uczucia senności,
- suchości w ustach,
- wymiotów,
- biegunki,
- złego samopoczucia,
- całkowitego wyniku dotyczącego objawów.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami w zakresie:

- bólu,
- zmęczenia,
- zakłócenia snu,
- uczucia zdenerwowania,
- duszności,
- zapamiętywania rzeczy,
- uczucia smutku,
- drętwienia,
- opuchniętych kończyn, brzucha, oczu,
- wysypki lub zmian skórnych,
- bólu lub skurczy mięśni,
- łatwego zasiniaczania się lub krwawienia,
- bólu głowy,
- zakłócenia codziennego funkcjonowania pacjenta w zakresie ogólnej aktywności, nastroju, pracy (w tym pracy w domu), relacji z innymi ludźmi, chodzenia, radości z życia, skali nasilenia objawów.

MDASI-CML - wyniki zgłaszane przez pacjentów (data odjęcia danych 6 października 2021 r.)

Wskaźnik wypełnienia MDASI-CML wyniósł 96% w przypadku asciminibu i 92% w przypadku bosutynibu na początku badania oraz odpowiednio 79,5% i 72,2% w tygodniu 96. Średni całkowity wynik odnośnie nasilenia objawów na początku badania w obu ramionach leczenia wyniósł 2,0 (w dziesięciopunktowej skali), przy czym największy stopień nasilenia odnotowano w przypadku zmęczenia (4,0). Większość objawów albo pozostawała stabilna, albo ich nasilenie zmniejszało się w porównaniu z wartością wyjściową w przypadku asciminibu (przez ≤96 tygodni), zwłaszcza zmęczenie, zdenerwowanie i nastroj. W przypadku bosutynibu nasilenie wielu objawów nasiliło się w porównaniu z wartością wyjściową, głównie w przypadku nudności i biegunki (istotna klinicznie różnica w przypadku biegunki) [17].



Wykres 15. MDASI-CML - MMRM (model mieszany dla powtarzanych pomiarów; ang. *mixed-effect model for repeated measures*); średnia zmiana (95% CI) od wartości początkowej do tygodnia 96: obciążenie objawami choroby i zakłócenie (obciążenie) codziennego funkcjonowania pacjenta objawami choroby, w populacji pacjentów z z przewlekłą białaczką szpikową, leczonych asciminibem i bosutynibem.

EQ-5D-5L

Wskaźnik zgodności wypełnienia kwestionariusza EQ-5D-5L w 24 tygodniu był wysoki i podobny w obu ramionach leczenia (83,1% w grupie pacjentów leczonych asciminibem w porównaniu z 82,0% w grupie leczonej bosutynibem). Analiza MMRM dotycząca EQ-5D-5L wykazała podobne wyniki dla obu ramion asciminibu i bosutynibu, a różnice były nieistotne statystycznie [Tabela 25]. Wyniki te potencjalnie

wskazują na niezdolność instrumentu EQ-5D-5L do uchwycenia cech jakości życia, które są najbardziej istotne dla pacjentów z CML [13].

Tabela 25. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w EQ-5D-5L [13].

	Asciminib 40 mg 2 razy dziennie (N=140)		Bosutynib 500 mg raz dziennie (N=65)		Różnica w leczeniu, średnie LS (95% CI)^	Wartość p^
	N	Średnia LS (95% CI)^	N	Średnia LS (95% CI)^		
Mobilność	139	-0,03 (-0,12 do 0,05)	62	-0,09 (-0,22 do 0,04)	0,06 (-0,10 do 0,21)	0,476
Dbanie o siebie	139	-0,03 (-0,07 do 0,02)	62	-0,03 (-0,10 do 0,04)	-0,00 (-0,08 do 0,08)	0,950
Zwykłe czynności	139	-0,04 (-0,13 do 0,06)	62	0,02 (-0,12 do 0,16)	-0,05 (-0,22 do 0,11)	0,522
Ból/dyskomfort	139	-0,11 (-0,21 do -0,00)	62	-0,01 (-0,17 do 0,15)	-0,09 (-0,28 do 0,09)	0,312
Lęk/depresja	139	-0,10 (-0,19 do -0,00)	62	-0,01 (-0,15 do 0,14)	-0,09 (-0,26 do 0,07)	0,274
EQ-5D-3L Wskaźnik użyteczności krzyżowej	142	0,015 (-0,007 do 0,036)	64	0,010 (-0,023 do 0,043)	0,005 (-0,034 do 0,044)	0,793
VAS	139	3,8 (1,4 do 6,2)	62	-0,1 (-3,7 do 3,6)	3,9 (-0,5 do 8,2)	0,080

LS – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów; ^wartości podane w referencji.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w stosowaniu asciminibu w porównaniu z bosutynibem w populacji pacjentów z CP-CML leczonych wcześniej co najmniej dwoma TKI, w poniższych kategoriach skali EQ-5D-5L:

- mobilności,
- dbania o siebie,
- zwykłych czynności,
- bólu/dyskomfortu,
- lęku/depresji,
- w zakresie wskaźnika użyteczności krzyżowej EQ-5D-3L,
- w zakresie VAS.

WPAI-CML

Wskaźnik zgodności wypełnienia kwestionariusza WPAI-CML w 24 tygodniu wyniósł 78,5% w ramieniu leczenia asciminibem w porównaniu do 84,0% w ramieniu leczenia bosutynibem. Analiza MMRM dotycząca WPAI-CML wykazała istotne zmniejszenie procentowego upośledzenia czynności podczas pracy oraz względnego upośledzenia aktywności w stosunku do wartości wyjściowej w ramieniu asciminibu [Tabela 26], [13].

Tabela 26. Zmiana wyników WPAI od wartości wyjściowej do 24 tygodnia [13].

	Asciminib 40 mg 2 razy dziennie (N=140)		Bosutynib 500 mg raz dziennie (N=65)		Różnica w leczeniu, średnie LS (95% CI)^	Wartość p^
	N	Średnia LS (95% CI)^	N	Średnia LS (95% CI)^		
Procent utraconego czasu pracy	58	1,5 (-4,4 do 7,4)	17	-5,3 (-16,3 do 5,7)	6,8 (-5,5 do 19,2)	0,273
Procent zaburzonego czasu pracy	52	-5,9 (-10,4 do -1,5)	17	-3,5 (-9,5 do 2,3)	-2,4 (-11,2 do 6,3)	0,580
Procent ogólnego upośledzenia pracy	52	-3,6 (-9,5 do 2,3)	17	-2,9 (-13,2 do 7,4)	-0,7 (-12,3 do 10,9)	0,904
Procent upośledzenia aktywności	139	-6,1 (-9,4 do -2,8)	61	-0,3 (-5,3 do 4,7)	-5,8 (-11,6 do 0,1)	0,053

LS – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów; ^wartości podane w referencji.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w stosowaniu asciminibu w porównaniu z bosutynibem w populacji pacjentów z CP-CML leczonych wcześniej co najmniej dwoma TKI, w poniższych aspektach/domenach skali WPAI:

- względnego (%) utraconego czasu pracy,
- względnego (%) zaburzonego czasu pracy,
- względnego (%) ogólnego upośledzenia pracy,
- względnego (%) upośledzenia aktywności.

PGIC

Wskaźnik zgodności wypełnienia kwestionariusza PGIC w 24 tygodniu wyniósł 82,3% w ramieniu asciminibu w porównaniu z 82,0% w grupie kontrolnej, leczonej bosutynibem. Analizy sugerują ogólną tendencję do większej poprawy stanu zdrowia w czasie dla ramienia asciminibu w trakcie badania w porównaniu z bosutynibem. Wyniki są zgodne i potwierdzają ogólne wnioski z analiz kwestionariusza MDASI [13].

Wykorzystanie zasobów (data odcięcia danych 25 maja 2020 r.)

W ramieniu asciminibu 23,7% (n=37) osób (w referencji [12] 24,2% tj. 38 osób) wykorzystało zasoby opieki zdrowotnej (ang. *healthcare resource utilization*, HCRU) w porównaniu z 36,8% (n=28) osób, które otrzymywały bosutynib, co odpowiada wskaźnikom na osobo-rok wynoszącym 0,31 (0,32 w referencji [12]) i 0,80. Odsetek pacjentów (i współczynniki na osobo-rok) według kategorii wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej dla asciminibu vs bosutynibu wyniosły: 13,5% (0,16) vs 18,4% (0,32) dla hospitalizacji, 1,9% (0,02) vs 5,3% (0,08) dla nagłych wizyt w szpitalu, 4,5% (0,05) vs 6,6% (0,11) dla wizyt u lekarza ogólnego, 10,3% (0,12) vs 13,2% (0,24) dla wizyt specjalistycznych i 0% (0) vs 5,3% (0,08) dla pilnych wizyt opiekuńczych. Większy odsetek pacjentów leczonych bosutynibem w porównaniu z asciminibem wymagał hospitalizacji (7,9% [n=6] vs. 1,9% [n=3]) lub wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym (2,6% [n=2] vs. 1,3% [n=2]) z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią. Wyniki te sugerują, że HCRU może być niższe u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej leczonych asciminibem w porównaniu z bosutynibem

[12], [13]. Długość pobytu w szpitalu była również ogólnie dłuższa w przypadku bosutynibu w porównaniu z asciminibem, niezależnie od typu oddziału (średnia/mediana liczby dni: 10,2/6,5 vs 9,2/6,0 na oddziałach ogólnych, 19,0/19,0 vs 13,0/5,0 na oddziałach intensywnej terapii oraz 12,0/12,0 w porównaniu z 7,3/3,0 w innych oddziałach) [12].

Analiza wyników w zależności od mutacji BCR::ABL1

Spośród 17 z 20 pacjentów otrzymujących asciminib, u których stwierdzono mutacje BCR::ABL1 wykryte przez sekwencjonowanie Sangera na początku badania, 15 miało mutacje miejsca wiązania ATP, jeden miał mutację w regionie kieszonki mirystoilowej (w reszcie cząsteczki nie będącej w bezpośrednim kontakcie z asciminibem), a dwie miały mutacje w regionach C-końcowych lub rdzeniowych kinazy – z których jedna była połączona z mutacją miejsca wiązania ATP. Siedmiu z tych pacjentów uzyskało MMR w 96. tygodniu (sześciu z mutacjami w miejscu wiązania ATP i jeden z mutacją w regionie C-końcowym kinazy). Wśród pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności lub progresji choroby, u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących asciminib (15,4%) i bosutynib (16,7%) stwierdzono mutacje BCR::ABL1 pod koniec udziału w badaniu. Odsetek pacjentów z nowo pojawiającymi się mutacjami pod koniec leczenia wynosił 25,6% w przypadku asciminibu i 6,7% w przypadku bosutynibu. Jednak wśród pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności lub progresji choroby, u większości nie wykryto mutacji BCR::ABL1 podczas wizyty pod koniec leczenia w obu ramionach: 56,4% (22/39) z asciminibem i 66,7% (20/30) z bosutynibem [17].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ASCIMINIBU W PORÓWNANIU DO BOSUTYNIBU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ PO NIESKUTECZNOŚCI DWÓCH LEKÓW Z GRUPY INHIBITORÓW KINAZY TYROZYNOWEJ – wyniki badania RCT o akronimie ASCEMBL

Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. *safety analysis set*), z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii i przeszli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa w czasie fazy RCT lub fazy przedłużonej [5], [6].

W momencie odcięcia danych do analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.) mediana czasu trwania ekspozycji na badany lek była o około 50% dłuższa w grupie leczonej asciminibem (43,4 tygodnia; zakres: 0,1-129,9) w porównaniu do grupy leczonej bosutynibem (29,2 tygodnia; zakres: 1,0-117,0). Całkowita ekspozycja (suma ekspozycji na leczenie każdego pacjenta w roku) wyniosła 147,6 pacjento-lat dla pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia asciminibem i 49,0 pacjento-lat dla grupy leczonej bosutynibem. Mediana intensywności dawek wyniosła 79,8 mg/dobę (min.-maks.: 33-80) i 478,6 mg (min.-maks.: 181-566) odpowiednio w grupach leczonych asciminibem i bosutynibem [5], [13].

W grupie leczonej asciminibem w porównaniu z grupą leczoną bosutynibem rzadsze były przerwy w dawkowaniu, redukcje dawek i odstawienie leku na stałe. Odsetek pacjentów, u których przynajmniej raz zmniejszono dawkę (35,9% vs 43,4%) lub przerwano terapię (51,9% vs 69,7%) był odpowiednio niższy w ramieniu asciminibu w porównaniu z ramieniem bosutynibu. Dostosowanie dawki wynikało głównie z działań niepożądanych. Podobnie 37,8% pacjentów w ramieniu asciminibu przerwało leczenie na stałe w porównaniu z 69,7% w grupie bosutynibu [5].

Podobnie, w momencie odcięcia danych do analizy aktualizacji (6 stycznia 2021 r.), średni czas trwania ekspozycji na badany lek był dłuższy w ramieniu asciminibu w porównaniu z ramieniem bosutynibu (odpowiednio 68,3 [42,494] tygodni vs 42,0 [36,524] tygodni). Mediana (min-maks) czasu trwania ekspozycji wyniosła 67,1 (0,1-162,1) vs 29,7 (1,0-149,3) dla ramion asciminibu vs bosutynibu [9]. Mediana intensywności dawek wyniosła 79,8 mg/dobę (min-maks: 33-80) dla asciminibu i 463,8 mg (min-maks: 181-566) dla bosutynibu [13]. Ponadto odsetki pacjentów z co najmniej jednym zmniejszeniem dawki (39,1 % vs 46,1%) lub przerwaniem leczenia (53,2% vs. 73,7%) były niższe w ramieniu asciminibu w porównaniu z ramieniem bosutynibu; dostosowanie dawki było głównie spowodowane zdarzeniami niepożądanymi. Leczenie na stałe przerwało 43,6% pacjentów w ramieniu asciminibu w porównaniu z 78,9% osobami w grupie bosutynibu [9], [13].

W momencie zakończenia analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.), zdarzenia niepożądane (AE) wystąpiły u 89,7% pacjentów w grupie leczonej asciminibem w porównaniu z 96,1% w grupie leczonej bosutynibem. Wszystkie inne kategorie AE były liczbowo rzadsze w grupie leczonej asciminibem, z wyjątkiem przypadków śmiertelnych, ciężkich zdarzeń niepożądanych [Tabela 27], [5], [13].

Tabela 27. Przegląd zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni nasilenia z analizy pierwotnej (data odcięcia: 25 maja 2020 r.); populacja SAS (safety analysis set) [5], [6], [9], [11], [13], [18].

Analiza pierwotna (25 maja 2020 r.)					
	Asciminib (N=156) n (%)	Bosutynib (N=76) n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
AEs	140 (89,7)	73 (96,1)	RR = 0,93 [0,87; 1,02]	>0,05	-
AEs związane z leczeniem	99 (63,5)	67 (88,2)	RR = 0,72 [0,62; 0,84]	<0,05	NNT=5 [3; 8]
SAEs	21 (13,5)	14 (18,4)	RR = 0,73 [0,40; 1,36]	>0,05	-
SAEs związane z leczeniem	4 (2,6)	7 (9,2)	RR = 0,28 [0,09; 0,87]	<0,05	NNT=16 [7; 131]
Śmiertelne SAEs	2 (1,3)	1 (1,3)	RR = 0,97 [0,13; 7,39]	>0,05	-
Śmiertelne SAEs związane z leczeniem	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0007; 3,08]	>0,05	-
AEs prowadzące do przerwania terapii	9 (5,8)	16 (21,1)	RR = 0,27 [0,13; 0,58]	<0,05	NNT = 7 [4; 16]
AEs prowadzące do przerwania terapii związane z leczeniem	7 (4,5)	14 (18,4)	RR = 0,24 [0,11; 0,56]	<0,05	NNT = 8 [5; 18]

Analiza pierwotna (25 maja 2020 r.)					
	Asciminib (N=156) n (%)	Bosutynib (N=76) n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
AEs prowadzące do co najmniej 1 redukcji dawki	33 (21,2%)	32 (42,1%)	RR = 0,50 [0,34; 0,75]	<0,05	NNT = 5 [3; 12]
AEs prowadzące do co najmniej jednego wstrzymania dawkowania	60 (38,5%)	43 (56,6%)	RR = 0,68 [0,52; 0,91]	<0,05	NNT = 6 [4; 23]
AEs prowadzące do dostosowania dawki/przerwania leczenia	59 (37,8)	46 (60,5)	RR = 0,62 [0,48; 0,82]	<0,05	NNT= 5 [3; 12]
AEs wymagające dodatkowej terapii	103 (66,0)	67 (88,2)	RR = 0,75 [0,65; 0,87]	<0,05	NNT = 5 [4; 10]
Zgony ogółem	4 (2,6)	1 (1,3)	RR = 1,95 [0,30; 12,88]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (NNT=5 [3; 8]);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (NNT = 16 [7; 131]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNT = 7 [4; 16]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii związanych z leczeniem (NNT = 8 [5; 18]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do co najmniej 1 redukcji dawki (NNT = 5 [3; 12]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do co najmniej 1 wstrzymania dawkowania (NNT = 6 [4; 23]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do dostosowania dawki/ przerwania leczenia (NNT= 5 [3; 12]);
- zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii (NNT = 5 [4; 10]).

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesiący od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, w powyższej populacji, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych;

- śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- zgonów ogółem.

Tabela 28. Przegląd zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia z analizy pierwotnej (data odcięcia: 25 maja 2020 r.); populacja SAS (safety analysis set) [5], [9], [11], [13], [18].

Analiza pierwotna (25 maja 2020 r.)					
	Asciminib (N=156) n (%)	Bosutynib (N=76) n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
AEs	79 (50,6)	46 (60,5)	RR = 0,84 [0,66; 1,07]	>0,05	-
AEs związane z leczeniem	46 (29,5)	38 (50,0)	RR = 0,59 [0,43; 0,83]	<0,05	NNT = 5 [3; 14]
SAEs	16 (10,3)	12 (15,8)	RR = 0,65 [0,33; 1,30]	>0,05	-
SAEs związane z leczeniem	3 (1,9)	5 (6,6)	RR = 0,29 [0,08; 1,08]	>0,05	-
Śmiertelne SAEs	2 (1,3)	1 (1,3)	RR = 0,97 [0,13; 7,39]	>0,05	-
Śmiertelne SAEs związane z leczeniem	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0007; 3,0]	>0,05	-
AEs prowadzące do przerwania terapii	8 (5,1)	12 (15,8)	RR = 0,32 [0,14; 0,74]	<0,05	NNT = 10 [5; 37]
AEs prowadzące do przerwania terapii związane z leczeniem	6 (3,8)	10 (13,2)	RR = 0,29 [0,11; 0,75]	<0,05	NNT = 11 [6; 46]
AEs prowadzące do dostosowania dawki/przerwania leczenia	53 (34,0)	37 (48,7)	RR = 0,70 [0,51; 0,97]	<0,05	NNT= 7 [4; 78]
AEs wymagające dodatkowej terapii	44 (28,2)	31 (40,8)	RR= 0,69 [0,48; 1,01]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (NNT = 5 [3; 14]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNT = 10 [5; 37]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii związanych z leczeniem (NNT = 11 [6; 46]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do dostosowania dawki/ przerwania leczenia (NNT= 7 [4; 78]),

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, w powyższej populacji, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- wszystkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia;
- wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia;
- śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia;
- zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii ≥ 3 stopnia.

Tabela 29. Przegląd zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni nasilenia z analizy aktualizacji (data odcięcia: 6 stycznia 2021 r.): Zestaw bezpieczeństwa [9], [13].

Analiza aktualizacji (6 stycznia 2021 r.)					
	Asciminib (N=156) n (%)	Bosutynib (N=76) n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
AEs	142 (91,0)	74 (97,4)	RR = 0,93 [0,87; 1,01]	>0,05	-
AEs związane z leczeniem	-	-	-	-	-
SAEs	24 (15,4)	18 (23,7)	RR = 0,65 [0,38; 1,12]	>0,05	-
SAEs związane z leczeniem	-	-	-	-	-
Śmiertelne SAEs	2 (1,3)	1 (1,3)	RR = 0,97 [0,13; 7,39]	>0,05	-
Śmiertelne SAEs związane z leczeniem	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0007; 3,0754]	>0,05	-
AEs prowadzące do przerwania terapii	11 (7,1)	19 (25,0)	RR = 0,28 [0,14; 0,56]	<0,05	NNT = 6 [4; 13]
AEs prowadzące do przerwania terapii związane z leczeniem	8 (5,1)	16 (21,1)	RR = 0,24 [0,11; 0,53]	<0,05	NNT = 7 [4; 15]
AEs prowadzące do dostosowania dawki/przerwania leczenia	63 (40,4)	47 (61,8)	RR = 0,65 [0,51; 0,85]	<0,05	NNT = 5 [3; 13]
AEs wymagające dodatkowej terapii	106 (67,9)	68 (89,5)	RR = 0,76 [0,66; 0,87]	<0,05	NNT = 5 [4; 10]

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNT = 6 [4; 13]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii związanych z leczeniem (NNT = 7 [4; 15]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do dostosowania dawki/ przerwania leczenia (NNT = 5 [3; 13]);
- zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii (NNT = 5 [4; 10])

w okresie obserwacji do 6 stycznia 2021 roku (mediana ekspozycji na leczenie asciminibem wyniosła 103,14 tygodnie (zakres, 0,1-201,1), a na leczenie bosutynibem 30,50 tygodni (zakres, 1,0-188,3)).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, w powyższej populacji, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem;
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Tabela 30. Przegląd zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia z analizy aktualizacji (data odcięcia: 6 stycznia 2021 r.): Zestaw bezpieczeństwa [9], [13].

Analiza aktualizacji (6 stycznia 2021 r.)					
	Asciminib (N=156) n (%)	Bosutynib (N=76) n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
AEs	85 (54,5)	51 (67,1)	RR = 0,81 [0,66; 1,02]	>0,05	-
AEs związane z leczeniem	-	-	-	-	-
SAEs	19 (12,2)	16 (21,1)	RR = 0,58 [0,32; 1,06]	>0,05	-
SAEs związane z leczeniem	-	-	-	-	-
Śmiertelne SAEs	2 (1,3)	1 (1,3)	RR = 0,97 [0,13; 7,39]	>0,05	-
Śmiertelne SAEs związane z leczeniem	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0007; 3,0754]	>0,05	-
AEs prowadzące do przerwania terapii	10 (6,4)	14 (18,4)	RR = 0,35 [0,17; 0,74]	<0,05	NNT = 9 [5; 30]
AEs prowadzące do przerwania terapii związane z leczeniem	7 (4,5)	11 (14,5)	RR = 0,31 [0,13; 0,75]	<0,05	NNT = 11 [6; 41]
AEs prowadzące do dostosowania dawki/przerwania leczenia	57 (36,5)	39 (51,3)	RR = 0,71 [0,53; 0,97]	<0,05	NNT = 7 [4; 82]
AEs wymagające dodatkowej terapii	47 (30,1)	34 (44,7)	RR = 0,67 [0,48; 0,96]	<0,05	NNT = 7 [4; 68]

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNT = 9 [5; 30]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii związanych z leczeniem (NNT = 11 [6; 41]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do dostosowania dawki/ przerwania leczenia (NNT= 7 [4;

82]);

- zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii (NNT = 7 [4; 68])

w okresie obserwacji do 6 stycznia 2021 roku (mediana ekspozycji na leczenie asciminibem wyniosła 103,14 tygodnie (zakres, 0,1-201,1), a na leczenie bosutynibem 30,50 tygodni (zakres, 1,0-188,3)).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- wszystkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia;
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia;
- śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia;
- śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia.

W czasie analizy pierwotnej (data odcięcia danych 25 maja 2020 r.) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów zgodnie z preferowaną terminologią) dla asciminibu były małopłytkowość (28,8%), neutropenia (21,8%), ból głowy (16,0%), biegunka (11,5%), nadciśnienie (11,5%), nudności (11,5%) i zmęczenie (10,3%). W przypadku bosutynibu najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ pacjentów) były biegunka (71,1%), nudności (46,1%), zwiększenie aktywności ALAT (27,6%), wymioty (26,3%), wysypka (23,7%), zwiększenie aktywności AspAT (21,1%), neutropenia (21,1%), małopłytkowość (18,4%), ból brzucha (14,5%) i ból głowy (13,2%) [Tabela 31], [5].

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 (występującymi u $> 10\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu leczenia) były: małopłytkowość (17,3%; 6,6%), neutropenia (14,7%; 11,8%), biegunka (0%, 10,5%) i zwiększona aminotransferaza alaninowa (0,6%, 14,5%) odpowiednio dla asciminibu w porównaniu do bosutynibu. Zgony w trakcie leczenia wystąpiły u 2 pacjentów (1,3%) leczonych asciminibem (spowodowane były udarem niedokrwiennym i zatorem tętniczym) i u 1 pacjenta (1,3%) w grupie bosutynibu (jako wynik wstrząsu septycznego) [11].

W czasie analizy aktualizacji wyników (6 stycznia 2021 r.) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: małopłytkowość (29,5% vs 19,7%), neutropenia (23,1% vs 21,1%), biegunka (11,5% vs 71,1%), nudności (11,5% vs 46,1%), wysypka (7,7% vs 23,7%), wymioty (7,1% vs 26,3%), wzrost ALAT (3,8% vs 28,9%) i wzrost AspAT (5,1% vs 21,1%) odpowiednio dla ramion asciminibu i bosutynibu [13].

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu leczenia¹) zgłoszone w punkcie odcięcia danych 25 maja 2020 r.: populacja SAS (safety analysis set) [5], [6].

	Asciminib, N=156 n (%)	Bosutynib, N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Trombocytopenia¹	45 (28,8)	14 (18,4)	RR = 1,57 [0,94; 2,69]	>0,05	-
Neutropenia²	34 (21,8)	16 (21,1)	RR = 1,04 [0,62; 1,76]	>0,05	-
Ból głowy	25 (16,0)	10 (13,2)	RR = 1,22 [0,63; 2,40]	>0,05	-
Biegunka	18 (11,5)	54 (71,1)	RR = 0,16 [0,10; 0,25]	<0,05	NNT = 2 [2; 3]
Nadciśnienie	18 (11,5)	3 (3,9)	RR = 2,92 [0,97; 9,15]	>0,05	-
Nudności	18 (11,5)	35 (46,1)	RR = 0,25 [0,15; 0,41]	<0,05	NNT = 3 [3; 5]
Zmęczenie	16 (10,3)	7 (9,2)	RR = 1,11 [0,50; 2,56]	>0,05	-
Anemia	15 (9,6)	6 (7,9)	RR = 1,22 [0,51; 2,96]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	15 (9,6)	2 (2,6)	RR = 3,65 [0,97; 14,17]	>0,05	-
Ból stawów	14 (9,0)	1 (1,3)	RR = 6,82 [1,20; 40,32]	>0,05	-
Wysypka	11 (7,1)	18 (23,7)	RR = 0,30 [0,15; 0,59]	<0,05	NNT = 7 [4; 15]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	11 (7,1)	4 (5,3)	RR = 1,34 [0,47; 3,91]	>0,05	-
Wymioty	11 (7,1)	20 (26,3)	RR = 0,27 [0,14; 0,52]	<0,05	NNT = 6 [4; 11]
Ból pleców	10 (6,4)	1 (1,3)	RR = 4,87 [0,84; 29,3]	>0,05	-
Kaszel	10 (6,4)	4 (5,3)	RR = 1,22 [0,42; 3,60]	>0,05	-
Zawroty głowy	10 (6,4)	2 (2,6)	RR = 2,44 [0,62; 9,78]	>0,05	-
Ból kończyn	10 (6,4)	5 (6,6)	RR = 0,97 [0,36; 2,66]	>0,05	-
Podwyższony poziom amylazy	9 (5,8)	4 (5,3)	RR = 1,10 [0,37; 3,29]	>0,05	-
Astenia	9 (5,8)	1 (1,3)	RR = 4,38 [0,75; 26,60]	>0,05	-
Obrzęki obwodowe	9 (5,8)	2 (2,6)	RR = 2,19 [0,56; 8,90]	>0,05	-
Zaparcia	8 (5,1)	4 (5,3)	RR = 0,97 [0,32; 2,98]	>0,05	-
Niestrawność	8 (5,1)	3 (3,9)	RR = 1,30 [0,39; 4,44]	>0,05	-
Bezsenna	8 (5,1)	1 (1,3)	RR = 3,90 [0,66; 23,86]	>0,05	-
Podwyższony poziom lipazy	8 (5,1)	5 (6,6)	RR = 0,78 [0,28; 2,21]	>0,05	-
Świąd	8 (5,1)	5 (6,6)	RR = 0,78 [0,28; 2,21]	>0,05	-
Ból brzucha	7 (4,5)	11 (14,5)	RR = 0,31 [0,13; 0,75]	<0,05	NNT = 11 [6; 41]
Ból w górnej części brzucha	7 (4,5)	5 (6,6)	RR = 0,68 [0,24; 1,99]	>0,05	-

	Asciminib, N=156 n (%)	Bosutynib, N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Podwyższony poziom ALAT	6 (3,8)	21 (27,6)	RR = 0,14 [0,06; 0,32]	<0,05	NNT = 5 [3; 8]
Podwyższony AspAT	6 (3,8)	16 (21,1)	RR = 0,18 [0,08; 0,43]	<0,05	NNT = 6 [4; 12]
Zmniejszony apetyt	6 (3,8)	6 (7,9)	RR = 0,49 [0,17; 1,40]	>0,05	-
Gorączka	5 (3,2)	6 (7,9)	RR = 0,41 [0,14; 1,22]	>0,05	-
Suchość skóry	3 (1,9)	6 (7,9)	RR = 0,24 [0,07; 0,87]	<0,05	NNT = 17 [7; 156]
Hipofosfatemia	2 (1,3)	4 (5,3)	RR = 0,24 [0,05; 1,12]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

¹ obejmuje małopłytkowość i zmniejszoną liczbę płytek krwi

² obejmuje neutropenię, zmniejszoną liczbę neutrofilii i gorączkę neutropeniczną

ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT - Aminotransferaza asparaginowa

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:

- biegunki (NNT = 2 [2; 3]);
- nudności (NNT = 3 [3; 5]);
- wysypki (NNT = 7 [4; 15]);
- wymiotów (NNT = 6 [4; 11]);
- bólu brzucha (NNT = 11 [6; 41]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT = 5 [3; 8]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej (NNT = 6 [4; 12]);
- suchości skóry (NNT = 17 [7; 156])

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- trombocytopenii;
- neutropenii;
- bólu głowy;
- nadciśnienia;
- zmęczenia;
- anemii;
- zapalenia nosogardzieli;

- bólu stawów;
- zakażenia górnych dróg oddechowych;
- bólu pleców;
- kaszlu;
- zawrotów głowy;
- bólu kończyn;
- podwyższonego poziomu amylazy;
- astenii;
- obrzęków obwodowych;
- zaparc;
- niestrawności;
- bezsenności;
- świądu;
- bólu w górnej części brzucha;
- zmniejszonego apetytu;
- gorączki;
- hipofosfatemii.

Częstość występowania zdarzeń okluzyjnych tętnic wynosiła 3,2% (n=5) dla asciminibu i 1,3% (n=1) dla bosutynibu [5]. Ryzyko względne [95% CI] obliczone przez autorów Analizy wyniosło 2,44 [0,39; 15,63], $p > 0,05$.

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem zgłoszone w punkcie odcięcia danych 25 maja 2020 r.: populacja SAS (safety analysis set) [5].

	Asciminib, N=156 n (%)	Bosutynib, N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem¹	79 (50,6)	46 (60,5)	RR = 0,84 [0,66; 1,07]	>0,05	-
Trombocytopenia²	34 (21,8)	7 (9,2)	RR = 2,37 [1,14; 5,07]	<0,05	NNH = 7 [4; 42]
Neutropenia³	28 (17,9)	11 (14,5)	RR = 1,24 [0,67; 2,36]	>0,05	-
Ból głowy	3 (1,9)	0 (0,0)	Peto OR = 4,48 [0,40; 50,49]	>0,05	-
Biegunka	0 (0,0)	8 (10,5)	Peto OR = 0,04 [0,01; 0,19]	<0,05	NNT=10 [6; 19]
Nadciśnienie	9 (5,8)	3 (3,9)	RR = 1,46 [0,45; 4,91]	>0,05	-
Nudności	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Zmęczenie	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,001; 3,08]	>0,05	-
Anemia	2 (1,3)	3 (3,9)	RR = 0,32 [0,07; 1,60]	>0,05	-

	Asciminib, N=156 n (%)	Bosutinib, N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zapalenie nosogardzieli	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Ból stawów	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Wysypka	0 (0,0)	3 (3,9)	Peto OR = 0,05 [0,004; 0,52]	<0,05	NNT=26 [10; 75]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Wymioty	2 (1,3)	0 (0,0)	Peto OR = 4,45 [0,23; 85,88]	>0,05	-
Ból pleców	1 (0,6)	1 (1,3)	RR = 0,49 [0,05; 4,64]	>0,05	-
Kaszel	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Zawroty głowy	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Ból kończyn	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Podwyższony poziom amylazy	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Astenia	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Obrzęki obwodowe	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Zaparcia	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Niestrawność	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Bezsenność	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Podwyższony poziom lipazy	6 (3,8)	3 (3,9)	RR = 0,97 [0,28; 3,50]	>0,05	-
Świąd	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,001; 3,08]	>0,05	-
Ból brzucha	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,001; 3,08]	>0,05	-
Ból w górnej części brzucha	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,001; 3,08]	>0,05	-
Podwyższony poziom ALAT	1 (0,6)	11 (14,5)	RR = 0,04 [0,01; 0,26]	<0,05	NNT = 8 [5; 14]
Podwyższony AspAT	1 (0,6)	5 (6,6)	RR = 0,10 [0,02; 0,62]	<0,05	NNT = 17 [8; 63]
Zmniejszony apetyt	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Gorączka	2 (1,3)	0 (0,0)	Peto OR = 4,45 [0,23; 85,88]	>0,05	-
Suchość skóry	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Hipofosfatemia	1 (0,6)	3 (3,9)	RR = 0,16 [0,02; 1,12]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

¹Liczby reprezentują liczbę pacjentów. Pacjent z wieloma stopniami ciężkości zdarzeń niepożądanych jest liczony tylko poniżej maksymalnego stopnia;

²obejmuje małopłytkowość i zmniejszoną liczbę płytek krwi;

³obejmuje neutropenię, zmniejszoną liczbę neutrofilii i gorączkę neutropeniczną;

ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT - Aminotransferaza asparaginowa.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutinibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń o ≥ 3 stopniu nasilenia:

- biegunki (NNT=10 [6; 19]);
- wysypki (NNT=26 [10; 75]);

- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT = 8 [5; 14]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej (NNT = 17 [8; 63])

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu).

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w powyższej populacji pacjentów, wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia trombocytopenii o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH = 7 [4; 42]).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń o ≥ 3 stopniu nasilenia:

- ≥ 1 zdarzenia niepożądanego;
- neutropenii;
- bólu głowy;
- nadciśnienia;
- nudności;
- zmęczenia;
- anemii;
- zakażenia górnych dróg oddechowych;
- wymiotów;
- bólu pleców;
- bólu kończyn;
- podwyższonego poziomu lipazy;
- świądu;
- bólu brzucha;
- bólu w górnej części brzucha;
- gorączki;
- hipofosfatemii.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W czasie analizy pierwotnej (data odcięcia danych: 25 maja 2020 r.) odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi podejrzewanymi o związek z badanym leczeniem był niższy w grupie leczonej asciminibem w porównaniu z grupą leczoną bosutynibem (odpowiednio 63,5% vs 88,2%). Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów) obejmowały małopłytkowość i neutropenię w ramieniu asciminibu. W grupie kontrolnej, leczonej bosutynibem były to: biegunka, nudności, zwiększona aktywność ALAT, wymioty, wysypka, zwiększona aktywność AspAT, neutropenia i trombocytopenia. Podobnie, działania niepożądane co najmniej 3 stopnia związane z

leczeniem generalnie miały miejsce rzadziej w ramieniu asciminibu w porównaniu z bosutynibem [Tabela 33], [5].

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia, związane z leczeniem (tj. działania niepożądane; występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnej grupie leczenia) zgłoszone do momentu odcięcia danych 25 maja 2020 r.: populacja SAS (safety analysis set) [5].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem¹	99 (63,5)	67 (88,2)	RR = 0,72 [0,62; 0,84]	<0,05	NNT = 5 [3; 8]
Trombocytopenia	31 (19,9)	10 (13,2)	RR = 1,51 [0,80; 2,92]	>0,05	-
Neutropenia	23 (14,7)	11 (14,5)	RR = 1,02 [0,54; 1,98]	>0,05	-
Ból głowy	14 (9,0)	5 (6,6)	RR = 1,36 [0,54; 3,56]	>0,05	-
Nudności	10 (6,4)	29 (38,2)	RR = 0,17 [0,09; 0,32]	<0,05	NNT = 4 [3; 5]
Anemia	8 (5,1)	3 (3,9)	RR = 1,30 [0,39; 4,44]	>0,05	-
Biegunka	7 (4,5)	53 (69,7)	RR = 0,06 [0,03; 0,13]	<0,05	NNT = 2 [2; 2]
Wymioty	5 (3,2)	18 (23,7)	RR = 0,14 [0,05; 0,34]	<0,05	NNT = 5 [4; 9]
Wysypka	4 (2,6)	15 (19,7)	RR = 0,13 [0,05; 0,36]	<0,05	NNT = 6 [4; 11]
Ból brzucha	1 (0,6)	7 (9,2)	RR = 0,07 [0,01; 0,42]	<0,05	NNT = 12 [6; 29]
Podwyższony poziom ALAT	1 (0,6)	21 (27,6)	RR = 0,02 [0,004; 0,13]	<0,05	NNT = 4 [3; 6]
Podwyższony poziom AspAT	1 (0,6)	14 (18,4)	RR = 0,03 [0,01; 0,20]	<0,05	NNT = 6 [4; 10]
Zmniejszony apetyt	1 (0,6)	5 (6,6)	RR = 0,10 [0,02; 0,62]	<0,05	NNT = 17 [8; 63]
Gorączka	0 (0,0)	4 (5,3)	Peto OR = 0,05 [0,01; 0,37]	<0,05	NNT=20 [4; 49]

¹Liczby reprezentują liczbę pacjentów. Pacjent z wieloma stopniami ciężkości zdarzeń niepożądanych jest liczony tylko poniżej maksymalnego stopnia;

ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT -Aminotransferaza asparaginowa

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia następujących działań niepożądanych (zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem):

- ≥ 1 zdarzenia niepożądanego (NNT = 5 [3; 8]);
- nudności (NNT = 4 [3; 5]);
- biegunki (NNT = 2 [2; 2]);
- wymiotów (NNT = 5 [4; 9]);

- wysypki (NNT = 6 [4; 11]);
- ból brzucha (NNT = 12 [6; 29]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT = 4 [3; 6]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej (NNT = 6 [4; 10]);
- zmniejszonego apetytu (NNT = 17 [8; 63]);
- gorączki (NNT=20 [4; 49])

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych (zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem):

- trombocytopenii;
- neutropenii;
- bólu głowy;
- anemii.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia związane z leczeniem (tj. działania niepożądane) zgłoszone do momentu odcięcia danych 25 maja 2020 r.: populacja SAS (safety analysis set) [5].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem¹	46 (29,5)	38 (50,0)	RR = 0,59 [0,43; 0,83]	<0,05	NNT = 5 [3; 14]
Trombocytopenia	24 (15,4)	5 (6,6)	RR = 2,34 [0,98; 5,79]	>0,05	-
Neutropenia	20 (12,8)	8 (10,5)	RR = 1,22 [0,58; 2,62]	>0,05	-
Ból głowy	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Nudności	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Anemia	1 (0,6)	3 (3,9)	RR = 0,16 [0,02; 1,12]	>0,05	-
Biegunka	0 (0,0)	8 (10,5)	Peto OR = 0,04 [0,01; 0,19]	<0,05	NNT=10 [6; 19]
Wymioty	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Wysypka	0 (0,0)	3 (3,9)	Peto OR = 0,05 [0,004; 0,52]	<0,05	NNT=26 [10; 75]
Ból brzucha	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Podwyższony poziom ALAT	0 (0,0)	11 (14,5)	Peto OR = 0,04 [0,01; 0,15]	<0,05	NNT= 7 [5; 13]

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Podwyższony poziom AspAT	0 (0,0)	5 (6,6)	Peto OR = 0,05 [0,01; 0,30]	<0,05	NNT=16 [7; 36]
Zmniejszony apetyt	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Gorączka	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-

¹Liczby reprezentują liczbę pacjentów. Pacjent z wieloma stopniami ciężkości zdarzeń niepożądanych jest liczony tylko poniżej maksymalnego stopnia; ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT - Aminotransferaza asparaginowa; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych działań niepożądanych (zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem) ≥ 3 stopnia:

- ≥ 1 zdarzenia niepożądanego (NNT = 5 [3; 14]);
- biegunki (NNT = 2 [2; 2]);
- wysypki (NNT = 5 [4; 9]);
- wysypki (NNT=26 [10; 75]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT= 7 [5; 13]);
- podwyższony poziom aminotransferazy asparaginowej (NNT=16 [7; 36])

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych (zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem) o ≥ 3 stopniu nasilenia:

- trombocytopenii;
- neutropenii;
- bólu głowy;
- anemii;
- wymiotów.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii

W czasie analizy pierwotnej (odcięcie danych 25 maja 2020 r.) odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, był wyższy grupie leczonej bosutynibem w porównaniu z asciminibem (odpowiednio 21,1% vs 5,8%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były trombocytopenia i neutropenia w grupie leczonej asciminibem, podczas gdy

w ramieniu z bosutynibem były to podwyższony poziom ALAT, neutropenia, podwyższony poziom AspAT i biegunka [Tabela 35], [5], [11].

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia prowadzące do przerwania leczenia (odcięcie danych 25 maja 2020 r.): populacja SAS (safety analysis set) [5].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym¹	9 (5,8)	16 (21,1)	RR = 0,27 [0,13; 0,58]	<0,05	NNT = 7 [4; 16]
Trombocytopenia²	5 (3,2)	1 (1,3)	RR = 2,44 [0,39; 15,63]	>0,05	-
Neutropenia³	4 (2,6)	3 (3,9)	RR = 0,65 [0,17; 2,55]	>0,05	-
Podwyższony poziom amylazy	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Zmniejszona frakcja wyrzutowa serca	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Udar niedokrwienny	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Podwyższony poziom ALAT	0 (0,0)	4 (5,3)	Peto OR = 0,05 [0,01; 0,37]	<0,05	NNT=20 [8; 49]
Podwyższony poziom AspAT	0 (0,0)	2 (2,6)	Peto OR = 0,05 [0,002; 0,90]	<0,05	NNT=39 [11; 570]
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Biegunka	0 (0,0)	2 (2,6)	Peto OR = 0,05 [0,002; 0,90]	<0,05	NNT=39 [11; 570]
Rozlany chłoniak z dużych komórek B	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Wysypka polekowa	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Obrzęk płucnej	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Wysypka	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Rak płaskonabłonkowy	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

¹Liczby reprezentują liczbę pacjentów. Pacjent z wieloma stopniami ciężkości zdarzeń niepożądanych jest liczony tylko poniżej maksymalnego stopnia;

²obejmuje małopłytkowość i zmniejszoną liczbę płytek krwi

³obejmuje neutropenię, zmniejszoną liczbę neutrofilii i gorączkę neutropeniczną

ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT - Aminotransferaza asparaginowa

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia:

- ≥ 1 zdarzenia niepożądanego (NNT = 7 [4; 16]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT=20 [8; 49]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej (NNT=39 [11; 570]);

- biegunki (NNT=39 [11; 570])

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tygodnia (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu.

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia:

- trombocytopenii;
- neutropenii;
- podwyższonego poziomu amylazy;
- zwiększonej frakcji wyrzutowej serca;
- udaru niedokrwienego;
- zwiększonego poziomu kreatyniny we krwi;
- rozlanego chłoniaka z dużych komórek B;
- wysypki polekowej;
- obrzęku opłucnej;
- wysypki;
- raka płaskonabłonkowego.

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia prowadzące do przerwania leczenia (odcięcie danych 25 maja 2020 r.): populacja SAS (safety analysis set) [5].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym¹	8 (5,1)	12 (15,8)	RR = 0,32 [0,14; 0,74]	<0,05	NNT = 10 [5; 37]
Trombocytopenia²	5 (3,2)	1 (1,3)	RR = 2,44 [0,39; 15,63]	>0,05	-
Neutropenia³	4 (2,6)	3 (3,9)	RR = 0,65 [0,17; 2,55]	>0,05	-
Podwyższony poziom amylazy	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Zmniejszona frakcja wyrzutowa serca	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Udar niedokrwieny	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Podwyższony poziom ALAT	0 (0,0)	3 (3,9)	Peto OR = 0,05 [0,004; 0,52]	<0,05	NNT=26 [10; 75]
Podwyższony poziom AspAT	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Biegunka	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Rozlany chłoniak z dużych komórek B	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Wysypka polekowa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Obrzęk opłucnej	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Wysypka	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Rak płaskonabłonkowy	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

¹Liczby reprezentują liczbę pacjentów. Pacjent z wieloma stopniami ciężkości zdarzeń niepożądanych jest liczony tylko poniżej maksymalnego stopnia;

²obejmuje małopłytkowość i zmniejszoną liczbę płytek krwi

³obejmuje neutropenię, zmniejszoną liczbę neutrofilii i gorączkę neutropeniczną

ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT - Aminotransferaza asparaginowa

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia prowadzących do przerwania leczenia:

- ≥ 1 zdarzenia niepożądanego (NNT = 10 [5; 37]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT=26 [10; 75])

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tygodnia (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu).

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii o ≥ 3 stopniu nasilenia:

- trombocytopenii;
- neutropenii;
- zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca;
- udaru niedokrwiennego;
- podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej;
- biegunki;
- rozlanego chłoniaka z dużych komórek B;
- obrzęku opłucnej;
- wysypki;
- raka płaskonabłonkowego.

Po 48 tygodniu u mniejszej liczby pacjentów w grupie leczonej asciminibem (7,1%) w porównaniu do grupy z bosutynibem (25,0%) wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; najczęstszymi tego typu zdarzeniami były trombocytopenia (3,2%) i neutropenia (2,6%) w przypadku asciminibu oraz zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (5,3%) i neutropenia (3,9%) w grupie leczonej bosutynibem [9].

Nieprawidłowości laboratoryjne

W czasie analizy pierwotnej (data odcięcia danych 25 maja 2020 r.) klinicznie istotne nieprawidłowości laboratoryjne wszystkich stopni i ≥ 3 stopnia były zasadniczo podobne w obu grupach [Tabela 37], [5].

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - nieprawidłowości laboratoryjne wszystkich stopni nasilenia (odcięcie danych 25 maja 2020 r.): populacja SAS (safety analysis set) [5].

Parametr ¹	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Nieprawidłowości hematologiczne					
Obniżony poziom hemoglobiny	89 (57,1)	53 (69,7)	RR = 0,82 [0,67; 1,01]	>0,05	-
Obniżony poziom leukocytów	75 (48,1)	27 (35,5)	RR = 1,35 [0,98; 1,94]	>0,05	-
Obniżony poziom limfocytów	30 (19,2)	27 (35,5)	RR = 0,54 [0,35; 0,84]	<0,05	NNT = 7 [4; 24]
Obniżony poziom neutrofilii	72 (46,2)	30 (39,5)	RR = 1,17 [0,86; 1,64]	>0,05	-
Obniżony poziom płytek krwi	83 (53,2)	35 (46,1)	RR = 1,16 [0,88; 1,56]	>0,05	-
Wydłużony czas protrombinowy (osocze)	18 (11,5)	7 (9,2)	RR = 1,25 [0,57; 2,84]	>0,05	-
Wzrost wybranych nieprawidłowości biochemicznych powyżej górnej granicy normy					
ALAT (surowica)	46 (29,5)	42 (55,3)	RR = 0,53 [0,39; 0,73]	<0,05	NNT = 4 [3; 9]
Fosfataza alkaliczna (surowica)	22 (14,1)	11 (14,5)	RR = 0,97 [0,51; 1,90]	>0,05	-
Amylaza (surowica)	22 (14,1)	13 (17,1)	RR = 0,82 [0,45; 1,55]	>0,05	-
AspAT (surowica)	32 (20,5)	39 (51,3)	RR = 0,40 [0,27; 0,58]	<0,05	NNT = 4 [3; 6]
Bilirubina (surowica)	16 (10,3)	6 (7,9)	RR = 1,30 [0,55; 3,13]	>0,05	-
Cholesterol (surowica)	16 (10,3)	6 (7,9)	RR = 1,30 [0,55; 3,13]	>0,05	-
Kinaza kreatynowa	39 (25,0)	18 (23,7)	RR = 1,06 [0,66; 1,73]	>0,05	-
Kreatynina (osocze/surowica)	29 (18,6)	20 (26,3)	RR = 0,71 [0,43; 1,17]	>0,05	-
Glukoza (surowica) ²	130 (83,3)	52 (68,4)	RR = 1,22 [1,05; 1,47]	<0,05	NNH = 6 [3; 28]
Lipaza trzustkowa	21 (13,5)	13 (17,1)	RR = 0,79 [0,43; 1,48]	>0,05	-
Trójglicerydy (osocze/surowica)	110 (70,5)	41 (53,9)	RR = 1,31 [1,05; 1,68]	<0,05	NNH = 6 [3; 29]
Moczany (surowica)	38 (24,4)	19 (25,0)	RR = 0,97 [0,61; 1,58]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. ¹Liczby reprezentują liczbę pacjentów. Wszystkie stopnie oznaczają pacjentów z dowolnym stopniem (1, 2, 3 lub 4) po punkcie początkowym badania; CTCAE v4.03.

²Żaden pacjent (0 ze 144) w ramieniu asciminibu z HbA1c <6,5% wyjściowo nie miał wartości >6,5% w 12 tygodniu, 3 z 69 (4,3%) pacjentów otrzymujących bosutynib z HbA1c <6,5% wyjściowo miało wartości >6,5% w 12 tygodniu. ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT - Aminotransferaza asparaginowa

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia danych nieprawidłowości laboratoryjnych:

- obniżonego poziomu limfocytów (NNT = 7 [4; 24]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT = 4 [3; 9]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NTT = 4 [3; 6]);

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu).

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w powyższej populacji, wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia danych nieprawidłowości laboratoryjnych:

- podwyższonego poziomu glukozy (NNH = 6 [3; 28]);
- podwyższonego poziomu trójglicerydów (NNH = 6 [3; 29]).

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- obniżonego poziomu hemoglobiny;
- obniżonego poziomu leukocytów;
- obniżonego poziomu neutrofilii;
- obniżonego poziomu płytek krwi;
- wydłużonego czasu protrombinowego;
- podwyższonego poziomu fosfatazy alkalicznej;
- podwyższonego poziomu amylazy;
- podwyższonego poziomu bilirubiny;
- podwyższonego poziomu cholesterolu;
- podwyższonego poziomu kinazy kreatynowej;
- podwyższonego poziomu kreatyniny;
- podwyższonego poziomu lipazy trzustkowej;
- podwyższonego poziomu moczanów.

Tabela 38. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - nieprawidłowości laboratoryjne ≥ 3 stopnia nasilenia (odcięcie danych 25 maja 2020 r.): populacja SAS (safety analysis set) [5].

Parametr ¹	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Nieprawidłowości hematologiczne					
Obniżony poziom hemoglobiny	3 (1,9)	4 (5,3)	RR = 0,37 [0,09; 1,43]	>0,05	-
Obniżony poziom leukocytów	15 (9,6)	4 (5,3)	RR = 1,83 [0,67; 5,14]	>0,05	-
Obniżony poziom limfocytów	3 (1,9)	2 (2,6)	RR = 0,73 [0,15; 3,62]	>0,05	-
Obniżony poziom neutrofilii	30 (19,2)	12 (15,8)	RR = 1,22 [0,68; 2,25]	>0,05	-
Obniżony poziom płytek krwi	35 (22,4)	9 (11,8)	RR = 1,89 [0,99; 3,74]	>0,05	-
Wydłużenie czasu protrombinowego(osocze)	1 (0,6)	1 (1,3)	RR = 0,49 [0,05; 4,64]	>0,05	-
Wzrost wybranych nieprawidłowości biochemicznych powyżej górnej granicy normy					
ALAT (surowica)	1 (0,6)	12 (15,8)	RR = 0,04 [0,01; 0,24]	<0,05	NNT = 7 [4; 12]
Fosfataza alkaliczna (surowica)	0	0	-	-	-
Amylaza (surowica)	2 (1,3)	0	Peto OR = 4,45 [0,23; 85,88]	>0,05	-
AspAT (surowica)	1 (0,6)	5 (6,6)	RR = 0,10 [0,02; 0,62]	<0,05	NNT=17 [8; 63]
Bilirubina (surowica)	0	0	-	-	-
Cholesterol (surowica)	0	0	-	-	-
Kinaza kreatynowa	3 (1,9)	4 (5,3)	RR = 0,37 [0,09; 1,43]	>0,05	-
Kreatynina (osocze/surowica)	0	0	-	-	-
Glukoza (surowica) ²	6 (3,8)	3 (3,9)	RR = 0,97 [0,28; 3,50]	>0,05	-
Lipaza trzustkowa	6 (3,8)	4 (5,3)	RR = 0,73 [0,23; 2,37]	>0,05	-
Trójglicerydy (osocze/surowica)	11 (7,1)	2 (2,6)	RR = 2,68 [0,69; 10,66]	>0,05	-
Moczany (surowica)	10 (6,4)	2 (2,6)	RR = 2,44 [0,62; 9,78]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

¹Liczby reprezentują liczbę pacjentów. Wszystkie stopnie oznaczają pacjentów z dowolnym stopniem (1, 2, 3 lub 4) po punkcie początkowym badania; CTCAE v4.03.

²Żaden pacjent (0 ze 144) w ramieniu asciminibu z HbA1c <6,5% wyjściowo nie miał wartości >6,5% w 12 tygodniu, 3 z 69 (4,3%) pacjentów otrzymujących bosutynib z HbA1c <6,5% wyjściowo miało wartości >6,5% w 12 tygodniu.

ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT - Aminotransferaza asparaginowa

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia danych nieprawidłowości laboratoryjnych ≥ 3 stopnia nasilenia:

- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT = 7 [4; 12]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT=17 [8; 63])

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy

od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tygodnia (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- obniżonego poziomu hemoglobiny;
- obniżonego poziomu leukocytów i limfocytów;
- obniżonego poziomu neutrofilii;
- obniżonego poziomu płytek krwi;
- wydłużonego czasu protrombinowego;
- podwyższonego poziomu amylazy;
- podwyższonego poziomu kinazy kreatynowej;
- podwyższonego poziomu glukozy;
- podwyższonego poziomu lipazy trzustkowej;
- podwyższonego poziomu trójglicerydów;
- podwyższonego poziomu moczanów.

Dane z zakresu bezpieczeństwa po przestawieniu na terapię z przeciwnego ramienia (*switch*)

Dwudziestu dwóch pacjentów z 24, którzy przerwali leczenie bosutynibem z powodu braku skuteczności przed datą odcięcia danych (25 maja 2020 r.), przeszło na leczenie asciminibem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród tych pacjentów były małopłytkowość i neutropenia [Tabela 39], [5].

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa asciminibu po przestawieniu z leczenia bosutynibem - zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów) niezależnie od związku z badanym lekiem podczas zmiany leczenia, zgłoszone do punktu odcięcia danych 25 maja 2020 r.: populacja pacjentów po zmianie leczenia [5].

Parametr ¹	Asciminib (N=22)	
	Wszystkie stopnie, n (%)	≥ 3 stopnia, n (%)
Liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym¹	13 (59,1)	7 (31,8)
Trombocytopenia²	9 (40,9)	5 (22,7)
Neutropenia³	8 (36,4)	6 (27,3)
Łysienie	2 (9,1)	0
Nudności	2 (9,1)	0

¹Liczby reprezentują liczbę pacjentów. Pacjent z wieloma stopniami ciężkości zdarzeń niepożądanych jest liczony tylko poniżej maksymalnego stopnia; ²obejmuje małopłytkowość i zmniejszoną liczbę płytek krwi ³obejmuje neutropenię, zmniejszoną liczbę neutrofilii i gorączkę neutropeniczną.

Profil bezpieczeństwa z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia zbierania danych: 6 października 2021 r.)

Mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem. Pomimo dłuższego czasu ekspozycji na leczenie asciminibem, jego bezpieczeństwo/tolerancja nadal były lepsze niż w przypadku bosutynibu.

Mniej pacjentów przyjmujących asciminib miało zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, tj: 7,7% w porównaniu z bosutynibem 26,3%. Od czasu analizy pierwotnej nie zgłoszono żadnych nowych zgonów w trakcie leczenia. Najczęstszymi (>10%) zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 podczas stosowania asciminibu w porównaniu z bosutynibem były małopłytkowość (22,4% vs 9,2%), neutropenia (18,6% vs 14,5%), biegunka (0% vs 10,5%) i zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (0,6% vs 14,5%) [15], [16], [17], [18].

Tabela 40. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane wszystkich stopni występujące u pacjentów podczas analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia: 6 października 2022 r.) [14], [15], [16], [17], [18].

	Asciminib, N=156 n (%)	Bosutynib, N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
AEs	142 (91,7)	74 (97,4)	RR = 0,93 [0,87; 1,01]	>0,05	-
SAEs	28 (17,9)	20 (26,3)	RR = 0,68 [0,42; 1,13]	>0,05	-
AEs prowadzące do śmierci	2 (1,3)	1 (1,3)	RR = 0,97 [0,13; 7,39]	>0,05	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	12 (7,7)	20 (26,3)	RR = 0,29 [0,15; 0,56]	<0,05	NNT = 6 [4; 12]
AEs prowadzące do zmiany dawkowania	66 (42,3)	49 (64,5)	RR = 0,65 [0,51; 0,85]	<0,05	NNT = 5 [3; 12]
AEs prowadzące do co najmniej jednego wstrzymania dawki	37 (23,7%)	34 (44,7%)	RR=0,53 [0,37; 0,78]	<0,05	NNT=5 [3; 13]
AEs wymagające dodatkowej terapii	112 (71,8)	68 (89,5)	RR = 0,80 [0,71; 0,92]	<0,05	NNT = 6 [4; 15]

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNT = 6 [4; 12]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania (NNT = 5 [3; 12]);
- zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii (NNT = 6 [4; 15]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do co najmniej jednego wstrzymania dawki (NNT = 5 [3; 13]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci.

Tabela 41. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia występujące u pacjentów podczas analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia: 6 październik 2022 r.) [14], [17], [18].

	Asciminib, N=156 n (%)	Bosutynib, N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
AEs	88 (56,4)	52 (68,4)	RR = 0,82 [0,67; 1,02]	>0,05	-
SAEs	22 (14,1)	18 (23,7)	RR = 0,60 [0,34; 1,04]	>0,05	-
AEs prowadzące do śmierci	2 (1,3)	1 (1,3)	RR = 0,97 [0,13; 7,39]	>0,05	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	12 (7,7)	15 (19,7)	RR = 0,39 [0,20; 0,78]	<0,05	NNT = 9 [5; 33]
AEs prowadzące do zmiany dawkowania	57 (36,5)	39 (51,3)	RR = 0,71 [0,53; 0,97]	<0,05	NNT = 7 [4; 82]
AEs wymagające dodatkowej terapii	52 (33,3)	35 (46,1)	RR = 0,72 [0,52; 1,01]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNT = 9 [5; 33]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania (NNT = 7 [4; 82])

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci;
- zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były trombocytopenia i neutropenia odpowiednio u 5 (3,2%) i 4 (2,6%) pacjentów przyjmujących asciminib; zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i neutropenia odpowiednio u 4 (5,3%) i 3 (3,9%) pacjentów leczonych bosutynibem [17].

Tabela 42. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup (6 października 2021 r.) z badania ASCEMBL [17].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Trombocytopenia	46 (29,5%)	15 (19,7%)	1,49 [0,91; 2,52]	>0,05	-
Neutropenia	36 (23,1%)	16 (21,1%)	1,10 [0,66; 1,86]	>0,05	-
Ból głowy	31 (19,9%)	12 (15,8%)	1,26 [0,70; 2,32]	>0,05	-
Zmęczenie	23 (14,7%)	7 (9,2%)	1,60 [0,75; 3,54]	>0,05	-
Nadciśnienie	21 (13,5%)	4 (5,3%)	2,56 [0,97; 6,98]	>0,05	-
Ból stawów	20 (12,8%)	3 (3,9%)	3,25 [1,08; 10,09]	<0,05	NNH=11 [6; 122]
Biegunka	20 (12,8%)	55 (72,4%)	0,18 [0,11; 0,27]	<0,05	NNT=2 [2; 3]
Nudności	18 (11,5%)	35 (46,1%)	0,25 [0,15; 0,41]	<0,05	NNT=3 [3; 5]
Zapalenie jamy nosowej i gardła	17 (10,9%)	3 (3,9%)	2,76 [0,91; 8,68]	>0,05	-
Anemia	16 (10,3%)	6 (7,9%)	1,30 [0,55; 3,13]	>0,05	-
Ból brzucha	14 (9,0%)	12 (15,8%)	0,57 [0,28; 1,16]	>0,05	-
Ból kończyn	14 (9,0%)	5 (6,6%)	1,36 [0,54; 3,56]	>0,05	-
Wysypka	14 (9,0%)	18 (23,7%)	0,38 [0,20; 0,72]	<0,05	NNT=7 [4; 21]
Zmęczenie (astenia)	13 (8,3%)	1 (1,3%)	6,33 [1,06; 37,58]	<0,05	NNH=14 [7; 147]
Kaszel	13 (8,3%)	5 (6,6%)	1,27 [0,49; 3,33]	>0,05	-
Ból pleców	12 (7,7%)	3 (3,9%)	1,95 [0,62; 6,33]	>0,05	-
Wymioty	12 (7,7%)	20 (26,3%)	0,29 [0,15; 0,56]	<0,05	NNT=6 [4; 12]
Zawroty głowy	11 (7,1%)	2 (2,6%)	2,68 [0,69; 10,66]	>0,05	-
Niestrawność	11 (7,1%)	3 (3,9%)	1,79 [0,56; 5,86]	>0,05	-
Bezsenna	11 (7,1%)	1 (1,3%)	5,36 [0,93; 32,09]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	11 (7,1%)	2 (2,6%)	2,68 [0,69; 10,66]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	11 (7,1%)	4 (5,3%)	1,34 [0,47; 3,91]	>0,05	-
Mialgia	10 (6,4%)	2 (2,6%)	2,44 [0,62; 9,78]	>0,05	-
Wzrost poziomu amylazy	9 (5,8%)	4 (5,3%)	1,10 [0,37; 3,29]	>0,05	-

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	9 (5,8%)	16 (21,1%)	0,27 [0,13; 0,58]	<0,05	NNT= 7 [4; 16]
Skurcze mięśni	9 (5,8%)	0 (0%)	Peto OR=4,67 [1,13; 19,25]	<0,05	NNH=17 [9; 118]
Zaparcia	8 (5,1%)	4 (5,3%)	0,97 [0,32; 2,98]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	8 (5,1%)	6 (7,9%)	0,65 [0,24; 1,75]	>0,05	-
Suchość skóry	8 (5,1%)	6 (7,9%)	0,65 [0,24; 1,75]	>0,05	-
Duszność	8 (5,1%)	4 (5,3%)	0,97 [0,32; 2,98]	>0,05	-
Wzrost poziomu lipazy	8 (5,1%)	5 (6,6%)	0,78 [0,28; 2,21]	>0,05	-
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	8 (5,1%)	1 (1,3%)	3,90 [0,66; 23,86]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	8 (5,1%)	2 (2,6%)	1,95 [0,49; 8,02]	>0,05	-
Świąd	8 (5,1%)	5 (6,6%)	0,78 [0,28; 2,21]	>0,05	-
Wysypka plamisto-grudkowa	8 (5,1%)	2 (2,6%)	1,95 [0,49; 8,02]	>0,05	-
Ból nadbrzusza	7 (4,5%)	5 (6,6%)	0,68 [0,24; 1,99]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	7 (4,5%)	23 (30,3%)	0,15 [0,07; 0,32]	<0,05	NNT=4 [3; 7]
Gorączka	6 (3,8%)	6 (7,9%)	0,49 [0,17; 1,40]	>0,05	-
Wzrost poziomu kreatyniny	5 (3,2%)	5 (6,6%)	0,49 [0,16; 1,54]	>0,05	-
Objawy grypopodobne	3 (1,9%)	4 (5,3%)	0,37 [0,09; 1,43]	>0,05	-
Hipofosfatemia	2 (1,3%)	4 (5,3%)	0,24 [0,05; 1,12]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia:

- biegunki (NNT = 2 [2; 3]);
- nudności (NNT=3 [3; 5]);
- wysypki (NNT=7 [4; 21]);
- wymiotów (NNT=6 [4; 12]);
- wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej (NNT=7 [4; 16]);
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT=4 [4; 7]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia:

- bólu stawów (NNH = 11 [6; 122]);
- zmęczenia – astenii (NNH=14 [7; 147]);
- skurczów mięśni (NNH=17 [9; 118]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy asciminibem a bosutynibem pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia w okresie obserwacji do 6 października 2021 r.

Tabela 43. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia (6 października 2021 r.) z badania ASCEMBL [17].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Trombocytopenia	35 (22,4%)	7 (9,2%)	2,44 [1,18; 5,21]	<0,05	NNH=7 [4; 33]
Neutropenia	29 (18,6%)	11 (14,5%)	1,28 [0,70; 2,44]	>0,05	-
Ból głowy	3 (1,9%)	0 (0%)	Peto OR=4,48 [0,40; 50,49]	>0,05	-
Zmęczenie	1 (0,6%)	1 (1,13%)	0,49 [0,05; 4,64]	>0,05	-
Nadciśnienie	10 (6,4%)	3 (3,9%)	1,62 [0,50; 5,38]	>0,05	-
Ból stawów	1 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Biegunka	0 (0%)	8 (10,5%)	Peto OR=0,043 [0,01; 0,19]	<0,05	NNT=10 [6; 19]
Nudności	1 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Anemia	2 (1,3%)	3 (3,9%)	0,32 [0,07; 1,60]	>0,05	-
Ból brzucha	0 (0%)	1 (1,3%)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,08]	>0,05	-
Ból kończyn	1 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Wysypka	0 (0%)	3 (3,9%)	Peto OR=0,05 [0,004; 0,52]	<0,05	NNT=26 [10; 75]
Zmęczenie (astenia)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Kaszel	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ból pleców	1 (0,6%)	1 (1,13%)	0,49 [0,05; 4,64]	>0,05	-
Wymioty	2 (1,3%)	0 (0%)	Peto OR=4,45 [0,23; 85,88]	>0,05	-
Zawroty głowy	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Niestrawność	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Bezsenna	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Obrzęk obwodowy	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	1 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Mialgia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Wzrost poziomu amylazy	1 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	3 (1,9%)	5 (6,6%)	0,29 [0,08; 1,08]	>0,05	-
Skurcze mięśni	1 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Zaparcia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Obniżenie apetytu	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Suchość skóry	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Duszność	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Wzrost poziomu lipazy	6 (3,8%)	4 (5,3%)	0,73 [0,23; 2,37]	>0,05	-
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	2 (1,3%)	0 (0%)	Peto OR=4,45 [0,23; 85,88]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Świąd	0 (0%)	1 (1,3%)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,08]	>0,05	-
Wysypka plamisto-grudkowa	0 (0%)	1 (1,3%)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,08]	>0,05	-
Ból nadbrzusza	0 (0%)	1 (1,3%)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,08]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	1 (0,6%)	11 (14,5%)	0,04 [0,01; 0,26]	<0,05	NNT=8 [5; 14]
Gorączka	2 (1,3%)	1 (1,3%)	0,97 [0,13; 7,39]	>0,05	-
Wzrost poziomu kreatyniny	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Objawy grypopodobne	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Hipofosfatemia	1 (0,6%)	3 (3,9%)	0,16 [0,02; 1,12]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W okresie obserwacji do 6 października 2021 r. nie odnotowano w żadnej z grup przypadków wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia: zapalenia jamy nosowej i gardła, zmęczenia (astenii), kaszlu, zawrotów głowy, niestrawności, bezsenności, obrzęku obwodowego, mialgii, zaparc, obniżenia apetytu, suchości skóry, duszności, bólu jamy ustnej i gardła, wzrostu poziomu kreatyniny, objawów grypopodobnych.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia:

- biegunki (NNT = 10 [6; 19]);
- wysypki (NNT=26 [10; 75]);
- wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej (NNT=8 [5; 14]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie

wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia:

- trombocytopenii (NNH=7 [4; 33]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy asciminibem a bosutynibem pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia w okresie obserwacji do 6 października 2021 r.

Tabela 44. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem – nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych dowolnego stopnia nasilenia (6 października 2021 r.) z badania ASCSEMBL [17].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Obniżony poziom hemoglobiny	56 (36,6%)	41 (53,9%)	0,67 [0,50; 0,90]	<0,05	NNT=6 [4; 23]
Obniżona liczba leukocytów	69 (45,1%)	22 (28,9%)	1,53 [1,05; 2,30]	<0,05	NNH=6 [3; 52]
Obniżona liczba limfocytów	31 (20,4%)	26 (34,2%)	0,58 [0,38; 0,91]	<0,05	NNT=7 [4; 42]
Obniżona liczba neutrofilów	65 (42,8%)	25 (32,9%)	1,27 [0,89; 1,86]	>0,05	-
Obniżona liczba płytek krwi	71 (46,4%)	27 (36,0%)	1,28 [0,92; 1,84]	>0,05	-
Wydłużenie czasu protrombinowego (wzrost międzynarodowego współczynnika znormalizowanego)	14 (9,2%)	8 (11,3%)	0,85 [0,39; 1,92]	>0,05	-
Nieprawidłowości biochemiczne					
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej w osoczu	40 (25,6%)	38 (50,0%)	0,51 [0,36; 0,73]	<0,05	NNT=5 [3; 9]
Nieprawidłowy poziom fosfatazy zasadowej w osoczu	20 (12,8%)	9 (11,8%)	1,08 [0,53; 2,25]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom amylazy w osoczu	20 (12,8%)	10 (13,2%)	0,97 [0,49; 1,97]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy asparaginianowej w osoczu	33 (21,2%)	35 (46,1%)	0,46 [0,31; 0,68]	<0,05	NNT=5 [3; 9]
Nieprawidłowy poziom bilirubiny w osoczu	18 (11,5%)	3 (3,9%)	2,92 [0,97; 9,15]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom cholesterolu w osoczu	19 (12,2%)	6 (7,9%)	1,54 [0,67; 3,65]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom kinazy kreatyniny	46 (29,5%)	18 (23,7%)	1,25 [0,79; 2,01]	>0,05	-

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Nieprawidłowy poziom kreatyniny (w osoczu)	24 (15,4%)	20 (26,3%)	0,58 [0,35; 0,99]	<0,05	NNT=10 [5; 661]
Nieprawidłowy poziom glukozy w surowicy	89 (57,1%)	36 (47,4%)	1,20 [0,93; 1,61]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom lipazy trzustkowej	24 (15,4%)	14 (18,4%)	0,84 [0,47; 1,52]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom trójglicerydów w osoczu	69 (44,2%)	23 (30,3%)	1,46 [1,01; 2,18]	<0,05	NNH=7 [3; 185]
Nieprawidłowy poziom moczanów w surowicy	32 (20,5%)	14 (18,4%)	1,11 [0,65; 1,97]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia:

- obniżonego poziomu hemoglobiny (NNT=6 [4; 23]);
- obniżonej liczby limfocytów (NNT=7 [4; 42]);
- nieprawidłowego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (NNT=5 [3; 9]);
- nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT=5 [3; 9]);
- nieprawidłowego poziomu kreatyniny (NNT=10 [5; 661]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych (ocenianych w badaniu laboratoryjnym) o dowolnym stopniu nasilenia:

- obniżonej liczby leukocytów (NNH=6 [3; 52]);
- nieprawidłowego poziomu trójglicerydów (NNH=7 [3; 185]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy asciminibem a bosutynibem pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia w okresie obserwacji do 6 października 2021 r.

Tabela 45. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem – nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych ≥ 3 stopnia nasilenia (6 października 2021 r.) z badania ASCEMBL [17].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Obniżony poziom hemoglobiny	3 (2,0%)	4 (5,3%)	0,37 [0,09; 1,43]	>0,05	-
Obniżona liczba leukocytów	14 (9,2%)	4 (5,3%)	1,71 [0,62; 4,83]	>0,05	-
Obniżona liczba limfocytów	5 (3,3%)	2 (2,6%)	1,22 [0,28; 5,38]	>0,05	-
Obniżona liczba neutrofilów	33 (21,7%)	11 (14,5%)	1,46 [0,80; 2,74]	>0,05	-
Obniżona liczba płytek krwi	36 (23,5%)	9 (12,0%)	1,95 [1,02; 3,84]	<0,05	NNH=8 [4; 244]
Wydłużenie czasu protrombinowego (wzrost międzynarodowego współczynnika znormalizowanego)	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0,49 [0,05; 4,64]	>0,05	-
Nieprawidłowości biochemiczne					
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej w osoczu	1 (0,6%)	12 (15,8%)	0,04 [0,01; 0,24]	<0,05	NNT=7 [4; 12]
Nieprawidłowy poziom fosfatazy zasadowej w osoczu	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Nieprawidłowy poziom amylazy w osoczu	2 (1,3%)	0 (0%)	Peto OR=4,45 [0,23; 85,88]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy asparaginianowej w osoczu	3 (1,9%)	5 (6,6%)	0,29 [0,08; 1,08]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom bilirubiny w osoczu	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Nieprawidłowy poziom cholesterolu w osoczu	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Nieprawidłowy poziom kinazy kreatyniny	4 (2,6%)	4 (5,3%)	0,49 [0,14; 1,74]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom kreatyniny (w osoczu)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Nieprawidłowy poziom glukozy w surowicy	6 (3,8%)	2 (2,6%)	1,46 [0,35; 6,26]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom lipazy trzustkowej	7 (4,5%)	5 (6,6%)	0,68 [0,24; 1,99]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom trójglicerydów w osoczu	8 (5,1%)	2 (2,6%)	1,95 [0,49; 8,02]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom moczanów w surowicy	9 (5,8%)	2 (2,6%)	2,19 [0,56; 8,90]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W okresie obserwacji do 6 października 2021 r. nie odnotowano w żadnej z grup przypadków wystąpienia następujących laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia: nieprawidłowego poziomu fosfatazy zasadowej w osoczu, bilirubiny w osoczu, cholesterolu w osoczu jak również kreatyniny w osoczu.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych (ocenianych w badaniu laboratoryjnym) ≥ 3 stopnia nasilenia:

- nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT=7 [4; 12]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ocenianych w badaniu laboratoryjnym) ≥ 3 stopnia nasilenia:

- obniżonej liczby płytek krwi (NNH=8 [4; 244]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy asciminibem a bosutynibem pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych (wyniki mierzone w ramach badań laboratoryjnych) ≥ 3 stopnia nasilenia w okresie obserwacji do 6 października 2021 r.

Tabela 46. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, wszystkich stopni nasilenia z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (6 października 2021 r.) z badania ASCEMBL [14].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Niewydolność serca (zdarzenia kliniczne)	3 (1,9)	1 (1,3)	RR = 1,46 [0,21; 10,14]	>0,05	-
Obrzęk i zatrzymanie płynów	16 (10,3)	7 (9,2)	RR = 1,11 [0,50; 2,56]	>0,05	-
Toksyczność względem przewodu pokarmowego	52 (33,3)	60 (78,9)	RR = 0,42 [0,33; 0,54]	<0,05	NNT = 3 [2; 4]
Krwotok	19 (12,2)	8 (10,5)	RR = 1,16 [0,55; 2,50]	>0,05	-
Hepatotoksyczność (w tym w wynikach laboratoryjnych)	17 (10,9)	25 (32,9)	RR = 0,33 [0,19; 0,57]	<0,05	NNT = 5 [3; 10]
Nadwrażliwość	32 (20,5)	26 (34,2)	RR = 0,60 [0,39; 0,93]	<0,05	NNT = 8 [4; 58]
Choroby niedokrwienne serca/OUN	10 (6,4)	4 (5,3)	RR = 1,22 [0,42; 3,60]	>0,05	-
Mielosupresja**	60 (38,5)	28 (36,8)	RR = 1,04 [0,74; 1,51]	>0,05	-
Toksyczność względem trzustki	13 (8,3)	7 (9,2)	RR = 0,90 [0,39; 2,14]	>0,05	-

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Wydłużenie odcinka QT	6 (3,8)	1 (1,3)	RR = 2,92 [0,48; 18,37]	>0,05	-
Toksyczność względem układu rozrodczego	3 (1,9)	1 (1,3)	RR = 1,46 [0,21; 10,14]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

**Mielosupresja obejmuje erytropenię, leukopenię, małopłytkowość, cytopenię dotyczącą więcej niż jednej linii.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania:

- toksyczności względem przewodu pokarmowego (NNT = 3 [2; 4]);
- hepatotoksyczności (NNT = 5 [3; 10]);
- nadwrażliwości (NNT = 8 [4; 58]);

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania:

- niewydolności serca;
- obrzęk i zatrzymanie płynów;
- krwotoków;
- choroby niedokrwiennej serca lub ośrodkowego układu nerwowego;
- mielosupresji;
- toksyczności względem trzustki;
- wydłużenia odcinka QT;
- toksyczności względem układu rozrodczego.

Tabela 47. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o ≥ 3 stopniu nasilenia, z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (6 października 2021 r.) z badania ASCSEMBL [14].

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Niewydolność serca (zdarzenia kliniczne)	3 (1,9)	1 (1,3)	RR = 1,46 [0,21; 10,14]	>0,05	-
Obrzęk i zatrzymanie płynów	0	3 (3,9)	Peto OR = 0,05 [0,01; 0,52]	<0,05	NNT=26 [10; 75]
Toksyczność względem przewodu pokarmowego	4 (2,6)	9 (11,8)	RR = 0,22 [0,07; 0,64]	<0,05	NNT = 11 [6; 36]
Krwotok	3 (1,9)	1 (1,3)	RR = 1,46 [0,21; 10,14]	>0,05	-

	Asciminib (N=156), n (%)	Bosutynib (N=76), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Hepatotoksyczność (w tym w wynikach laboratoryjnych)	3 (1,9)	13 (17,1)	RR = 0,11 [0,04; 0,36]	<0,05	NNT = 7 [4; 13]
Nadwrażliwość	1 (0,6)	7 (9,2)	RR = 0,07 [0,01; 0,42]	<0,05	NNT = 12 [6; 29]
Choroby niedokrwienne serca/OUN	5 (3,2)	2 (2,6)	RR = 1,22 [0,28; 5,38]	>0,05	-
Mielosupresja**	42 (26,9)	18 (23,7)	RR = 1,14 [0,72; 1,85]	>0,05	-
Toksyczność względem trzustki	6 (3,8)	4 (5,3)	RR = 0,73 [0,23; 2,37]	>0,05	-
Wydłużenie odcinka QT	4 (2,6)	0	Peto OR = 4,51 [0,55; 36,91]	>0,05	-
Toksyczność względem układu rozrodczego	2 (1,3)	0	Peto OR = 4,45 [0,23; 85,88]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

**Mielosupresja obejmuje erytropenię, leukopenię, małopłytkowość, cytopenię dotyczącą więcej niż jednej linii hematopozy.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania o ≥ 3 stopniu nasilenia:

- obrzęku i zatrzymania płynów (NNT=26 [10; 75]);
- toksyczności względem przewodu pokarmowego (NNT = 11 [6; 36]);
- hepatotoksyczności (NNT = 7 [4; 13]);
- nadwrażliwości (NNT = 12 [6; 29])

w okresie obserwacji do 6 października 2021 r. (mediana czasu trwania ekspozycji na dane leczenie wyniosła 103,1 (0,1-201,1) tygodni w grupie leczonej asciminibem i 30,5 (1,0-188,3) tygodnia w grupie z bosutynibem).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania o ≥ 3 stopniu nasilenia:

- niewydolności serca;
- krwotoków;
- choroby niedokrwiennej serca/ ośrodkowego układu nerwowego;
- mielosupresji;
- toksyczności względem trzustki;
- wydłużenia odcinka QT;
- toksyczności względem układu rozrodczego.

Częstość występowania zdarzeń okluzyjnych w obrębie tętnic wynosiła 5,1% (n=8) dla asciminibu i 1,3% (n=1) dla bosutynibu [17]. Ryzyko względne [95% CI] obliczone przez autorów Analizy wyniosło

3,90 [0,66; 23,86], $p > 0,05$. Niemniej jednak współczynnik występowania skorygowany o ekspozycję (EAIR) dla tego typu zdarzeń uległ obniżeniu od momentu pierwotnej analizy z 3,3 do 3,0 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat [17].

Od momentu pierwszej analizy danych, trzech nowych pacjentów otrzymujących asciminib doświadczyło zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania: udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego i zwiększonego poziomu troponiny. Pacjent z udarem otrzymał wcześniej nilotynib, dazatynib i ponatynib i miał nadciśnienie i hiperlipidemię w wywiadzie. Pacjent z zawałem mięśnia sercowego otrzymywał wcześniej imatynib, dazatynib oraz nilotynib i nie miał w wywiadzie medycznym czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pacjent ze zwiększonym poziomem troponiny (który tego samego dnia zgłaszał ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego) otrzymywał wcześniej dazatynib i imatynib. Wcześniejsze istotne stany medyczne/schorzenia u tego pacjenta obejmowały wszczepienie wkładki defibrylacyjnej, dystrofię miotoniczną, chorobę wieńcową, zmniejszoną frakcję wyrzutową i hiperlipidemię [17].

Ogółem w trakcie badania zmarło pięciu (3,2%) pacjentów otrzymujących asciminib i dwóch (2,6%) otrzymujących bosutynib. Zgony występujące podczas pierwotnej analizy zostały wcześniej opisane; od momentu pierwotnej analizy żaden dodatkowy pacjent nie zmarł w trakcie leczenia (ten punkt końcowy definiowano jako zgon w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po zakończeniu leczenia) a dwóch dodatkowych pacjentów zmarło w okresie obserwacji dotyczącym przeżycia (zdefiniowanego jako zgon występujący > 30 dni po badaniu); przerwanie leczenia nastąpiło w przypadku jednego pacjenta w grupie kontrolnej oraz jednego w grupie badanej. Pacjentka rasy białej otrzymująca bosutynib przez około 6,5 miesiąca przerwała leczenie z powodu decyzji badacza; następnie przeszła przeszczep komórek macierzystych 12 dni po ostatniej dawce bosutynibu i otrzymywała leczenie ponatynibem przez 2 miesiące. Zmarła w wyniku wstrząsu septycznego 1 143 dni po przyjęciu ostatniej dawki bosutynibu [17].

Tabela 48. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję dla najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnej grupie leczenia) [14].

	Częstość występowania [IR] (100 pacjento-lat leczenia)	
	Asciminib, N=156	Bosutynib, N=76
Trombocytopenia	15,1	15,5
Neutropenia	12,6	19,4
Anemia	6,3	8,4
Biegunka	8,0	234,4
Mdłości	7,4	83,3
Wysypka	5,5	31,9
Wymioty	4,7	32,5
Podwyższony poziom ALAT	2,7	36,7
Podwyższony poziom AspAT	3,5	23,3
Ból głowy	14,3	19,2

	Częstość występowania [IR] (100 pacjento-lat leczenia)	
	Asciminib, N=156	Bosutynib, N=76
Zmęczenie	9,8	10,2
Ból stawów	8,4	4,1
Podwyższone ciśnienie	8,3	5,3
Zapalenie nosogardzieli	6,9	4,0
Ból brzucha	5,4	18,5

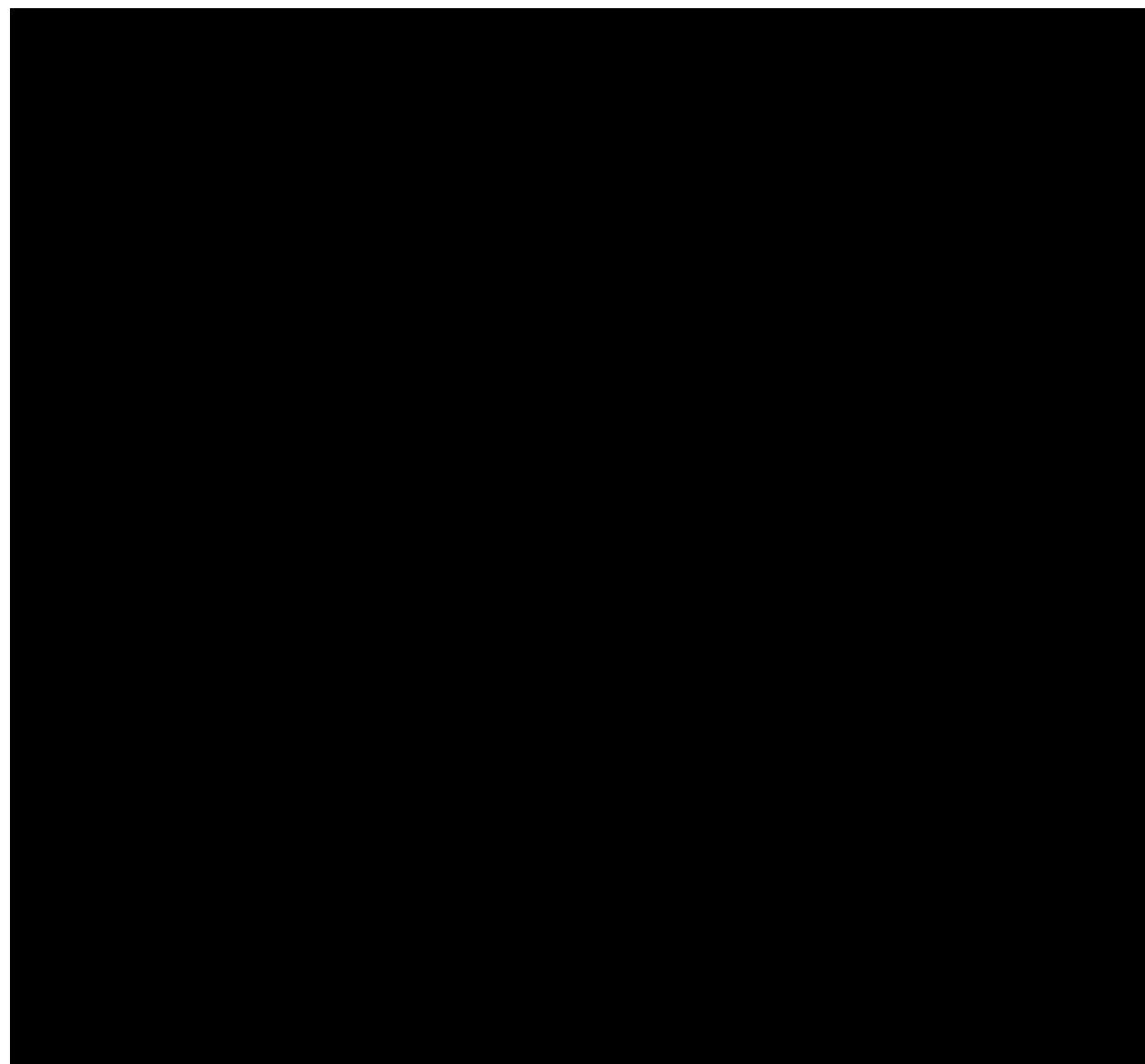
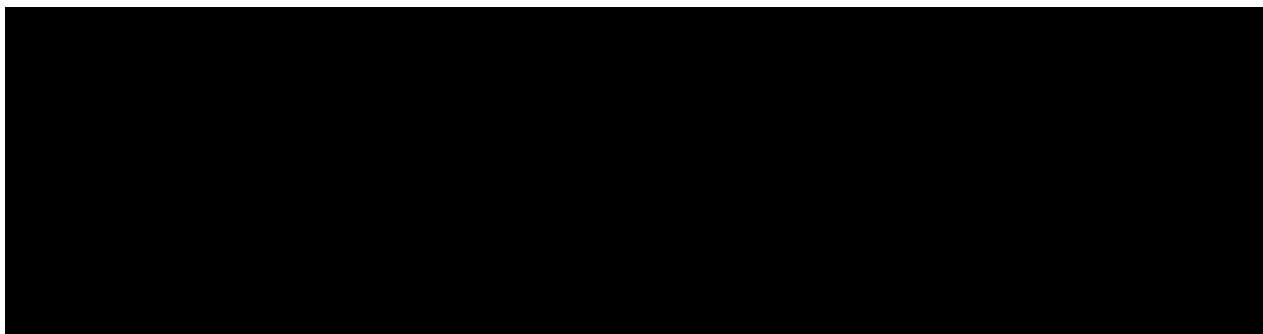
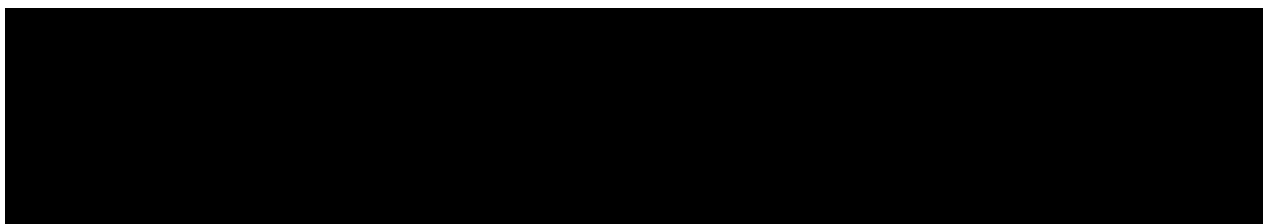
IR - Liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym podzielona przez odpowiednią sumę czasu trwania ekspozycji dla wszystkich pacjentów, przy czym czas trwania ekspozycji w 100 pacjento-latach leczenia jest liczony do pierwszego zdarzenia kwalifikującego (lub końca czasu zagrożenia dla podmiotów bez zdarzenia).

Tabela 49. Porównanie ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania skorygowanej o ekspozycję z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego z badania ASCEMBL [14], [17].

Ogólna częstość występowania skorygowana o ekspozycję, n (IR na 100 pacjento-lat leczenia)	Asciminib, N=156	Bosutynib, N=76
Niewydolność serca (zdarzenia kliniczne)	3 (1,1)	1 (1,3)
Obrzęk i zatrzymanie płynów	16 (6,4)	7 (10,1)
Toksyczność względem przewodu pokarmowego	52 (26,6)	60 (319,2)
Krwotok	19 (7,4)	8 (11,1)
Hepatotoksyczność (w tym w wynikach laboratoryjnych)	17 (6,8)	25 (40,8)
Nadwrażliwość	32 (14,0)	26 (48,2)
Mielosupresja*	60 (29,9)	28 (49,2)
Erytopenia	16 (6,3)	7 (9,9)
Leukopenia	36 (15,8)	17 (26,0)
Neutropenia	36 (15,8)	16 (24,3)
Trombocytopenia	46 (20,9)	15 (22,6)
Cytopenie mające wpływ na >1 linię	0	1 (1,3)
Toksyczność względem trzustki	13 (5,1)	7 (10,2)
Wydłużenie odcinka QT	6 (2,3)	1 (1,3)
Toksyczność względem układu rozrodczego	3 (1,1)	1 (1,3)

Większość zdarzeń niepożądanych, zarówno hematologicznych, jak i niehematologicznych, wystąpiła po raz pierwszy w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Niewielu pacjentów doświadczyło pierwszego hematologicznego zdarzenia niepożądanego po 6 miesiącach, a nawracające lub utrzymujące się zdarzenia niepożądane ustępowały z czasem [17].

Częstość występowania niehematologicznych jak i hematologicznych zdarzeń niepożądanych, skorygowana o ekspozycję, była ogólnie niższa w grupie leczonej asciminibem w porównaniu z bosutynibem.



Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



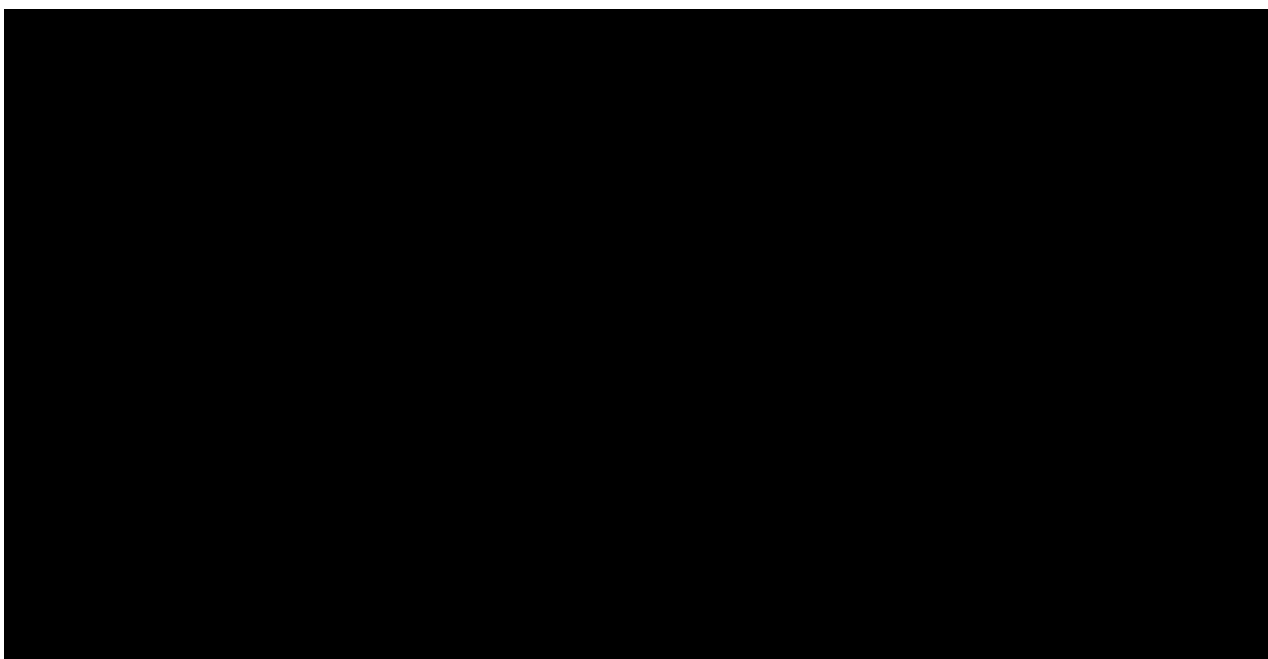
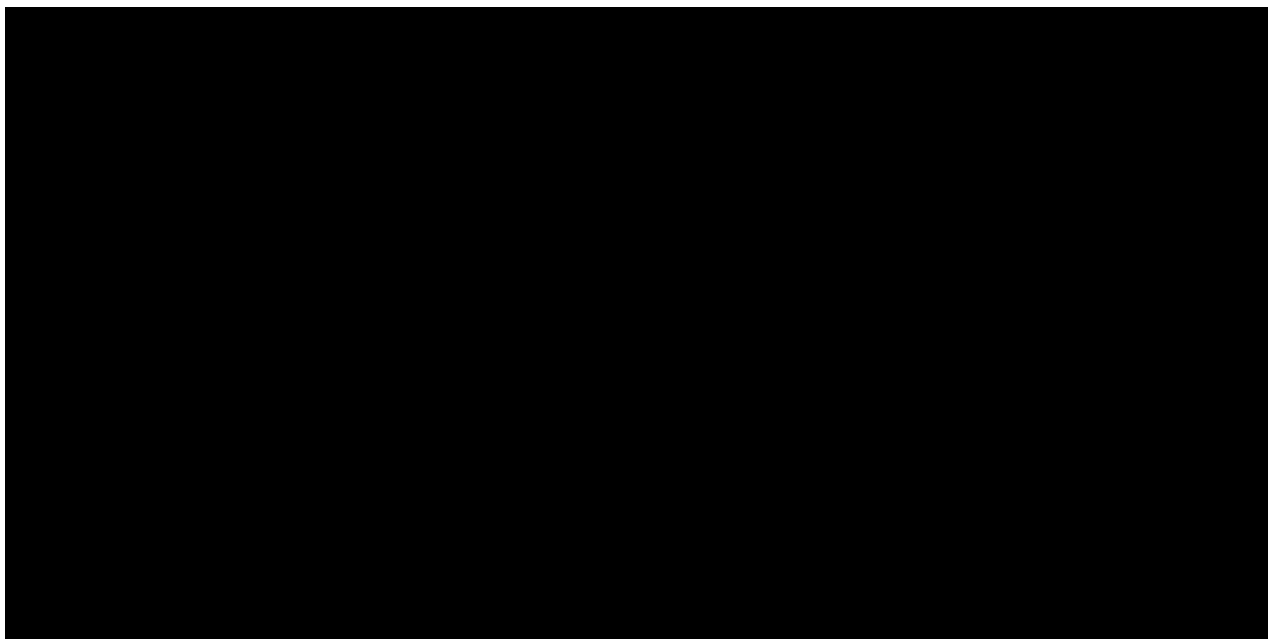
[Redacted text block]

[Redacted text line]

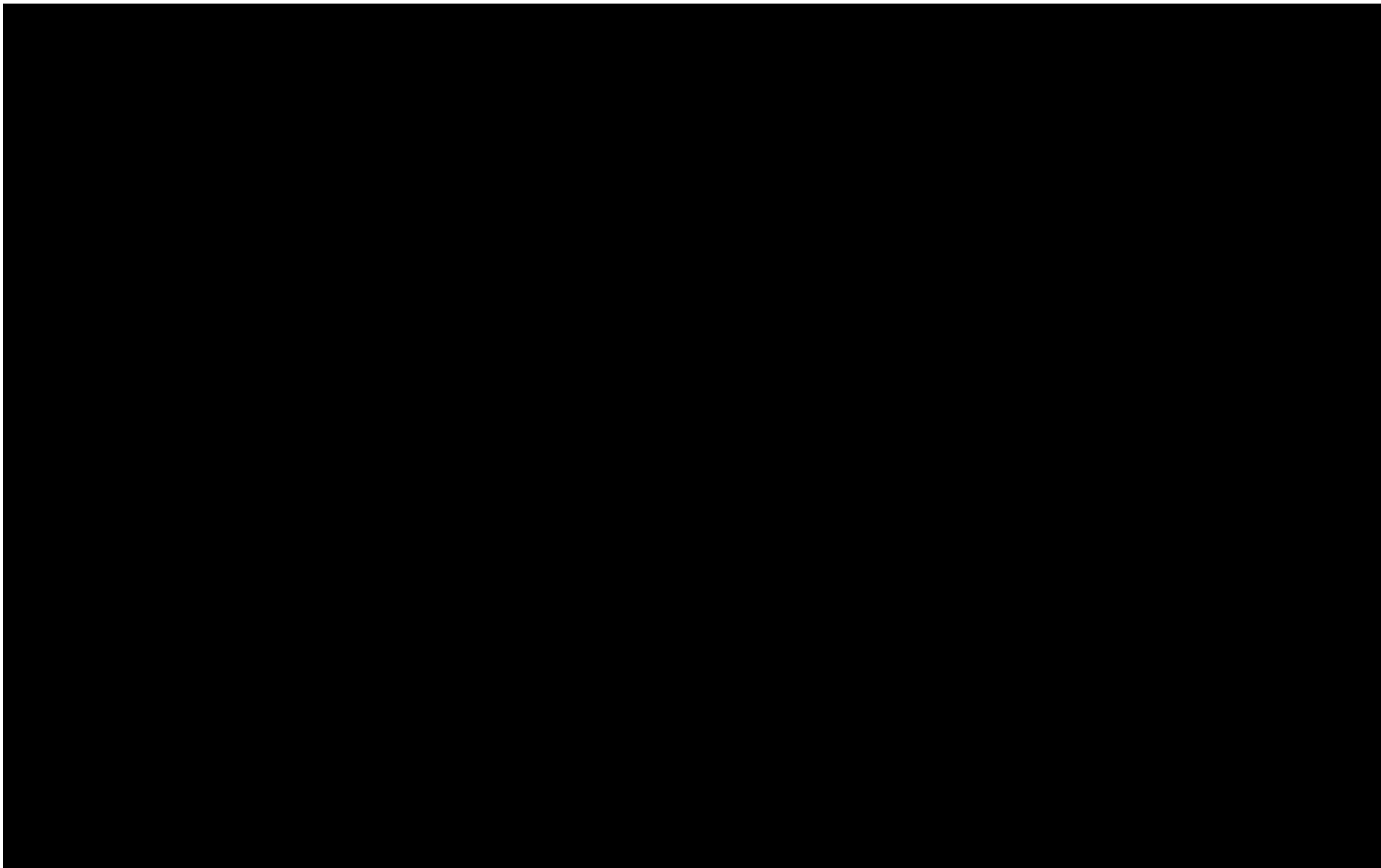
[Redacted text block]

[Redacted text block]

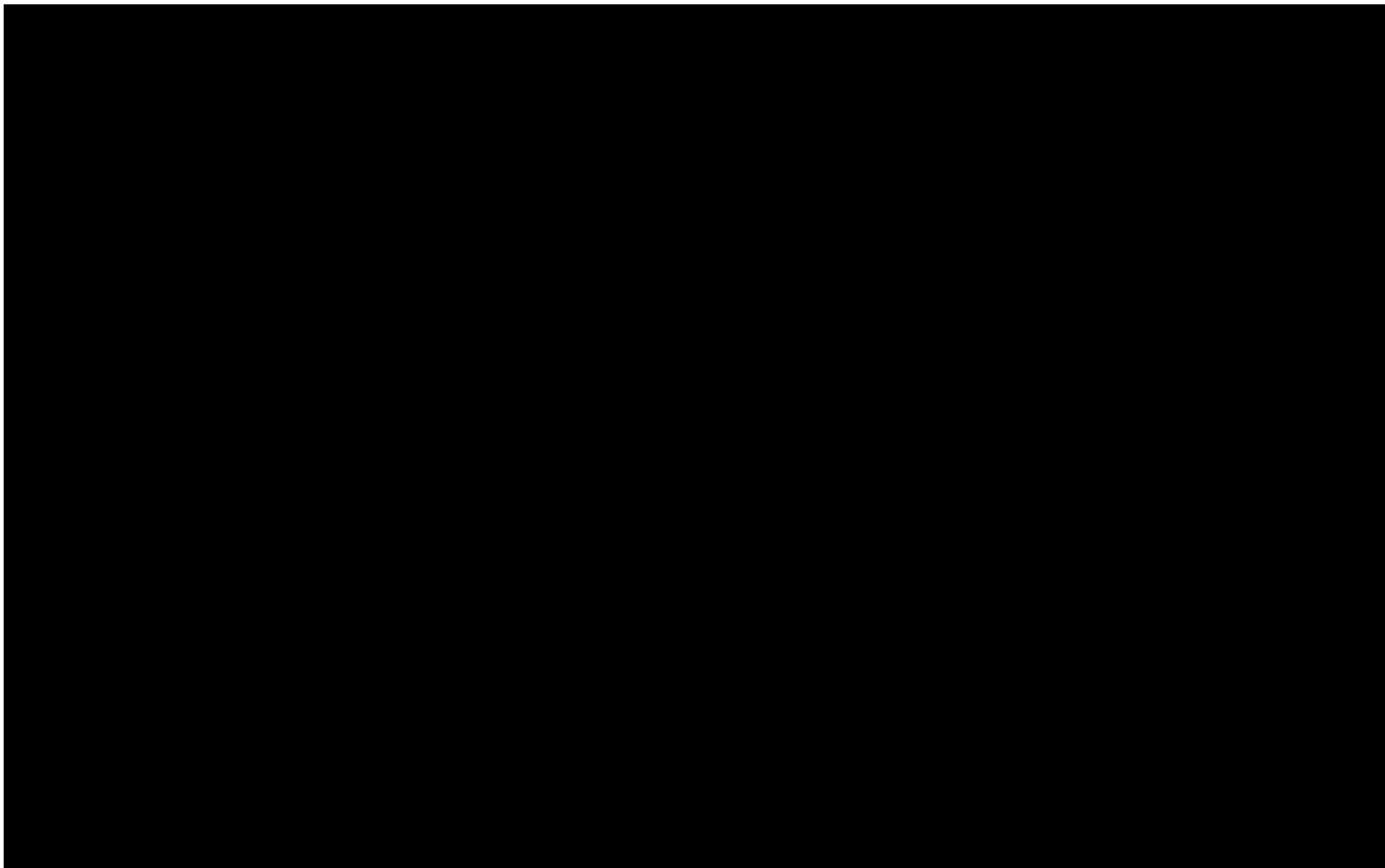
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



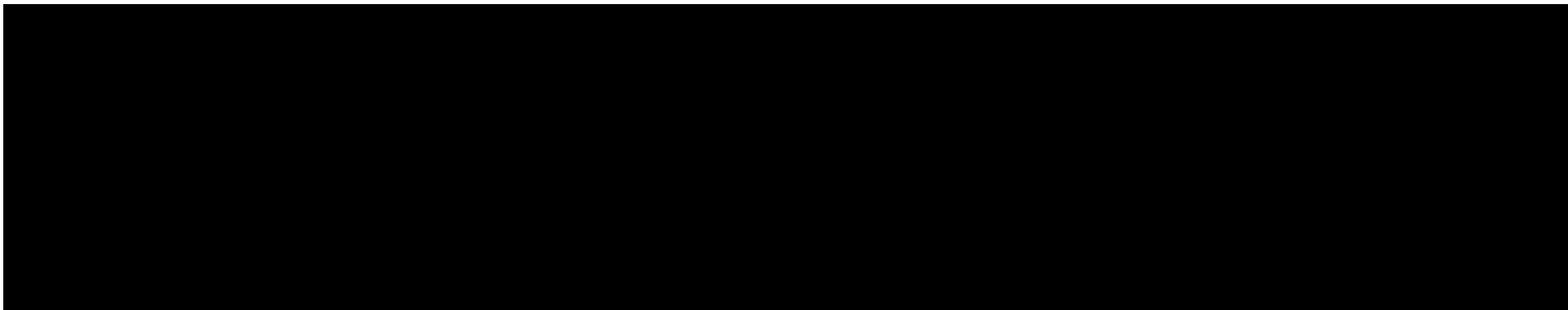
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

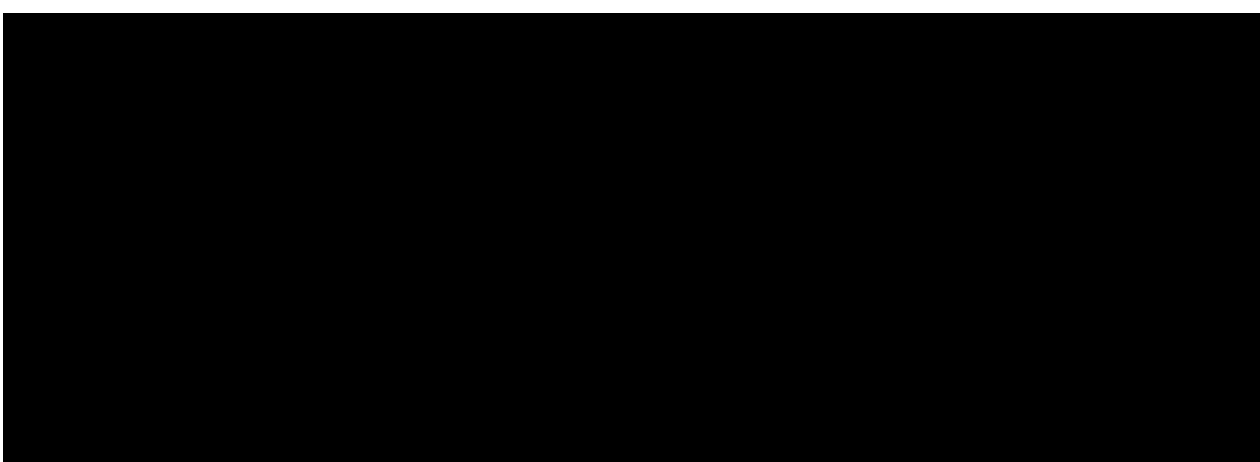
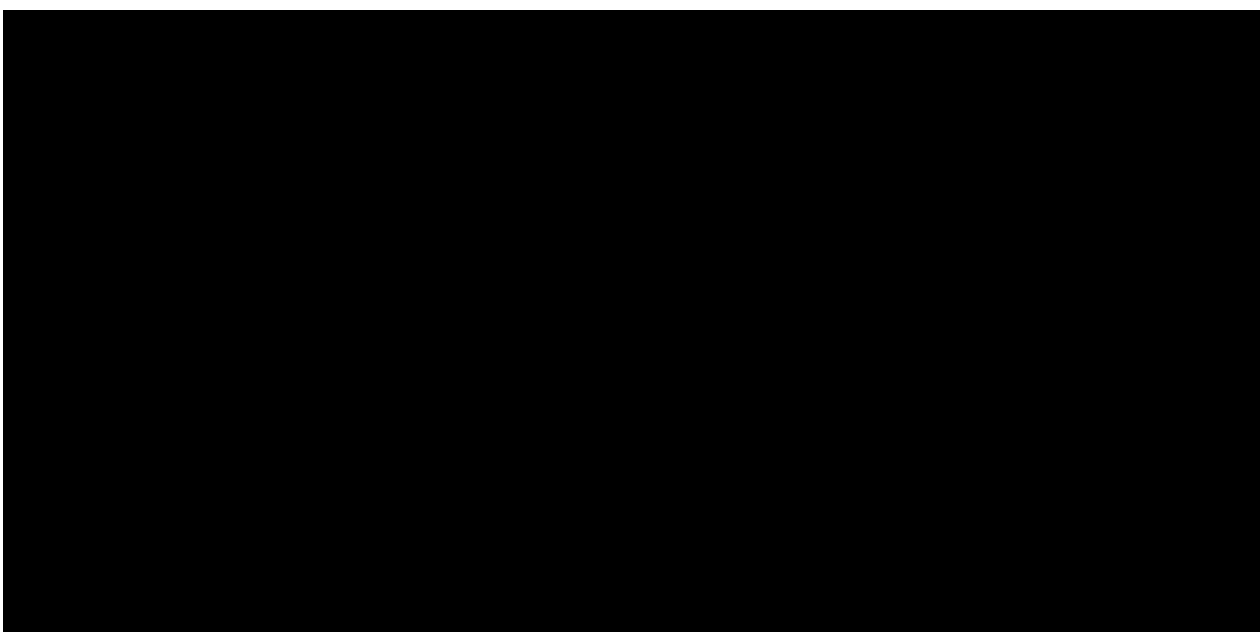
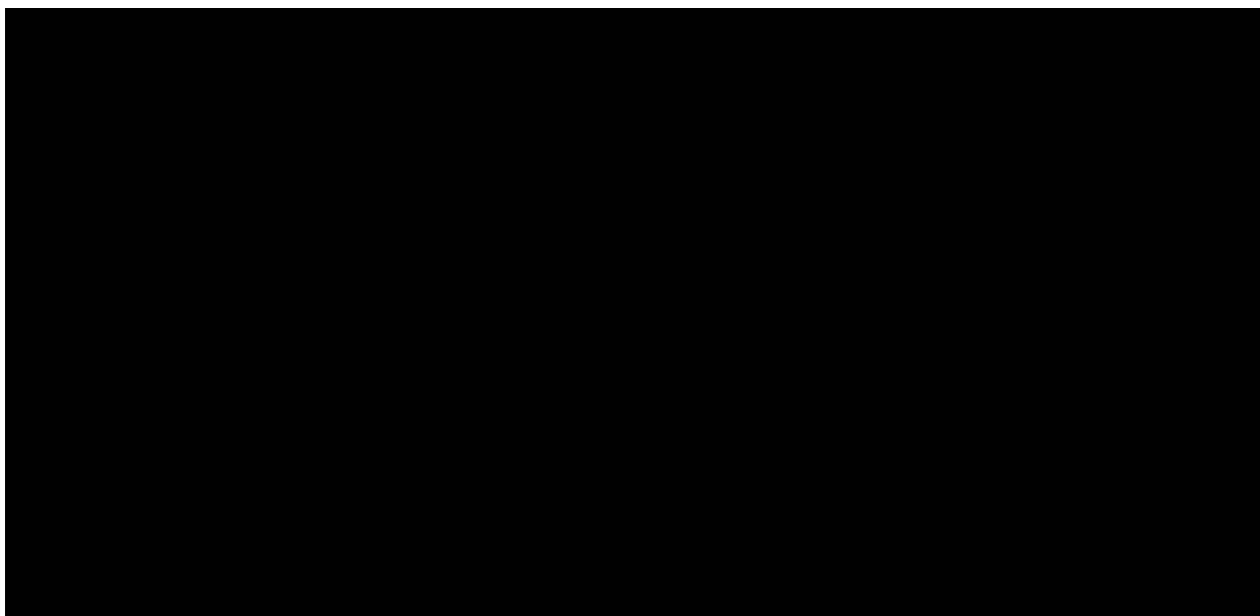


Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

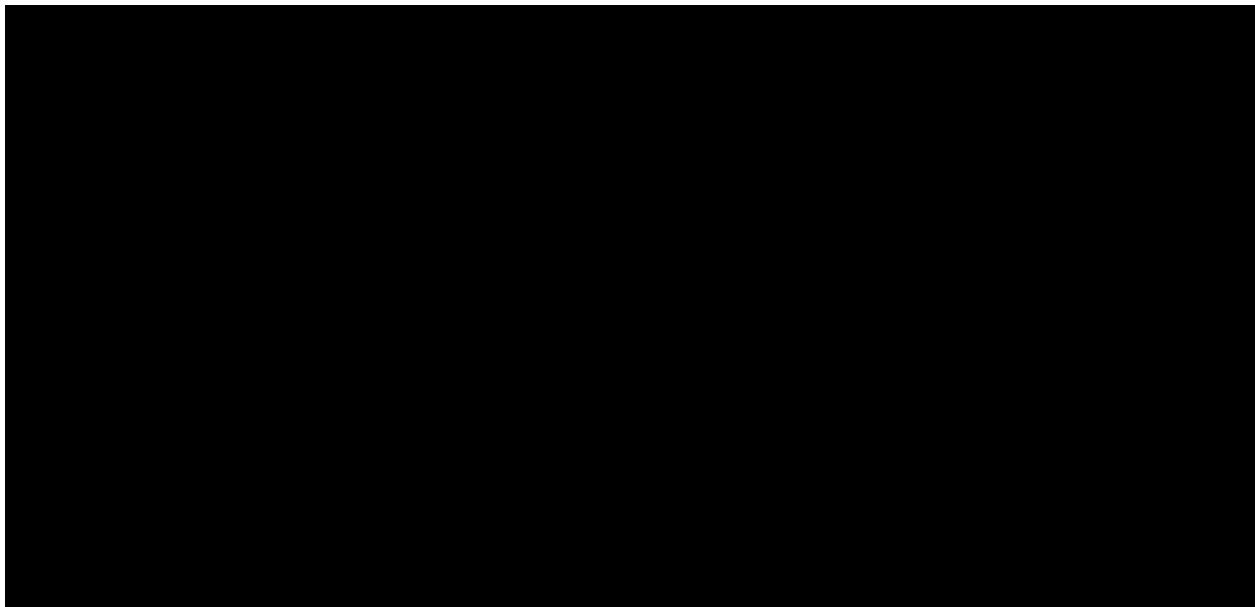


Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

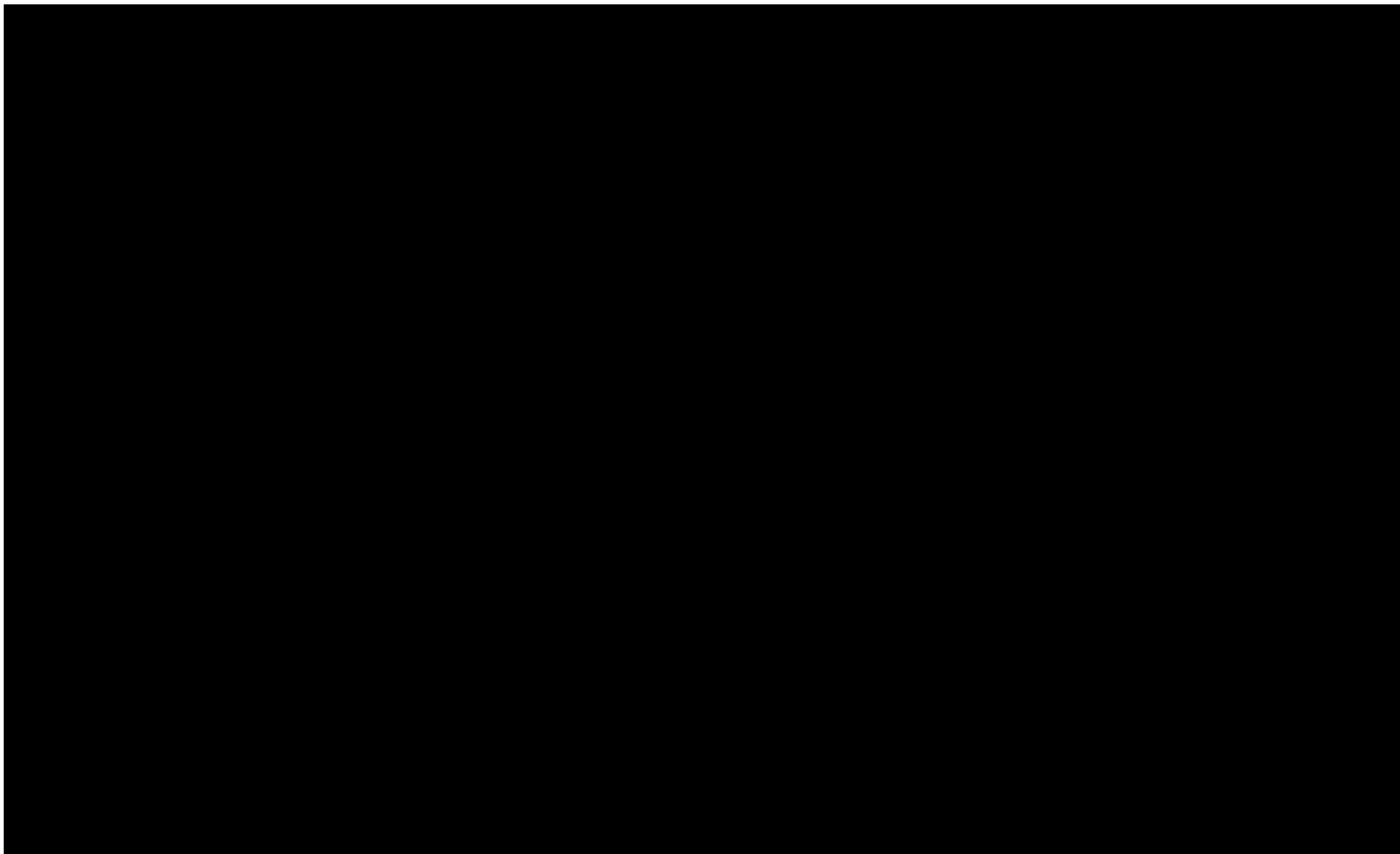


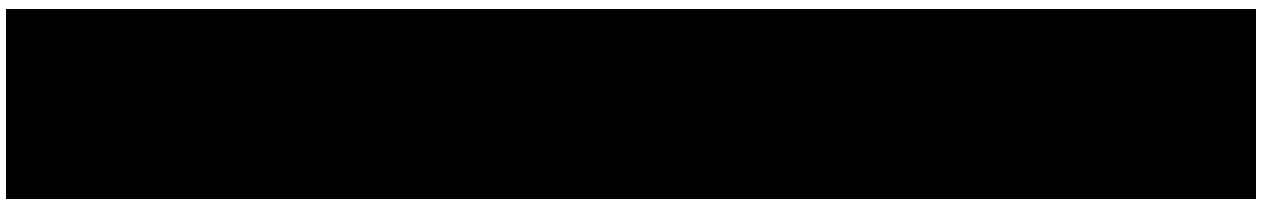
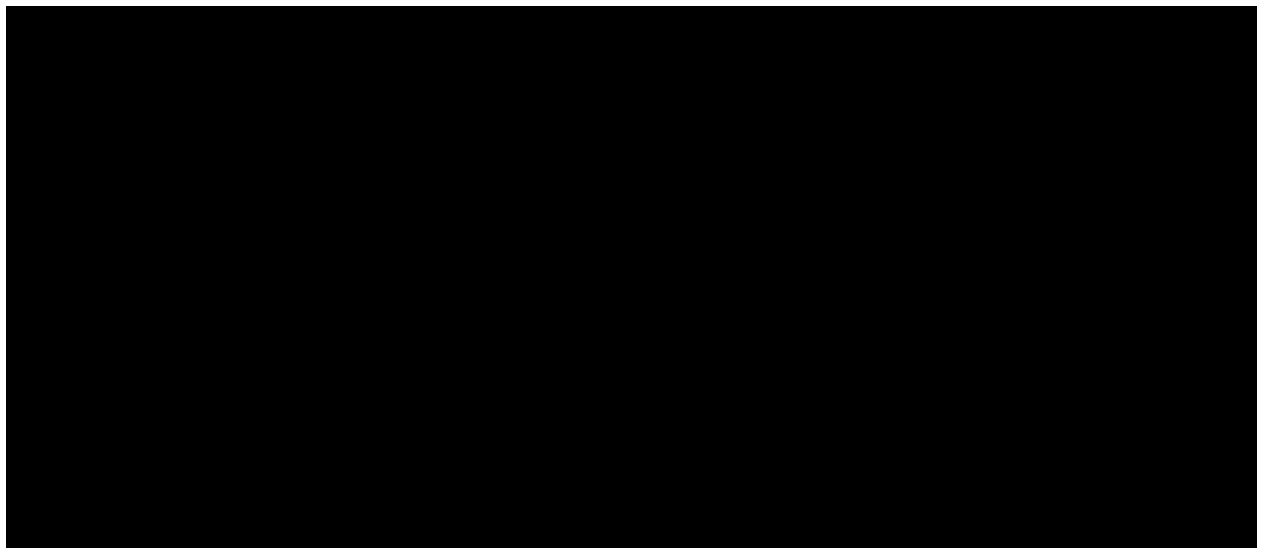
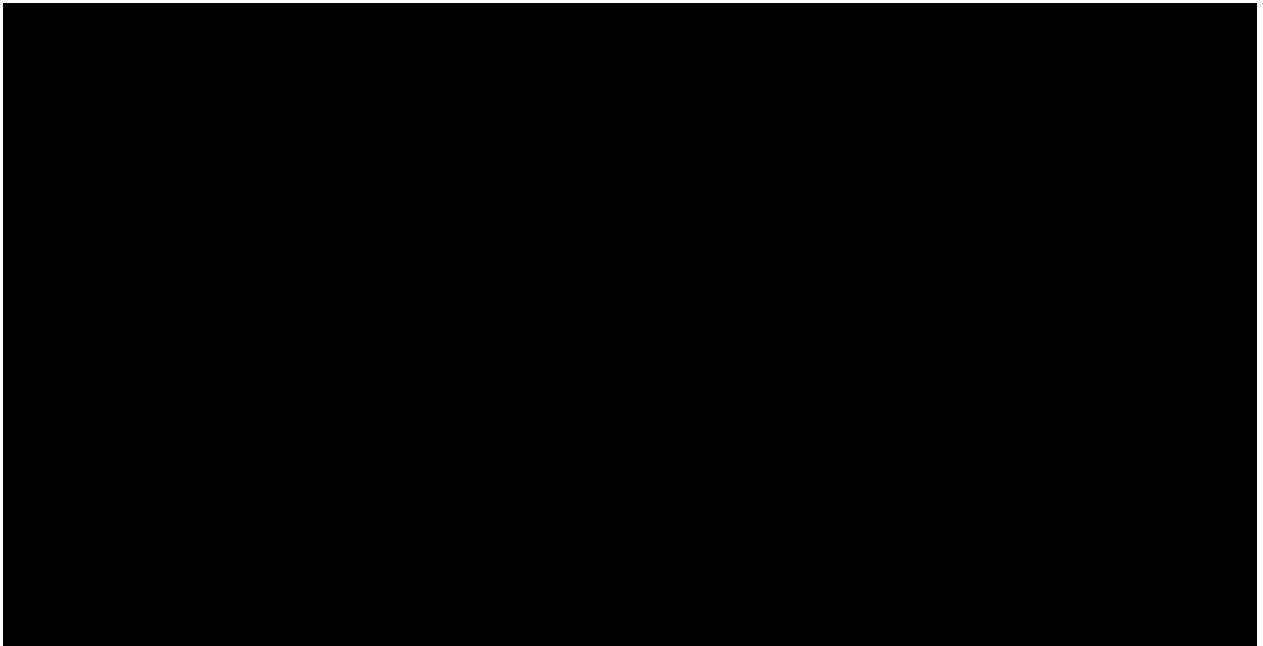


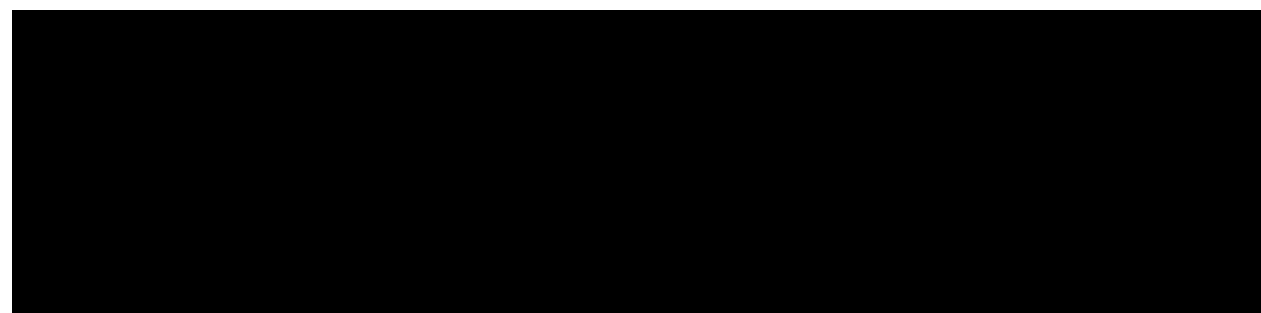
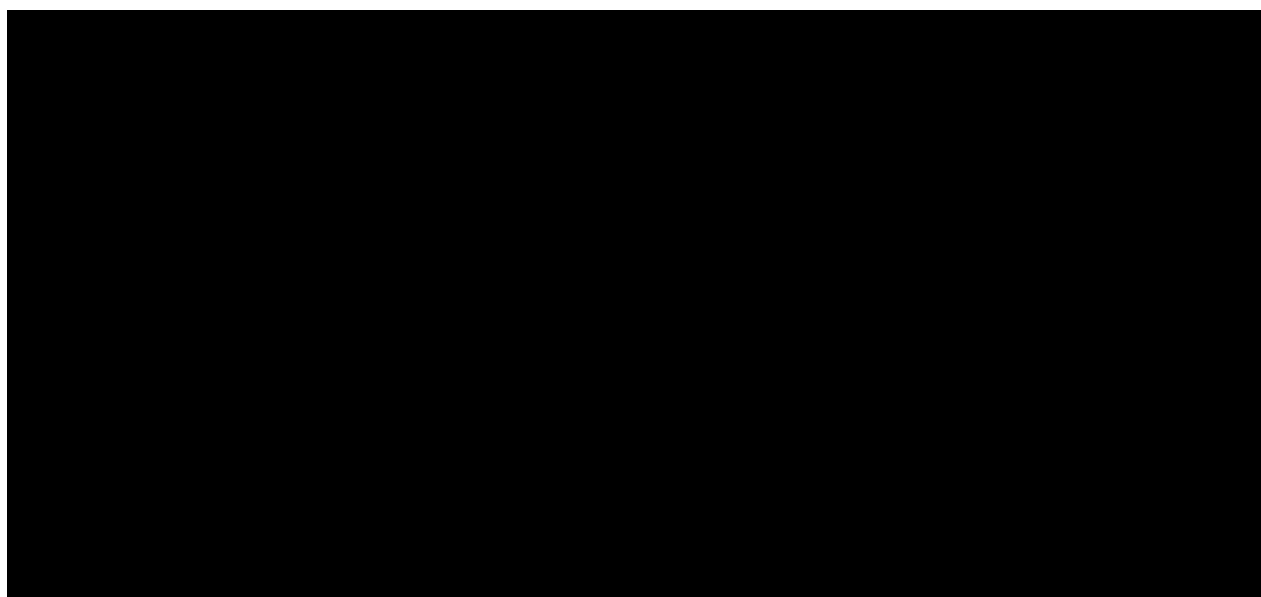
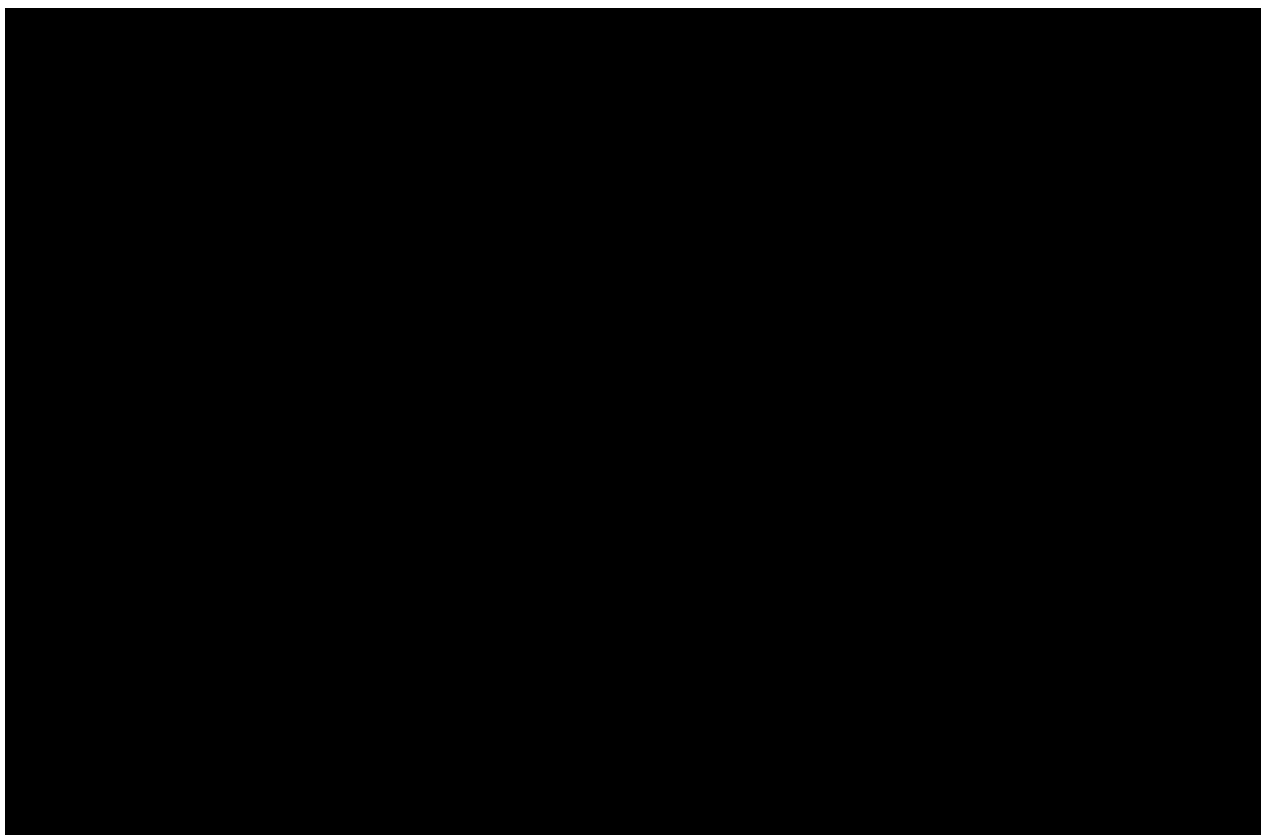
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



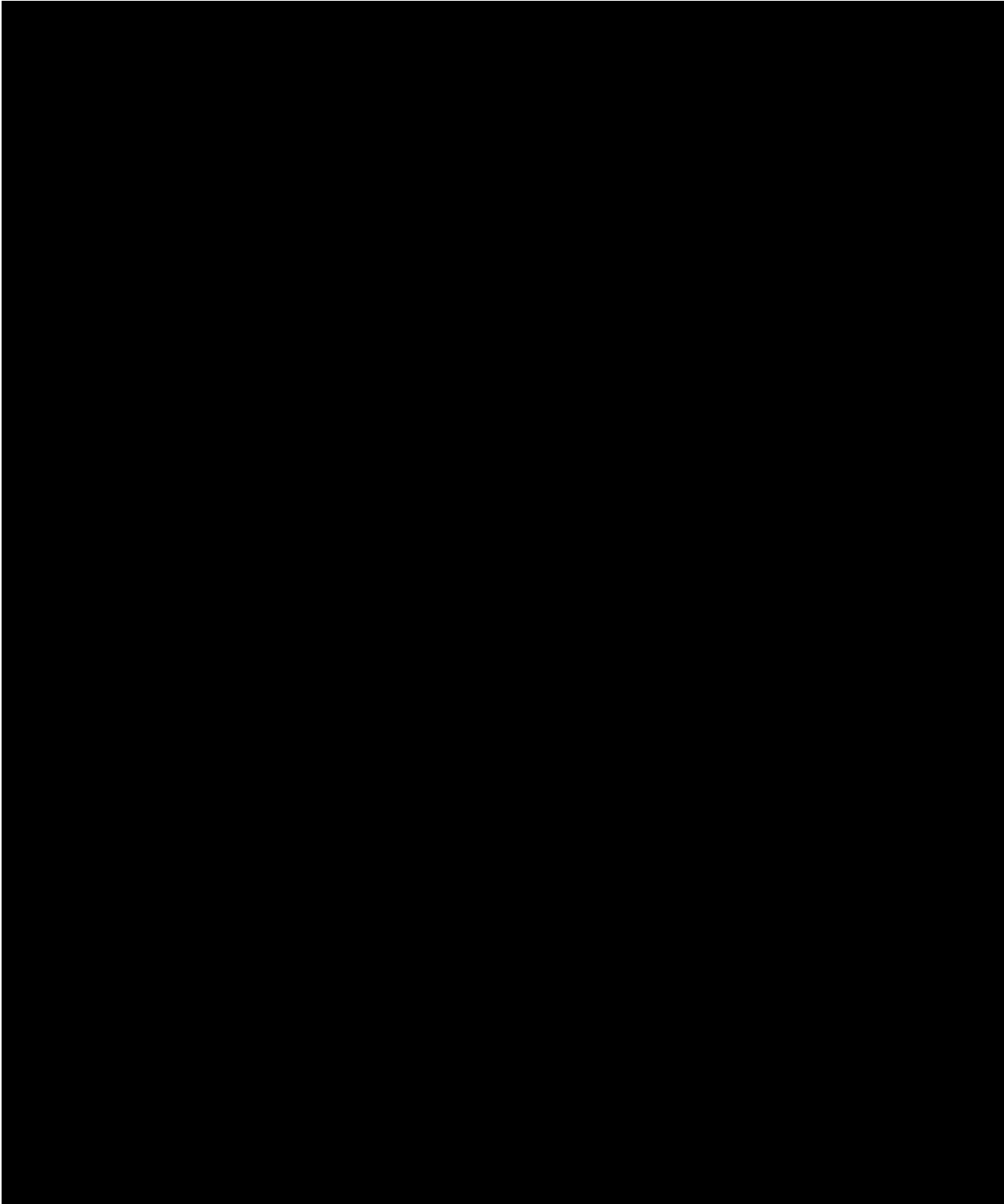
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML) u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



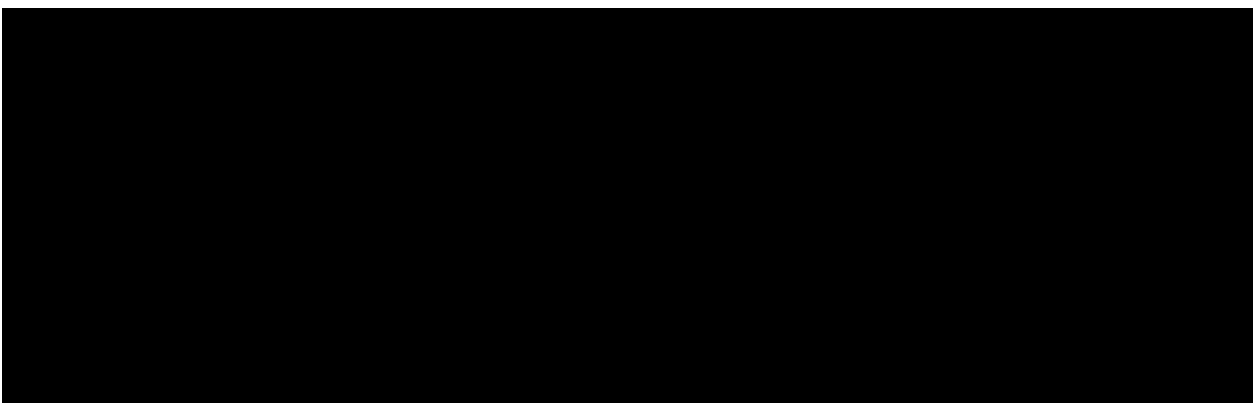
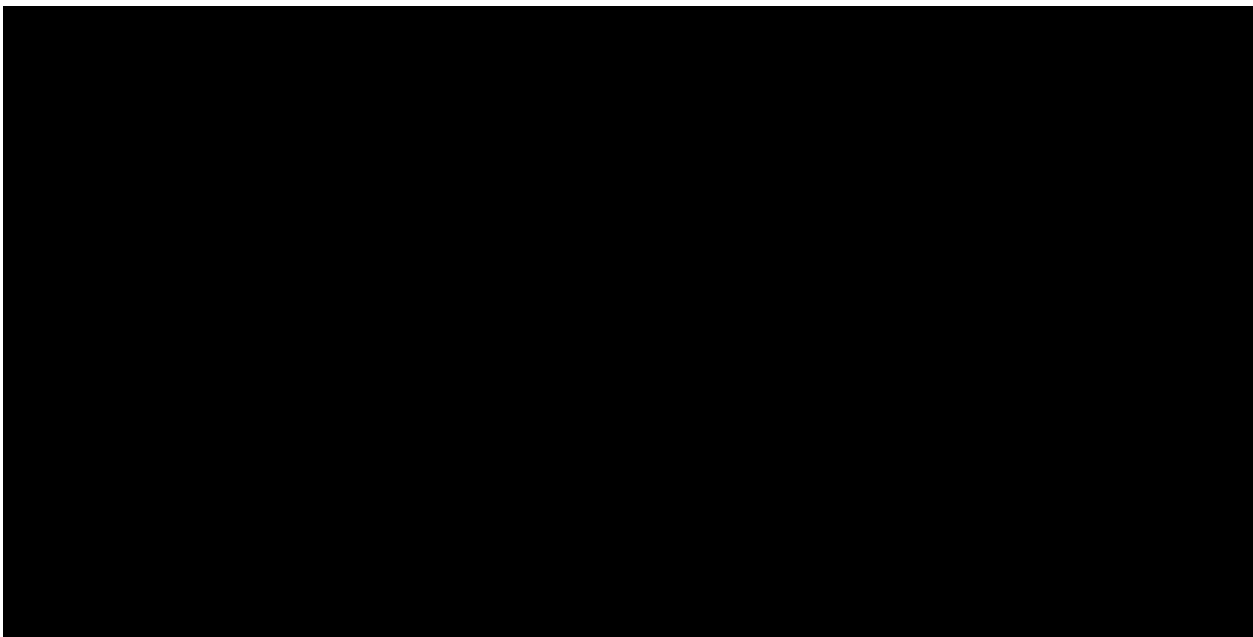
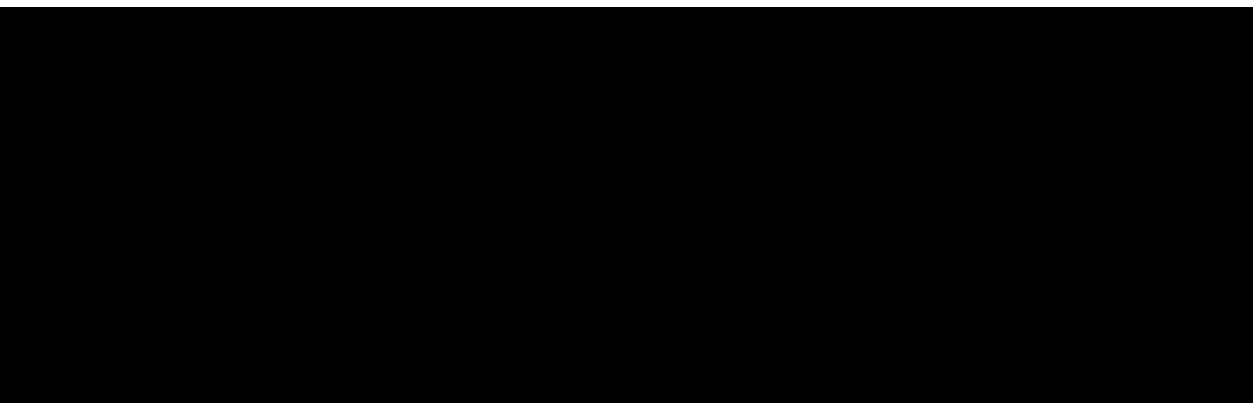
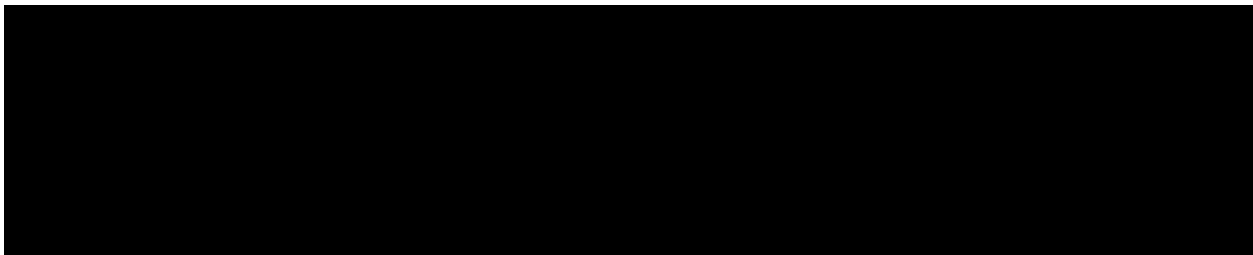




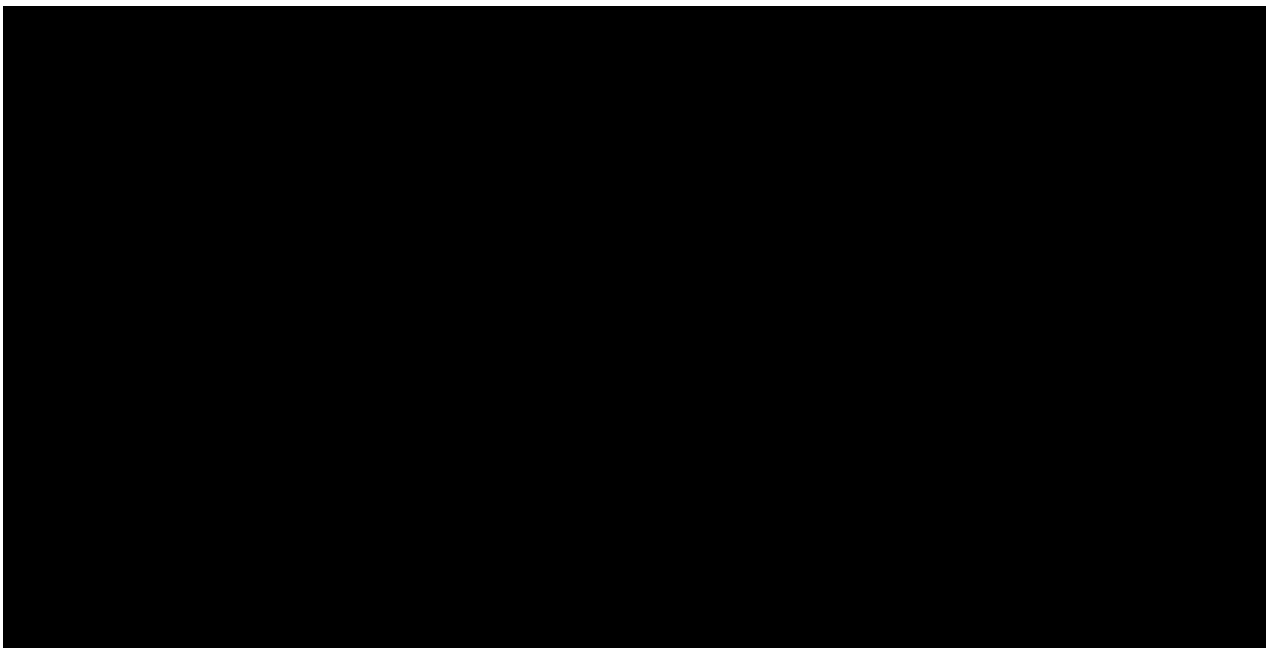
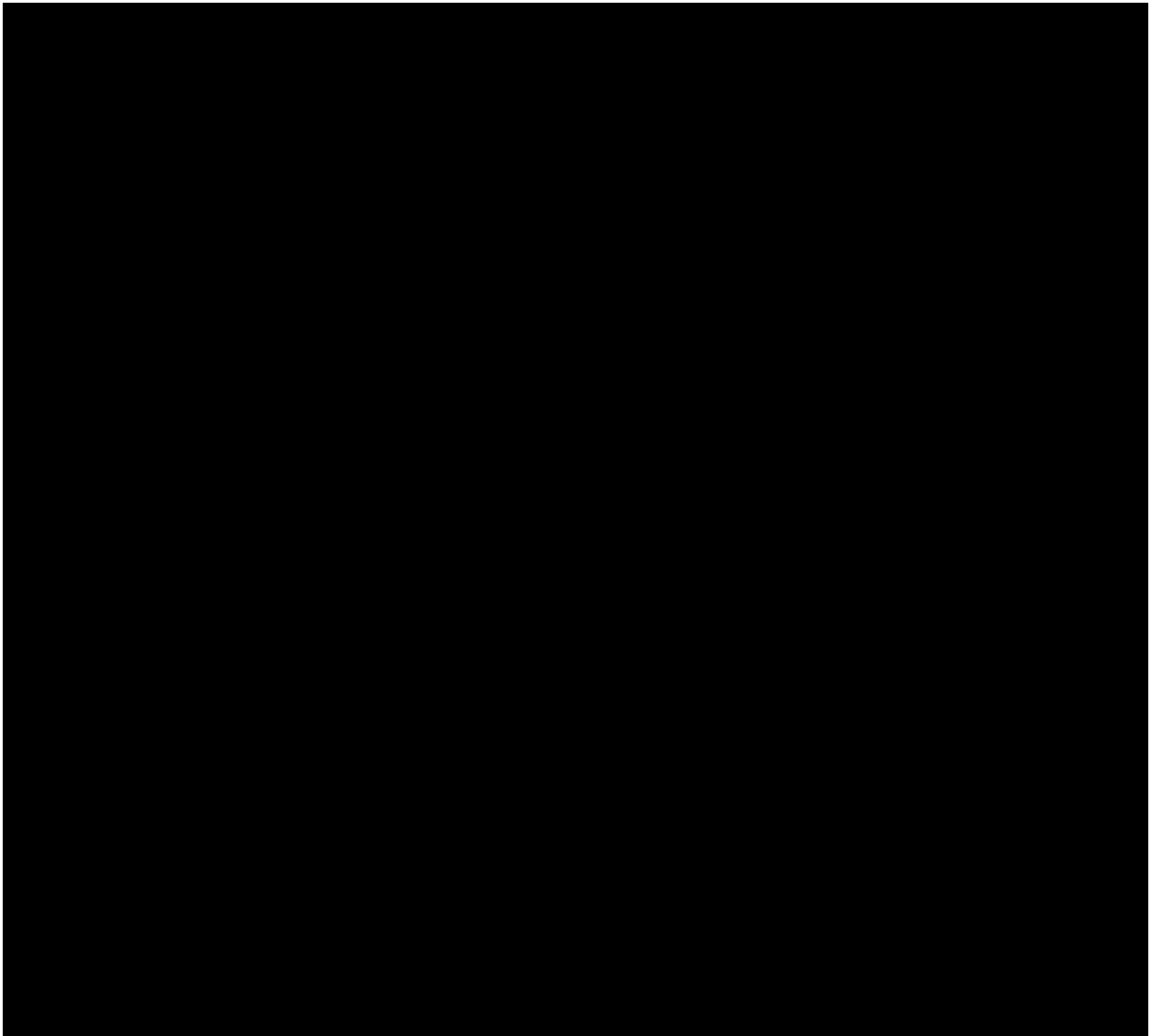
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



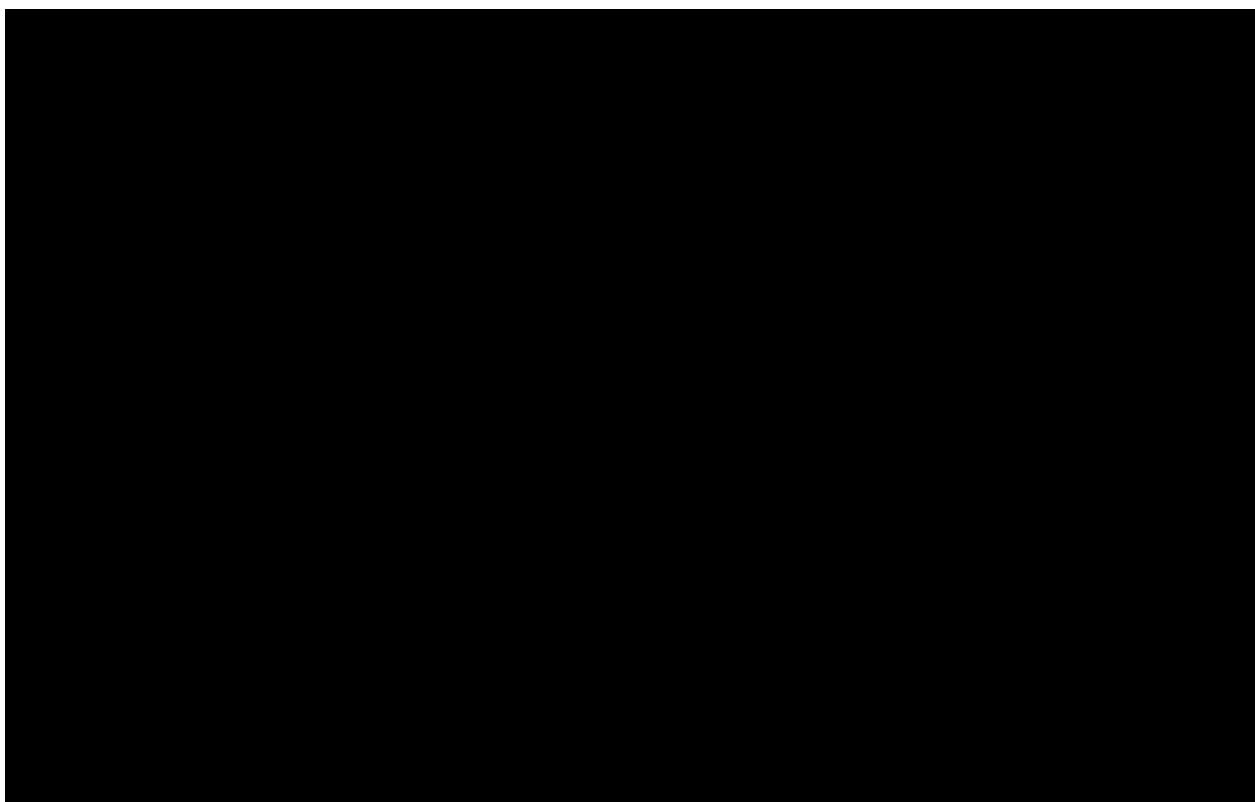
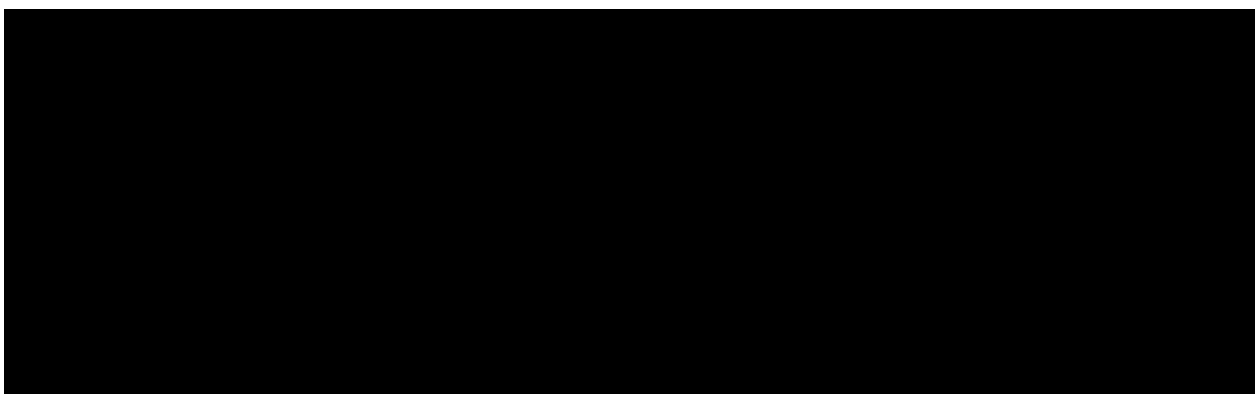
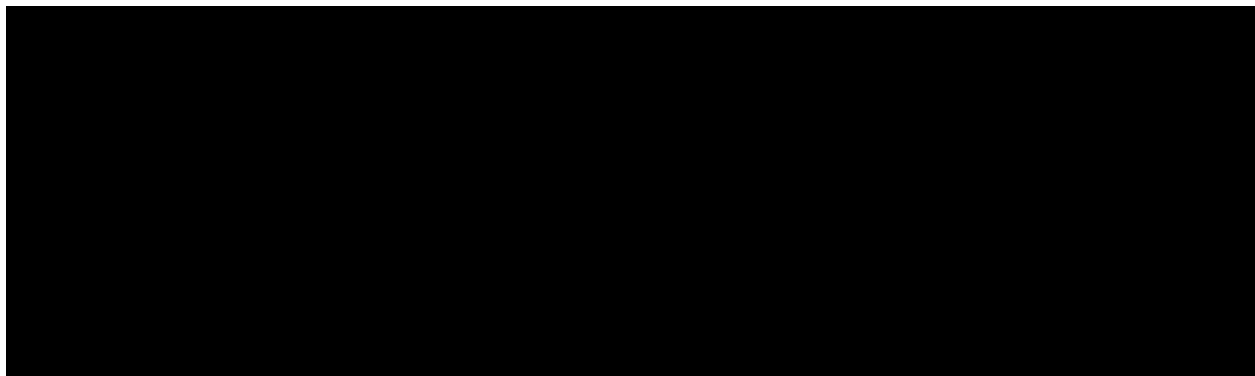
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



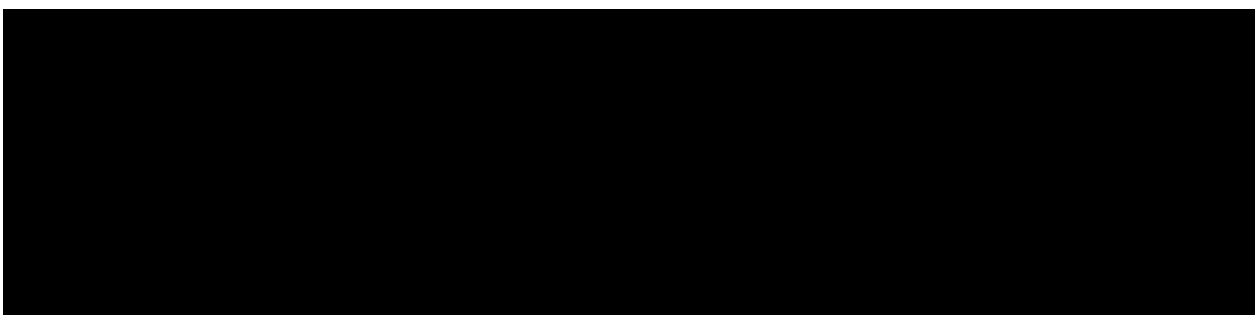
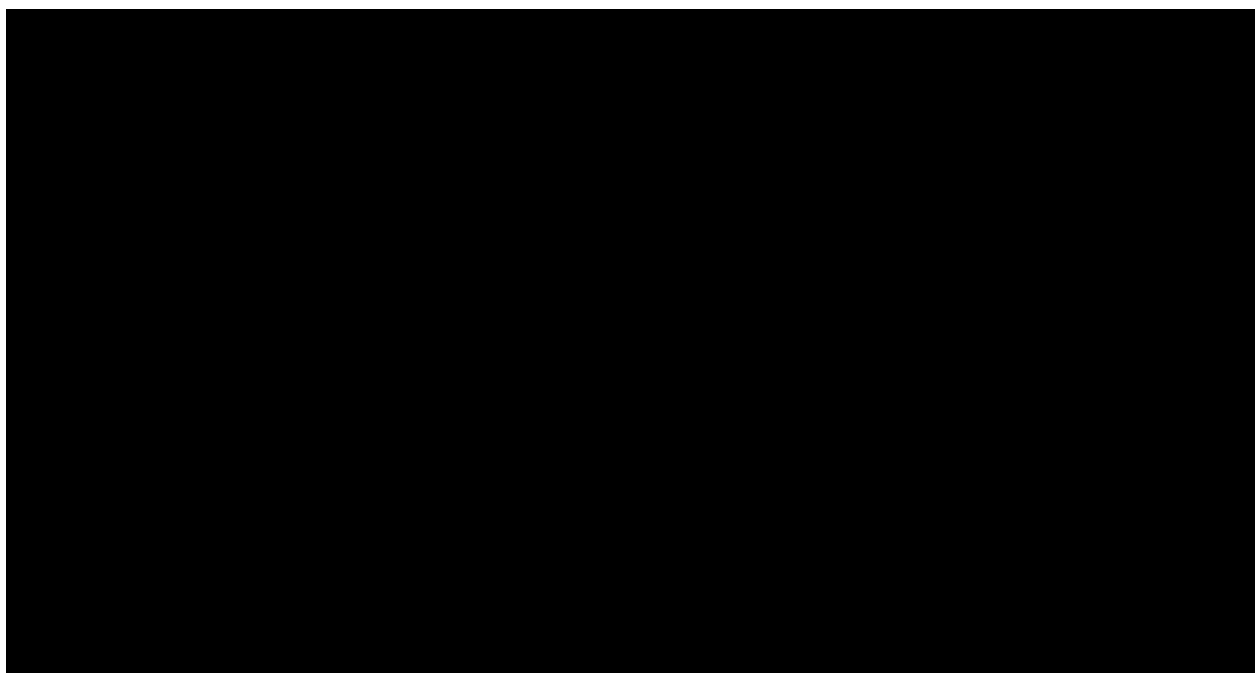
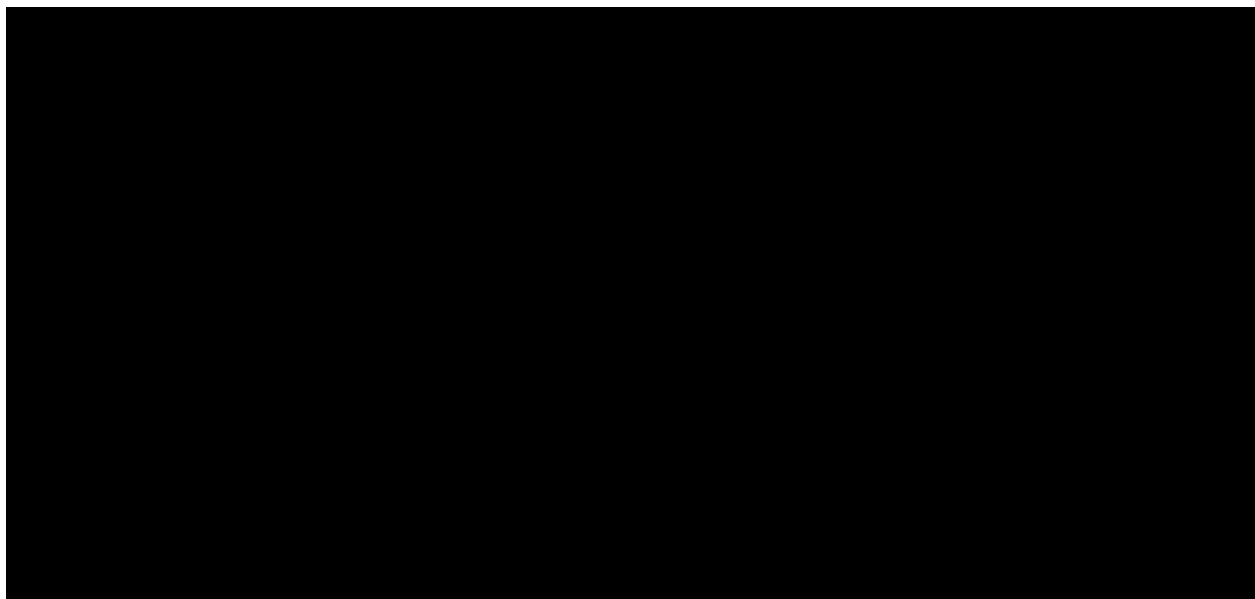
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



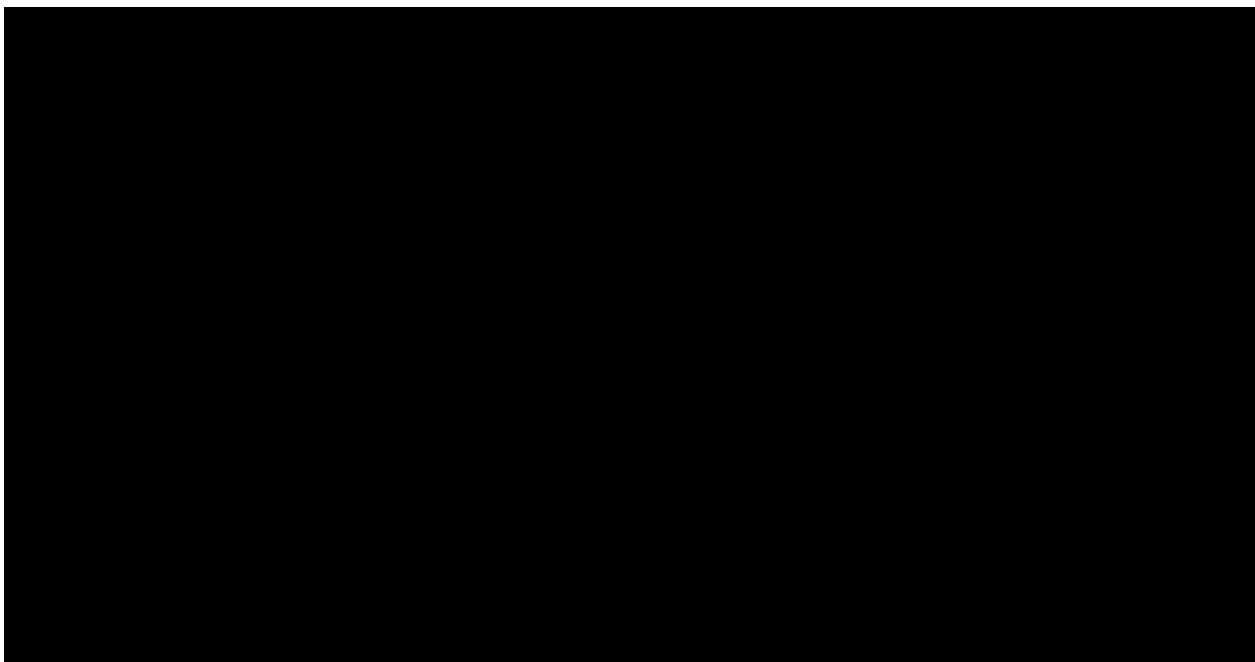
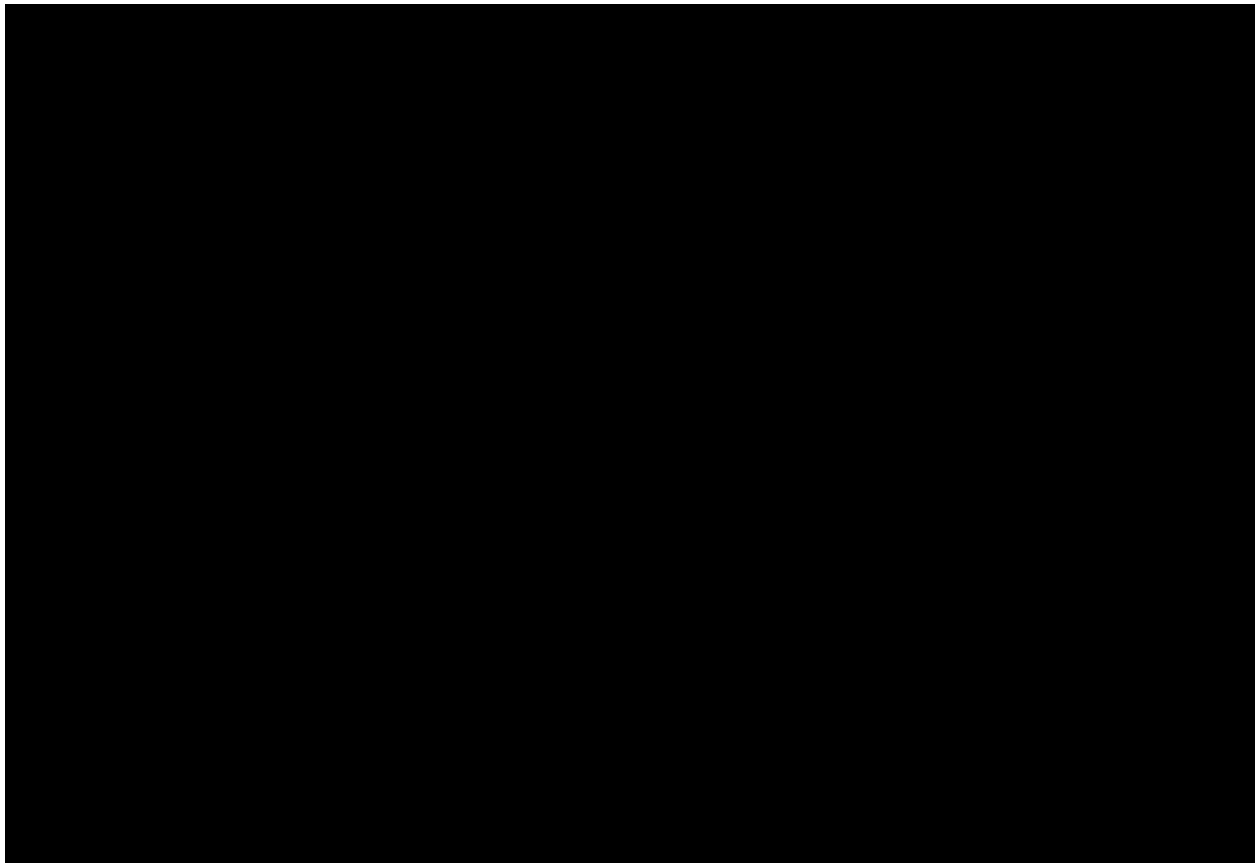
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



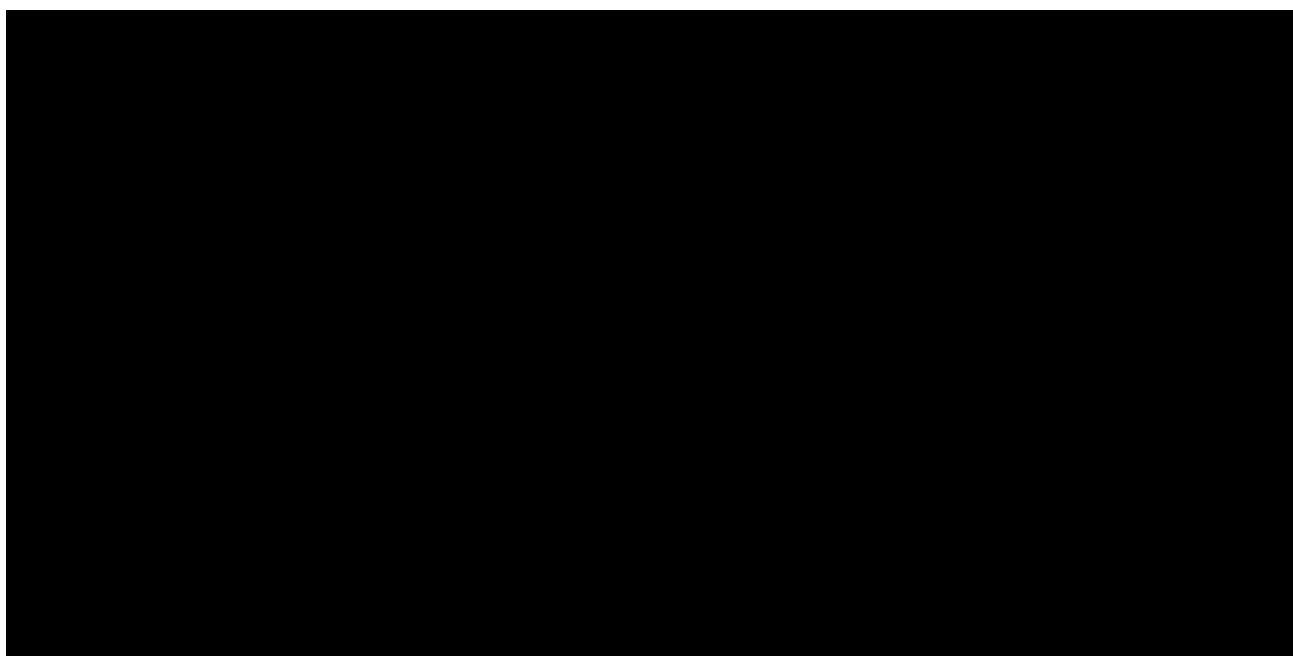
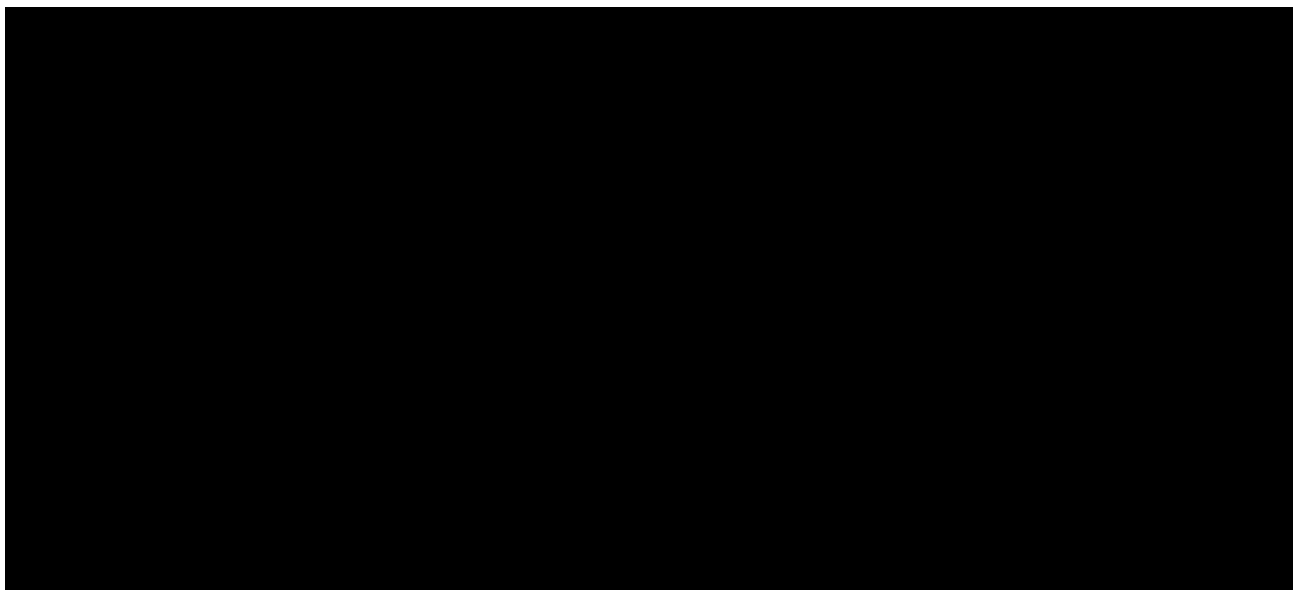
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



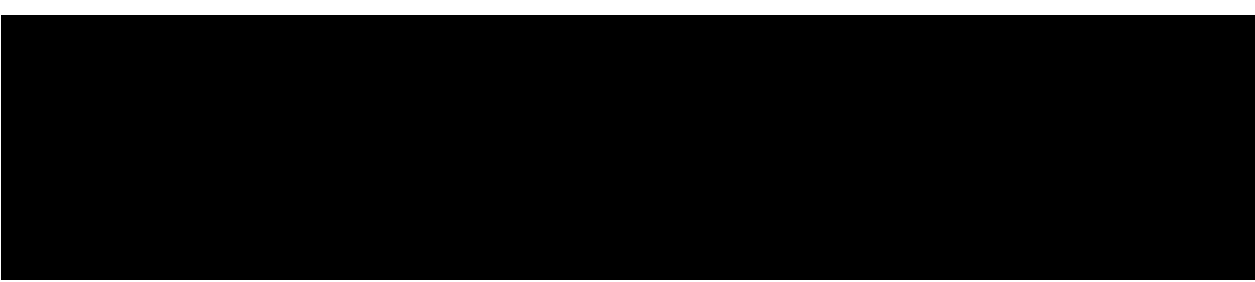
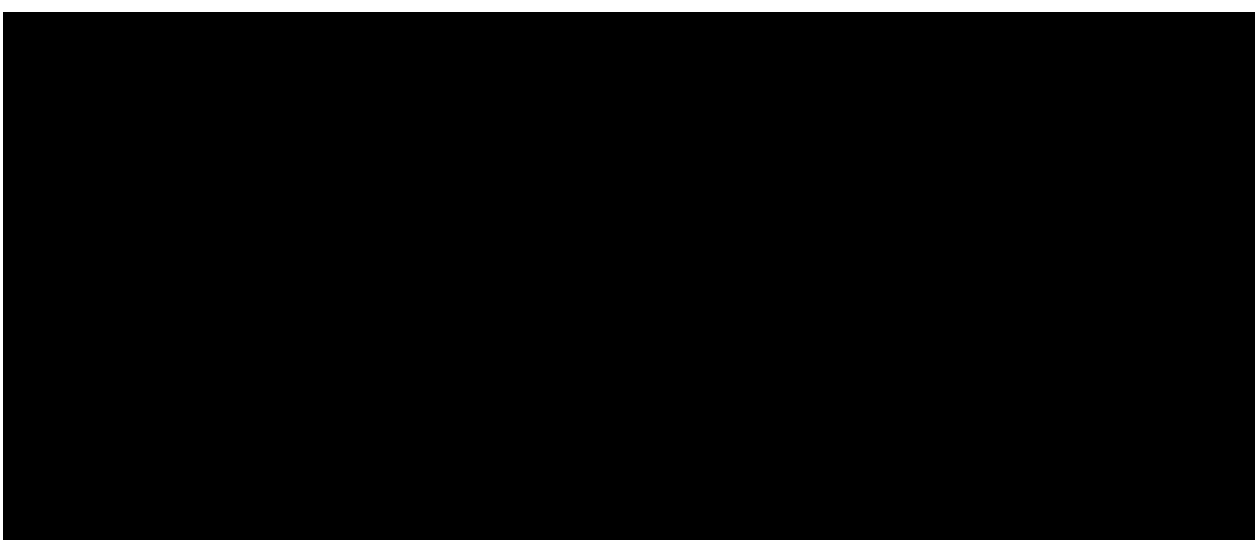
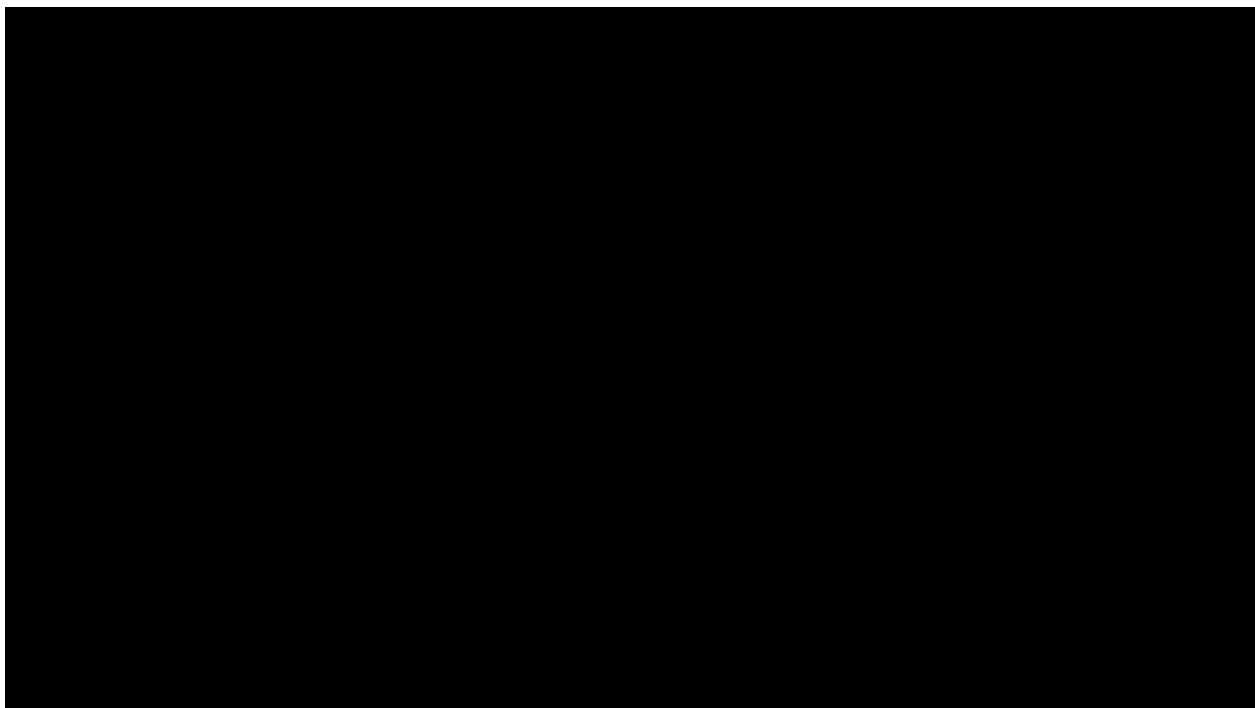
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

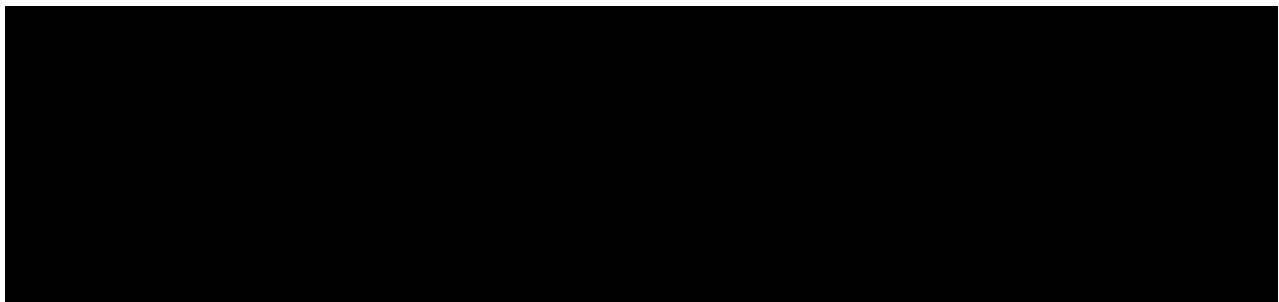
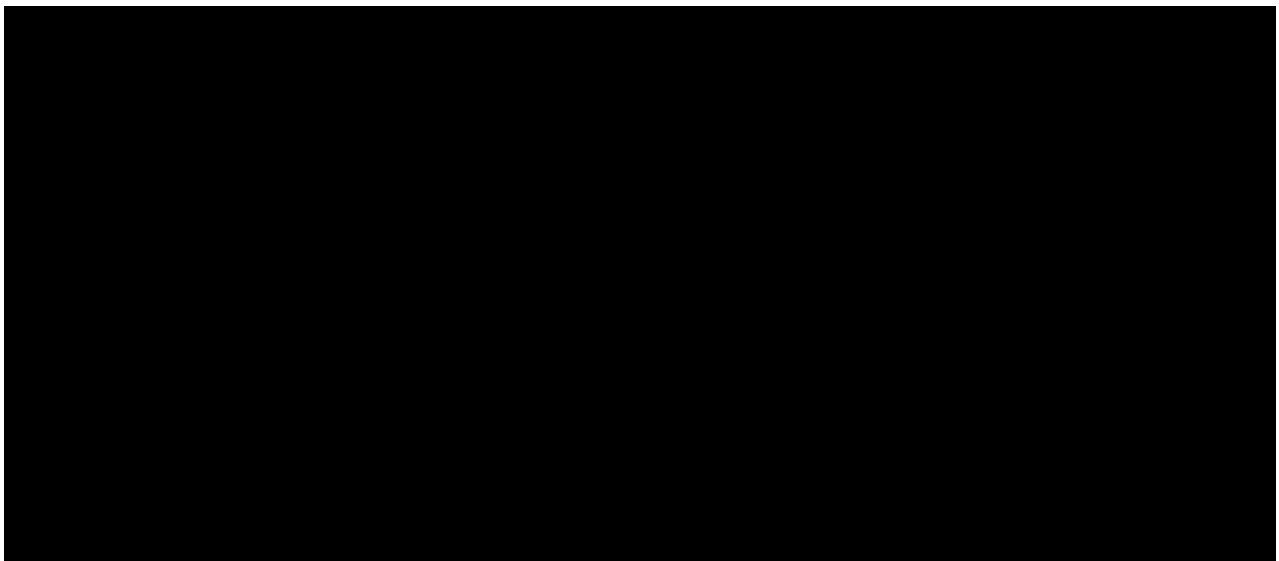
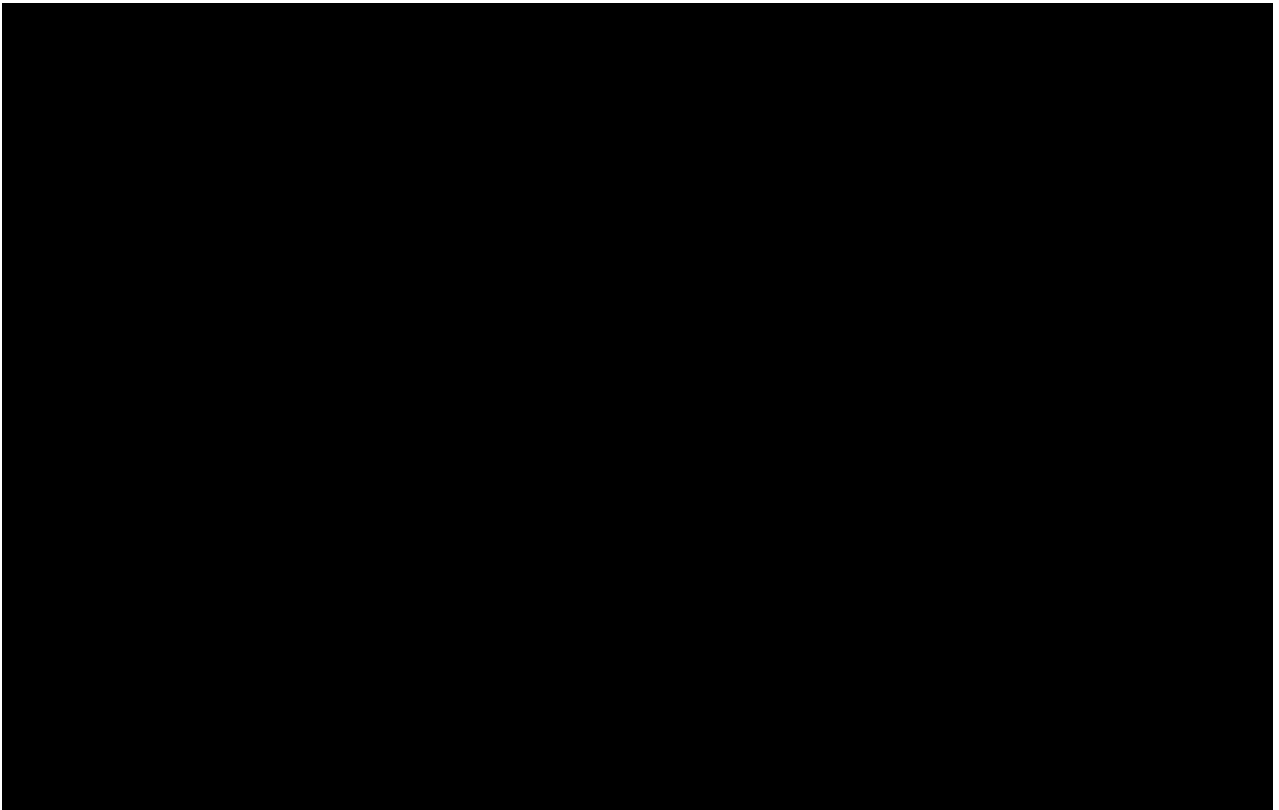


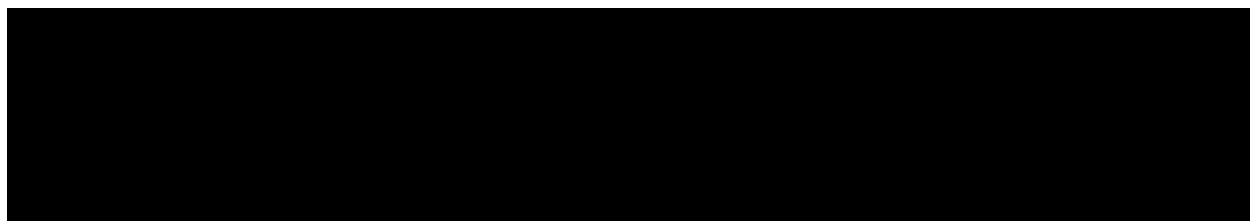
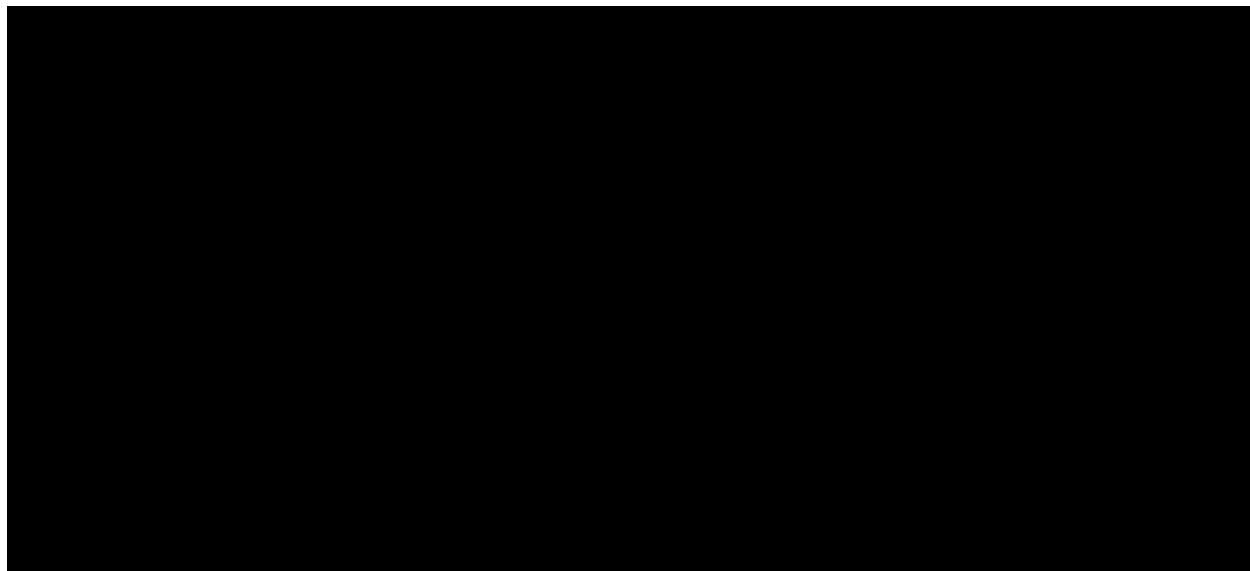
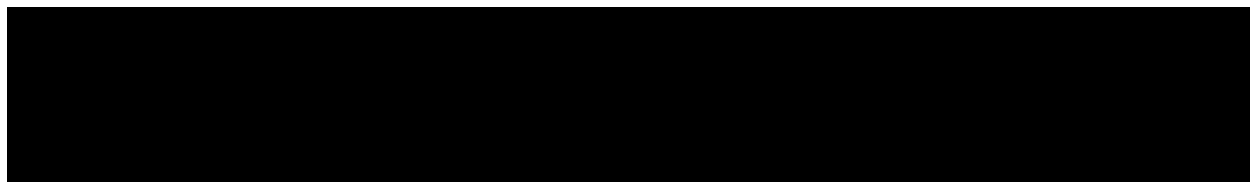
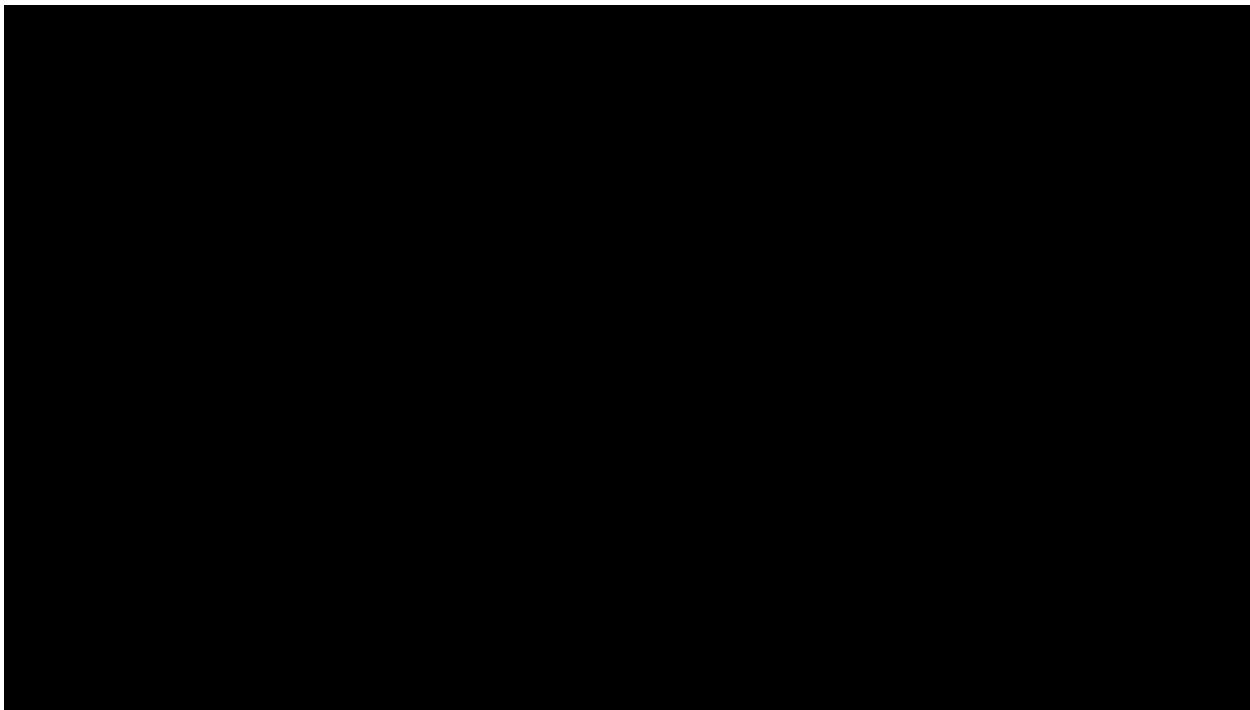
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.







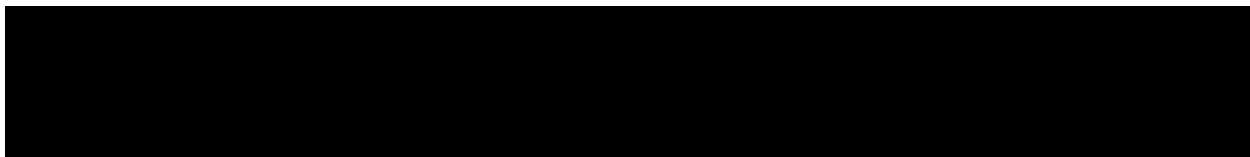
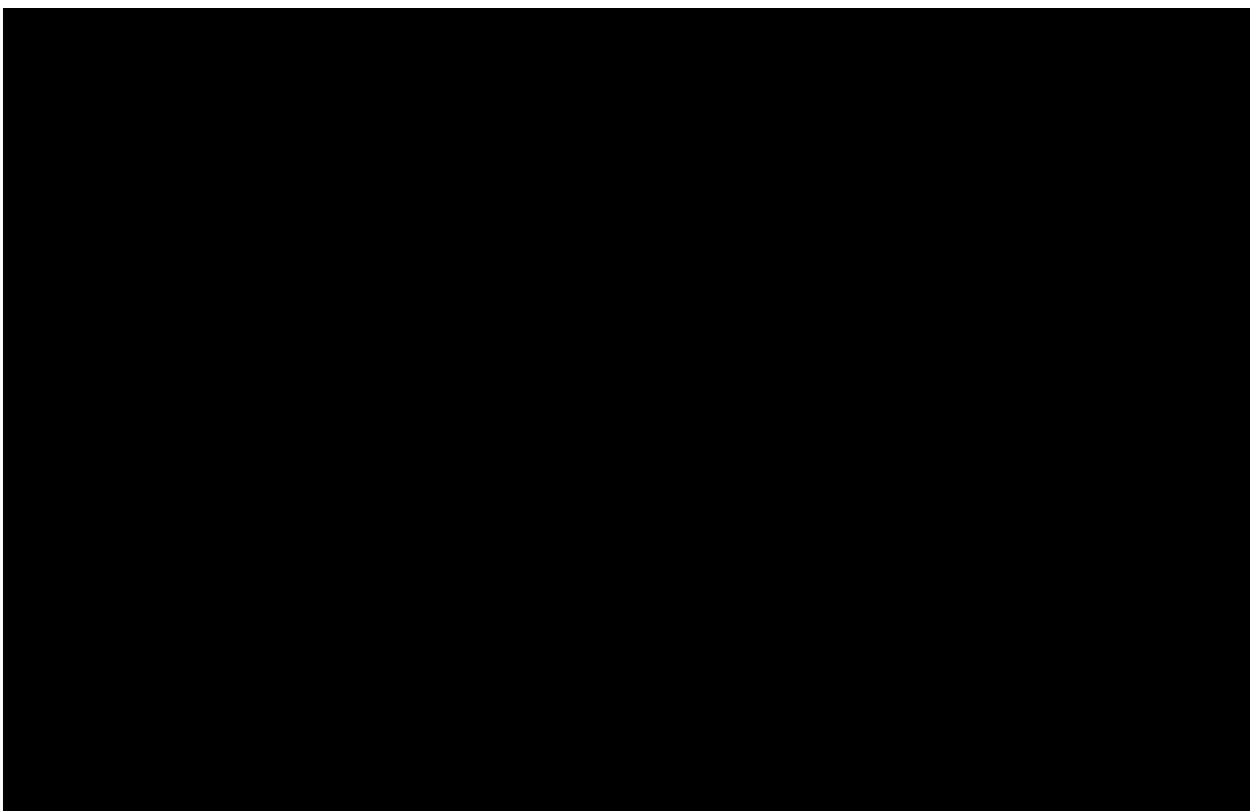
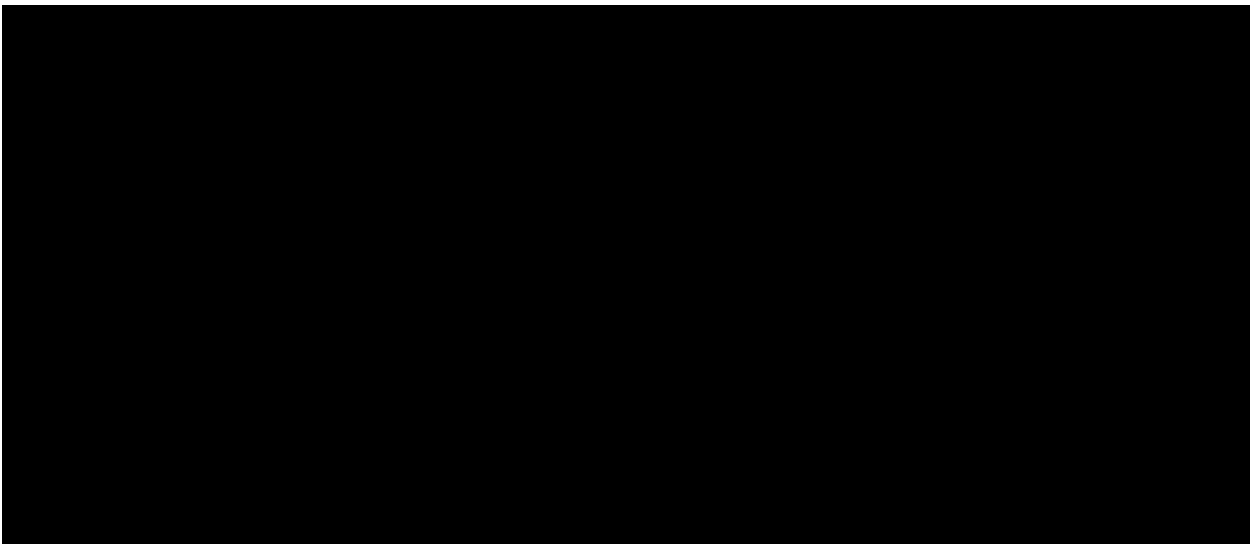
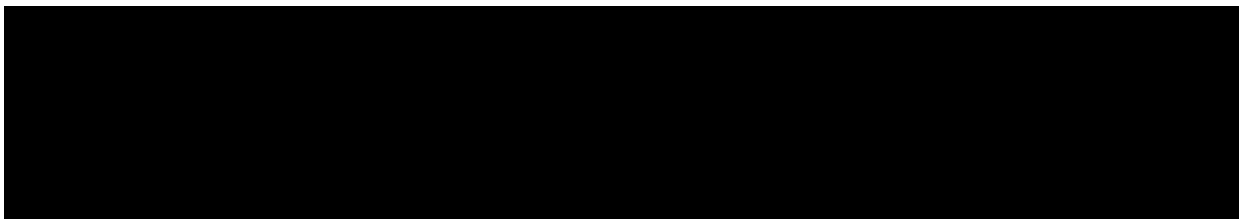
[Redacted text]

[Redacted text]

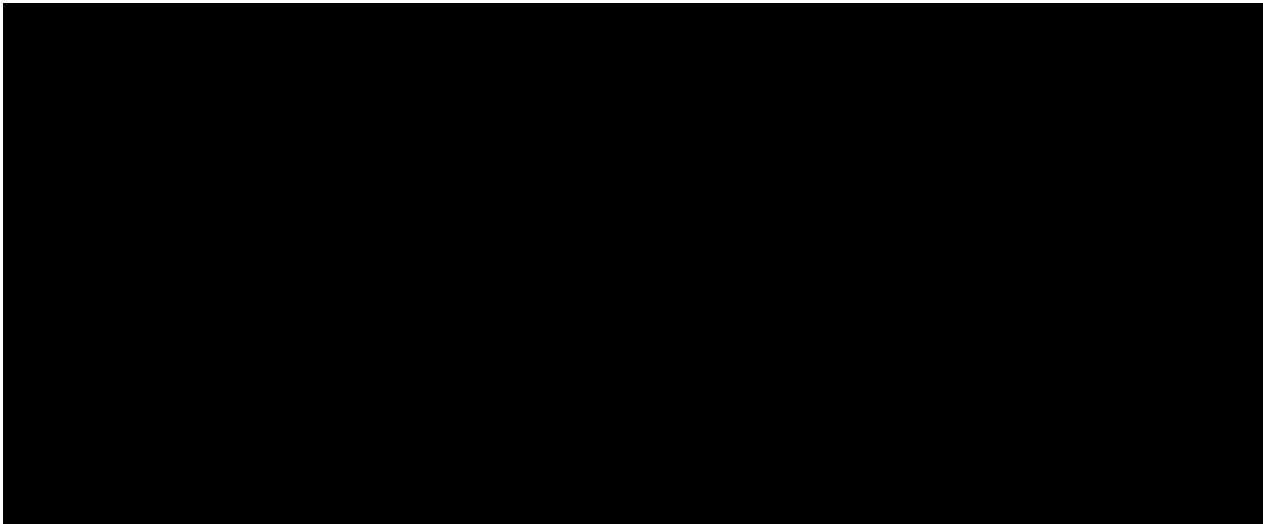
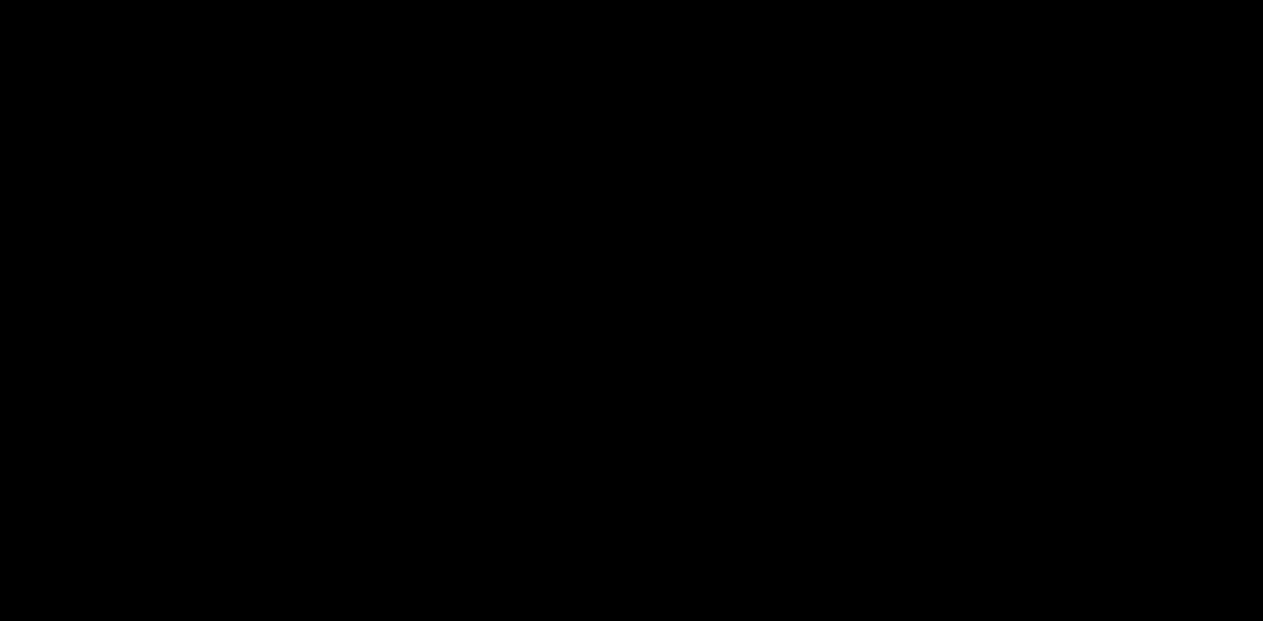
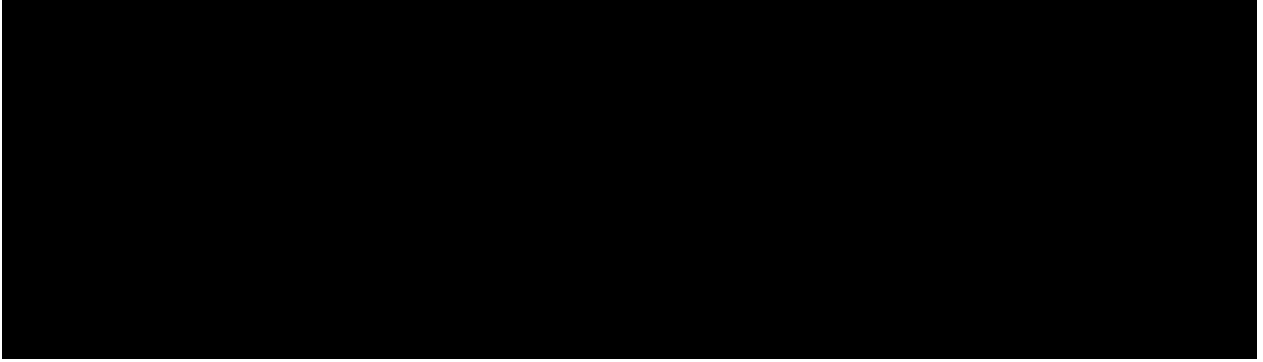
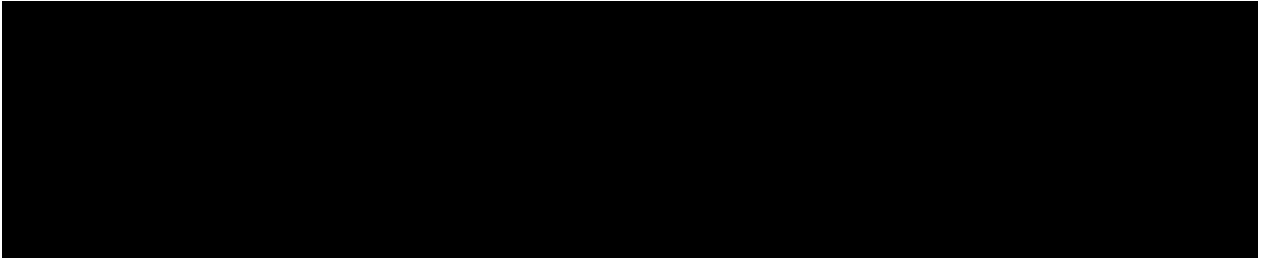
[Redacted text]

[Redacted text]

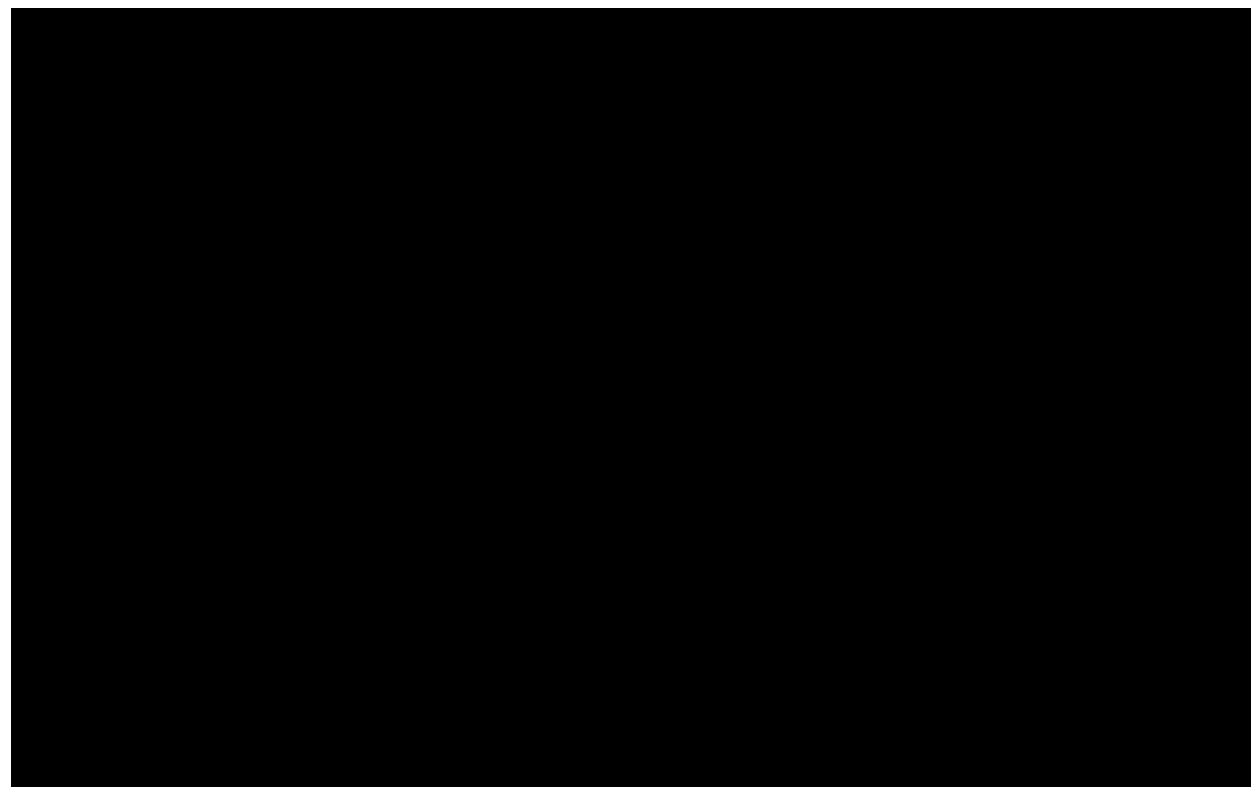
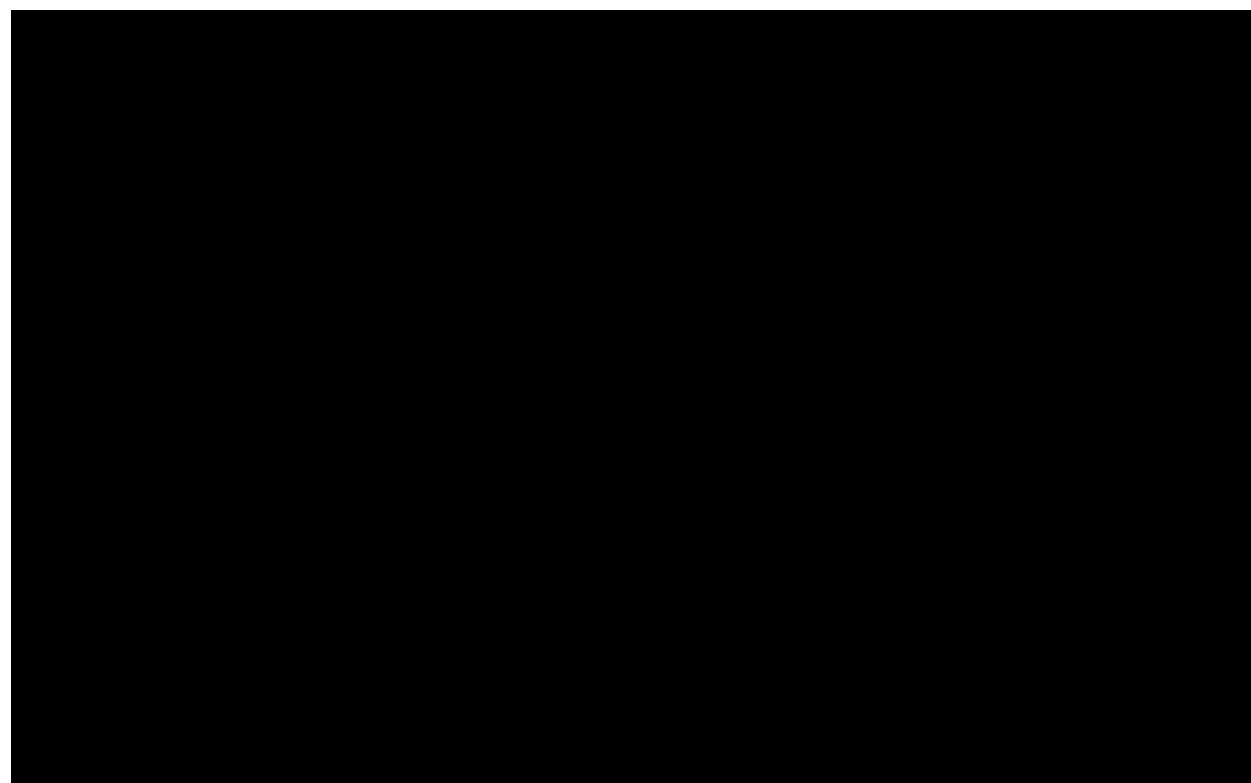
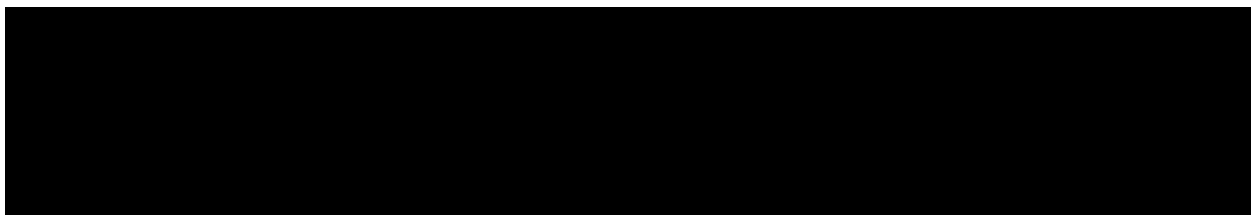
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

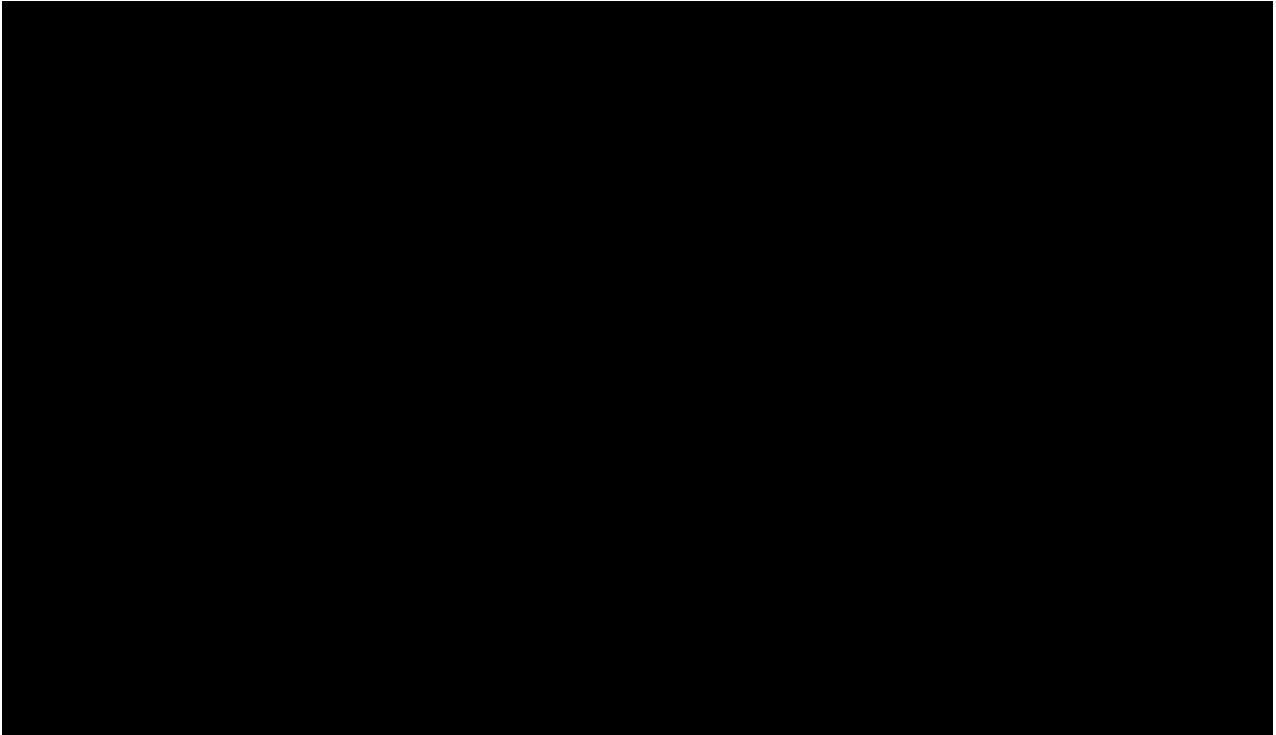
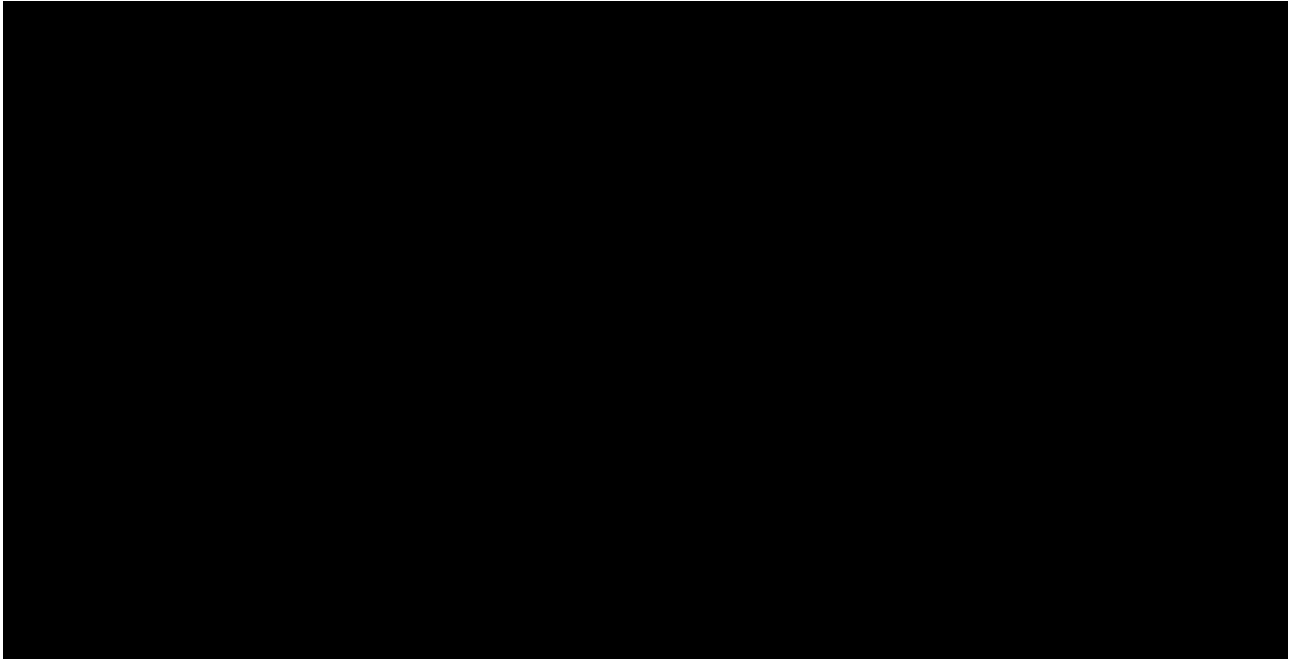


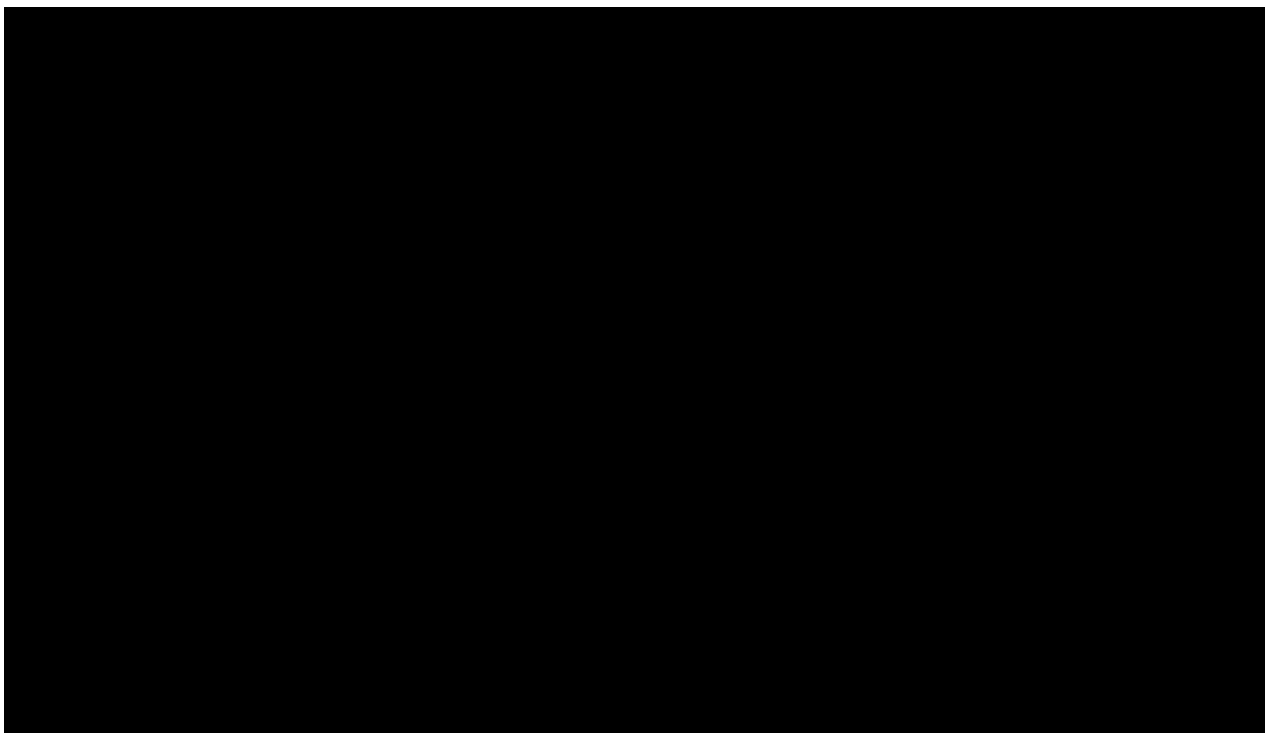
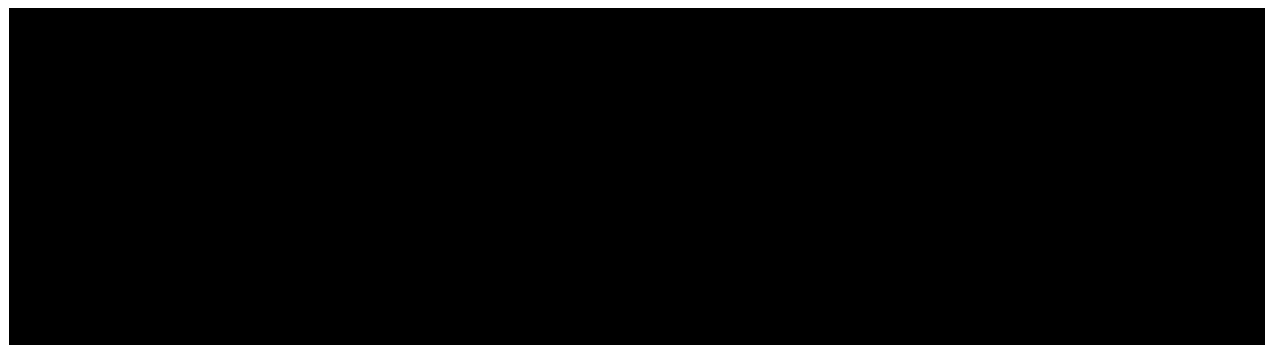
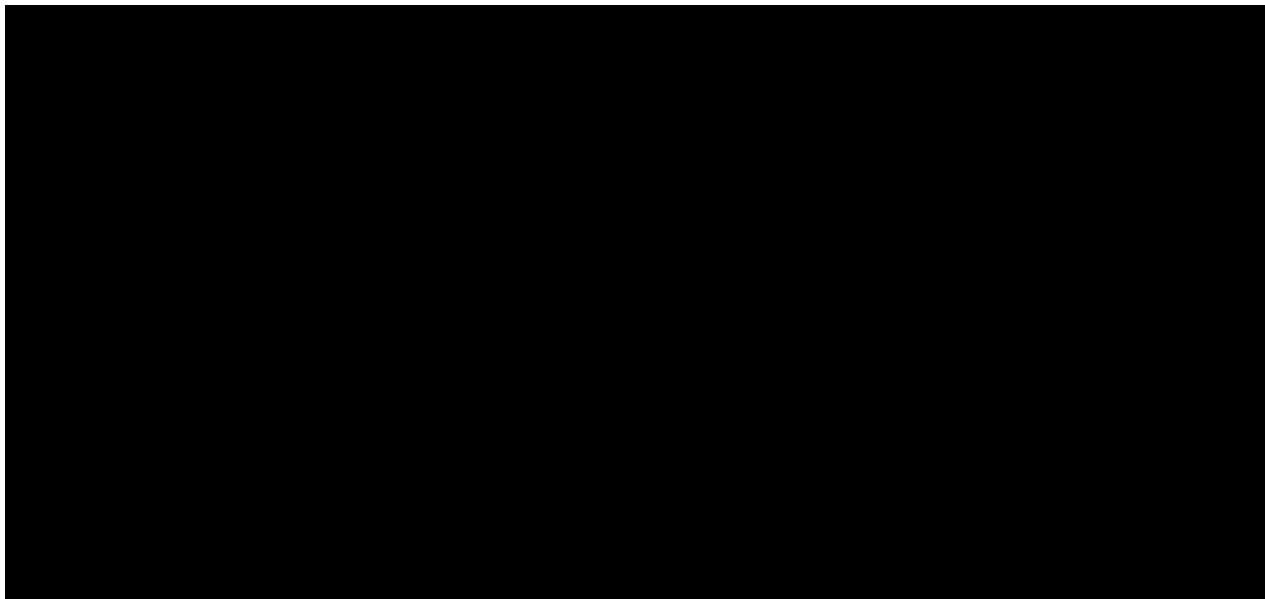
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

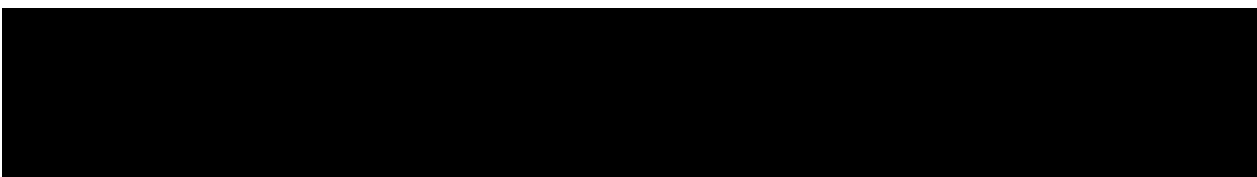
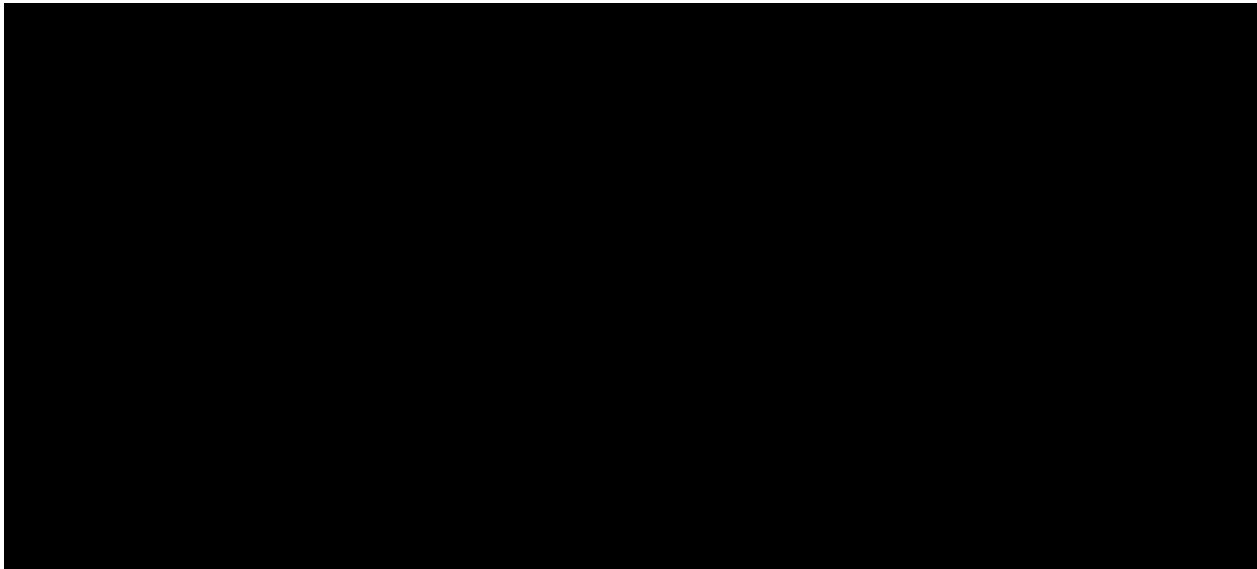
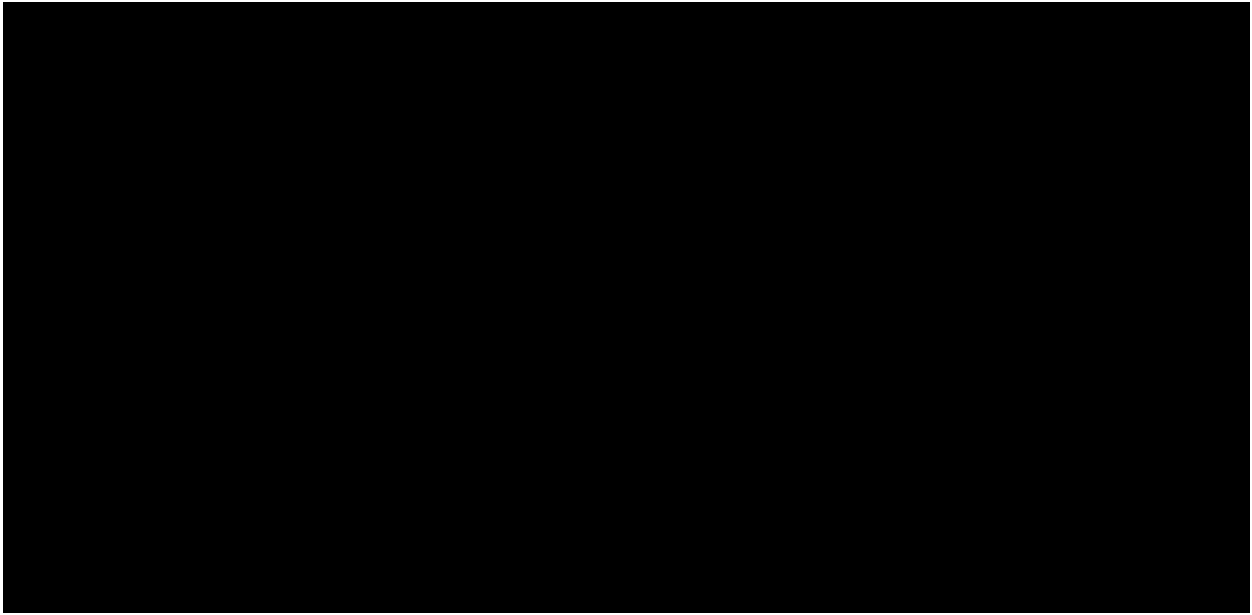


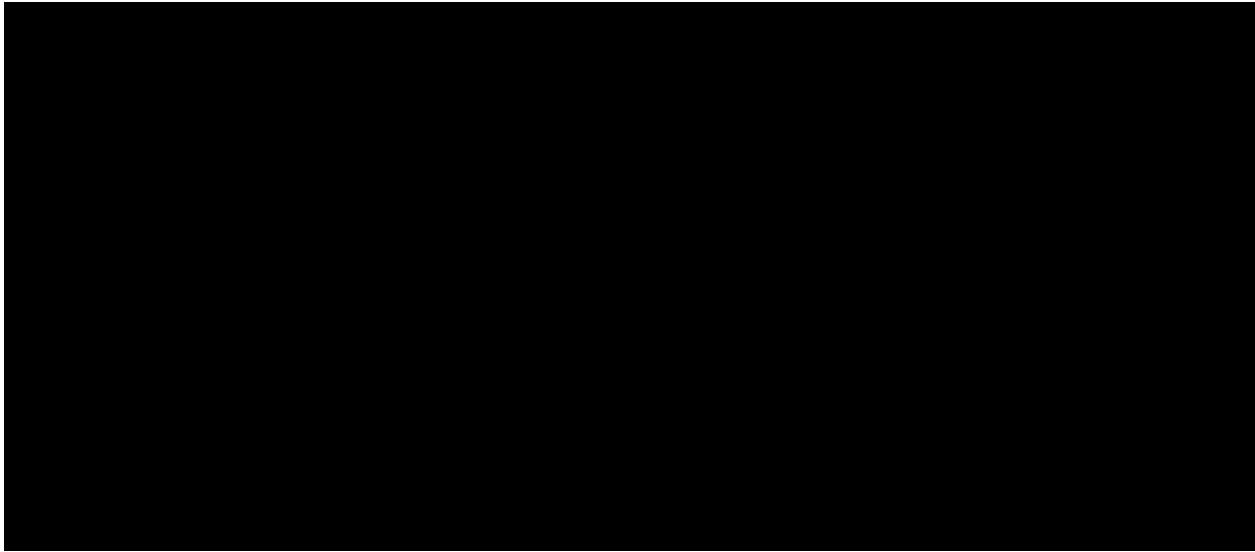
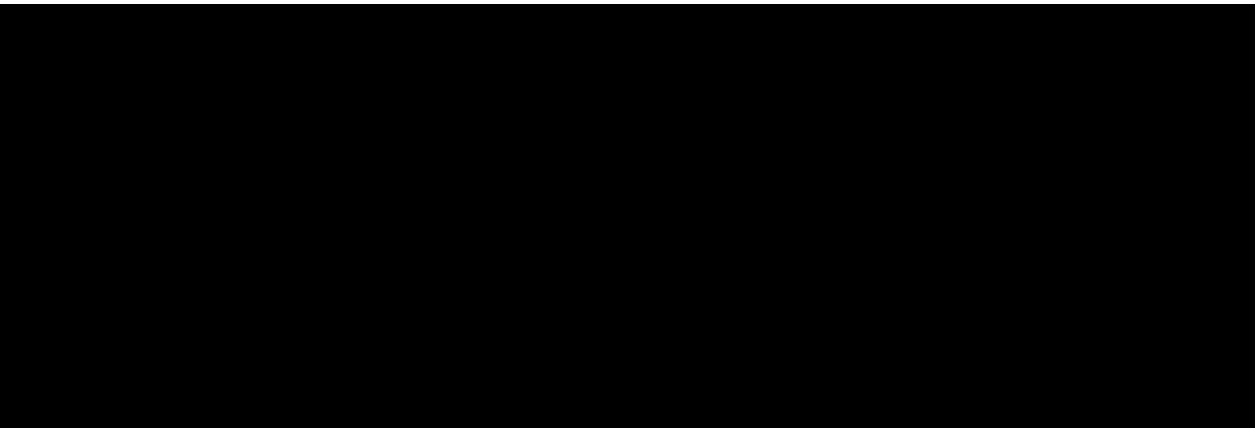
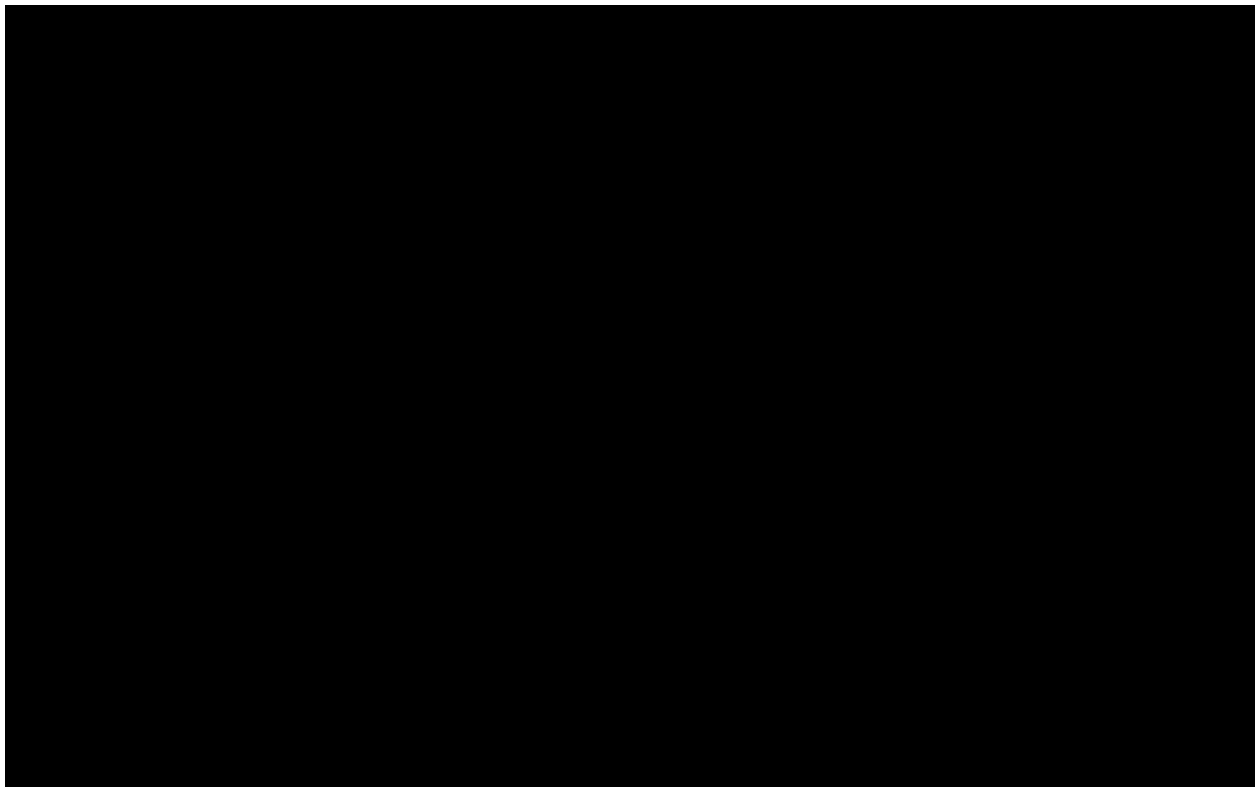
Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.











5.2.6. WYNIKI PORÓWNIANIA ASCIMINIBU DO PONATYNIBU, NILOTYNIBU, DAZATYNIBU, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ PO NIESKUTECZNOŚCI LEKÓW Z GRUPY INHIBITORÓW KINAZY TYROZYNOWEJ – wyniki porównania MAIC (abstrakt Atallah i wsp. – wyniki z ≥ 48 tygodni)

W abstrakcie konferencyjnym Atallah i wsp. 2022 [40] przedstawiono wyniki analizy MAIC dla okresu obserwacji wynoszącego ≥ 48 tygodni dla asciminibu.

Rozpatrywano następujące punkty końcowe: MMR, CCyR i TTD dla asciminibu w porównaniu z lekami porównawczymi – ponatynibem, dazatynibem i nilotynibem. Do analiz wykorzystano indywidualne dane na poziomie pacjenta z badania ASCEMBL dla asciminibu (dane zebrane 6 stycznia 2021 r.; okres obserwacji ≥ 48 tygodni) oraz dane zagregowane z badań dla komparatorów (pięć badań). Konserwatywnie przeanalizowano wszystkich pacjentów z opornością lub nietolerancją na poprzednio stosowane inhibitory kinazy tyrozynowej, w tym ponatynib, z wyłączeniem pacjentów z CCyR na początku badania.

Wyniki

- w porównaniu z ponatynibem (badanie PACE: kohorta $\geq 3L$), większy odsetek pacjentów przyjmujących asciminib osiągnęło MMR (w ciągu 6 miesięcy: 29% vs 19% [OR=1,78]; w ciągu 12 miesięcy: 34% vs 23% [OR=1,74]).
- po 6 miesiącach skumulowany MMR dla asciminibu był wyższy w porównaniu z dazatynibem (badanie Tan 2019): 27% vs 21% [OR=1,40];
- szansa na uzyskanie CCyR była podobna w wyniku terapii asciminibem i ponatynibem (badanie PACE: kohorta $\geq 3L$): po 6 miesiącach 38% vs 34% [OR=1,18]; po 12 miesiącach: 42% vs 43% [OR=0,94];
- odsetek pacjentów osiągających CCyR po asciminibie był wyższy niż po nilotynibie/dazatynibie (badanie Ibrahim, 2010): po 6 miesiącach: 54% vs 15% [OR=6,63]; po 12 miesiącach: 63% vs 31% [OR=3,75];
- porównując TTD, pacjenci pozostawali na asciminibie przez dłuższy czas w porównaniu z nilotynibem/dazatynibem.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 11 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania asciminibu w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową:

- Hughes i wsp. 2016-2020 [19]-[21]/Ottmann i wsp. 2015 [23]-[22] – badanie fazy I przeprowadzone w celu ustalenia maksymalnej i zalecanej dawki asciminibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową;
- Turkina i wsp. 2021 [24]/Shukhov i wsp. 2022 [25] – abstrakt konferencyjny dotyczący pacjentów leczonych asciminibem w ramach Managed Access Program (MAP) w Federacji Rosyjskiej;
- Khadadah i wsp. 2021 [26] – abstrakt konferencyjny dotyczący rzeczywistego doświadczenia w stosowaniu asciminibu u kanadyjskich pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których nie powiodła się terapia wieloma liniami leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej w Kanadzie;
- Khadadah i wsp. 2022 [27] – abstrakt konferencyjny dotyczący rzeczywistego doświadczenia w leczeniu pacjentów w CML w ramach MAP w Kanadzie i Federacji Rosyjskiej;
- Luna i wsp. 2022 [28]/Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29] – referencje dotyczące stosowania asciminibu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z CML w ramach MAP w Hiszpanii;
- Luna i wsp. 2020 [31]/Luna i wsp. 2021 [30]/ Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32] – abstrakty, w których przedstawione są dane dotyczące odpowiedzi na leczenie asciminibem w warunkach praktyki klinicznej w ramach „programu humanitarnego” – MAP w Hiszpanii;
- Prashar i wsp. 2020 [34] - opis przypadku pacjenta z CML-CP leczonego asciminibem;
- Hall i wsp. 2021 [33]- opis przypadku pacjentki z CML-CP leczonej asciminibem, po niepowodzeniu kilku TKI;
- Kockerols i wsp. 2022 [35]-[36] – abstrakt i publikacja dotyczące stosowania asciminibu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z CML po wielokrotnym niepowodzeniu leczenia TKI, w ramach programu wczesnego dostępu w Holandii;
- Breccia i wsp. 2020 [37] – abstrakt konferencyjny dotyczący pacjentów leczonych asciminibem w ramach MAP, we Włoszech;
- Innes i wsp. 2022 [38] - abstrakt konferencyjny dotyczący pacjentów leczonych asciminibem w ramach MAP, w Wielkiej Brytanii.

Hughes i wsp. 2019 [19] [publikacja główna], Hughes i wsp. 2020 [20], Hughes i wsp. 2016 [21], Ottmann i wsp. 2015 [23], [22]

Badanie fazy I [19]-[23] przeprowadzono w celu ustalenia maksymalnej i zalecanej dawki asciminibu przyjmowanego 2 razy dziennie u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej i akceleracji, którzy mieli oporność lub nieakceptowalne działania niepożądane po terapii co najmniej dwoma wcześniejszymi ATP-kompetytywnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI).

Drugorzędowe cele badania obejmowały ocenę bezpieczeństwa, farmakokinetyki i skuteczności leczenia. Badanie składało się z fazy eskalacji dawki i fazy ekspansji dla pacjentów leczonych maksymalną tolerowaną dawką lub zalecaną dawką. Od maja 2014 do września 2017, łącznie 141 pacjentów z CML w fazie przewlekłej i 9 z CML w fazie akceleracji leczono asciminibem w monoterapii, z medianą okresu obserwacji równą 59 tygodni (zakres od 0,1 do 167) w momencie analizy. Spośród wszystkich 150 włączonych do badania pacjentów 105 (70%) było wcześniej leczonych co najmniej trzema TKI. W momencie włączenia do badania 46 pacjentów (31%) miało co najmniej jedną mutację w obrębie BCR-ABL1, najczęściej T315I (u 33 pacjentów [22%]). Na dzień 1 września 2017 r. badanie kontynuowało łącznie 110 pacjentów (73%). Spośród pacjentów, którzy przegrali leczenie odnotowano 1 zgon (po wystąpieniu przełomu blastycznego) [19], [21].

Większość wyników przedstawionych w badaniu była podana dla wszystkich pacjentów w nim uczestniczących, bez wyraźnego rozgraniczenia w zależności od stosowanego dawkowania asciminibu. Poniżej przedstawiono dostępne dane dla pacjentów leczonych dawką asciminibu 40 mg/2x dobę oraz skrótowo dla wszystkich chorych.

U pacjentów z CML leczonych według schematu dwa razy na dobę, zbadano siedem poziomów dawek: 10 mg (1 pacjent), 20 mg (14 pacjentów), 40 mg (35 pacjentów; dawkowanie zgodne z ChPL Scemblix [59]), 80 mg (12 pacjentów), 150 mg (13 pacjentów), 160 mg (7 pacjentów) i 200 mg (16 pacjentów). Zgłoszono pięć ograniczających dawkę efektów toksycznych: **podwyższenie poziomu lipazy 3 stopnia bez klinicznego zapalenia trzustki u 2 pacjentów otrzymujących asciminib w dawce 40 mg 2x dobę**, bóle mięśni i stawów stopnia 2 u 1 pacjenta otrzymującego 80 mg, ostry zespół wieńcowy stopnia 3 u 1 pacjenta otrzymującego 150 mg i skurcz oskrzeli stopnia 3 u 1 pacjenta otrzymującego 200 mg. U pacjentów leczonych według schematu raz na dobę były badane trzy poziomy dawek: 80 mg (18 pacjentów), 120 mg (22 pacjentów) i 200 mg (12 pacjentów). Trzy działania toksyczne ograniczające dawkę wystąpiły u pacjentów otrzymujących 200 mg: wzrost poziomu lipazy 3 stopnia związany z klinicznym zapaleniem trzustki, bezobjawowy wzrost poziomu lipazy oraz ból brzucha o nieokreślonej przyczynie stopnia 3. Spośród wszystkich 150 pacjentów, których można było ocenić pod kątem bezpieczeństwa, najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, które pojawiły się podczas leczenia niezależnie od schematu dawkowania były: bezobjawowe podwyższenie poziomu lipazy lub amylazy, wysypka i objawy konstytucyjne (w tym zmęczenie, nudności, bóle głowy i bóle stawów), z których 92% miało stopień 1 lub 2. Najczęściej zgłaszanym objawem sercowo-naczyniowym (u 19% pacjentów) było nadciśnienie. Kliniczne zapalenie trzustki, objawiające się bólem brzucha i wzrostem poziomu lipazy, potwierdzone w obrazowaniu jamy brzusznej, wystąpiło u 5 pacjentów (3 pacjentów otrzymujących 80 mg dwa razy dziennie, 1 otrzymujący 150 mg dwa razy dziennie i 1 otrzymujący 200 mg raz dziennie); trzy przypadki były zgłaszane jako poważne zdarzenia niepożądane. Czterech z 5 pacjentów miało pojedynczy epizod zapalenia trzustki, a 1 pacjent miał dwa epizody zapalenia trzustki podczas otrzymywania zmniejszonej dawki asciminibu. Wszystkie przypadki

ustąpiły w ciągu 5 do 10 dni po odstawieniu asciminibu, a jeden pacjent, u którego ponownie zastosowano asciminib, był w stanie kontynuować leczenie mniejszą dawką. Trzech z 5 pacjentów miało zapalenie trzustki podczas wcześniejszego stosowania TKI. Bezobjawowe biochemiczne podwyższenie poziomu lipazy lub amylazy wystąpiło u 35 dodatkowych pacjentów przyjmujących wszystkie dawki z wyjątkiem 10 mg dwa razy na dobę. Zdarzenia te miały charakter samoograniczający się i nie doprowadziły do klinicznego zapalenia trzustki. Łącznie 10 pacjentów wymagało czasowego przerwania w dawkowaniu i 1 pacjent przerwał leczenie. Hematologiczne skutki toksyczne, które pojawiły się podczas leczenia było powszechne, ale zazwyczaj miały stopień 1 lub 2 [19], [21].

Wśród 113 pacjentów z CML w fazie przewlekłej bez mutacji T315I otrzymujących asciminib raz lub dwa razy dziennie, 34 z 37 pacjentów (92%) bez całkowitej odpowiedzi hematologicznej na początku badania uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną. Z 57 pacjentów, którzy na początku badania nie mieli całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej 31 (54%) ją uzyskało w medianie czasu równej 24 tygodnie (zakres od 4 do 126). Większa odpowiedź molekularna (BCR-ABL1 IS $\leq 0,1\%$) została osiągnięta lub była utrzymana do 6 miesięcy u 37 z 99 pacjentów (37%), którzy mogli być oceniani i do 12 miesięcy u 44 z 91 pacjentów (48%), którzy mogliby być oceniani. Wśród tej ostatniej grupy (91 pacjentów), 30 z 40 (75%) z wyjściowym BCR-ABL1 IS 1% lub mniej uzyskało większą odpowiedź molekularną do 12 miesięcy, podczas gdy 14 z 51 (27%) z BCR-ABL1 IS powyżej 1% uzyskało większą odpowiedź molekularną do 12 miesięcy. 17 (20%) z 85 pacjentów bez głębokiej odpowiedzi molekularnej (tj. BCR-ABL1 IS $\leq 0,01\%$) na początku badania uzyskało ją do 12 miesięcy. Do 12 miesięcy od rozpoczęcia badania u 57 z 91 pacjentów (63%) odnotowało poprawę w kategorii odpowiedzi molekularnej. Ponadto większa odpowiedź molekularna została osiągnięta lub utrzymana przez 12 miesięcy u 8 z 14 pacjentów (57%) z CML w fazie przewlekłej, którzy wykazywali oporność na leczenie ponatynibem lub występowały u nich nieakceptowalne skutki uboczne związane z tą terapią. Spośród 44 pacjentów, u których osiągnięto lub utrzymano większą odpowiedź molekularną, wszyscy z wyjątkiem 4 osób wciąż otrzymywali leczenie w czasie analizy; mediana czasu, w którym osiągnano większą odpowiedź molekularną wyniosła 20 tygodni (zakres od 2 do 120), a mediana czasu trwania tej odpowiedzi wyniosła ponad 61 tygodni (zakres od 4 do 154). U wspomnianych wcześniej 4 pacjentów (nieotrzymujących leczenia w czasie analizy) większa odpowiedź molekularna została utracona między 28, a 100 tygodniem leczenia; 2 z nich pozostało w badaniu z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną. Łącznie 21 z 64 pacjentów (33%) bez wykrywalnych mutacji i 5 z 8 (62%) z mutacjami innymi niż T315I uzyskało większą odpowiedź molekularną do 12 miesięcy. Odpowiedzi hematologiczne, cytogenetyczne i molekularne odnotowano w przypadku wszystkich badanych schematów leczenia [19].

W abstrakcie [20] przedstawiono wyniki dla 48 pacjentów z CML CP będących w 9 kohortach dawek; w momencie odcięcia danych (30 sierpnia 2019 r.) 42 (87,5%) z nich nadal było w trakcie leczenia, a 36 (75,0%) osiągnęło większą odpowiedź molekularną (MMR) lub wyższą. Najczęstszymi zdarzeniami

niepożądanymi stopnia 3 lub 4 (>10%), niezależnie od związku z badanym leczeniem, był wzrost lipazy (27,1%) i nadciśnienie tętnicze (12,5%). Poważne zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku z badanym leczeniem, wystąpiły u 16/48 pacjentów (33,3%), przy czym zawał mięśnia sercowego był najczęstszy (n=2; 4,2%). Wśród pacjentów bez MMR, MR4 lub MR4,5 na początku badania, 18/24 (75,0%), 16/38 (42,1%) i 18/42 (42,9%) osiągnęło odpowiednio MMR, MR4 i MR4,5. Wszystkich 18 pacjentów, którzy osiągnęli MMR, utrzymało MMR lub wyższą odpowiedź molekularną przez ≥ 2 lata, z wyjątkiem 3, u których poziom BCR-ABL1 IS wahał się około 0,1%, ale którzy nadal byli w MMR po około 60 miesiącach. Spośród 6 pacjentów, którzy nie osiągnęli MMR przed datą odcięcia danych, 1 miał BCR-ABL1 IS > 1%, a 5 pozostałych między 0,1%, a 1%. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli MR4 lub MR4,5, odpowiednio 9/16 (56,3%) i 10/18 (55,6%), utrzymało odpowiedź przez ≥ 2 lata.

Na podstawie tego badania, do dalszych faz badań klinicznych zarekomendowano stosowanie dawki asciminibu 40 mg/2x dobę.

Turkina i wsp. 2021 [24], Shukhov i wsp. 2022 [25]

Dane z referencji [24]

W programie kontrolowanego dostępu (ang. *Managed Access Program*, MAP) uwzględniono w referencji [24] w sumie 46 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z 3 rosyjskich klinik. Otrzymywali oni asciminib od września 2019 do czerwca 2021 (1 pacjent zaczął przyjmować asciminib w badaniu klinicznym i został przeniesiony do MAP później). Przeanalizowano wyniki terapii 32 pacjentów, którzy otrzymywali asciminib przez co najmniej 3 miesiące. Rekrutację pacjentów, schemat dawkowania, monitorowanie odpowiedzi i kontrolę toksyczności przeprowadzono zgodnie z planem leczenia MAP. Wskaźniki całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR), większej odpowiedzi molekularnej (MMR) i głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR4) oceniono na podstawie funkcji incydentów skumulowanych (ang. *cumulative incident function*, CIF). Uznano za istotne różnice między podgrupami z wartością $p \leq 0,05$ w teście Graya.

W programie brało udział 41% mężczyzn; mediana wieku wyniosła 54 lata (zakres 26-81); mediana czasu trwania CML przed rozpoczęciem terapii asciminibem była równa 8 lat (zakres 2-24); 23 pacjentów było w fazie przewlekłej CML, 7 pacjentów miało historię fazy akceleracji, a 2 kryzy blastycznej, ale na początku badania byli w drugiej fazie przewlekłej; 19 pacjentów (59%) miało mutację w obrębie BCR-ABL, 10 (31%) chorych miało mutację T315I, 7 (22%) miało co najmniej dwie mutacje; 8 (25%) pacjentów miało dodatkowe nieprawidłowości chromosomalne (ang. *additional chromosomal abnormalities*, ACA); 21 (66%) chorych otrzymało co najmniej 4 TKI, u 14 (44%) stosowano leczenie ponatynibem. Mediana czasu trwania leczenia asciminibem w momencie analizy wyniosła 7 miesięcy (zakres 4-24); 4 (12,5%) pacjentów przerwało leczenie asciminibem z powodu braku skuteczności; nie odnotowano zgonów. Początkowa dawka asciminibu wynosiła 40 mg dwa razy dziennie u 22 (69%) pacjentów i 200 mg dwa razy dziennie u 10 (31%) pacjentów [24].

CCyR, MMR i MR4 w momencie analizy osiągnięto odpowiednio u 32% (8/25), 34% (10/29) i 17% (5/30) chorych (uwzględniając pacjentów bez tego rodzaju odpowiedzi na początku badania). Sześciomiesięczny CIF CCyR, MMR i MR4 wyniósł odpowiednio 27%, 24% i 19% [24].

Analiza jednoczynnikowa została przeprowadzona u 29 pacjentów bez MMR na początku badania, w celu oceny wpływ następujących czynników na osiągnięcie sześciomiesięcznego MMR: początkowej dawki asciminibu, fazy CML, obecności mutacji BCR-ABL i ACA, najlepszej odpowiedzi molekularnej na poprzednie TKI, odpowiedzi molekularnej w czasie rozpoczęcia leczenia asciminibem, stosowania ponatynibu w przeszłości, liczby wcześniej stosowanych TKI i czasu trwania terapii TKI przed asciminibem. Czas trwania i liczba TKI, zaawansowane fazy CML w przeszłości, mutacje domeny kinazy BCR-ABL i ACA nie miały istotnego wpływu na wskaźnik MMR. BCR-ABL<1% dla poprzednich TKI (54% vs 0%, p=0,0008, współczynnik ryzyka 20,9 (2,6-170)) i BCR-ABL<10% w momencie rozpoczęcia leczenia asciminibem (44% vs 15%, p =0,035, współczynnik ryzyka 3,8 (1,05-13,6)) uznano za istotne czynniki predykcyjne dla osiągnięcia MMR po 6 miesiącach [24].

Tabela 70. Jednoczynnikowa analiza czynników osiągnięcia 6-miesięcznej większej odpowiedzi molekularnej podczas terapii asciminibem u pacjentów z CML, wcześniej leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej [24].

Pacjenci z brakiem MMR na początku badania		Liczba pacjentów (n=29)	CI MMR w 6 miesiącu (%)	p
Początkowa dawka asciminibu, mg	80	20	25%	0,69
	400	9	22%	
Historia zaawansowanych faz CML	CP	22	18%	0,13
	AP/BC	7 (6/1)	43%	
Historia mutacji w obrębie BCR-ABL	mutacje typu dzikiego	12	17%	0,14
	Mutacje inne niż T315I	9	44%	
	T315I	8	13%	
Najlepsza odpowiedź molekularna w dowolnym momencie przed rozpoczęciem terapii asciminibem, BCR-ABL% IS	<1%	13	54%	0,0008
	1-10%	9	0%	
	> 10%	7	0%	
Odpowiedź molekularna na początku badania	0,1-10%	9	44%	0,035
	>10%	20	15%	
Liczba terapii TKI przed asciminibem	2-4	20	30%	0,20
	≥5	9	11%	
Czas terapii poprzednim TKI, lata	≤8	14	21%	0,74
	>8	15	27%	

AC- faza akceleracji, CML – przewlekła białaczka szpikowa; CP – faza przewlekła; BC – faza kryzy blastycznej; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej; IS – skala międzynarodowa; MMR – większa odpowiedź molekularna

Czternastu (44%) z 32 pacjentów miało zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, a 7 (22%) stopnia 3 i 4. Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych przedstawiono w [Tabela 71].

Tabela 71. Zdarzenia niepożądane u 32 pacjentów z CML leczonych asciminibem w ramach MAP w Federacji Rosyjskiej [24].

Zdarzenie niepożądane	Wszystkich stopni nasilenia, n (%)	Stopnia 1 i 2, n (%)	Stopnia 3 i 4, n (%)
Trombocytopenia	5 (15)	1 (3)	4 (12,5)
Neutropenia	2 (6)	-	2 (6)
Wysięk opłucnowy	1 (3)	1 (3)	-
Padaczka objawowa	1 (3)	-	1 (3)
Drżenie	1 (3)	1 (3)	-
Biegunka	1 (3)	1 (3)	-
Wzrost poziomu trójglicerydów	1 (3)	1 (3)	-
Wzrost poziomu AspAT i ALAT	2 (6)	2 (6)	-
Łącznie	14 (44)	7 (22)	7 (22)

Dane z referencji [25]

Od września 2019 r. do stycznia 2022 r. do programu MAP zostało włączonych 68 pacjentów z CML z trzech rosyjskich klinik. Przeanalizowano wyniki terapii od 50 pacjentów. Z analizy wykluczono 11 pacjentów, którzy otrzymywali asciminib krócej niż 3 miesiące oraz 7 pacjentów, u których wykonano przeszczep szpiku kostnego. Rekrutację pacjentów, schemat dawkowania, monitorowanie odpowiedzi i kontrolę toksyczności przeprowadzono zgodnie z planem leczenia MAP. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR), większą odpowiedź molekularną (MMR) i głęboką odpowiedź molekularną (MR4) oceniano za pomocą funkcji skumulowanego incydentu (CIF) za pomocą testu Graya, w celu porównania odpowiedzi w podgrupach. Przeprowadzono analizę wielowymiarową, aby znaleźć niezależne czynniki predykcyjne dla MMR. Różnice uznawano za istotne, jeśli $p \leq 0,05$ [25].

Charakterystyka wyjściowa pacjentów: kobiety 66%; wiek 53 lata (zakres 26-81); mediana czasu trwania CML przed asciminibem wyniosła 8 lat (zakres 1-24); 42 pacjentów było w fazie przewlekłej (CP) CML, 7 i 1 pacjentów miało historię odpowiednio fazy akceleracji (AP) i mieloidalnego przełomu blastycznego (MBC). Dwudziestu dziewięciu (58%) pacjentów miało mutacje BCR:ABL1, 20 pacjentów (40%) miało mutację T315I, 8 (16%) miało co najmniej dwie mutacje. Ośmiu (16%) pacjentów miało dodatkowe nieprawidłowości chromosomalne (ACA). Spośród trzydziestu trzech (66%) pacjentów, którzy otrzymali ≥ 4 TKI, 20 (40%) zgłaszało w wywiadzie leczenie ponatynibem. Okres obserwacji wynosił 11 miesięcy (zakres 4-30), 7 pacjentów (14%) odstawiło asciminib (5 z powodu oporności, 2 z powodu progresji). Roczny wskaźnik przeżycia bez przerwania leczenia wyniósł 92%. Początkowa dawka wynosiła 40 dwa razy dziennie u 30 (60%) pacjentów i 200 mg dwa razy dziennie u 20 (40%) [25].

Dwuletnie przeżycie całkowite wyniosło 96%, dwóch (4%) pacjentów przeszło do fazy zaawansowanej CML i zmarło. Oceniane za pomocą funkcji skumulowanego incydentu CCyR, MMR i MR4 po 12 miesiącach wyniosło odpowiednio 37,5% [CI: 24-58], 32% [CI: 20-52] i 14% [CI: 7-31]. Analizę jednoczynnikową przeprowadzono dla następujących czynników: historii zaawansowanych faz, początkowej dawki asciminibu, obecności mutacji BCR:ABL1 i dodatkowych nieprawidłowości chromosomalnych (ACA), najlepszej odpowiedzi molekularnej na poprzednie TKI, odpowiedzi

molekularnej w momencie rozpoczęcia stosowania asciminibu, stosowanie ponatynibu w przeszłości, liczby wcześniejszych TKI i czasu trwania terapii TKI przed asciminibem. Najlepsza odpowiedź molekularna na poprzednie TKI, odpowiedź molekularna w momencie rozpoczęcia stosowania asciminibu, liczba TKI przed asciminibem oraz historia wcześniejszego leczenia ponatynibem zostały zidentyfikowane jako czynniki prognostyczne MMR po 12 miesiącach. Najlepsza odpowiedź molekularna na poprzednie TKI ($\leq 1\%$ vs $1-10\%$ vs $\geq 10\%$) okazała się być niezależnie istotnym czynnikiem na podstawie analizy wieloczynnikowej ($p=0,0072$, HR 7,6 [1,7-33]) [25].

Tabela 72. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna, większa odpowiedź molekularna i głęboka odpowiedź po 6 i 12 miesiącach w programie MAP w Federacji Rosyjskiej [25].

Podgrupy	Liczba pacjentów na początku badania	funkcja skumulowanego incydentu (CIF), %						
		CCyR		MMR		MR4		
		6 miesięcy	12 miesięcy	6 miesięcy	12 miesięcy	6 miesięcy	12 miesięcy	
Dawka początkowa asciminibu, mg	80	30	28	33	24	24	14	14
	400	20	34	45	17	42	5	13
Mutacje w obrębie BCR-ABL1	Brak	21	31	31	25	25	15,5	15,5
	T315I	20	28	40	11	37	5	14
	inne	9	33	44	33	33	11	11
Dodatkowe nieprawidłowości chromosomalne	Brak/ukryte /inne	42	29	33	20	32	13	17
	występują	8	33	33	28,5	28,5	0	0
Poziom BCR-ABL1 na początku terapii asciminibem	<10%	16	71*	86*	54*	54*	21	21
	$\geq 10\%$	34	18*	27,5*	9*	24*	6,5	11
Najwyższy poziom BCR:ABL1 przed terapią asciminibem	<1	20	63*	82*	59*	67*	28*	42*
	1-10	17	30*	46*	0*	18*	0*	9*
	>10	13	0*	0*	0*	0*	0*	0*
Liczba terapii TKI przed asciminebm	≤ 3	17	41,5	61	33*	60*	28*	46*
	≥ 4	33	27	36,5	16*	20*	3*	8*
Wcześniejsze leczenie ponatynibem	tak	21	21	29	11*	11*	0*	0*
	nie	29	39	58	29*	50*	19*	37*

* $p < 0,05$

Dwudziestu dwóch (44%) pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych (AE) dowolnego stopnia, a 8 (16%) miało AE stopnia 3-4, zgłaszane podczas leczenia, niezależnie od związku z lekiem. Nikt nie przerwał leczenia z powodu toksyczności. Nie stwierdzono różnic w toksyczności między dawkami 80 i 400 mg/dobę.

Tabela 73. Zdarzenia niepożądane u pacjentów z CML leczonych asciminibem w ramach MAP w Federacji Rosyjskiej [25].

Zdarzenie niepożądane	Wszystkich stopni nasilenia, n (%)	Stopnia 1 i 2, n	Stopnia 3 i 4, n
Trombocytopenia	12 (24)	7	5
Neutropenia	4 (8)	2	2
Wysięk opłucnowy	2 (4)	2	-
Padaczka objawowa	1 (2)	-	1
Drżenie	1 (3)	1	-
Hiperlipidemia	3 (6)	3	-
Wzrost poziomu AspAT i ALAT	1 (2)	1	-
Wzrost poziomu glukozy	1 (2)	1	-
Wzrost poziomu kreatyniny	1 (2)	1	-
Wysypka	1 (2)	1	-
Bolesne miesiączkowanie	1 (2)	-	1

Khadadah i wsp. 2021 [26]

Przedstawione w abstrakcie dane zebrano od 22 pacjentów z CML leczonych asciminibem od 2018 do 2021 roku w Kanadzie, w ramach „programu humanitarnego” (ang. *compassionate use program*). Rejestrowano wcześniejszą historię leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, w tym: przyczynę niepowodzenia wcześniejszej terapii, nabyte mutacje, wcześniejsze zdarzenia sercowo-naczyniowe i punkty końcowe. BCR-ABL qPCR wykonywano co 3 miesiące w każdej placówce. Osiągnięcie MMR i odpowiedzi molekularnej w postaci redukcji 2 logarytmu (MR2) oceniano po 6/12 miesiącach i według ostatniej oceny. Dawkowanie asciminibu oceniano również w każdym punkcie czasowym. Uchwycono zdarzenia niepożądane, oporność i przerwanie terapii asciminibem.

Mediana wieku pacjentów wyniosła 68 lat (zakres 20-92); 19 chorych było w pierwszej fazie przewlekłej; 2 w fazie akceleracji; 1 w drugiej fazie przewlekłej; mediana liczby poprzednich stosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej wyniosła 3 (zakres 2-5), przy czym u 17 (77%) pacjentów terapia co najmniej 3 TKI zakończyła się niepowodzeniem; u 19 (86%) chorych nie powiodło się leczenie imatynibem; u 17 (77%) dazatynibem; u 12 (55%) nilotynibem; u 17 (77%) bosutynibem i u 10 (45%) ponatynibem. Mediana czasu trwania leczenia od pierwszego stosowanego TKI do wdrożenia terapii asciminibem wyniosła 94 miesiące (zakres 11-233). 17/22 (77%) pacjentów miało w wywiadzie incydent sercowo-naczyniowy (w tym udar, chorobę tętnic obwodowych lub chorobę wieńcową); 4 pacjentów miało wcześniej istniejącą mutację T315I; wcześniejsze terapie TKI nie powiodły się z powodu A) oporności lub suboptymalnej odpowiedzi na TKI (n=15, 68%) oraz B) nietolerancji na poprzedni TKI (n=7, 32%).

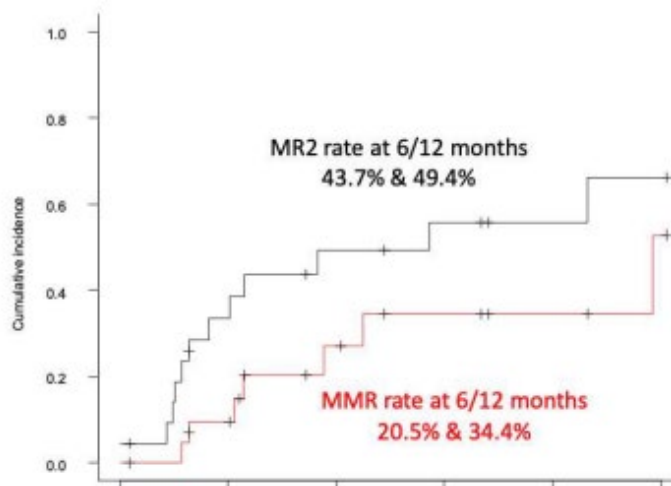
Przy medianie obserwacji wynoszącej 16 miesięcy (zakres 1-34), MMR odnotowano u 3/17 (18%) i 3/8 (38%) chorych ocenianych odpowiednio po 6 i 12 miesiącach. MR2 odnotowano u 7/17 (41%) i 4/8

(50%) pacjentów odpowiednio po 6 i 12 miesiącach. Podsumowanie danych dotyczących MMR i MR2 umieszczono w [Tabela 74].

Tabela 74. Podsumowanie odpowiedzi MR2 i MMR po 6 i 12 miesiącach w populacji ogólnej (N=22) i w podgrupach przyjmujących asciminib [26].

	MR2 ocena po 6 miesiącach	MR2 ocena po 12 miesiącach	MMR ocena po 6 miesiącach	MMR ocena po 12 miesiącach
Cała populacja (n=22)	7/17 (41%)	4/8 (50%)	3/17 (18%)	3/8 (38%)
Pacjenci nieleczeni wcześniej ponatynibem (n=12)	5/9 (56%)	1/3 (33%)	2/9 (22%)	2/3 (67%)
Pacjenci leczeni wcześniej ponatynibem (n=10)	1/8 (13%)	1/5 (20%)	1/8 (13%)	1/5 (20%)
Pacjenci bez mutacji T315 (n=18)	5/14 (36%)	2/6 (33%)	2/14 (14%)	2/6 (33%)
Pacjenci z mutacją T315I (n=4)	2/3 (67%)	1/2 (50%)	1/3 (33%)	1/2 (50%)
Pacjenci oporni na leczenie lub z nieoptymalnymi wynikami terapii	4/12 (33%)	2/6 (33%)	2/12 (17%)	2/6 (33%)
Pacjenci nietolerujący terapii	2/5 (40%)	1/2 (50%)	1/5 (20%)	1/2 (50%)
Pacjenci ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym w wywiadzie (n=17)	4/13 (31%)	3/6 (50%)	2/13 (15%)	3/6 (50%)

Odsetek MMR i MR2 był niższy u pacjentów wcześniej leczonych ponatynibem (n=10) w porównaniu do pacjentów nieleczonych wcześniej ponatynibem (n=12). Wskaźniki MMR i MR2 u pacjentów z mutacją T315I (wszyscy 4 byli wstępnie leczeni ponatynibem) są co najmniej podobne lub lepsze niż te u osób bez T315I. Nie stwierdzono różnic w odsetku MMR lub MR2 między dwiema grupami – pacjentami opornymi na leczenie lub z nieoptymalnymi wynikami terapii i w grupie pacjentów nietolerujących terapii. W analizie podgrup pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły incydenty sercowo-naczyniowe (n=17), żaden z nich nie przerwał terapii asciminibem z powodu innego zdarzenia niepożądanego po medianie czasu trwania leczenia asciminibem równej 17 miesięcy (zakres 3-34). Pacjenci z bardzo ograniczonymi opcjami leczenia uzyskali odpowiedź na asciminib bez zwiększonego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej.



Wykres 22. Skumulowana częstość MMR i MR2 podczas terapii asciminibem w rzeczywistej praktyce klinicznej w Kanadzie [26].

Pacjenci bez mutacji T315I (n=18) rozpoczęli terapię od dawki 40 mg dwa razy na dobę (dawkowanie zgodne z ChPL Scemblix [59]), podczas gdy pacjenci z mutacją T315I rozpoczęli leczenie od 80 mg lub 120 mg dwa razy na dobę, a następnie stopniowo eskalowali, dążąc do 200mg dwa razy na dobę. 4 pacjentów przerwało leczenie z powodu niepowodzenia leczenia (n=3) lub małopłytkowości 4 stopnia (n=1). Spośród tych, którzy przegrali, 2 było w fazie akceleracji przy rozpoczęciu leczenia asciminibem. Skutki uboczne obejmowały bóle mięśni (n=4), podwyższoną aktywność lipazy (n=2) oraz wysięk opłucnowy/osierdziowy (n=2). U 22 pacjentów nie odnotowano żadnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podczas terapii asciminibem nie odnotowano progresji choroby do bardziej zaawansowanej fazy lub nabycia nowej mutacji domeny kinazy ABL1.

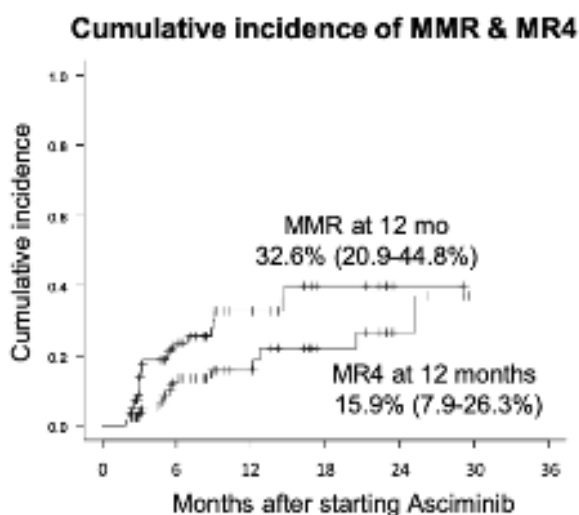
Khadadah i wsp. 2022 [27]

W publikacji zebrano, zaktualizowano i połączono dane od 80 pacjentów z CML leczonych asciminibem w okresie od listopada 2018 r. do grudnia 2021 r. (n=57 w Rosji; n=23 w Kanadzie) w ramach MAP. Mediana wieku wyniosła 57 lat (zakres 20-92). Mediana liczby poprzednich TKI wyniosła 4 (zakres 2-6); imatynibem było wcześniej leczonych 74 pacjentów (93%), dazatynibem 64 (80%), nilotynibem 58 (73%), bosutynibem 51 (64%), ponatynibem 35 (44%), i innymi lekami 13 (16%). Mediana czasu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia asciminibem wyniosła 92 miesiące (zakres 11-310). 27 (34%) pacjentów miało w przeszłości klinicznie istotną chorobę sercowo-naczyniową lub wysoki profil ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Spośród 80 pacjentów 27 (34%) miało istniejącą wcześniej mutację T315I, a 18 (23%) miało mutację inną niż T315I. Wcześniejsze terapie TKI nie powiodły się z powodu A) oporności lub suboptymalnej odpowiedzi (n=59; 74%) i B) nietolerancji (n=21; 26%). BCR-ABL qPCR były monitorowane w każdej placówce. Osiągnięcie MMR i odpowiedzi molekularnej z 4-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (MR4) oceniano po 6 i 12 miesiącach.

Przy medianie 9 miesięcy obserwacji (zakres 1-38), osiągnięcie MMR odnotowano u 15/68 (22%) i 14/36 (39%) pacjentów ocenianych odpowiednio po 6 i 12 miesiącach. MR4 odnotowano u 11/68 (16%) i 9/36 (25%) pacjentów po odpowiednio 6 i 12 miesiącach. Skumulowana częstość występowania MMR i MR4 wynosiła 32,6% [20,9-44,8%] i 15,9% [7,9-26,3%] po 12 miesiącach. Prawdopodobieństwo braku niepowodzenia leczenia w 12 miesiącu wyniosło 42,4% [27,6-56,4%], w oparciu o kryteria niepowodzenia ELN z 2013 roku dla terapii drugiej linii lub dalszych.

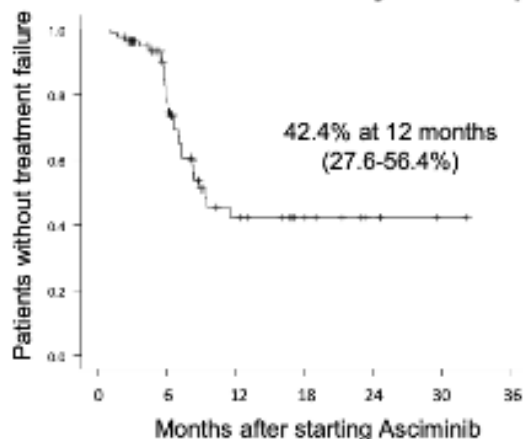
W populacji ogólnej (n=80), brak niepowodzenia leczenia był istotnie związany z przejściem na asciminib (p=0,006) i występował trend w kierunku braku niepowodzenia leczenia związanego z fazą choroby (p=0,08) i terapią ponatynibem (p=0,12), taki trend nie występował w związku z mutacją domeny kinazy ABL1 (p=0,402), dodatkowymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi (p=0,908), ani profilem ryzyka sercowo-naczyniowego (p=0,345).

Gdy analizę ograniczono do pacjentów z CML-CP (n=65), mediana czasu trwania braku niepowodzenia leczenia została obliczona jako 11,6 miesiąca, podczas gdy jego odsetek w 12 miesięcy wyniósł 46,8% [28,9-62,8%]. Pacjenci wcześniej leczeni ponatynibem (n=25) wykazywali brak niepowodzenia leczenia na poziomie 27,7% [8,4-51,4%] po 12 miesiącach, który był niższy niż u pacjentów nieleczonych wcześniej ponatynibem (n=40), 61,7% [34,9-80,2%], (p=0,023). Osoby, które rozpoczęły terapię asciminibem z powodu nietolerancji poprzedniego leczenia (n=21) wykazały częściej brak niepowodzenia leczenia w 12 miesiącu wynoszący - 81,2% [41,5-95,2%] w porównaniu z 29,4% [11,3-50,2%] u osób z opornością (n=44; p=0,008).



Wykres 23. Skumulowana częstość MMR i MR4 podczas terapii asciminibem, w Federacji Rosyjskiej i Kanadzie [27].

Freedom from treatment failure by ELN 2013 criteria for 2nd line or beyond therapy



Wykres 24. Brak niepowodzenia leczenia zgodnie z kryteriami European Leukemia Net z 2013 roku w praktyce rzeczywistej u pacjentów z Federacji Rosyjskiej i Kanady [27].

Tabela 75. Osiągnięć odpowiedzi molekularnych MMR, MR4 oraz odsetek braku niepowodzenia leczenia w 12 miesiącu w rzeczywistej praktyce klinicznej w Federacji Rosyjskiej i Kanadzie [27].

Podgrupa	MMR w 12 miesiącu	MR4 w 12 miesiącu	Odsetek braku niepowodzenia leczenia w 12 miesiącu
Cała populacja (n=80)	32,6%	15,9%	42,4%
Pacjenci wcześniej nie leczeni ponatynibem (n=45)	47,2%	24,0%	53,7%
Pacjenci wcześniej leczeni ponatynibem (n=35)	16,8%	6,5%	31,5%
Pacjenci z mutacją T315I (n=27)	31,8%	24,1%	38,1%
Pacjenci z mutacją inną niż T315I (n=18)	27,8%	6,5%	18,0%
Pacjenci bez mutacji (n=35)	26,3%	14,8%	50,1%
Pacjenci z fazą przewlekłą	39,9%	18,6%	46,8%
Pacjenci z fazą choroby inną niż faza przewlekła (n=15)	6,7%	6,7%	26,3%
Pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie (n=59)	30,8%	15,9%	28,1%
Pacjenci z nietolerancją wcześniejszego leczenia (n=21)	33,9%	15,3%	78,8%

MMR – większa odpowiedź molekularna; MR4 - odpowiedź molekularna z 4-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS.

Piętnastu pacjentów przerwało terapię asciminibem z powodu niepowodzenia leczenia (n=11), progresji choroby do fazy blastycznej (n=3) lub małopłytkowości 4 stopnia (n=1). Nie odnotowano żadnego zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Luna i wsp. 2022 [28]/Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29]

Dane z abstraktu [27]

W okresie od października 2018 r. do lipca 2021 r. w 33 ośrodkach zebrano retrospektywne dane od 49 pacjentów z CML z dodatnim wynikiem BCR-ABL1 leczonych asciminibem (średnia dawka: 40 mg dwa razy na dobę, zgodna z ChPL Scemblix® [29]). Wskazania do asciminibu dokonano według kryteriów

lekarza prowadzącego, a lek został przyznany przez firmę Novartis w ramach programu kontrolowanego dostępu (MAP). Testy molekularne przeprowadzono zgodnie z wytycznymi European Leukemia Net, a stosunki BCR-ABL/ABL wyrażono jako % IS we wszystkich ośrodkach. Odpowiedzi na leczenie obliczono w każdym określonym punkcie czasowym. W przypadku przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), zdarzeniami były przerwanie leczenia z jakiegokolwiek powodu, progresja lub zgon. Zbieranie danych odbywało się zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi badań obserwacyjnych.

Mediana czasu leczenia asciminibem wyniosła 11,69 miesięcy dla całej kohorty. Większość pacjentów (45 pacjentów (91,83%)) była wcześniej intensywnie leczona co najmniej 3 lekami z grupy TKI, z których 18 otrzymywało wcześniej ponatynib. Zmiana na asciminib nastąpiła z powodu nietolerancji u 32 pacjentów i oporności u pozostałych 17. Piętnastu pacjentów (30,61%) miało mutacje w obrębie BCR-ABL1 (3 chorych miało mutację T315). W odniesieniu do skuteczności, prawdopodobieństwo osiągnięcia lub utrzymania poprzednich odpowiedzi wynosiło odpowiednio 94%, 45% i 21% dla całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) i większej odpowiedzi molekularnej (MMR). Biorąc pod uwagę prawdopodobieństwa poprawy poprzedniej odpowiedzi, wskaźniki wyniosły 40%, 42% i 33% dla tych samych parametrów. Prawdopodobieństwo uzyskania CCyR i MMR u pacjentów z opornością i nietolerancją wyniosło odpowiednio 29% (4/14) vs 55% (6/11) i 27% (4/15) vs 52% (11/21). Wśród pacjentów wcześniej leczonych ponatynibem prawdopodobieństwo osiągnięcia lub utrzymania poprzedniej odpowiedzi wyniosło 53% (9/17) i 35% (6/17) odpowiednio dla CCyR i MMR oraz 30% (3/10), 23% (3/13) wykazało poprawę odpowiedzi. W przypadku odpowiedzi u pacjentów z mutacjami, 39% (5/13) osiągnęło lub utrzymało CCyR i 31% (4/13) MMR; podczas gdy 20% (2/10) i 18% (2/11) poprawiło takie odpowiedzi. Spośród trzech pacjentów z mutacją T315I, jeden przerwał leczenie z powodu progresji do zaawansowanych faz, a pozostali utrzymali poprzednią odpowiedź. Przy medianie czasu obserwacji 11,69 miesięcy szacowany EFS wyniósł 80%.

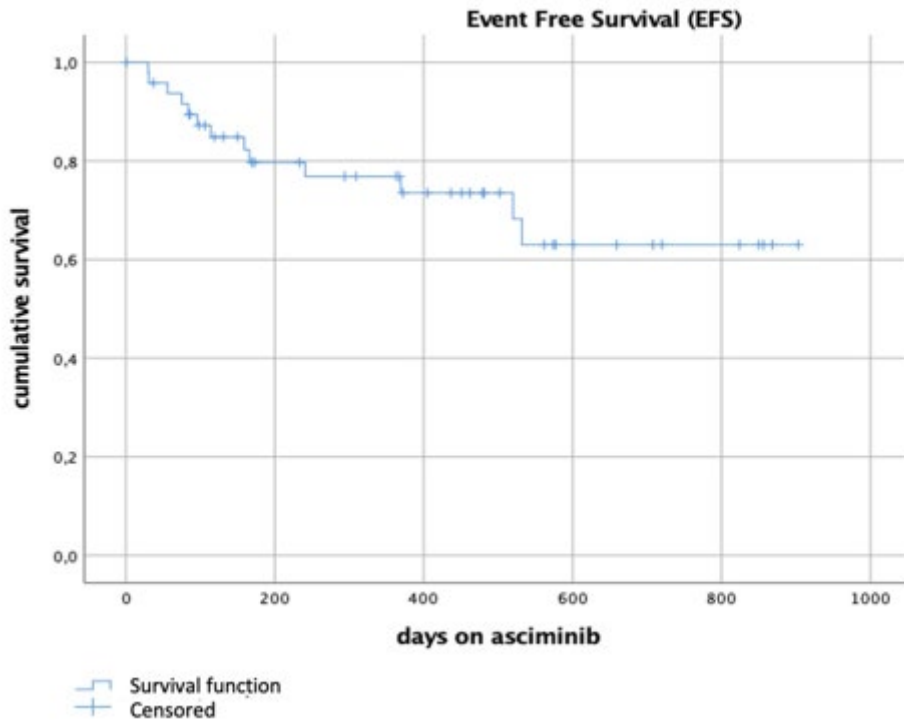
Tabela 76. Odpowiedź na leczenie asciminibem u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w rzeczywistej praktyce klinicznej [29].

Odpowiedź na asciminib do ostatniej aktualizacji		Pacjenci oporni na wcześniejszy TKI (N=17)	Pacjenci z nietolerancją na wcześniejszy TKI (N=30)	Wszyscy (N=47)
Wszyscy pacjenci	CHR ^a , n (%)	14/17 (83,35)	30/30 (100)	44/47 (93,62)
	CCyR ^a , n (%)	3/17 (17,65)	17/30 (56,66)	21/47 (44,68)
	MMR ^a , n (%)	2/17 (11,77)	8/30 (26,67)	10/47 (21,28)
	MR4 ^a , n (%)	0/17	0/30	0/47
Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie na początku badania	CCyR ^b , n (%)	4/14 (28,57)	6/11 (54,55)	10/25 (40,0)
	MMR ^b , n (%)	4/15 (26,67)	11/21 (52,38)	15/36 (41,67)
	MR4 ^b , n (%)	2/17 (11,77)	13/28 (46,43)	15/45 (33,33)

* ze względu na krótki czas obserwacji dwóch pacjentów wykluczono z analizy

CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete hematological response); CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response); MMR - większa odpowiedź molekularna (ang. major molecular response); MR4 - uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4 krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (4MR – molecular response)

^apacjenci z CHR, CCyR, MMR lub MR4 na początku badania byli oceniani pod kątem odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej lub molekularnej i byli określani jako posiadający odpowiedź na leczenie, jeśli podczas leczenia utrzymali odpowiedź;
^bpacjenci oceniani bez CCyR, MMR, MR4 na początku badania.



Wykres 25. Odsetek przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych asciminibem w rzeczywistej praktyce klinicznej [29].

Pod względem bezpieczeństwa najczęstszymi pozahematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) były: zmęczenie (16,2%), ból stawów (13,5%) i nudności (8,1%), większość z nich obejmowała stopień 1 lub 2. AEs stopnia 3 lub 4 obserwowano u 10% pacjentów (zmęczenie (2), wzrost aktywności enzymów cholestazy (1), nadciśnienie (1), zapalenie trzustki (1) i wysięk osierdziowy (1)). Jako najczęstsze AE (16,3%) wykazano trombocytopenię, z czego 6% pacjentów miało trombocytopenię stopnia 3 lub 4. Zmniejszenie dawki było wymagane u 15 pacjentów (30,6%). Po medianie obserwacji wynoszącej 51 tygodni 73,5% pacjentów nadal leczono. Tylko czternastu pacjentów przerwało leczenie z powodu progresji lub utraty skuteczności, natomiast 6% pacjentów przerwało leczenie z powodu nietolerancji.

Tabela 77. Zdarzenia niepożądane podczas stosowania asciminibu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową [29].

Zdarzenie niepożądane (AEs)	Pacjenci z jakimkolwiek AE	Stopnia 1 i 2	Stopnia 3 i 4
Hematologiczne zdarzenia niepożądane, n (%)			
Wszystkie	10 (20,40)		
Anemia	6 (12,24)	6 (12,24)	0
Trombocytopenia	8 (16,32)	5 (10,20)	3 (6,12)

Zdarzenie niepożądane (AEs)	Pacjenci z jakimkolwiek AE	Stopnia 1 i 2	Stopnia 3 i 4
Neutropenia	3 (6,12)	1 (2,04)	2 (4,08)
Pozahematologiczne zdarzenia niepożądane, n (%)			
Wszystkie	21 (42,85)		
Artralgia	5 (10,20)	5 (10,20)	0
Zmęczenie	6 (12,24)	4 (8,16)	2 (4,08)
Nudności	3 (6,12)	3 (6,12)	0
Wymioty	2 (4,08)	2 (4,08)	0
Utrata apetytu	2 (4,08)	2 (4,08)	0
Ból brzucha	2 (4,08)	2 (4,08)	0
Wysypka	2 (4,08)	2 (4,08)	0
Wysięk opłucnowy lub osierdziowy	2 (4,08)	1 (2,04)	1 (2,04)
Wzrost poziomu lipazy	2 (4,08)	2 (4,08)	0
Zapalenie trzustki	1 (2,04)	0	1 (2,04)
Zapalenie nosogardzieli	1 (2,04)	1 (2,04)	0
Ból pleców	1 (2,04)	1 (2,04)	0
Ból głowy	1 (2,04)	1 (2,04)	0
Nadciśnienie tętnicze	1 (2,04)	0	1 (2,04)
Inne	6 (12,24)	4 (8,16)	2 (4,08)
Całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, n (%)			26 (53,06)
Całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, n (%)			10 (20,40)
Pacjenci, u których zredukowano dawkę, n (%)			15 (30,61)
Pacjenci, u których przerwano leczenie asciminibem na jakimkolwiek etapie, n (%)			13 (26,53)
Definitywne przerwanie leczenia ze względu na nietolerancję, n (%)			3 (6,12)

Dane z publikacji pełnotekstowej [28]

W referencji [28] pomimo takiego samego okresu obserwacji jak w referencji [27], uwzględniono dane dla nieco większej liczby pacjentów, tj. 52. W okresie od października 2018 r. do lipca 2021 r. w 33 ośrodkach zebrano retrospektywne dane od pacjentów z CML z dodatnim wynikiem BCR-ABL1 leczonych asciminibem (średnia dawka: 40 mg dwa razy na dobę, zgodna z ChPL Scemblix® [29]). Wskazania do asciminibu dokonano według kryteriów lekarza prowadzącego, a lek został przyznany przez firmę Novartis w ramach programu kontrolowanego dostępu (MAP). W referencji wyniki przedstawiono w podziane na pacjentów nie stosujących wcześniej ponatynibu (non-PPT) oraz wcześniej leczonych ponatynibem (PPT).

Zmiana terapii na asciminib była spowodowana głównie nietolerancją w grupie non-PPT (75% przypadków), podczas gdy w grupie PPT była na równi spowodowana nietolerancją i opornością na uprzednio stosowane leczenie. W całej populacji (PPT i non-PPT), skumulowany odsetek odpowiedzi całkowitej hematologicznej (CHR), całkowitej cytogenetycznej (CCyR) i większej odpowiedzi molekularnej (MMR) wynosił odpowiednio 92%, 66% i 52%. Po wykluczeniu pacjentów z CCyR lub MMR na początku badania, skumulowane współczynniki CCyR i MMR wynosiły odpowiednio 42% (11/26) i 40% (15/38). U pacjentów z opornością i nietolerancją prawdopodobieństwo uzyskania CCyR wynosiło odpowiednio 41% (7/17) w porównaniu z 35% (6/17), a dla MMR: 79% (26/33) w porównaniu z 61% (20/33). Biorąc pod uwagę wcześniejszą ekspozycję na ponatynib, wskaźniki uzyskania lub utrzymania

odpowiedzi w grupie non-PPT wynosiły odpowiednio dla CCyR, MMR i odpowiedzi molekularnej stopnia 4,5 (MR 4,5): 74%, 65% i 19%; oraz odpowiednio 52%, 32% i 11% w grupie PPT.

Co więcej, prawdopodobieństwo poprawy wyjściowych odpowiedzi wyniosło 53%, 57% i 19% w kierunku CCyR, MMR i MR4.5 dla grupy non-PPT w porównaniu z grupą PPT, w której ww. rodzaje odpowiedzi osiągnęło odpowiednio 27%, 20% i 11% pacjentów. Porównanie prawdopodobieństw utrzymania lub poprawy odpowiedzi dotyczących wcześniejszego statusu oporności lub nietolerancji: w grupie non-PPT pacjenci z wcześniejszą nietolerancją wykazali: 87% CCyR, 74% MMR i 26% MR4,5, podczas gdy osoby z subpopulacji non-PPT, z opornością na wcześniejszą terapię wykazały 38% CCyR, 38% MMR i 0% MR4,5. W grupie PPT pacjenci z wcześniejszą nietolerancją wykazywali odpowiednio: 60% CCyR, 30% MMR i 10% MR4,5, natomiast pacjenci oporni odpowiednio: 44% CCyR, 33% MMR i 11% MR4,5. Biorąc pod uwagę pacjentów z brakiem odpowiedzi, najgorsze wyniki wykazywała grupa oporna, niezależnie od wcześniejszego stosowania ponatynibu.

Tabela 78. Odpowiedź na leczenie asciminibem u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w rzeczywistej praktyce klinicznej [28].

Odpowiedź na leczenie, n (%)	Pacjenci odorni an wcześniejsze terapie, N=17		Pacjenci w nietolerancją wcześniejszych terapii, N=33		Wszyscy pacjenci, N=50*		
	Non-PPT, N=8	PPT, N=9	Non-PPT, N=23	PPT, N=10	Non-PPT, N=31	PPT, N=19	Wszyscy
CHR[^]	8/8 (100%)	5/9 (55,5%)	23/23 (100%)	10/10 (100%)	31/31 (100%)	15/19 (79%)	46/50 (92%)
CCyR[^]	3/8 (37,5%)	4/9 (44,4%)	20/23 (87%)	6/10 (60%)	23/31 (74,2%)	10/19 (52,6%)	33/50 (66%)
MMR[^]	3/8 (37,5)	3/9 (33,3%)	17/23 (74%)	3/10 (30%)	20/31 (64,5%)	6/19 (31,6%)	26/50 (52%)
MR4,5[^]	0/8 (0%)	1/9 (11,1%)	6/23 (26%)	1/10 (10%)	6/31 (19,4%)	2/19 (10,5%)	8/50 (16%)
Pacjenci bez odpowiedzi w momencie rozpoczęcia terapii asciminibem							
CCyR	2/7 (28,6%)	2/7 (28,6%)	6/8 (75%)	¼ (25%)	8/15 (53,3%)	3/11 (27,3%)	11/26 (42,3%)
MMR	2/7 (28,6%)	2/8 (25%)	10/16 (62,5%)	1/7 (14,3%)	12/23 (52,2%)	3/15 (20%)	15/38 (39,5%)
MR4,5	0/8 (0%)	1/9 (11,1%)	6/23 (26%)	1/10 (10%)	6/31 (19,4%)	2/19 (10,5%)	8/50 (16%)

Non-PPT – pacjenci nieleczeni wcześniej ponatynibem; PPT – pacjenci leczeni wcześniej ponatynibem; CHR – całkowita odpowiedź hematologiczna; CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna; MMR – większa odpowiedź molekularna; MR – odpowiedź molekularna na poziomie 4,5. *dwóch pacjentów wykluczonych z analizy z uwagi na brakujące dane; [^]pacjenci, u których wyjściowo występowała odpowiedź byli uznawani za osoby z odpowiedzią, jeżeli w trakcie terapii asciminibem utrzymali odpowiedź na leczenie,

W grupie PPT 6 z 8 (75%) pacjentów z mutacjami utrzymało lub poprawiło odpowiedzi. W przypadku pacjentów z mutacjami, z subpopulacji PPT, 4 pacjentów (50%) miało wcześniej nietolerancję leczenia a 4 (50%) – oporność. Dwóch pacjentów (4%) miało mutację T315I, obaj w grupie odpornej na PPT. Jeden pacjent poprawił głębokość odpowiedzi z MR4 do MR4,5, podczas gdy drugi utracił CHR i odstawił asciminib.

Ogólnie połowa pacjentów cierpiała na jakiegokolwiek TEAE, podczas gdy 19% (10 pacjentów) miało TEAE stopnia 3–4, przy czym najczęściej występowała małopłytkowość. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Biorąc pod uwagę podgrupy, 22% pacjentów z subpopulacji non-PPT doświadczyło TEAE stopnia 3-4 w porównaniu z 20% w grupie PPT. Wcześniejsze stosowanie ponatynibu i nietolerancja nie odgrywały dużej roli: 12/24 (50%) raportowało zdarzenia niepożądane w podgrupie osób nietolerujących PPT, 4 z nich w stopniu 3–4 (33%), podczas gdy w podgrupie PPT z nietolerancją PPT 5/10 pacjentów (50%) miało objawy toksyczności, 2 z nich odpowiednio stopnia 3-4: (20%), małopłytkowość 4 stopnia i zapalenie trzustki 3 stopnia. Jeśli chodzi o nietolerancję krzyżową w grupie PPT, tylko 4 pacjentów (20%) prezentowało ten sam typ TEAE z asciminibem: małopłytkowość 4. stopnia, zapalenie trzustki 3. stopnia, niedokrwistość 1. stopnia i ból łędźwiowy 1. stopnia. Wskaźnik odstawienia asciminibu był wyższy u pacjentów z subpopulacji PPT (45% w PPT w porównaniu z 13% u pacjentów non-PPT).

Tabela 79. Ocena bezpieczeństwa stosowania asciminibu u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w rzeczywistej praktyce klinicznej - wszyscy pacjenci [28].

Zdarzenie niepożądane	Asciminib, n (%)
Trombocytoopenia	8 (16%)
Zmęczenie	6 (12%)
Anemia	6 (12%)
Ból stawów	5 (10%)
Nudności	4 (8%)
Neutropenia	3 (6%)
Utrata apetytu	1 (2%)

Mediana EFS wyniosła 17 miesięcy w PTT i nie została osiągnięta u pacjentów non-PPT, z plateau krzywej przeżycia na poziomie 82%. Po całkowitym okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy 39 pacjentów (75%) kontynuowało przyjmowanie asciminibu, natomiast pozostali przerwali leczenie z powodu: nietolerancji (4 pacjentów), utraty skuteczności (7 pacjentów), progresji do przełomu blastycznego (1 pacjent) oraz zgonu niezwiązanego z CML (1 pacjent).

Luna i wsp. 2020 [31], Luna i wsp. 2021 [30]/Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32]

W abstrakcie [31] przedstawiono wyniki badania, w którym zebrano retrospektywne dane od 31 pacjentów leczonych asciminibem w 25 ośrodkach hiszpańskich, w ramach programu humanitarnego stosowania leków (ang. *compassionate use*) – MAP. Zbieranie danych przeprowadzono między październikiem 2018 roku, a czerwcem 2020 roku. Większość pacjentów była wcześniej intensywnie leczona, przy czym 28 pacjentów otrzymało 3 lub więcej TKI przed podaniem asciminibu. Jedenastu pacjentów (35,5%) było leczonych ponatynibem w pewnym momencie choroby. Dwunastu pacjentów wykazało mutacje BCR-ABL1 (tylko 1 pacjent miał mutację T315I). Zmiana na asciminib była spowodowana nietolerancją u 22 pacjentów i opornością u pozostałych 9. Mediana dawki asciminibu wynosiła 80 mg na dobę (40 mg co 12 godzin). Odpowiedzi na leczenie oceniano zgodnie z zaleceniami

European Leukemia Net. Kompilację i analizę danych przeprowadzono za pomocą oprogramowania REDCap i IBM SPSS (wersja 25.0).

Mediana czasu leczenia asciminibem dla całej kohorty wyniosła 35 tygodni. Jeśli chodzi o toksyczność, 13 pacjentów (42%) doświadczyło łagodnych pozahematologicznych skutków ubocznych (stopień 1-2) będących najczęstszym zmęczeniem (19%), bólem stawów (16%) i nudnościami (9%). Czterech pacjentów (12,9%) wykazało ciężkie (stopień 3-4) zdarzenia pozahematologiczne: zmęczenie, hepatotoksyczność, nadciśnienie i wysięk osierdziowy (po 1 pacjencie). Trzech pacjentów (9,7%) cierpiało na małopłytkowość 4 stopnia, przy czym u 2 z nich wiązało się to z neutropenią 4 stopnia. Wszystkie działania toksyczne zgodnie z wcześniejszymi działaniami niepożądanymi TKI oraz danymi dotyczącymi nietolerancji krzyżowej przedstawiono w [Tabela 80]. Zmniejszenie dawki musiało zostać przeprowadzone u 9 pacjentów (29%), 7 z nich czasowo przerwało leczenie; głównie z powodu niekorzystnych skutków hematologicznych.

Pod względem skuteczności prawdopodobieństwo osiągnięcia lub przynajmniej utrzymania poprzedniej odpowiedzi wynosiło odpowiednio 100%, 61,3% i 35,5% dla całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) i większej odpowiedzi molekularnej (MMR). Jeśli chodzi o prawdopodobieństwo poprawy poprzednich odpowiedzi, współczynniki CCyR i MMR wynosiły odpowiednio 22,2% (2/9) i 22,2% (2/9) dla pacjentów opornych oraz 44% (4/9) i 62,5% (10/16) dla chorych z nietolerancją. Wśród 11 pacjentów wcześniej leczonych ponatynibem 3 pacjentów (27,3%) wykazało poprawę odpowiedzi osiągając co najmniej MMR, 2 z nich z grupy pacjentów z nietolerancją TKI i 1 z grupy z opornością na leczenia TKI. Mediana czasu obserwacji wyniosła 40 tygodni, po czym 27 pacjentów (87,1%) kontynuowało leczenie asciminibem. Zaprzeszanie leczenia nastąpiło u 2 pacjentów z powodu progresji do fazy kryzy blastycznej oraz u 2 pacjentów z powodu braku skuteczności. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych [31].

Tabela 80. Działania niepożądane występujące podczas terapii poprzednimi TKI i asciminibem oraz nietolerancja krzyżowa na asciminib [31].

Zdarzenie niepożądane (AEs)	Pacjenci z jakimkolwiek AE		Stopnia 1 i 2		Stopnia 3 i 4		Przerwanie leczenia w związku z AE		Nietolerancja krzyżowa
	Poprzednie TKI	Asciminib	Poprzednie TKI	Asciminib	Poprzednie TKI	Asciminib	Poprzednie TKI	Asciminib	
Zmęczenie	8	4	4	3	4	1	0	0	2
Ból stawów	6	3	6	3	0	0	0	0	3
Biegunka	13	0	9	0	4	0	2	0	0
Mdłości	10	3	10	3	0	0	0	0	2
Utrata apetytu	4	1	4	1	0	0	0	0	1
Wysypka	5	1	2	1	3	0	1	0	0
Zapalenie błon śluzowych	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Obrzęk	11	0	8	0	3	0	1	0	0
Nadciśnienie	1	1	1	0	0	1	0	0	0
Zdarzenie niedokrwienne	10	0	2	0	8	0	8	0	0

Zdarzenie niepożądane (AEs)	Pacjenci z jakimkolwiek AE		Stopnia 1 i 2		Stopnia 3 i 4		Przerwanie leczenia w związku z AE		Nietolerancja krzyżowa
Wysięk opłucnowy/ osierdziowy	8	2	0	1	8	1	6	0	1
Zapalenie płuc	1	0	0	0	1	0	1	0	0
Nadciśnienie płucne	2	0	2	0	1	0	1	0	0
Podwyższony poziom AspAT lub ALAT	3	0	1	0	2	0	0	0	0
Podwyższone cholestatyczne enzymy wątrobowe	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Zapalenie trzustki	4	0	1	0	3	0	0	0	0
Anemia	11	4	8	4	3	0	0	0	1
Trombocytopenia	11	10	6	8	5	3	1	0	3
Neutropenia	8	3	3	2	5	2	0	0	1

AEs – zdarzenia niepożądane; AspAT – aminotransferaza asparaginowa; ALAT – aminotransferaza alaninowa

W abstrakcie [30] przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi na asciminib u pacjentów, których podzielono na grupę chorych wcześniej leczonych ponatynibem (ang. *ponatinib- pretreated patients*, PPT) i nieleczonych ponatynibem (nie-PPT). Zebrano retrospektywne dane kliniczne od 31 pacjentów leczonych asciminibem po niepowodzeniu kilku linii leczenia TKI. Jedenastu pacjentów otrzymywało w pewnym momencie ponatynib przez medianę czasu 18 miesięcy. Do analizy skuteczności włączono łącznie 29 pacjentów (2 pacjentów wykluczono ze względu na krótki okres obserwacji). Zdefiniowano niepowodzenie leczenia jako oporność (wzrost BCR-ABL1 IS pomimo optymalnego dawkowania TKI) lub nietolerancję (nieakceptowalna toksyczność prowadząca do zakończenia leczenia TKI). Stosowanie asciminibu zostało zapewnione przez firmę Novartis w ramach programu kontrolowanego dostępu (ang. *managed-access program*; MAP). Dane zostały zebrane od października 2018 do czerwca 2020 w 25 instytucjach z hiszpańskiej Grupy CML (hiszp. *Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica*, GELMC).

Mediana czasu leczenia asciminibem dla całej kohorty w czasie analizy wyniosła 9 miesięcy (7 w grupie PPT i 13 w nie-PPT). Mediana czasu dla stosowania poprzednich TKI dla całej kohorty wyniosła 77 miesięcy (56 vs 105 odpowiednio dla PPT vs nie-PPT). Mediana poprzednich linii leczenia lekami z grupy TKI przed asciminibem wynosiła 4, bez różnic w grupach PPT i nie-PPT. Zmiana leczenia na asciminib była spowodowana opornością u 5/11 (45%) i u 3/20 (15%) odpowiednio dla PPT i nie-PPT oraz nietolerancją u 6/11 (55%) i 17/20 (85%) dla grup PPT i nie-PPT. Mediana dawki ponatynibu wynosiła 45 mg u pacjentów opornych i 15 mg u pacjentów z nietolerancją. Prawdopodobieństwo utrzymania lub poprawy odpowiedzi wyniosło 100%, 56% i 22% dla odpowiednio całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR), większej odpowiedzi molekularnej (MMR) i odpowiedzi molekularnej MR4,5 w grupie nie-PPT wobec 27%, 18% i 0% w grupie PPT. Prawdopodobieństwo poprawy wyjściowych odpowiedzi wyniosło 78%, 47% i 22% odpowiednio dla CCyR, MMR i MR4,5 w grupie nie-PPT w

porównaniu z 33%, 10% i 0% w grupie PPT. Jeśli chodzi o wyjściowy stan mutacji, 12 (39%) z 31 pacjentów wykazywało mutacje BCR-ABL1 (tylko jeden mutację T315I), o heterogenicznym wzorze i bez wyraźnego związku z wynikiem: 7 pacjentów w grupie nie-PPT (35%) i 5 pacjentów w grupie PPT (45%) [30].

Tabela 81. Najlepsza odpowiedź na leczenie u pacjentów wcześniej leczonych ponatynibem (ang. *ponatinib- pretreated patients, PPT*) i nieleczonych ponatynibem (nie-PPT) w praktyce klinicznej [30].

Najlepsza odpowiedź na asciminib u pacjentów PTT i nie-PTT						
	Oporni (n=8)		Nietolerujący (n=21*)		Wszyscy (n=29*)	
	Nie-PPT (n=3)	PPT (n=5)	Nie-PPT (n=15)	PPT (n=6)	Nie-PPT (n=18*)	PPT (n=29*)
CHR^a	3/3 (100%)	5/5 (100%)	15/15 (100%)	6/6 (100%)	18/18 (100%)	11/11 (100%)
CCyR^a	2/3 (66%)	1/5 (20%)	14/15 (93%)	2/6 (33%)	18/18 (100%)	3/11 (27%)
MMR^a	0/3 (0%)	1/5 (20%)	10/15 (67%)	1/6 (17%)	10/18 (56%)	2/11 (18%)
MR4,5^a	0/3 (0%)	0/5 (0%)	4/15 (27%)	0/6 (0%)	4/18 (22%)	0/11 (0%)
Pacjenci bez odpowiedzi na początku badania						
CCyR^b	2/3 (66%)	1/5 (20%)	5/6 (85%)	2/4 (50%)	7/9 (78%)	3/9 (33%)
MMR^b	0/3 (0%)	0/5 (0%)	7/12 (58%)	1/5 (20%)	7/15 (47%)	1/10 (10%)
MR4,5^b	0/3 (0%)	0/5 (0%)	4/15 (27%)	0/6 (0%)	4/18 (22%)	0/11 (0%)

CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete hematological response); CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response); MMR - większa odpowiedź molekularna (ang. major molecular response); MR4 - uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (4,5MR – molecular response)

* ze względu na krótki czas obserwacji dwóch pacjentów wykluczono z analizy

^apacjenci z CHR, CCyR, MMR lub MR4 na początku badania byli oceniani pod kątem odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej lub molekularnej i byli określani jako posiadający odpowiedź na leczenie, jeśli podczas leczenia utrzymali odpowiedź;

^bpacjenci oceniani bez CCyR, MMR, MR4 na początku badania.

Pod względem tolerancji, 10/17 (59%) pacjentów w grupie nie-PPT-nietolerujących doświadczyło działań niepożądanych; podczas gdy w przypadku PPT nietolerujących leczenia u 3/6 pacjentów (50%) wystąpiły działania niepożądane: wysypka 1 stopnia, zapalenie trzustki 3 stopnia i małopłytkowość 4 stopnia. Pod koniec obserwacji 27 (87%) chorych nadal otrzymywało asciminib, 2 miało progresję do fazy kryzy blastycznej, a 2 wykazało utratę skuteczności; tych 4 pacjentów było w grupie PPT, podczas gdy wszyscy z grupy nie-PPT kontynuowali przyjmowanie asciminibu [30].

W abstrakcie [32] mediana czasu trwania leczenia asciminibem w czasie analizy wyniosła 8,8 miesiąca (8,2 u pacjentów opornych i 9,3 u pacjentów z nietolerancją). Mediana czasu obserwacji dla całej populacji wyniosła 10,2 miesiąca. Ogólnie 58% pacjentów miało ≥1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia, a 32% miało ≥1 stopnia 3-4. Trzynastu pacjentów (42%) doświadczyło łagodnych niehematologicznych działań niepożądanych (stopień 1-2), przy czym najczęstsze stanowiły zmęczenie (19%), ból stawów (16%) i nudności (9%). Czterech pacjentów (12%) miało ciężkie (stopień 3-4) zdarzenia niehematologiczne: zmęczenie, hepatotoksyczność, nadciśnienie i wysięk osierdziowy (po jednym pacjencie). U trzech pacjentów (9,7%) wystąpiła trombocytopenia 4 stopnia (u wszystkich wcześniej występowała taka sama toksyczność w poprzednim leczeniu TKI), u dwóch z nich wystąpiła neutropenia 4 stopnia. Jeden z 4 pacjentów, którzy cierpieli na zapalenie trzustki podczas

wcześniejszego leczenia TKI, wykazali również to samo zdarzenie niepożądane po podaniu asciminibu, które ustąpiło po przerwaniu leczenia. Pacjent otrzymujący 200 mg dwa razy na dobę z powodu mutacji T315I doznał łącznie trzech zdarzeń niepożądanych stopnia 1: małopłytkowości, zmęczenia i bólu brzucha. Zmniejszenie dawki (mediana zmniejszonej dawki wynosiła 40 mg raz na dobę), głównie z powodu toksyczności hematologicznej, było wymagane u 9 pacjentów (29%), z czasową przerwą w leczeniu w 7 przypadkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 wynosiło odpowiednio 44% i 22% dla pacjentów z opornością i nietolerancją. Czterech pacjentów przerwało leczenie z powodu progresji do fazy blastycznej (n=2) i braku skuteczności (n=2). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. 2 pacjentów zmarło w okresie obserwacji z powodu progresji choroby. W ostatniej ocenie 27 pacjentów (87%) pozostało na leczeniu asciminibem.

W ostatniej ocenie 27 pacjentów (87%) pozostało na leczeniu asciminibem. W czasie analizy, przy medianie czasu leczenia asciminibem 8,8 miesiąca, skumulowane wskaźniki odpowiedzi (w tym każda lub przynajmniej utrzymanie poprzedniej odpowiedzi) CHR, CCyR i MMR wynosiły odpowiednio 100%, 66% i 41%. Łącznie 17 pacjentów (55%) i 28 pacjentów (90%) poprawiło lub utrzymało odpowiedź wyjściową odpowiednio podczas obserwacji. U pacjentów bez odpowiednich odpowiedzi na początku badania skumulowane wskaźniki CCyR i MMR wynosiły 48% (8/17) i 33% (8/24), odpowiednio. Prawdopodobieństwo uzyskania CCyR i MMR u pacjentów z opornością i nietolerancją wynosiło 33%, osiągając co najmniej MMR. W odniesieniu do 12 pacjentów z wyjściowymi mutacjami BCR-ABL1, 4 pacjentów (44%) poprawiło odpowiedź wyjściową: 2 pacjentów (mających mutacje M344I i E255V osiągnęło CCyR, 2 pacjentów poprawiło swoją odpowiedź na MMR (obaj z mutacją niosącą delecję eksonu 7). Pacjent z mutacją T315I ostatecznie doznał utraty CHR po 3 miesiącach, a terapia asciminibem została przerwana z powodu progresji. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,2 miesiąca szacowane przeżycie bez niepowodzenia terapii, przeżycie bez progresji choroby i całkowite przeżycie wyniosły odpowiednio 87%, 94% i 94%. Przeanalizowali czynniki związane z odpowiedzią na asciminib, identyfikując osiągnięcie CCyR przy wcześniejszym leczeniu TKI jako jedyny czynnik predykcyjny (OR 10,5; 95% CI: 1,02–108,6).

Tabela 82. Odpowiedź na asciminib w rzeczywistej praktyce klinicznej [32].

	Oporni (n=9)	Nietolerujący (n=19*)	Wszyscy (n=29*)
Najlepsza odpowiedź na asciminib			
CHR^a	9/9 (100%)	19/19 (100%)	29/29 (100%)
CCyR^a	3/9 (33%)	16/19 (84%)	19/29 (66%)
MMR^a	1/9 (11%)	11/19 (58%)	12/29 (41%)
MR4,5^a	0/9 (0%)	4/19 (21%)	4/29 (14%)
Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie na początku badania			
CCyR^b	3/9 (33%)	5/8 (63%)	8/17 (47%)
MMR^b	1/9 (11%)	7/15 (47%)	8/24 (33%)
MR4,5^b	0/3 (0%)	4/19 (21%)	4/29 (14%)

CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete hematological response); CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response); MMR - większa odpowiedź molekularna (ang. major molecular response); MR4 - uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (4,5MR – molecular response)

* ze względu na krótki czas obserwacji dwóch pacjentów wykluczono z analizy

^apacjenci z CHR, CCyR, MMR lub MR4 na początku badania byli oceniani pod kątem odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej lub molekularnej i byli określani jako posiadający odpowiedź na leczenie, jeśli podczas leczenia utrzymali odpowiedź;

^bpacjenci oceniani bez CCyR, MMR, MR4 na początku badania

Prashar i wsp. 2020 [34]

Opis przypadku 33-letniej kobiety, która zgłosiła się na oddział ratunkowy po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia. Pacjentka od 18 miesięcy cierpiała na CML w fazie przewlekłej; była leczona imatynibem, następnie zidentyfikowano mutację 1348G.A E450K oporną na imatinib; rozpoczęto leczenie dazatynibem, ze względu na niepożądane działania kardiologiczne podjęto decyzję o rozpoczęciu terapii asciminibem w dawce 40 mg dwa razy dziennie. W ciągu ponad 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia asciminibem nie wystąpiły dalsze utrwalone komorowe zaburzenia rytmu serca ani nie była konieczna terapia podskórnym automatycznym wszczepialnym kardiowerterem-defibrylatorem. Ponownie osiągnięto większą odpowiedź molekularną (BCR-ABL PCR 0,0066%). Pacjentka pozostaje w dobrym stanie klinicznym i jest regularnie monitorowana pod względem hematologicznym i kardiologicznym.

Hall i wsp. 2021 [33]

Opis przypadku pacjentki ze zdiagnozowaną w wieku 43 lat CML w fazie przewlekłej. Pacjentka początkowo była leczona interferonem alfa i cytarabiną, zanim został wprowadzony imatinib. Chora osiągnęła remisję hematologiczną bez remisji cytogenetycznej CML stosując imatinibu w dawce 800 mg na dobę. W 2008 r. doświadczyła postępującej choroby, a analiza mutacji kinazy BCR-ABL1 wykazała obecność mutacji F317L. Następnie przeszła z imatinibu na nilotynib w dawce 400 mg dwa razy na dobę i osiągnęła remisję hematologiczną z częściową odpowiedzią cytogenetyczną. Kontynuowała leczenie nilotynibem do połowy 2015 r., ale niestety utraciła remisję hematologiczną i została przestawiona na dazatynib. Jednak dazatynib był stosunkowo nieskuteczny w kontrolowaniu jej leukocytozy, prawdopodobnie z powodu obecności mutacji F317L. Dlatego w sierpniu 2015 r. przeszła na bosutynib w dawce 500 mg dziennie. Podczas przyjmowania bosutynibu rozwinął się obrzęk naczynioruchowy dolnej wargi i pokrzywka na czole. Pacjentka nie miała żadnych dalszych objawów obrzęku naczynioruchowego i była w stanie kontynuować terapię za pomocą codziennych doustnych leków przeciwhistaminowych. Pacjentka osiągnęła i utrzymała całkowitą odpowiedź hematologiczną na bosutynib, chociaż poziom transkryptu BCR-ABL1 wynosił 2%–6% pomimo zwiększenia dawki do 600 mg na dobę. Analiza mutacji domeny inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) pozostała negatywna dla mutacji T315I, ale pozytywna dla F317L. Jej ilościowy transkrypt BCR-ABL1 wzrósł z 4% do 18% w styczniu 2020 r. w połączeniu z wynikami biopsji szpiku kostnego, które wykazały t(9;22) w 12% komórek. Ponatynib nie był zalecany z powodu zatorowości płucnej i szumu w tętnicach szyjnych w

wywiadzie, a pacjentka odmówiła allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. Ponieważ u pacjentki wcześniej nie powiodło się wszystkie inne dostępne TKI, uzyskano zgodę na stosowanie asciminibu. Pacjentka odstawiła bosutynib i zaczęła stosować asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę w kwietniu 2020 r. Niestety, ilość transyptu BCR-ABL1 nadal wzrastała, w sierpniu 2020 r. rozpoczęto stosowanie asciminibu w skojarzeniu z bosutynibem, kiedy poziom transkryptu BCR-ABL1 wynosił 54,6%. Poziom transkryptu osiągnął szczyt 2 tygodnie później przy 95%, ale drastycznie spadł do 0,1% w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia skojarzonego. W styczniu 2021 roku transkrypt BCR-ABL1 był wykrywalny, ale poniżej dolnej granicy dokładnej oceny ilościowej (<0,0063%), co wskazuje na większą odpowiedź molekularną (MMR). Obecnie pacjentka kontynuuje terapię skojarzoną z bosutynibem i asciminibem przez ponad 8 miesięcy bez dostrzegalnych skutków ubocznych.

Kockerols i wsp. 2022 [35]-[36]

W publikacji uwzględniono pacjentów w wieku ≥ 18 lat leczonych asciminibem w ramach programu wczesnego dostępu w Holandii. Upubliczniono dane 53 pacjentów z 14 ośrodków medycznych. Większość pacjentów (72%) była wcześniej leczona ≥ 3 TKI przed asciminibem. Większość pacjentów (79%) zaczęła terapię asciminibem z powodu wielooporności (z nietolerancją lub bez), w tym było 15 pacjentów z pierwotnym niepowodzeniem ponatynibu, 15 z mutacją T315I i 3 z mutacjami złożonymi. Dwóch pacjentów leczono asciminibem po przeszczepie komórek macierzystych i wykluczono ich z analizy odpowiedzi na leczenie. Spośród 38 pacjentów wcześniej leczonych ponatynibem, 15 (39%) miało pierwotne niepowodzenie terapii ponatynibem, a 27 (71%) przerwało leczenie ponatynibem z powodu nietolerancji, z czego 13 pacjentów jednocześnie z niepowodzeniem leczenia.

Badanie opisano przede wszystkim na podstawie pełnotekstowej referencji [36].

Mediana ekspozycji na asciminib wyniosła 7 miesięcy (IQR 3-16). Pacjenci w fazie przewlekłej rozpoczęli leczenie asciminibem od dawki 40 mg dwa razy na dobę, z wyjątkiem pacjentów z mutacją T315I, którzy natychmiast rozpoczęli leczenie od dawki 200 mg dwa razy na dobę, zgodnie z obecnie zalecanymi na podstawie wyników fazy I. Pacjentom z zaawansowaną fazą choroby zalecono również rozpoczęcie stosowania wyższej dawki (w zakresie od 160 do 200 mg 2x dobę) [36].

Często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) były cytopenia i zapalenie mieszków włosowych, sklasyfikowane jako prawdopodobnie związane z leczeniem asciminibem i możliwe do opanowania na ogół bez modyfikacji dawki. Czterech pacjentów definitywnie odstawiło asciminib z powodu utrzymującej się niedokrwistości i/lub małopłytkowości, z czego trzech również z powodu braku odpowiedzi. Zgłoszono dwa zdarzenia naczyniowe: jeden nawracający, przeijający napad niedokrwieny z licznymi zdarzeniami poprzedzającymi ekspozycję na asciminib, dlatego uznano za mało prawdopodobny związek tego zdarzenia ze stosowaniem asciminibu; oraz jeden zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka

ST (NSTEMI) u pacjenta z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, ale występujący 9 dni po rozpoczęciu leczenia asciminibem i dlatego sklasyfikowany jako prawdopodobnie powiązany [36].

Po medianie ekspozycji wynoszącej 4 miesiące 18 pacjentów przerwało przyjmowanie asciminibu, głównie z powodu niepowodzenia leczenia (pierwotnie n=11, wtórnie n=4) lub przejścia przeszczepu komórek macierzystych (n=5). Sześciu z 7 pacjentów z AP/BC przerwało przyjmowanie asciminibu w ciągu 6 miesięcy z powodu niepowodzenia leczenia/przeszczepu komórek macierzystych [36]. Tylko jeden pacjent odstawił asciminib wyłącznie z powodu nietolerancji, doświadczając przetrwałej cytopenii stopnia 3. wg CTC [36].

Przedział ufności (CI) utrzymania lub osiągnięcia MR2,0 i MMR przez 6 miesięcy dla pacjentów w fazie przewlekłej (CP) CML, bez wcześniejszego HSCT wynosiły odpowiednio 60% i 42%. U pacjentów bez MR2,0 (n=25) lub MMR (n=32) na początku badania, CI osiągnięcia tych odpowiedzi wynosiły odpowiednio 30% i 21% przez 6 miesięcy. Ogólna najlepsza uzyskana odpowiedź to MR2,0 i MMR odpowiednio u 66% i 45% pacjentów. Spośród 32 pacjentów bez MMR na początku badania, u 21 pacjentów (66%) wystąpiła poprawa odpowiedzi, definiowana jako spadek BCR:ABL1 o co najmniej 1 log (n=17) lub całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR), jeśli nie występowała wyjściowo (n=4). Odsetek pacjentów w fazie przewlekłej z CHR poprawił się z 80% na początku badania do 91% po zastosowaniu asciminibu. Trzech pacjentów z CP przeszło do AP/BC, sześciu przeszło do HSCT, a trzech ostatecznie zmarło z przyczyn związanych z CML. Warto zauważyć, że tylko jeden na 10 pacjentów z CP z pierwotnym niepowodzeniem ponatynibu osiągnął MR2,0 i żaden z tych pacjentów nie osiągnął MMR. Co więcej, sześciu pacjentów przerwało leczenie asciminibem z powodu niepowodzenia, przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 4 miesiące. Lepsze odpowiedzi zaobserwowano w przypadku wtórnego niepowodzenia ponatynibu (n=5): 80% uzyskało MR2,0, a 40% osiągnęło MMR. W przypadku odstawienia ponatynibu z powodu nietolerancji większość pacjentów była już w MR2,0 (13/16, 81%) lub MMR (10/16, 63%) na początku leczenia asciminibem i utrzymywało tę odpowiedź. Trzech z tych 16 pacjentów pogłębiło swoją odpowiedź o jeden lub więcej log. Dwunastu pacjentów z CP miało mutację T315I, a większość z nich (n=8) była już w MR4.0 na początku stosowania asciminibu. Z pozostałych czterech tylko jeden osiągnął MR2,0, żaden nie osiągnął MMR i wszyscy ostatecznie odstawili asciminib z powodu niepowodzenia.

Spośród sześciu pacjentów w AP/BC na początku stosowania asciminibu, czterech miało pierwotne niepowodzenie asciminibu, a tylko jeden pacjent pozostawał na terapii asciminibem po pięciu miesiącach leczenia bez HSCT. Trzech pacjentów z AP/BC było tymczasowo leczonych asciminibem przed przystąpieniem do HSCT; dwóch osiągnęło lub utrzymało CHR z niewielkim spadkiem BCR:ABL1 podczas leczenia asciminibem. Jednak tylko jeden utrzymał tę odpowiedź do HSCT. Zmarło trzech pacjentów z AP/BC, wszyscy z przyczyn związanych z CML. Jeden pacjent z CML-AP, ze złożoną mutacją (T315I i Y253H), był leczony zarówno ponatynibem, jak i asciminibem. Spowodowało to zmniejszenie BCR:ABL1 z 78% do 6% IS, jednak towarzyszyła mu małopłytkowość 3. stopnia. Po czterech miesiącach pacjent

przerwał leczenie skojarzone z powodu wzrostu BCR:ABL1 i utrzymującej się małopłytkowości. Przeszedł HSCT w grudniu 2021 r. i był w MMR w czasie analizy.

Sześciu pacjentów leczono asciminibem z powodu choroby odpornej na leczenie po HSCT. Jeden pacjent osiągnął MR2.0 w jednym punkcie czasowym, jednak przeszedł fazy kryzy blastycznej (BC) i wkrótce potem zmarł. Pozostałych pięciu ponownie osiągnęło i utrzymało co najmniej M2,0, trzy osiągnęło MR 5,0, z których jeden ostatecznie odstawił asciminib.

Tabela 83. Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie asciminibem u pacjentów w fazie przewlekłej CML [36].

Odpowiedź na leczenie	Wszyscy pacjenci	Pacjenci bez zdefiniowanej odpowiedzi na początku badania
Całkowita odpowiedź hematologiczna	91%	67%
<10% IS	84%	59%
<1% IS	64%	36%
<0,1% IS	45%	25%
<0,01% IS	32%	12%

Całkowite przeżycie i przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych wyniosły 87% i 81%, z medianą czasu obserwacji do zadrzenia lub utraty z okresu obserwacji wynoszącą 12 miesięcy. 7 pacjentów zmarło – wszyscy z przyczyn związanych z CML.

Breccia i wsp. 2020 [37]

W abstrakcie konferencyjnym [37] opisano dane retrospektywne od 34 pacjentów z CML w fazie przewlekłej w ich 3 lub późniejszej linii terapii, leczonych asciminibem od kwietnia 2019 do października 2021 w 22 włoskich ośrodkach, w ramach MAP. Wyniki analizowano porównując odpowiedź zarejestrowaną w ostatnim punkcie czasowym (34 pacjentów poddano ocenie) lub po 3 miesiącach (27 pacjentów do oceny – wykluczono tych pacjentów, u których nie przeprowadzono analizy molekularnej) z odpowiedzią na początku.

Mediana czasu leczenia asciminibem wyniosła 8,3 miesiąca (3,3–33,2) dla całej kohorty. Dwudziestu pięciu pacjentów (73,5%) było wstępnie leczonych co najmniej 3 lub więcej TKI, a 50% zgłosiło ≥ 3 choroby współistniejące. Około 59% pacjentów otrzymywało wcześniej ponatynib. Przejście na asciminib nastąpiło w przypadku oporności u 21 pacjentów (61,8%) i nietolerancji u 10 pacjentów (29,4%). Dziesięciu pacjentów (29,4%) miało mutacje w domenie kinazy ABL, a 5 (14,7%) miało mutację T315I. Wszyscy pacjenci z T315I mieli wcześniej ekspozycję na ponatynib.

Dziewiętnaście z 27 (70,4%), 12/27 (44,4%) i 6/27 (22,2%) osiągnęło lub utrzymało odpowiednio odpowiedź molekularną z 2-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 (MR2), większą odpowiedź molekularną (MMR) i głęboką odpowiedź molekularną (DMR) po trzech miesiącach

terapii. Dwadzieścia cztery z 34 (70,5%), 14/34 (41,7%) i 8/34 (23,5%) odooby osiągnęły lub utrzymały odpowiednio MR2, MMR i DMR w ostatniej obserwacji. Po 3 miesiącach i podczas ostatniej obserwacji, odpowiednio 18/27 (66,7%) i 20/34 (58,8%) pacjentów wykazało poprawę w stosunku do wcześniejszej wyjściowej odpowiedzi. Około 37% i 35%, bez odpowiedzi MMR na początku badania, osiągnęło co najmniej MMR odpowiednio po trzech miesiącach i podczas ostatniej obserwacji. Zaobserwowano również, że pacjenci leczeni ponatynibem wykazywali zmniejszone prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi MR2, MMR i DMR w porównaniu do pacjentów nieleczonych wcześniej ponatynibem zarówno w 3 miesiącach, jak i w punktach czasowych ostatniego okresu obserwacji. Siedemdziesiąt pięć procent pacjentów z mutacją T315I wykazało poprawę odpowiedzi w stosunku do wartości wyjściowych już po 3 miesiącach stosowania asciminibu. Profil bezpieczeństwa asciminibu, oparty na informacjach zgłaszanych spontanicznie przez lekarzy, pozostał zgodny z już zgłoszonymi, bez nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa.

Innes i wsp. 2022 [38]

W abstrakcie przedstawiono dane od 44 pacjentów leczonych asciminibem w Wielkiej Brytanii, w ramach MAP. Odpowiedzi oceniano za pomocą wartości BCR-ABL1 IS i kategoryzowano według kryteriów ELN, a nietolerancje zgłaszano przy użyciu kryteriów CTCAEv5.0.

Mediana wieku w chwili leczenia wynosiła 58 [22-88] lat. Choroby współistniejące wystąpiły u 22 (50%) pacjentów, najczęściej było to nadciśnienie tętnicze (n=12, 27%), choroba naczyń obwodowych (n=6, 14%), migotanie przedsionków (n=6, 14%) i choroba niedokrwienna serca (n=6, 14%). Przewlekła choroba nerek wystąpiła u 7 (16%) pacjentów. Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego byli w fazie przewlekłej w czasie leczenia, ale u wielu występowały mutacje domeny kinazy tyrozynowej przed rozpoczęciem leczenia (mutacja T315I u 11/44 (25%), inne mutacje u 8/44 (18%)). Mediana liczby wcześniejszych TKI wyniosła 4 [2-5], przy czym 44% wcześniejszych terapii zostało przerwanych z powodu oporności, a 56% z powodu nietolerancji. Terapia ostatnim TKI została przerwana z powodu oporności u 14 (32%) i nietolerancji u 30 (68%). U ośmiu (18%) pacjentów wystąpił wysięk w jamie opłucnej podczas terapii poprzednich TKI. Większość pacjentów otrzymywała wcześniej ponatynib (n=30, 68%), którym terapię przerwano z powodu oporności u 8 (27%) i nietolerancji u 22 (73%), u 7 (16%) z uwagi na zdarzenia naczyniowe w trakcie leczenia. Pięciu (11%) pacjentów otrzymało wcześniej allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.

W momencie odcięcia danych do analizy 25 (57%) pacjentów pozostawało leczonych asciminibem, a mediana czasu leczenia wynosiła 20 miesięcy (zakres 3-51). Powodem przerwania terapii była oporność (n=7, 16%), nietolerancja (n= 7, 16%), ciąża (n=1, 2%), remisja bez leczenia (n=1, 2%) oraz brak zgodność (n=1, 2%). Dwóch pacjentów zmarło podczas leczenia z przyczyn niepowiązanych z zastosowanym leczeniem. Mediana stosowanej dawki dobowej wynosiła 240 mg (20-400) u pacjentów z mutacją T315I i 80 mg (20-80) u innych.

Podczas gdy 11 pacjentów nie miało znaczącej odpowiedzi na leczenie (w tym ci, którzy wcześniej przerwali leczenie z powodu nietolerancji), 23 (53%) pacjentów osiągnęło MMR lub głębszą odpowiedź molekularną, a 14 (32%) osiągnęło MR4 lub lepszą MR. Spośród 9 pacjentów z co najmniej MR3 na początku asciminibu, 3 (33%) nie tolerowało leczenia, 2 (22%) utrzymało odpowiedź, a 4 (44%) pogłębiło odpowiedź o jedną kategorię lub więcej. Obecność mutacji innych niż T315I była związana z mniejszą częstością uzyskania MMR, przy czym 1 z 6 (16%) ocenianych pacjentów w tej grupie osiągnął co najmniej MMR, w porównaniu z 22 z 31 (71%) ocenianych pacjentów bez mutacji lub tylko z mutacją T315I ($p=0,04$). Toksyczność hematologiczną zaobserwowano u 17 (38%) pacjentów, a zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 zgłoszono u 6 (14%) (głównie niedokrwistość i małopłytkowość). Toksyczność niehematologiczną zgłoszono u 19 (43%) pacjentów (najczęściej zmęczenie ($n=4$), bezsenność ($n=3$), ból kości ($n=2$), ból pleców ($n=2$), nudności ($n=2$), zatrzymanie płynów ($n=2$)), przy czym tylko 2 (4%) pacjentów doświadczyło toksyczności stopnia 3-4 (zmęczenie w obu przypadkach). Nie zauważono pogorszenia współistniejącej choroby naczyniowej lub dysfunkcji nerek. U jednego pacjenta wystąpił nowy wysięk opłucnowy po dawce 200 mg asciminibu dziennie, który nie nawracał po zmniejszeniu dawki.

Podsumowując, asciminib wykazuje wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową oporną na wcześniejsze terapie, tj. lecznych uprzednio wieloma TKI. Potwierdzają to zarówno dane z opisanego badania I fazy, jak i z doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym z licznych państw europejskich uczestniczących w programie MAP dla asciminibu.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ASCIMINIBU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania asciminibu (Scemblix®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania asciminibu poszukiwano danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA);
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA);
- Health Canada (HC);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB);
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 3 referencje:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego Scemblix® [59];
- streszczenie EPAR dla asciminibu [60];
- Plan Zarządzania Ryzykiem dla asciminibu [61]
- ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Scemblix® [55];
- badanie pierwotne I fazy Hoch i wsp. 2021 [56]-[58], niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, ponieważ było przeprowadzone w populacji pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek oraz osób zdrowych.

Szczegółowy opis ww. referencji przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.5.

Na stronach internetowych Health Canada (HC), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB) nie zidentyfikowano danych odnoszących się do produktu leczniczego Scemblix®.

7.1. PODSUMOWANIE DANYCH Z DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono Charakterystykę Produktu Leczniczego Scemblix® [59] oraz streszczenie EPAR [60], w których podsumowano profil bezpieczeństwa asciminibu. Jako

najczęściej działania niepożądane terapii wnioskowaną interwencją wymieniono: bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, uczucie zmęczenia, ból głowy, ból stawów, zwiększoną aktywność enzymów trzustkowych, bóle brzucha, biegunka i nudności. Jako najczęstsze działania niepożądane ≥ 3 stopnia wymieniono małopłytkowość, neutropenię, zwiększoną aktywność enzymów trzustkowych, nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12,4% pacjentów otrzymujących asciminib. Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1\%$) należały: wysięk opłucnowy (2,5%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (2,2%), małopłytkowość (1,7%), gorączka (1,4%), zapalenie trzustki (1,1%), pozasercowy ból w klatce piersiowej (1,1%) i wymioty (1,1%).

W ulotce FDA [55] w sekcji dotyczącej ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności podkreślono rolę działań niepożądanych związanych z mielosupresją (w tym trombocytopenii, neutropenii i niedokrwistości), toksycznością wobec trzustki, nadciśnienia, nadwrażliwości, toksyczności sercowo-naczyniowej, toksyczności zarodkowo-płodowej. Należy przy tym zaznaczyć, że FDA zarejestrowało dwa sposoby dawkowania asciminibu: analogiczne jak w ChPL Scemblix® [59] tj. 40 mg/2x dobę (lub 80 mg/1x dobę) oraz wyższe, tj. 200 mg/2x dobę, u pacjentów z obecnością mutacji T315I. Niemniej jednak najczęściej notowane działania niepożądane - infekcje górnych dróg oddechowych, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, nudności, wysypka i biegunka, pokrywają się z wymienionymi w ChPL Scemblix® [59]. Podobnie najczęściej obserwowane nieprawidłowości laboratoryjne ($\geq 20\%$) w czasie stosowania asciminibu to zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności lipazy i zwiększenie aktywności amylazy.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również wyniki dwóch badań pierwszej fazy oceniających bezpieczeństwo terapii asciminibem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby [56]-[58]. U uczestników badania z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci podwyższonego poziomu amylazy i neutropenii. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami funkcjonowania wątroby wystąpił ból głowy.

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania asciminibu wskazują na jego ogólnie dobry profil bezpieczeństwa w leczeniu CML. Niezbędne jest przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Scemblix®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, szczególnie pod kątem występowania zaburzeń hematologicznych.

8. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych czy meta-analiz, uwzględniających zastosowanie asciminibu w populacji dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej co najmniej dwoma TKI, poza opracowaniem [redacted] (porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji oparte na przeglądzie systematycznym) opisanym w rozdziale 5.2.

9. DYSKUSJA

Przewlekła białaczka szpikowa to klonalne zaburzenie mieloproliferacyjne charakteryzujące się wzajemną translokacją między długimi ramionami chromosomów 9 (ch9) i 22 (ch22), zwaną chromosomem Philadelphia (Ph), co skutkuje produkcją transkryptów mRNA BCR-ABL1 i białek fuzyjnych o nieregulowanej aktywności kinazy tyrozynowej, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie choroby [92], [93], [94], [95], [96], [97]. Chromosom Philadelphia wykrywalny jest u ponad 90% pacjentów [114]. Etiologia przewlekłej białaczki szpikowej nie jest znana, jest to schorzenie nabyte [99]. Choroba może wystąpić we wszystkich grupach wiekowych; jednak około 50% przypadków diagnozuje się u osób w wieku > 65 lat. Średni wiek w momencie rozpoznania CML wynosi około 64 lata [97], [98]. Jedynymi udowodnionymi czynnikami ryzyka CML są: narażenie na wysokie dawki promieniowania (takie jak przeżycie wybuchu bomby atomowej lub wypadku reaktora jądrowego), podeszły wiek i płeć męska [100], [115].

U 30–40% pacjentów przewlekła białaczka szpikowa jest rozpoznawana przypadkowo, najczęściej podczas rutynowych badań morfologii krwi obwodowej [99]. Początkowo choroba może być asymptomatyczna [103]. Podczas prezentacji CML, najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikają z niedokrwistości i splenomegalii. Obejmują one zmęczenie, utratę masy ciała, złe samopoczucie, łatwe uczucie sytości i wrażenie pełności lub ból w lewym górnym kwadracie jamy brzusznej [125].

Po potwierdzeniu rozpoznania CML kolejnym krokiem jest określenie fazy choroby w celu doboru odpowiedniego leczenia. CML to trójfazowe zaburzenie mieloproliferacyjne, które rozpoczyna się w fazie utajonej, zwanej fazą przewlekłą (CP). Większość pacjentów jest początkowo diagnozowana w tej fazie (pacjenci z CML-CP). Nieleczona CML CP samoistnie przechodzi do bardziej zaawansowanej fazy akceleracji (AP), a następnie do bardzo agresywnej fazy kryzy blastycznej (BP) w ciągu 3–5 lat od początku choroby. Jednak niektórzy pacjenci również zgłaszają się z AP lub BP w momencie rozpoznania [94], [97], [124].

Obecnie głównym celem terapii przewlekłej białaczki szpikowej jest zapobieganie progresji choroby do fazy akceleracji i kryzy blastycznej, w celu wyeliminowania ryzyka śmierci z powodu białaczki, kolejno przedłużenie przeżycia do porównywalnego z długością przeżycia zdrowej populacji, a ostatecznie osiągnięcie jakości życia porównywalnej do tej w populacji ludzi zdrowych. W celu dokładniejszego przewidywania wyników pacjentów podczas kursu leczenia TKI od kilku

lat stosuje się surogaty odpowiedzi na terapię tymi lekami, takie jak m.in. całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR); większa odpowiedź molekularna (MMR), której osiągnięcie wiąże się z poprawą wyników o 5 lat podczas kontynuacji leczenia; przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych (EFS), całkowite przeżycie (OS), przeżycie bez transformacji (TFS) [114].

Leczenie farmakologiczne CML opiera się na zastosowaniu leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI). Lekami aktualnie zatwierdzonymi przez FDA i EMA są imatynib, nilotynib, dazatynib, bosutynib i ponatynib. Nie ma zaleceń dla stosowania konkretnego TKI w fazie przewlekłej CML. Podczas terapii stosuje się cykliczne zmiany jednego TKI na inny. **W związku z tym niektórzy pacjenci w późniejszych liniach pozostają bez tolerowanych i skutecznych opcji leczenia [96], [110], [111]. Szczególną populacją pacjentów stanowią osoby po niepowodzeniu leczenia (wynikającym z nietolerancji lub oporności) co najmniej 2 TKI, w przypadku których możliwości terapeutyczne w postaci dostępnych i skutecznych opcji są znacznie zawężone.**

W trzeciej linii leczenia odsetek niepowodzeń wynosi nawet 75%–80%, a u pacjentów z niepowodzeniem terapii odsetek progresji i zgonów jest wyższy [126], [127], [128].

Obecnie dostępne leki z grupy TKI mają niezwiązaną z celem działania aktywność, która może prowadzić do długotrwałych problemów z bezpieczeństwem terapii i nietolerancją leczenia wśród chorych na CML. Bezpieczeństwo odgrywa główną rolę w długoterminowej opiece nad pacjentami z CML w fazie przewlekłej. **Okolo 2%–24% pacjentów przerywa terapię z powodu działań niepożądanych [126]-[131].**

W ramach programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” lekami refundowanymi i stosowanymi w trzeciej oraz wyższych liniach leczenia CML są dazatynib, bosutynib, nilotynib i ponatynib [91].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej - skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Scemblix® (asciminib, 20 mg i 40 mg, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia, u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD 10 C92.1)” [90].

Asciminib jest lekiem z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, który różni się od zatwierdzonych inhibitorów kinazy ABL1 tym, że nie wiąże się z miejscem wiązania adenozyntrifosforanu (ATP) kinazy. Asciminib działa jako inhibitor allosteryczny i angażuje wolną kieszeń w miejscu domeny kinazy normalnie zajmowanej przez mirystoilowany N-koniec ABL1 — motyw, który służy jako allosteryczny negatywny element regulatorowy

tracony podczas fuzji ABL1 z BCR. Wiążąc się z miejscem mirystoilowym, asciminib naśladuje mirystyn i przywraca hamowanie aktywności kinazy. Ze względu na wyraźną konformację kieszeni mirystoilowej, asciminib ma wysoką selektywność tylko dla ABL1 i hipotetycznie, kinaz ABL2, z niską nanomolarną aktywnością wobec niezmutowanego BCR-ABL1 i wszystkich klinicznie obserwowanych mutantów miejsc ATP, w tym T315I [106]. Dnia 24 marca 2020 r. Komisja Europejska nadała asciminibowi status leku sierocego, decyzją EU/3/20/2261, w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej [106].

W niniejszej analizie zidentyfikowano i uwzględniono 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie ASCEMBL [1]-[18], w którym bezpośrednio porównywano terapię asciminibem i bosutynibem. Zidentyfikowano również 11 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania asciminibu w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, leczonych wieloma liniami TKI:

- Hughes i wsp. 2016-2020 [19]-[21]/Ottmann i wsp. 2015 [23], [22];
- Turkina i wsp. 2021 [24]/Shukhov i wsp. 2022 [25];
- Khadadah i wsp. 2021 [26];
- Khadadah i wsp. 2022 [27];
- Luna i wsp. 2022 [28]/Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29];
- Luna i wsp. 2020 [31]/Luna i wsp. 2021 [30]/ Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32];
- Hall i wsp. 2021 [33];
- Prashar i wsp. 2020 [34];
- Kockerols i wsp. 2022 [35];
- Breccia i wsp. 2020 [37].
- Innes i wsp. 2022 [38].

Badanie ASCEMBL [1]-[18] stanowiące podstawę niniejszej Analizy klinicznej było otwartym, randomizowanym, wielośrodowym badaniem, zaprojektowanym w celu wykazania przewagi (*superiority*) terapii asciminibem nad bosutynibem. Ocena przeprowadzona z zastosowaniem narzędzia Cochrane wykazała wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, z uwagi na fakt braku zamaskowania. Brak zamaskowania może hipotetycznie wpływać na wyniki raportowane przez pacjentów, natomiast wpływ braku zaślepienia w przypadku punktów końcowych związanych ze skutecznością (w tym na MMR, będącą pierwszorzędnym punktem końcowym) wydaje się znikomy, ponieważ definicje odpowiedzi na leczenie opierają się na ocenach laboratoryjnych/molekularnych z wyraźnie zaznaczonymi punktami odcięcia, zatem zarówno pacjent jak i lekarz nie mają na nie praktycznego wpływu. W przypadku pozostałych domen ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie lub niejasne. Należy również podkreślić fakt, że w momencie odcięcia danych do analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.) leczenia kontynuowano odpowiednio u 97 (61,8%) i 23 (30,3%) pacjentów w ramieniu asciminibu i bosutynibu; najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był brak skuteczności.

Jakość metodologiczna kohortowego badania I fazy Hughes i wsp. 2016-2020 [19]-[21]/Ottmann i wsp. 2015 [23], [22] oceniono jako średnią w skali NOS, natomiast badaniom jednoramiennym przyznano następującą punktację w skali NICE:

- 3 punkty -badanie Khadadah i wsp. 2021 [26];
- 4 punkty – badania: Turkina i wsp. 2021 [24], Shukhov i wsp. 2022 [25], Luna i wsp. 2020 [31], Luna i wsp. 2021 [30]/ Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32], Breccia i wsp. 2020 [37], Innes i wsp. 2022 [38];
- 5 punktów – badania Khadadah i wsp. 2022 [27], Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29];
- 6 punktów - Kockerols i wsp. 2022 [35].

Ocenę wiarygodności opisów pojedynczych przypadków: Hall i wsp. 2021 [33] i Prashar i wsp. 2020 [34] oceniono jako niską.

W proponowanym przez Podmiot odpowiedzialny zmodyfikowanym programie lekowym B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD 10 C92.1)” [90] populację docelową stanowią pacjenci spełniający łącznie następujące warunki:

- diagnoza przewlekłej białaczki szpikowej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+);
- wiek powyżej 18 roku życia;
- stan ogólny 0-2 według WHO;
- świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, u których występuje oporność lub nietolerancja na imatynib i oporność albo nietolerancja leczenia którymkolwiek inhibitorem drugiej generacji.

Zgodnie z kryteriami włączenia w badaniu o akronimie ASCEMBL [1]-[18] uczestniczyli dorośli (≥ 18 lat) pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CML-CP), wcześniej leczeni 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) z miejscem wiązania dla ATP (imatynibem, nilotynibem, dazatynibem, radotynibem lub ponatynibem), z poziomem BCR/ABL $\geq 1\%$ IS (w poprawce protokołu wyjściowego próg BCR/ABL dla włączenia został obniżony z $\geq 1\%$ do $>0,1\%$ dla pacjentów z nietolerancją ostatniego TKI). Pacjenci byli włączani do badania tylko wtedy, gdy ich wcześniejsze leczenie nie powiodło się lub nie tolerowali najnowszych TKI. Co prawda nie sprecyzowano wprost, że wymogiem jest obecność chromosomu Philadelphia (Ph), niemniej jednak chromosom Ph powstaje z wzajemnej translokacji t(9;22)(q34;q11), która łączy część genu Abelson (ABL1) na chromosomie 9 z częścią genu BCR na chromosomie 22. Powstały gen fuzyjny koduje białko chimeryczne (BCR-ABL1), co skutkuje konstytutywnie aktywną domeną kinazy tyrozynowej [135]. Zatem obecność BCR-ABL1 świadczy o przewlekłej białaczce szpikowej. **Ponadto na podstawie badania ASCEMBL, asciminib został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu, zatem włączone do analizy badanie RCT przeprowadzono w populacji pacjentów zbieżnej z wnioskowaną.**

W badaniach o niższej wiarygodności [19]-[38] populację stanowili pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową leczeni asciminibem, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jednym TKI. W większości badań włączono pacjentów wyłącznie będących w fazie przewlekłej (z wyjątkiem np. badań [19]-[23], [24]-[25], w których znajdowali się również pojedynczy chorzy w fazie akceleracji i kryzy blastycznej. Na podstawie charakterystyk wyjściowych, w ww. badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci. **Zatem reprezentatywność populacji w badaniach o niższej wiarygodności należy ocenić jako wysoką.**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Scemblix® [59] oraz proponowanym programem lekowym [90] zalecaną dawkę dobową produktu leczniczego Scemblix® przyjmuje się doustnie jako dawkę 40 mg dwa razy na dobę w przybliżeniu co 12 godzin. W zidentyfikowanym w ramach Analizy klinicznej badaniu ASCEMBL [1]-[18] pacjenci przyjmowali asciminib w dawce 40 mg dwa razy dziennie, co oznacza, że opisany schemat dawkowania był zgodny z zalecanym w ChPL Scemblix® [59] i proponowanym programem lekowym [90]. Komparator (bosutinib) również stosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Bosulif® [123].

W badaniach o niższej wiarygodności:

- asciminib stosowano w dawce 40 mg/2x dobę: Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29], Luna i wsp. 2020 [31]/Luna i wsp. 2021 [30]/ Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32], Hall i wsp. 2021 [33], Prashar i wsp. 2020 [34], Kockerols i wsp. 2022 [35]-[36] (u większości pacjentów);
- asciminib stosowano w dawkach 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 150 mg, 160 mg, 200 mg dwa razy dziennie oraz w dawkach 80 mg, 120 mg, 200 mg w schemacie raz dziennie - Hughes i wsp. 2016-2020 [19]-[21]/Ottmann i wsp. 2015 [23], [22], przy czym nieliczne wyniki przedstawiono dla rekomendowanej dawki 40 mg/2x dobę;
- asciminib stosowano w dawce dobowej 80 mg (brak danych czy w dawkach podzielonych) u większości pacjentów; Innes i wsp. 2022 [38];
- asciminib stosowano u większości pacjentów w dawce 40 mg dwa razy dziennie lub 200 mg dwa razy dziennie w przypadku pojedynczych chorych z mutacją T315I: Turkina i wsp. 2021 [24]/Shukhov i wsp. 2022 [25]; Khadadah i wsp. 2021 [26];
- nie przedstawiono danych na temat dawkowania asciminibu: Khadadah i wsp. 2022 [27] oraz Breccia i wsp. 2020 [37].

Zatem reprezentatywność ocenianej interwencji jak i komparatora w badaniu RCT o akronimie ASCEMBL [1]-[18] oceniono jako bardzo wysoką. Natomiast w przypadku badań o niższej wiarygodności ogólną reprezentatywność interwencji oceniono jako stosunkowo wysoką, gdyż większość pacjentów stosowała rekomendowane dawkowanie asciminibu.

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i interwencji w badaniu ASCEMBL

[1]-[18] oraz wysoką reprezentatywność populacji i stosunkowo wysoką reprezentatywność interwencji w badaniach o niższej wiarygodności.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej skuteczność terapii asciminibem oceniano analizując odsetek odpowiedzi molekularnych (w tym MMR, MR4, MR4,5) i cytogenetycznych (w tym CCyR), czasu do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i większej odpowiedzi molekularnej, całkowitej odpowiedzi hematologicznej, czasu trwania tych odpowiedzi, czasu do niepowodzenia leczenia. Wyżej wymienione wskaźniki stanowią surogatowe punkty końcowe, niemniej jednak są one ściśle związane z rozpatrywaną jednostką chorobową i stanowią uznane punkty końcowe w badaniach dla CML. Oceniano również czas przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego i braku niepowodzenia leczenia, które są typowymi punktami końcowymi ocenianymi w przypadku terapii przeciwnowotworowych.

W analizie profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę przede wszystkim ryzyko wystąpienia poszczególnych AEs, AEs związanych z leczeniem, SAEs, SAEs związanych z leczeniem, śmiertelnych SAEs, śmiertelnych SAEs związanych z leczeniem, AEs prowadzących do przerwania terapii, AEs prowadzących do przerwania terapii związane z leczeniem, AEs prowadzących do dostosowania dawki/przerwania leczenia i AEs wymagających dodatkowej terapii. Ponadto w badaniu RCT ASCEMBL [1]-[18] przedstawiono szczegółowe dane dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym w zależności od stopnia nasilenia, a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania.

W badaniu ASCEMBL [1]-[18] jako główny punkt końcowy oceniano wskaźnik MMR w 24 tygodniu, który był statystycznie wyższy w grupie leczonej asciminibem w porównaniu do bosutynibu. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiło osiągnięcie MMR w 96 tygodniu, co również było istotnie statystycznie wyższe w ramieniu asciminibu. Uzyskane wyniki świadczą o możliwości długofalowego utrzymania MMR w wyniku stosowania asciminibu a ponadto wskaźnik MMR był konsekwentnie wyższy (istotnie statystycznie wyższy lub z wyraźnym trendem) w przypadku asciminibu niż bosutynibu we wszystkich subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie cech demograficznych i prognostycznych, w tym niezależnie od liczby wcześniejszych terapii TKI, czy powodu przerwania terapii ostatnim TKI. Należy zaznaczyć, że większa odpowiedź jest zastępczym punktem końcowym wskazującym na skuteczne leczenie CML ze względu na jego związek z lepszymi wynikami długoterminowymi, w tym przeżyciem i przeżyciem bez progresji choroby. Warto również zwrócić uwagę na fakt, że pacjenci leczeni asciminibem osiągnęli statystycznie istotne wyższe wyniki w głębszej odpowiedzi molekularnej (MR4,5 w 24 tygodniu badania). Całkowita odpowiedź cytogenetyczna była również istotnie wyższa w grupie leczonej asciminibem zarówno w 24, 48, jak i 96 tygodniu badania. W przypadku przeżycia wolnego od progresji asciminib wykazywał minimalne lepsze wyniki niż bosutynib, jednakże uzyskane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Całkowite przeżycie było nieznacznie wyższe w grupie leczonej bosutynibem (wynik nieistotny statystycznie), jednakże należy to interpretować z ostrożnością ze względu na

małą liczbę pacjentów, którzy zmarli, oraz należy podkreślić fakt, że wpływ na całkowite przeżycie mają również terapie stosowane po asciminibie i bosutynibie [1]-[18].

Pomimo wyższej skuteczności asciminibu względem bosutynibu, nie odnotowano pogorszenia jakości życia pacjentów – co więcej, wyniki uzyskane w skali dedykowanej pacjentom z CML - MDASI-CML wskazują, na istotną statystycznie poprawę w wyniku zastosowania asciminibu w następujących kategoriach skali: nudności, brak apetytu, uczucia senności, suchości w ustach, wymiotów, biegunki, złego samopoczucia.

Co istotne, uzyskane w badaniu ASCEMBL [1]-[18] wyniki wskazują, że terapia asciminibem wiąże się z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z bosutynibem, w tym między innymi w zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii czy redukcji dawkowania a także niektórych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (np. biegunki, nudności, wysypki). Jedynymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi istotnie częściej w ramieniu asciminibu był nieprawidłowy (podwyższony) poziom glukozy we krwi i poziom trójglicerydów. Pomimo, że w czasie ostatniej analizy danych, 6 października 2021 roku, mediana czasu trwania leczenia asciminibem była ponad 3-krotnie dłuższa niż mediana trwania terapii bosutynibem, to częstość występowania niehematologicznych jak i hematologicznych zdarzeń niepożądanych, skorygowana o ekspozycję, była ogólnie niższa w grupie leczonej asciminibem w porównaniu z bosutynibem [17].

Jest to istotne w kontekście redukcji wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie zdarzeń/działań niepożądanych w czasie stosowania TKI – zastosowanie asciminibu wiązało się z redukcją wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, w porównaniu z bosutynibem. Ponadto analiza punktów końcowych związanych z jakością życia wykazała poprawę jakości życia oraz zmniejszenia nasilenia objawów choroby w wyniku terapii asciminibem w porównaniu z bosutynibem.

Wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności [19]-[38], dotyczących głównie zastosowania asciminibu w praktyce klinicznej [24]-[38] również wskazują na skuteczność asciminibu w leczeniu pacjentów z CML w fazie przewlekłej, wcześniej intensywnie leczonych, często nawet 3-4 liniami TKI. Większość badań o niższej wiarygodności uwzględniała pacjentów leczonych asciminibem w ramach programu kontrolowanego lub humanitarnego dostępu (Turkina i wsp. 2021 [24]/Shukhov i wsp. 2022 [25], Khadadah i wsp. 2021 [26], Khadadah i wsp. 2022 [27], Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29], Luna i wsp. 2020 [31]/Luna i wsp. 2021 [30]/Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32], Kockerols i wsp. 2022 [35], Breccia i wsp. 2020 [37], Innes i wsp. 2022 [38]) w licznych krajach europejskich, w tym, Rosji, Włoszech, Hiszpanii, Holandii, Wielkiej Brytanii oraz w Kanadzie. Doświadczenia z ww. krajów są ogólnie spójne i wskazują, że asciminib jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją leczenia we wnioskowanej populacji pacjentów. Wyniki terapii asciminibem mogą być gorsze w populacji pacjentów po nieskuteczności leczenia ponatynibem [30]. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia parametrów hematologicznych, w tym głównie niedokrwistość czy

trombocytopenia [29], [31], [38]. Nie zauważono pogorszenia współistniejącej choroby naczyniowej lub dysfunkcji nerek [38].

Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących asciminib z innymi komparatorami (dazatynibem, nilotynibem, ponatynibem), co stanowi istotne ograniczenia analizy klinicznej. [REDACTED]

[REDACTED] Należy zaznaczyć, że we wnioskowanej populacji (pacjentów z CP-CML, po 2 liniach leczenia TKI) nie zidentyfikowano żadnych badań randomizowanych dla ww. komparatorów, zatem nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy sieciowej czy porównania pośredniego metodą Buchera poprzez wspólny komparator. W tej sytuacji jedynym adekwatnym rozwiązaniem było przeprowadzenie [REDACTED], co było możliwe, z uwagi na dostępność indywidualnych danych pacjentów z badania ASCEMBL. [REDACTED]

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa ujęto następujące referencje: ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA [55], EPAR dla asciminibu [60], Plan Zarządzania Ryzykiem dla asciminibu [61], badanie I fazy: Hoch i wsp. 2021 [56]-[58] oraz ChPL Scemblix® [59]. Nie zidentyfikowano więcej doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania asciminibu na stronach innych organizacji (Lareb, URPLWMIpB), co prawdopodobnie wynika z niedawnego dopuszczenia tego leku do obrotu (2022 rok). Jako najczęstsze działania niepożądane terapii wnioskowaną interwencją wymieniono: bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, uczucie zmęczenia, ból głowy, ból stawów, zwiększoną aktywność enzymów trzustkowych, bóle brzucha, biegunka i nudności. Jako najczęstsze działania niepożądane ≥ 3 stopnia wymieniono małopłytkowość, neutropenię, zwiększoną aktywność enzymów trzustkowych, nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość.

Efektywność asciminibu została doceniona przez brytyjską agencję NICE, która pozytywnie zaopiniowała stosowanie tego leku w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia bez mutacji T315I, po zastosowaniu 2 lub więcej inhibitorów kinazy tyrozynowej u osób dorosłych, a ocenę wnioskowanej interwencji przeprowadzono jeszcze przed oficjalnym dopuszczeniem do obrotu na terenie Unii Europejskiej [134].

Podsumowując, asciminib jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych co najmniej dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. Zastosowanie analizowanej interwencji prowadzi do istotnej poprawy wyników w zakresie skuteczności (odpowiedzi na leczenie) względem aktywnego komparatora z grupy TKI - bosutynibu. Profil bezpieczeństwa asciminibu jest korzystny i w niektórych przypadkach lepszy od bosutynibu. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, asciminib może stanowić istotną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z CML, alternatywną w stosunku do leków objętych programem lekowym B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD 10 C92.1)”.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

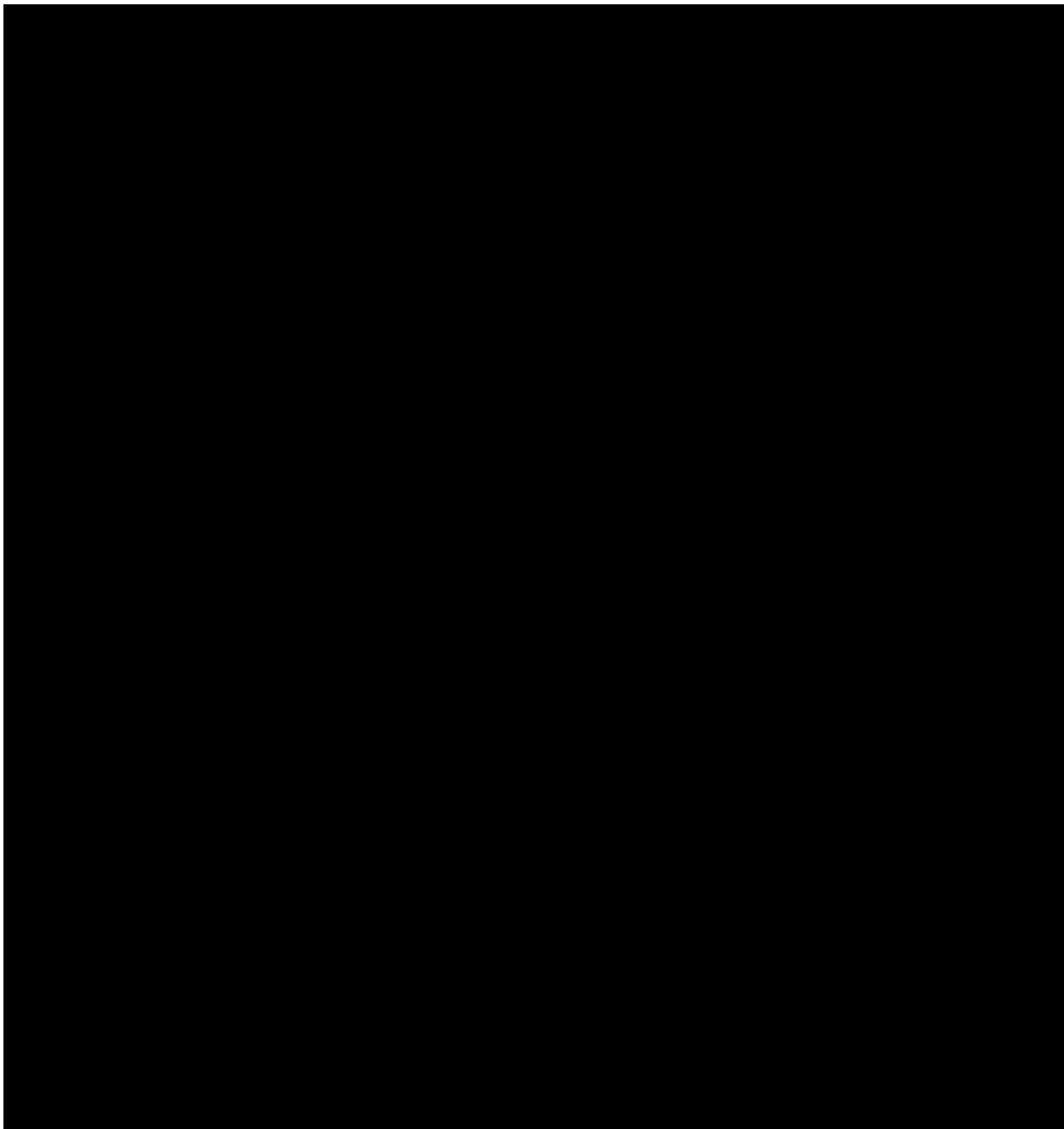
Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze opisane poniżej ograniczenia, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak badań RCT bezpośrednio porównujących asciminib z dazatynibem, nilotynibem i ponatynibem, niemniej jednak zidentyfikowano 1 badanie randomizowane, uwzględniające porównanie asciminibu z aktywnym komparatorem - bosutynibem;

Ograniczenia badania ASCEMBL [1]-[18]:

- brak zamaskowania w badaniu; niemniej jednak biorąc pod uwagę kryteria odpowiedzi na leczenie brak zaślepienia lekarzy i pacjentów nie powinien mieć istotnego wpływu na wyniki z zakresu skuteczności;
- u części pacjentów występowała CcyR w momencie rozpoczęcia terapii asciminibem.



Badania o niższej wiarygodności:

a) Huhges i wsp. 2016-2020 [19]-[21]/Ottmann i wsp. 2015 [23], [22]:

- nie wszyscy pacjenci włączeni do badania byli w fazie przewlekłej CML, część była w fazie akceleracji;
- w badaniu pacjenci przyjmowali różne dawki asciminibu;
- większość kluczowych wyników przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów bez rozróżnienia na przyjmowaną dawkę badanego leczenia;
- badanie I fazy, mające na celu ustalenie dawki asciminibu;

b) Turkina i wsp. 2021 [24], Shukhov i wsp. 2022 [25]:

- badanie prawdopodobnie prospektywne;

- wyniki opublikowano tylko w postaci abstraktów;
- w trakcie badania pacjenci mieli również historię fazy akceleracji i kryzy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej;
- część chorych uwzględniona w badaniu miała mutację T315I;
- większość pacjentów przyjmowała rekomendowaną dawkę asciminibu, ale część stosowała dawkę 200 mg dwa razy dziennie;

d) Khadadah i wsp. 2021 [26]

- brak danych o prospektywnym czy retrospektywnym charakterze badania;
- badanie obserwacyjne jednoramienne, uwzględniające relatywnie niewielką liczbę pacjentów (N=22);
- wyniki opublikowano tylko w postaci abstraktu;
- 4 z 18 chorych uwzględnionych w badaniu miało mutację T315I i przyjmowało asciminib w dawce 200 mg dwa razy dziennie;
- w badaniu uwzględniono niewielką liczbę pacjentów;

e) Khadadah i wsp. 2022 [27]

- badanie retrospektywne;
- wyniki opublikowano tylko w postaci abstraktu;
- w abstrakcie nie uwzględniono dawkowania asciminibu;
- w abstrakcie uwzględniono pacjentów również w innych fazach choroby niż faza przewlekła;
- istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że część pacjentów pokrywa się z badaniem Khadadah i wsp. 2021 [26] (osoby z Kanady);

f) Luna i wsp. 2022 [28]/Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29]

- badanie retrospektywne;
- w referencji [28] pomimo takiego samego okresu obserwacji, uwzględniono dane dla nieco większej liczby pacjentów; 2 osoby z 52 stosowały asciminib w nieodpowiedniej dawce;

g) Luna i wsp. 2020 [31], Luna i wsp. 2021 [30]/Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32]

- badanie retrospektywne;
- wyniki opublikowano tylko w postaci abstraktów;
- w badaniach uwzględniono niewielką liczbę pacjentów (poniżej 50);
- jeden pacjent w badaniu przyjmował dawkę asciminibu 200 mg dwa razy na dzień;

i) Prashar i wsp. 2020 [34] oraz Hall i wsp. 2021 [33]:

- opis pojedynczego przypadku;

j) Kockerols i wsp. 2022 [35]

- niektórzy pacjenci (14/53) stosowali asciminib w większej dobowej dawce (400 mg –byli to chorzy z mutacją T315I); w przypadku kolejnych 4 chorych brak danych na temat dawkowania asciminibu;

k) Breccia i wsp. 2020 [37]

- badanie retrospektywne;

- wyniki opublikowano w postaci abstraktu;
- w badaniu uwzględniono niewielką liczbę pacjentów (poniżej 50);
- w badaniu nie podano szczegółów dawkowania asciminibu;

Innes i wsp. 2022 [38]

- mediana dostarczanej dawki dobowej wynosiła 240 mg [20-400] u pacjentów z T315I-TKDM i 80 mg [20-80] u innych; biorąc pod uwagę że pacjenci z mutacją T315I stanowili 25% chorych a pacjenci z innymi mutacjami domeny kinazy tyrozynowej stanowili 18% chorych, wynika, że ponad połowa stosowała rekomendowaną dawkę dobową wynoszącą 80 mg asciminibu;
- wyniki opublikowano w postaci abstraktu;
- w badaniu uwzględniono małą liczbę pacjentów (poniżej 50).

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Asciminib, będący pierwszym w swojej klasie, swoistym, niewiążącym się z miejscem wiązania ATP inhibitorem STAMP, jest skuteczny w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych co najmniej dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI).
- II.** W badaniu o akronimie ASCEMBL [1]-[18] asciminib wykazał istotnie statystycznie i klinicznie lepszy efekt terapeutyczny w porównaniu z bosutynibem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego: asciminib istotnie poprawił wyniki leczenia w odniesieniu do wskaźnika MMR w 24 tygodniu, który był niemal dwukrotnie wyższy w przypadku asciminibu. Wskaźnik MMR był również wyższy we wszystkich innych punktach czasowych, które zostały opublikowane. MMR osiągnano również szybciej w ramieniu asciminibu niż bosutynibu. Pacjenci z ramienia asciminibu wykazywali głębsze odpowiedzi molekularne w porównaniu do ramienia bosutynibu. Pacjenci w grupie badanej wykazywali również lepsze wyniki w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi cytogenetycznej oraz czasu do niepowodzenia leczenia.
- III.** Wyniki analizy bezpieczeństwa asciminibu z badania o akronimie ASCEMBL [1]-[18] wskazują na dobrą tolerancję leku oraz znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa, w porównaniu z bosutynibem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w ramieniu asciminibu były: małopłytkowość, neutropenia, ból głowy, biegunka, nadciśnienie, nudności i zmęczenie. Asciminib był istotnie statystycznie lepszy od bosutynibu w przypadku większości ocenianych działań niepożądanych (w tym zredukował ryzyko biegunki, wysypki, podwyższonego poziomu AspAT i ALAT, obniżonego poziomu leukocytów). Lepszy profil bezpieczeństwa jest istotny również w kontekście redukcji wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie zdarzeń/działań niepożądanych w czasie stosowania TKI – zastosowanie asciminibu wiązało się z redukcją wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, w porównaniu z bosutynibem.

- V.** W badaniach o niższej wiarygodności [19]-[38] wykazano skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w przewlekłej białaczkę szpikowej odpornej na wcześniejsze terapie, co potwierdzają zarówno dane z opisanego badania I fazy, jak i z doniesień rzeczywistej praktyki klinicznej.

VI. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania asciminibu w formie tabletek powlekanych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych również wskazuje na akceptowany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazano klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na asciminib, w wyżej wymienionej populacji potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Niezbędne jest przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności podczas terapii produktem leczniczym Scemblix®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych [55]-[58].

VII. **Podsumowując, asciminib to pierwszy w swojej klasie inhibitor STAMP, niewiązący się z miejscem wiązania dla ATP kinazy, swoisty, biodostępny po podaniu doustnym inhibitor kinazy tyrozynowej o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których występuje chromosom Philadelphia i którzy byli wcześniej leczeni dwoma lub większą ilością leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. Skuteczność kliniczna asciminibu jest większa niż komparatora – bosutynibu. Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny i lepszy od aktywnego komparatora – bosutynibu, co zostało wykazane zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki efektywności klinicznej, refundacja asciminibu pozwoli zaspokoić potrzeby pacjentów i zwiększyć gamę skutecznych opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w trzeciej oraz dalszych liniach terapii, tj. w grupie chorych, którzy nie odpowiadają lub nie wykazują tolerancji na aktualnie dostępne opcje terapeutyczne.**

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badania pierwotne

RCT asciminib vs bosutinib

- [1] Mauro MJ, Lang F, Kim DW i wsp. Clinical Development of Asciminib (ABL001): A Randomized Phase 3 Study of Asciminib vs Bosutinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2018; 18, S223. doi:10.1016/j.clml.2018.07.094
- [2] Mauro MJ, Hochhaus A, Boquimpani C i wsp. A Multicenter, Randomized Phase 3 Study of Asciminib (ABL001) vs Bosutinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Previously Treated with ≥ 2 TKIs. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2019, 19, S286–S287. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.230>
- [3] Mauro MJ, Hochhaus A, Boquimpani C i wsp. A multicenter, randomized phase III study of asciminib (ABL001) versus bosutinib in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37:15_suppl, TPS7070-TPS7070. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS7070 (wrzesień 2022)
- [4] Mauro MJ, Lang F, Kim D-W i wsp. Clinical development of asciminib (ABL001) in chronic myeloid leukemia (CML): A randomized phase 3 study vs. Bosutinib. *Journal of clinical oncology*, 2018, 36(15). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.tps7081 (wrzesień 2022)
- [5] Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C i wsp. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*, 2021, 25;138(21):2031-2041. doi: 10.1182/blood.202009984. PMID: 34407542.
- [6] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03106779?recrs=abdf&cond=asciminib&draw=3&rank=11> (wrzesień 2022)
- [7] https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT03106779/Prot_SAP_001.pdf (wrzesień 2022)
- [8] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002461-66/HU> (wrzesień 2022)
- [9] Mauro MJ, Minami Y, Rea D i wsp. Efficacy and Safety Results from Ascembl, a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Vs Bosutinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase after ≥ 2 Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: Update after 48 Weeks. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 310. doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121023077> (wrzesień 2022)
- [10] Mauro MJ, Boquimpani C, Rea D i wsp. CML-417: ASCSEMBL Phase 3 Health-Related Quality of Life (HRQL) Comparison of Asciminib and Bosutinib for Patients with Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP), Previously Treated with 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2021, VOLUME 21, SUPPLEMENT 1, S336, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2152265021017857> (wrzesień 2022)
- [11] Hochhaus A, Boquimpani C, Rea D i wsp. Efficacy and Safety Results from ASCSEMBL, a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, vs Bosutinib (BOS) in Patients (Pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Previously Treated with ≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Blood*, 2020; 136 (Supplement_2): LBA-4. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-143816>
- [12] Smith BD, Cortes JE, Rea D i wsp. CML-353: health Care Resource Utilization (HCRU) with Asciminib and Bosutinib among Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Previously Treated with ≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): results from the Multicenter, Open-Label Phase 3 ASCSEMBL Trial. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 2021, 21, S334
- [13] Corbin R, Parth Joshi, Manager, Value & Access, CONEXTS. GLOBAL VALUE DOSSIER. Chapter 6: Clinical Profile of Asciminib. November 16, 2021 (Draft 3.0) [dane poufne, dostarczone przez Zamawiającego]
- [14] Novartis (2022) ASCSEMBL (ABL001A2301) Key secondary endpoint results (Week 96) overview. Data on file. dane poufne, dostarczone przez Zamawiającego]
- [15] Rea D, Mauro MJ, Hochhaus A i wsp. Efficacy and safety results from ASCSEMBL, a phase 3 study of asciminib versus bosutinib (BOS) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors

- (TKIs): Week 96 update. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16 Supplement 1; 7004. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7004 (wrzesień 2022)
- [16] Rea D, Hochhaus A, Mauro MJ i wsp. Efficacy and safety results from ascembl, a phase 3 study of asciminib vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors: wk 96 update. HemaSphere 2022 6 Supplement 3 (114-117).
- [17] Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C i wsp. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL. Leukemia 2023.
- [18] Rea D, Hochhaus A, Mauro MJ i wsp. Efficacy and safety results from ASCSEMBL, a phase 3 study of asciminib vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors: wk 96 update; 2022; European Hematology Association 2022 https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357019/delphine.rea.efficacy.and.safety.results.from.ascembl.a.phase.3.study.of.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Ace_id%3D2233%2Asearch%3Dasciminib (wrzesień 2022)

B. Badania o niższej wiarygodności

- [19] Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE i wsp. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. N Engl J Med, 2019 Dec 12;381(24):2315-2326. doi: 10.1056/NEJMoa1902328. PMID: 31826340; PMCID: PMC7724923. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1902328/suppl_file/nejmoa1902328_protocol.pdf https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1902328/suppl_file/nejmoa1902328_appendix.pdf (wrzesień 2022)
- [20] Hughes T, Mauro M, Kim DW i wsp. CML-121: Efficacy and Safety of Asciminib in Heavily Pretreated Patients with Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) with Sensitivity to Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs); 2020; Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 20, S235; DOI: [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(20\)30816-8](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(20)30816-8)
- [21] Hughes TP, Goh Y-T, Ottmann OG i wsp. Expanded phase 1 study of ABL001, a potent, allosteric inhibitor of BCR-ABL, reveals significant and durable responses in patients with CML-chronic phase with failure of prior TKI therapy; Blood 2016 128:22; 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016; DOI: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/625/95414/Expanded-Phase-1-Study-of-ABL001-a-Potent> (wrzesień 2022)
- [22] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02081378?term=asciminib&draw=3&rank=19> (wrzesień 2022)
- [23] Ottmann OG, Alimena G, DeAngelo DJ i wsp. ABL001, a potent, allosteric inhibitor of BCR-ABL, exhibits safety and promising single-agent activity in a phase I study of patients with CML with failure of prior TKI therapy. Blood, 2015 126:23 (138); 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2015; DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.138.138>
- [24] Turkina AG, Shukhov OA, Lomaia E i wsp. The First Results of Asciminib Therapy in Highly Pretreated Chronic Myeloid Leukemia Patients Under the Managed Access Program (MAP) in Russian Federation. Blood, 2021, 138 (Supplement 1): 1483. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145712> (wrzesień 2022)
- [25] Shukhov O, Turkina A, Lomaia E i wsp. Asciminib managed-access program (MAP) in Russia. EHA Library, 2022./ HemaSphere 2022 6; Supplement 3 (1175-1176) <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357580/oleg.shukhov.asciminib.managed-access.program.28map29.in.russia.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dasciminib> (wrzesień 2022)
- [26] Khadadah F, Xenocostas A, Busque L i wsp. A Real-World Canadian Experience of Asciminib Use in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Failed Multiple Lines of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. Blood, 2021, 138 (Supplement 1): 3610. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-149588>
- [27] Khadadah F, Turkina AG, Lomaia E i wsp. Canadian and Russian experiences of asciminib in chronic myeloid leukemia (CML) patients who failed multiple lines of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. EHA Library 2022, P708./ HemaSphere 2022 6 Supplement 3 (1157-1158). <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357570/fatima.khadadah.canadian.and.russian.experiences.of.asciminib.in.chronic.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dasciminib> (wrzesień 2022)

- [28] Luna A, Pérez-Lamas L, Boque C i wsp. Real-life analysis on safety and efficacy of asciminib for ponatinib pretreated patients with chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2022;101(10):2263-2270.
- [29] Pérez-Lamas L, Luna A, Boque C i wsp. Asciminib in Real-Life Clinical Practice, Safety and Efficacy Profile in Chronic Myeloid Leukemia Pretreated Patients. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 2563. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-150813>
- [30] Luna A, Alonso-Dominguez JM, Estrada N i wsp. Asciminib responses in ponatinib-pretreated patients with chronic myeloid leukemia. *HemaSphere*, 2021, 5:SUPPL 2 (304); doi: 10.1097/HS9.0000000000000566
- [31] Luna A, Estrada N, Boque C i wsp. Safety and Efficacy Profile of Asciminib As Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients after Several Tyrosine-Kinase Inhibitors Failure. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1): 49–50. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-138690> (wrzesień 2022)
- [32] Garcia-Gutiérrez V, Luna A, Alonso-Dominguez JM. Safety and efficacy of asciminib treatment in chronic myeloid leukemia patients in real-life clinical practice. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):16.
- [33] Hall KH, Brooks A, Waller EK. Overcoming TKI resistance in a patient with chronic myeloid leukemia using combination BCR-ABL inhibition with asciminib and bosutinib. *Am J Hematol.* 2021;96(8):E293-E295.
- [34] Prashar A, Ilsar R, Roncolato F, Hopkins A. Recurrent ventricular fibrillation with different tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *HeartRhythm Case Report*, 2020;6(10): 770-773.
- [35] Kockerols CB, Jansses JWM, Blijlevens NMA i wsp. Clinical outcome of asciminib treatment in a real-world multi-resistant CML patient population. *EHA Library*, 2022, 357571; P709 /*HemaSphere* 2022 6 Supplement; 3 (1159-1160) <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357571/camille.c.b.kockerols.clinical.outcome.of.asciminib.treatment.in.a.real-world.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dasciminib> (wrzesień 2022)
- [36] Kockerols CCB, Janssen J, Blijlevens N i wsp. Treatment patterns and clinical outcomes of asciminib in a real-world multi-resistant chronic myeloid leukemia patient population. *Haematologica.* 2022 Sep 8. doi: 10.3324/haematol.2022.281386.
- [37] Breccia M, Russo Rossi AV, Martino B i wsp. Asciminib Italian managed access program: efficacy profile in heavily pre-treated CML patients, *EHA Library* 2022, 357574; P712./ *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (1163-1164) <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357574/massimo.breccia.asciminib.italian.managed.access.program.efficacy.profile.in.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dasciminib> (wrzesień 2022)
- [38] Innes A, Orovboni V, Claudiani S i wsp. Asciminib use in CLM: The UK experience. *EHA Library*, 2022 357568; P706. / *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (1153-1154) <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357568/andrew.innes.asciminib.use.in.cml.the.uk.experience.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dasciminib> (wrzesień 2022)

C. Opracowania wtórne

- [40] Atallah EL, Meheshwari V, Mauro MJ i wsp. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Asciminib versus Ponatinib, Nilotinib and Dasatinib in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients after ≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors. Poster presented at ISPOR-2022, held in-person and virtually on May 15-18, 2022/ *Value in Health* 2022; 25(7):S521.

Badania pierwotne dla komparatorów uwzględnione w [REDACTED]

- [41] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J i wsp. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*, 2018; 132(4):393–404.
- [42] Giles F, Abruzzese E, Rosti G i wsp. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010, 24: 1299–1301.

- [43] Rossi AR, Breccia M, Abruzzese E i wsp. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*, 2013; 98(3): 399-403.
- [44] Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M i wsp. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*, 2010; 116(25): 5497-5500.
- [45] Tan J, Xue M, Pan J i wsp. Responses to Dasatinib as a Second- and Third-Line Tyrosine Kinase Inhibitor in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia Patients. *Acta Haematologica*, 2019; 142(2): 79-86.

D. Badania w toku

- [46] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04877522?recrs=abdf&cond=asciminib&draw=2&rank=1> (wrzesień 2022)
- [47] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000602-17/FR> (wrzesień 2022)
- [48] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04666259?recrs=abdf&cond=asciminib&draw=2&rank=3> (wrzesień 2022)
- [49] Andorsky D, Tomassetti S, Deutsch YE i wsp. Trial in Progress: Asciminib in Monotherapy 4 CML (AIM4CML), a Phase IIIb Study of Asciminib Monotherapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase without or with T315I Mutations. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 3599. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-147337>
- [50] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04948333?recrs=abdf&cond=asciminib&draw=2&rank=4> (wrzesień 2022)
- [51] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-006057-21/AT> (wrzesień 2022)
- [52] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795427?recrs=abdf&cond=asciminib&draw=2&rank=8> (wrzesień 2022)
- [53] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04360005?cond=asciminib&draw=3&rank=11> (wrzesień 2022)
- [54] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05421091?term=asciminib&sort=nwst&draw=2&rank=2> (wrzesień 2022)

E. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

- [55] Ulotka FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215358s000Orig1lbl.pdf (wrzesień 2022).
- [56] Hoch M, Sato M, Zack J i wsp. Pharmacokinetics of Asciminib in Individuals With Hepatic or Renal Impairment. *J Clin Pharmacol*, 2021, Nov;61(11):1454-1465. doi: 10.1002/jcph.1926. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34115385.
- [57] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605277> (wrzesień 2022)
- [58] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02857868> (wrzesień 2022)
- [59] Charakterystyka Produktu Leczniczego Scemblix® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_pl.pdf
- [60] Streszczenie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/scemblix-epar-medicine-overview_pl.pdf
- [61] Plan zarządzania ryzykiem https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/scemblix-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

F. Badania pierwotne wykluczone

Badania pierwotne dla asciminibu - wykluczone

Brak wyodrębnionych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla asciminibu

- [62] Menssen HD, Quinlan M, Kemp C, Tian X. Relative Bioavailability and Food Effect Evaluation for 2 Tablet Formulations of Asciminib in a 2-Arm, Crossover, Randomized, Open-Label Study in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019 Apr;8(3):385-394. doi: 10.1002/cpdd.602. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30059193.
- [63] Levy MY, Mauro MJ, Issa GC i wsp. CML-375: AIM4CML Trial in Progress: a Phase IIIb Study of Asciminib Monotherapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) with and without T315I Mutations. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 2021, 21, S334-S335.
- [64] Schuld P, Grzesiek S, Schlotte J i wsp. Structural and Biochemical Studies Confirming the Mechanism of Action of Asciminib, an Agent Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket (STAMP). *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1): 34–35. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-140968>
- [65] Gugliotta G, Annunziata M, Capodanno I i wsp. Sequential Treatments in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients without Optimal Response after Frontline Nilotinib or Dasatinib: An Italian CML Campus Study. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1): 45–46. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-141077>

Asciminib stosowany w nieodpowiedniej, drugiej linii leczenia (tj. po niepowodzeniu jedynie 1 TKI)

[66] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05384587?term=asciminib&draw=2&rank=4> (czerwiec 2022)

Brak danych na temat stosowanych wcześniej TKI przez pacjentów, większość stosowała niższą dawkę asciminibu z powodu AE

[67] Nesr G, Laffan M, Claudiani S i wsp. Platelet function in patients with chronic myeloid leukemia treated with asciminib. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(12):3021-3023.

Brak wyników dla aciminibu, tylko dane na temat preprojekty badania będącego w toku

[68] Breccia M, Turkina A, Boquimpani C i wsp. ASC4OPT trial in progress: a phase 3b open-label optimization study of oral asciminib in chronic myelogenous leukemia in chronic phase previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (3313-3314).

Nieodpowiednie dawkowanie asciminibu

[69] Hughes T, Cortes JE, Réa D i wsp. Asciminib provides durable molecular responses in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (cml-cp) with the t315i mutation: updated efficacy and safety data from a phase i trial. *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (1149-1150).

G. Opracowania wtórne wykluczone

Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą

[70] Hou JZ, Ye JC, Pu JJ i wsp. Novel agents and regimens for hematological malignancies: recent updates from 2020 ASH annual meeting. *J Hematol Oncol*, 2021, 21;14(1):66. doi: 10.1186/s13045-021-01077-3. PMID: 33879198; PMCID: PMC8059303.

[71] Özgür Yurttaş N, Eşkazan AE. Novel therapeutic approaches in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*, 2020, 91:106337. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106337. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32200189.

[72] Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol*, 2021, 18;14(1):44. doi: 10.1186/s13045-021-01055-9. PMID: 33736651; PMCID: PMC7976694.

[73] Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020 Nov;98:106458. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106458. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33096322.

[74] Breccia M, Colafigli G, Scalzulli E i wsp. Asciminib: an investigational agent for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, Aug;30(8):803-811. doi: 10.1080/13543784.2021.1941863. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34130563.

[75] Deeks ED. Asciminib: First Approval. *Drugs*. 2022 Feb;82(2):219-226. doi: 10.1007/s40265-021-01662-3. PMID: 35041175.

[76] Jones JK, Thompson EM. Allosteric Inhibition of ABL Kinases: Therapeutic Potential in Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2020 Sep;19(9):1763-1769. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0069. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606014; PMCID: PMC7484003.

[77] Javid-Sharifi N, Hobbs G. Future Directions in Chronic Phase CML Treatment. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021 Dec;16(6):500-508. doi: 10.1007/s11899-021-00658-w. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34648120.

[78] Réa D, Hughes TP. Development of asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Mar;171:103580. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103580. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35021069.

[79] Roskoski R Jr. Targeting BCR-Abl in the treatment of Philadelphia-chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *Pharmacol Res*. 2022 Apr;178:106156. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106156. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35257901.

[80] Zanforlin E, Zagotto G, Ribaudo G. A Chemical Approach to Overcome Tyrosine Kinase Inhibitors Resistance: Learning from Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Med Chem*. 2019;26(33):6033-6052. doi: 10.2174/0929867325666180607092451. PMID: 29874990.

[81] Kumar V, Singh P, Gupta SK, Ali V, Verma M. Transport and metabolism of tyrosine kinase inhibitors associated with chronic myeloid leukemia therapy: a review. *Mol Cell Biochem*. 2022 Apr;477(4):1261-1279. doi: 10.1007/s11010-022-04376-6. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35129779.

- [82] Massaro F, Colafigli G, Molica M, Breccia M. Novel tyrosine-kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia: safety and efficacy. *Expert Rev Hematol.* 2018 Apr;11(4):301-306. doi: 10.1080/17474086.2018.1451322. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29522367.
- [83] García-Gutiérrez V, Hernandez-Boluda JC. An evaluation of asciminib for patients with chronic myeloid leukemia previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors. [In Process] *Expert Review of Hematology* 2022 15:6 (477-484).

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [84] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (wrzesień 2022).
- [85] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (wrzesień 2022).
- [86] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [87] Rozporządzenie Ministra Zdrowia dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (wrzesień 2022)
- [88] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna.* 2008.
- [89] Analiza Problemu Decyzyjnego dla asciminibu (produkt leczniczy Scemblix®) opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [90] Proponowany zmodyfikowany program B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD 10 C92.1)”
- [91] Program lekowy B.14 „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10 C 92.1)” <https://www.gov.pl/attachment/85772eec-4fa5-4071-9d40-65c3eb02bc59> (czerwiec 2022)
- [92] Baccarani M, Dreyling M. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2021, 21(SUPPL. 5): v165-v167
- [93] Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *The Journal of clinical investigation*, 2010, 120(7): 2254-2264.
- [94] Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*, 2015, 385(9976): 1447-1459.
- [95] Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, Martinelli G. Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. *The Oncologist*, 2016, 21(5): 626-633.
- [96] Hochhaus A, Saussele S, Rosti G i wsp. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_4): iv41-iv51.
- [97] Flis S, Chojnacki T. Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. *Drug design, development and therapy*, 2019, 13: 825-843.
- [98] Kang ZJ, Liu Y-F, Xu L-Z i wsp. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chinese journal of cancer*, 2016, 35: 48-48.
- [99] Zalecenia PTOK dla przewlekłej białaczki szpikowej http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.3.Przewlekla_bialaczka_szpikowa_200520.pdf (wrzesień 2022)
- [100] <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chronic-myeloid-cml/risk-factors> (wrzesień 2022)
- [101] https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/chronic-myeloid-leukemia-level-4-cause (wrzesień 2022)
- [102] http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok (wrzesień 2022)
- [103] <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> (wrzesień 2022)
- [104] Uchwała nr 3/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html> (wrzesień 2022)
- [105] Analiza weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Iclusig® (ponatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AWA/134_AWA_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_2016.07.22.pdf (wrzesień 2022)
- [106] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2261> (wrzesień 2022)
- [107] Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0141> (wrzesień 2022)
- [108] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze. Ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Farmakoterapia* 22; 312(251).
- [109] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [110] Wytyczne NCCN w CML 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf (wrzesień 2022)
- [111] Rekomendacje European LeukemiaNet 2020 dla CML <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2.pdf> (wrzesień 2022)
- [112] Wytyczne praktyki klinicznej ESMO 2017 <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2942147-9> (wrzesień 2022)
- [113] Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/download/83594/62752 (wrzesień 2022)
- [114] Sacha T. Deep molecular response (MR4.5) as a target of therapy with tyrosine kinase inhibitors. MR4.5 – goal of CML treatment; 2014
- [115] Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020., 2020, *HemaSphere* 4(5).
- [116] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [117] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [118] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [119] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [120] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [121] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [122] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [123] Charakterystyka Produktu Leczniczego Bosulif® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_pl.pdf (wrzesień 2022)
- [124] Faderl S, Talpaz M, Estrov Z i wsp. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 1999, 341(3): 164-172.
- [125] Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*, 2018, 93(3): 442-459.
- [126] Akard LP, Albitar M, Hill CE, Pinilla-Ibarz J. The "hit hard and hit early" approach to the treatment of chronic myeloid leukemia: Implications of the updated national comprehensive cancer network clinical practice guidelines for routine practice. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 2013, 11(7): 421-432.
- [127] Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM i wsp. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*, 2016, 91(12): 1206-1214.
- [128] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J i wsp. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*, 2018, 132(4): 393-404.

- [129] Hantschel O, Rix U, Superti-Furga G. Target spectrum of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib. *Leuk Lymphoma*, 2018, 49(4): 615-619.
- [130] Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S i wsp. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up, 2009, *Blood* 114(20): 4361-4368.
- [131] Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M i wsp. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*, 2016, 30(8): 1648-1671.
- [132] <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (wrzesień 2022)
- [133] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> (wrzesień 2022)
- [134] <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10691/documents/final-appraisal-determination-document> (wrzesień 2022)
- [135] EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scemblix-epar-public-assessment-report_en.pdf

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C92.1 „Przewlekła białaczka szpikowa” w latach 2012-2016* (z podziałem na lata) [105].	36
Tabela 2. Liczba pacjentów stosujących dany lek w ramach programu lekowego B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” w 2021 roku [103].	37
Tabela 3. Plan modyfikacji dawki asciminibu w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi [58].	38
Tabela 4. Kluczowe przyczyny uwzględnienia/wykluczenia poszczególnych wyżej wymienionych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla asciminibu w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) [88], [98], [109], [110], [111], [112].	39
Tabela 5. Sposób refundacji komparatorów dla asciminibu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na wrzesień 2022) [132].	39
Tabela 6. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących zastosowania asciminibu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, opornych na co najmniej dwa TKI.	43
Tabela 7. Cele drugorzędowe/punkty końcowe badania ASCEMBL [5], [7], [13].	48
Tabela 8. Cele eksploracyjne/punkty końcowe badania ASCEMBL [7].	49
Tabela 9. Podsumowanie metodyki badania o akronimie ASCEMBL [1]-[17].	50
Tabela 10. Dyspozycja oraz ekspozycja na dane leczenie podczas analizy pierwotnej (data odcięcia danych: 25 maja 2020 r.) oraz analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (6 październik 2021 r.) [5], [14], [15], [16], [17].	53
Tabela 11. Pierwszorzędowy punkt końcowy – większa molekularna odpowiedź na leczenie w 24 tygodniu (populacja FAS) [5], [6], [11], [16], [17].	55
Tabela 12. Różnica ryzyka [95% CI] dla większej odpowiedzi molekularnej w 24 tygodniu z analizy podgrup w badaniu ASCEMBL [5], [11].	55
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości i analizy uzupełniającej [13].	57
Tabela 14. Osiągnięcie kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (MMR w 96 tygodniu) w badaniu ASCEMBL [14], [15], [16], [17].	58
Tabela 15. Wskaźnik większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w 96 tygodniu – analiza podgrup z badania ASCEMBL z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia: 6 październik 2021 r.) [17].	59
Tabela 16. Wskaźnik większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w poszczególnych punktach czasowych (data odcięcia: 25 maja 2020 r.) [5], [13].	61
Tabela 17. Czas do osiągnięcia MMR (zestaw odpowiedzi MMR). Analiza pierwotna i aktualizacja [11], [13].	62
Tabela 18. Punkty końcowe związane z odpowiedzią molekularną z analizy pierwotnej, aktualizacji oraz analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego badania ASCEMBL [5], [11], [13], [16], [17].	62
Tabela 19. Odsetek CCyR w 24 tygodniu i do 24 tygodnia (zestaw analizy CCyR)*[5], [17].	67
Tabela 20. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna w pozostałych analizach, w tym w analizie kluczowego drugorzędowego punktu końcowego badania ASCEMBL [13], [17].	68
Tabela 21. Pacjenci z niepowodzeniem leczenia w badaniu ASCEMBL [13].	70
Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji pacjentów w 24 i 96 tygodniu w badaniu ASCEMBL [17].	72
Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji i całkowite przeżycie pacjentów w 24 i 96 tygodniu w badaniu ASCEMBL [17].	73
Tabela 24. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu MDASI-CML [13].	74
Tabela 25. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w EQ-5D-5L [13].	77
Tabela 26. Zmiana wyników WPAI od wartości wyjściowej do 24 tygodnia [13].	78

Tabela 27. Przegląd zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni nasilenia z analizy pierwotnej (data odcięcia: 25 maja 2020 r.); populacja SAS (safety analysis set) [5], [6], [9], [11], [13], [17].	80
Tabela 28. Przegląd zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia z analizy pierwotnej (data odcięcia: 25 maja 2020 r.); populacja SAS (safety analysis set) [5], [9], [11], [13], [17].	82
Tabela 29. Przegląd zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni nasilenia z analizy aktualizacji (data odcięcia: 6 stycznia 2021 r.): Zestaw bezpieczeństwa [9], [13].	83
Tabela 30. Przegląd zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia z analizy aktualizacji (data odcięcia: 6 stycznia 2021 r.): Zestaw bezpieczeństwa [9], [13].	84
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu leczenia ¹) zgłoszone w punkcie odcięcia danych 25 maja 2020 r.: populacja SAS (safety analysis set) [5], [6].	86
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem zgłoszone w punkcie odcięcia danych 25 maja 2020 r.: populacja SAS (safety analysis set) [5].	88
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia, związane z leczeniem (tj. działania niepożądane; występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnej grupie leczenia) zgłoszone do momentu odcięcia danych 25 maja 2020 r.: populacja SAS (safety analysis set) [5].	91
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia związane z leczeniem (tj. działania niepożądane) zgłoszone do momentu odcięcia danych 25 maja 2020 r.: populacja SAS (safety analysis set) [5].	92
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia prowadzące do przerwania leczenia (odcięcie danych 25 maja 2020 r.): populacja SAS (safety analysis set) [5].	94
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia prowadzące do przerwania leczenia (odcięcie danych 25 maja 2020 r.): populacja SAS (safety analysis set) [5].	95
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - nieprawidłowości laboratoryjne wszystkich stopni nasilenia (odcięcie danych 25 maja 2020 r.): populacja SAS (safety analysis set) [5].	97
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - nieprawidłowości laboratoryjne ≥ 3 stopnia nasilenia (odcięcie danych 25 maja 2020 r.): populacja SAS (safety analysis set) [5].	99
Tabela 39. Profil bezpieczeństwa asciminibu po przestawieniu z leczenia bosutynibem - zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów) niezależnie od związku z badanym lekiem podczas zmiany leczenia, zgłoszone do punktu odcięcia danych 25 maja 2020 r.: populacja pacjentów po zmianie leczenia [5].	100
Tabela 40. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane wszystkich stopni występujące u pacjentów podczas analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia: 6 października 2022 r.) [14], [15], [16], [17].	101
Tabela 41. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia występujące u pacjentów podczas analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (data odcięcia: 6 październik 2022 r.) [14], [17].	102
Tabela 42. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, wszystkich stopni nasilenia z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (6 października 2021 r.) z badania ASCEMBL [14].	110
Tabela 43. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o ≥ 3 stopniu nasilenia, z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (6 października 2021 r.) z badania ASCEMBL [14].	111
Tabela 44. Profil bezpieczeństwa asciminibu w porównaniu z bosutynibem - współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję dla najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnej grupie leczenia) [14].	113

Tabela 45. Porównanie ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania skorygowanej o ekspozycję z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego z badania ASCEMBL [14]..... 114

Tabela 46. Kryteria selekcji badań do porównania pośredniego z dopasowaniem populacji, dla porównania asciminibu z komparatorami, w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej [38]..... 116

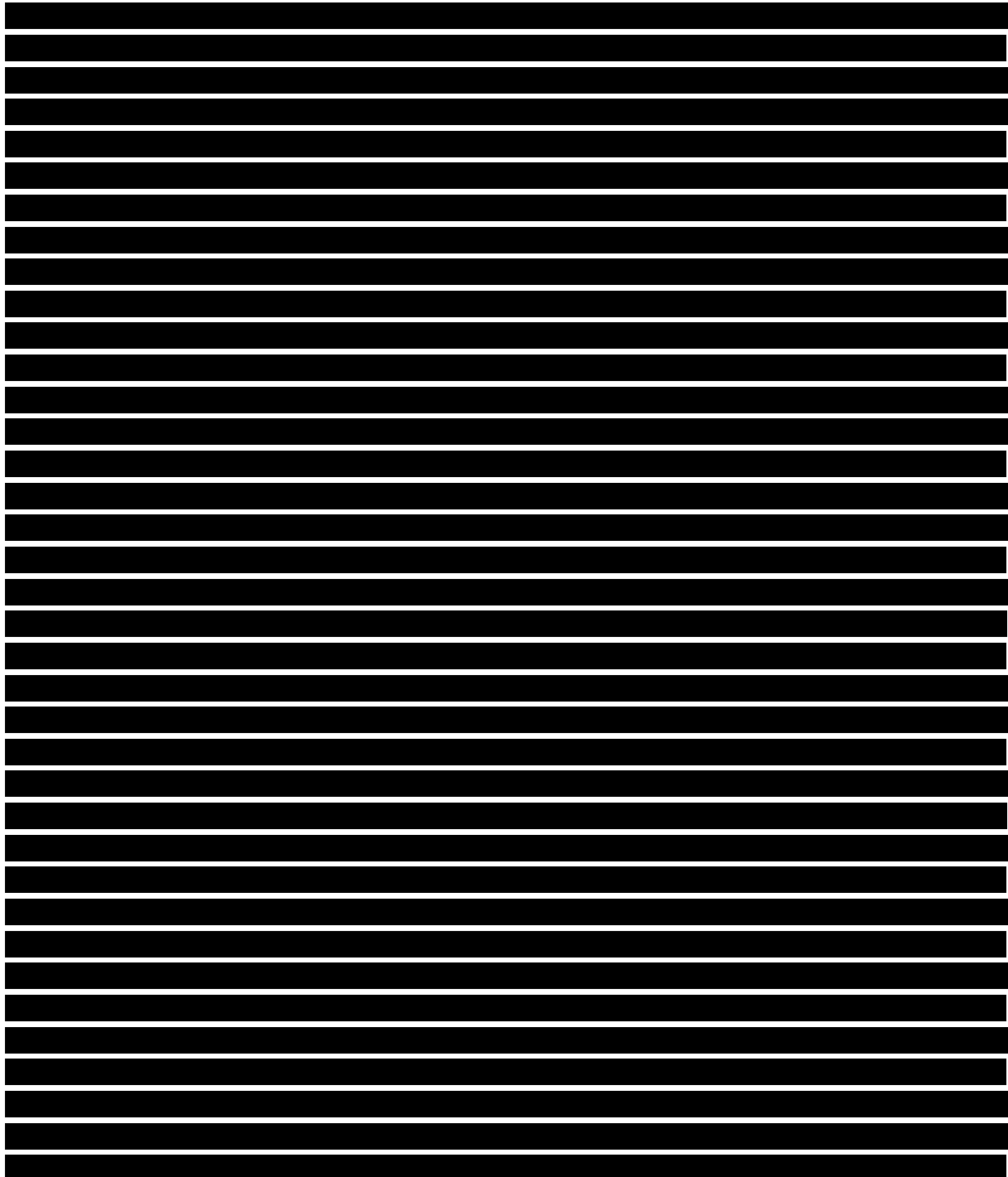


Tabela 61. Wartości OR dla pozostałych scenariuszy rozpatrywanych w analizie - w zakresie skuteczności asciminibu (badanie ASCEMBL) względem dazatynibu (badanie Tan i wsp. 2019) – odpowiedź na leczenie, w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej [38]..... 141



Tabela 64. Wartości OR dla pozostałych scenariuszy rozpatrywanych w analizie - w zakresie skuteczności asciminibu (badanie ASCSEMBL, zestaw CCyR) względem nilotynibu/dazatynibu (badanie Ibrahim i wsp. 2010) – odpowiedź na leczenie, w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej [38]. 143

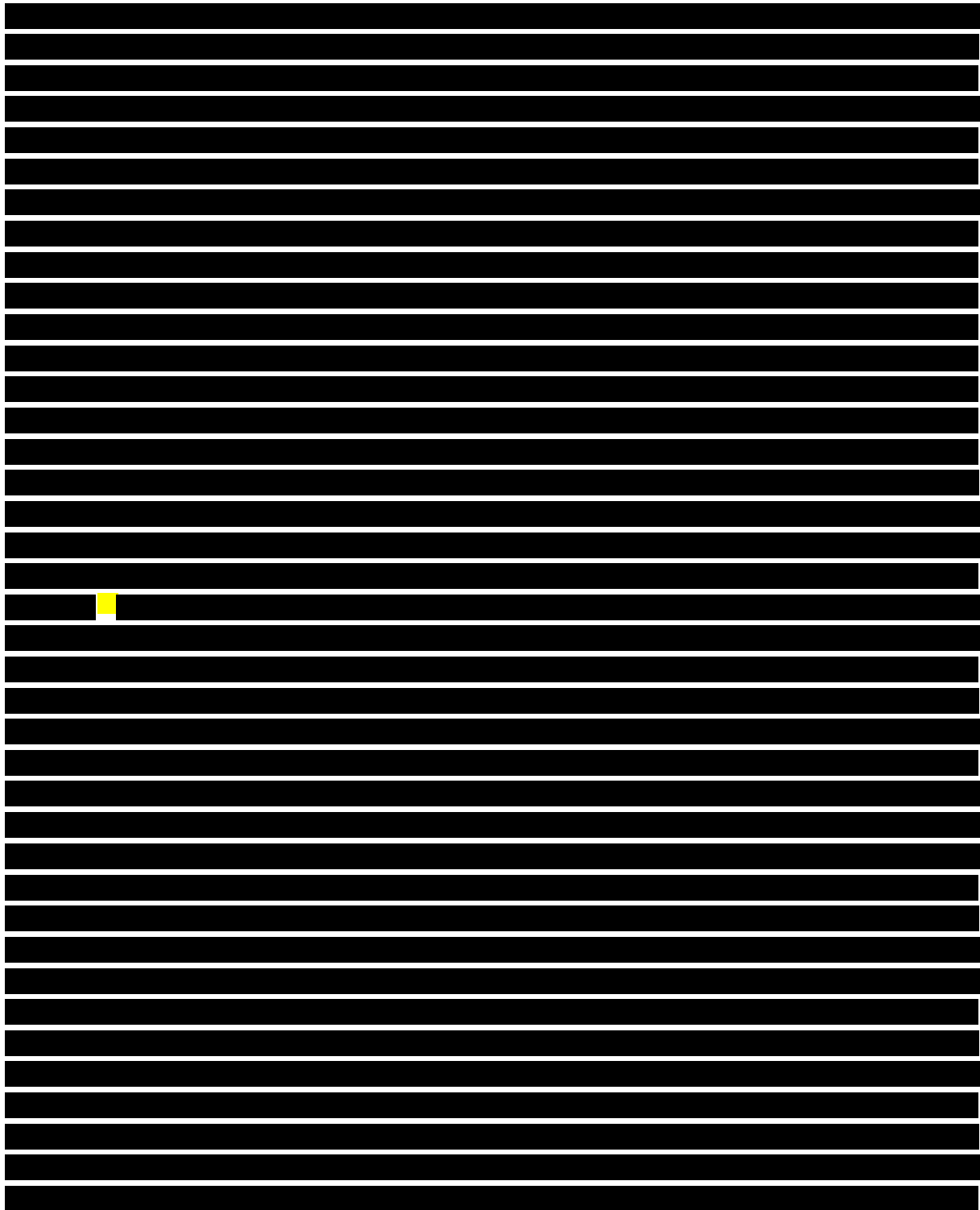


Tabela 66. Jednoczynnikowa analiza czynników osiągnięcia 6-miesięcznej większej odpowiedzi molekularnej podczas terapii asciminibem u pacjentów z CML, wcześniej leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej [23]. 149
Tabela 67. Zdarzenia niepożądane u 32 pacjentów z CML leczonych asciminibem w ramach MAP w Federacji Rosyjskiej [23]. 150
Tabela 68. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna, większa odpowiedź molekularna i głęboka odpowiedź po 6 i 12 miesiącach w programie MAP w Federacji Rosyjskiej [24]. 151
Tabela 69. Zdarzenia niepożądane u pacjentów z CML leczonych asciminibem w ramach MAP w Federacji Rosyjskiej [24]. 152
Tabela 70. Podsumowanie odpowiedzi MR2 i MMR po 6 i 12 miesiącach w populacji ogólnej (N=22) i w podgrupach przyjmujących asciminib [25]. 153
Tabela 71. Osiągnięć odpowiedzi molekularnych MMR, MR4 oraz odsetek braku niepowodzenia leczenia w 12 miesiącu w rzeczywistej praktyce klinicznej w Federacji Rosyjskiej i Kanadzie [26]. 156
Tabela 72. Odpowiedź na leczenie asciminibem u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w rzeczywistej praktyce klinicznej [28]. 157
Tabela 73. Zdarzenia niepożądane podczas stosowania asciminibu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową [28]. 158
Tabela 74. Odpowiedź na leczenie asciminibem u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w rzeczywistej praktyce klinicznej [27]. 160
Tabela 75. Ocena bezpieczeństwa stosowania asciminibu u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w rzeczywistej praktyce klinicznej - wszyscy pacjenci [27]. 161
Tabela 76. Działania niepożądane występujące podczas terapii poprzednimi TKI i asciminibem oraz nietolerancja krzyżowa na asciminib [30]. 162
Tabela 77. Najlepsza odpowiedź na leczenie u pacjentów wcześniej leczonych ponatynibem (ang. <i>ponatinib- pretreated patients</i> , PPT) i nieleczonych ponatynibem (nie-PPT) w praktyce klinicznej [29]. 164
Tabela 78. Odpowiedź na asciminib w rzeczywistej praktyce klinicznej [31]. 165
Tabela 79. Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie asciminibem u pacjentów w fazie przewlekłej CML [35]. 169
Tabela 80. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ang. <i>chronic myeloid leukemia</i> , CML) u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI). 204
Tabela 81. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ang. <i>chronic myeloid leukemia</i> , CML) u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) (data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2022 roku). 205
Tabela 82. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ang. <i>chronic myeloid leukemia</i> , CML) u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) (data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2022 roku). 206
Tabela 83. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty 211

Tabela 84. Charakterystyka badania pierwotnego dotyczącego zastosowania asciminibu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową.	212
Tabela 85. Demograficzna i kliniczna charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie ASCEMBL [1]-[17].	226
Tabela 86. Demograficzna i kliniczna charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania I fazy Hughes i wsp. [18]-[22], na podstawie danych z referencji [18].	228
Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Turkina i wsp. 2021 [23]/Shukhov i wsp. 2022 [24] (Program kontrolowanego dostępu – Federacja Rosyjska).....	230
Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Khadadah i wsp. 2021 [25].	231
Tabela 89. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Khadadah i wsp. 2022 [26].	232
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Pérez-Lamas i wsp. 2021 [28].	233
Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Luna i wsp. 2022 [27].	235
Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Luna i wsp. 2020 [30]/Luna i wsp. 2021 [29]/ Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [31], na podstawie danych z referencji [30].	236
Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa pacjentki z badania Hall i wsp. 2021 [32].	238
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentki z badania Prashar i wsp. 2020 [33].	238
Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Kockerols i wsp. 2022 [34]-[35], na podstawie danych z referencji [35], chyna że zaznaczono inaczej.	238
Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Breccia i wsp. 2020 [36].	239
Tabela 97. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Innes i wsp. 2022 [37].	241
Tabela 98. Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania asciminibu w badaniach klinicznych [58].	244
Tabela 99. Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji [60].	247
Tabela 100. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania asciminibu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.	258
Tabela 101. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie ASCEMBL [1]-[17] (dotyczy fazy RCT).	271
Tabela 102. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	271
Tabela 103. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. I.	273
Tabela 104. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. II.	273
Tabela 105. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. III.	273
Tabela 106. Ocena metodologii przeglądu systematycznego z meta-analiza sieciową w skali AMSTAR 2*.	274
Tabela 107. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	275
Tabela 108. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	276
Tabela 109. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [85].	277
Tabela 110. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	277
Tabela 111. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[121].	278
Tabela 112. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE	281
Tabela 113. Formularz ekstrakcji danych z badań.	281

Spis wykresów





Wykres 22. Skumulowana częstość MMR i MR2 podczas terapii asciminibem w rzeczywistej praktyce klinicznej w Kanadzie [26].	154
Wykres 23. Skumulowana częstość MMR i MR4 podczas terapii asciminibem, w Federacji Rosyjskiej i Kanadzie [27].	155
Wykres 24. Brak niepowodzenia leczenia zgodnie z kryteriami European Leukemia Net z 2013 roku w praktyce rzeczywistej u pacjentów z Federacji Rosyjskiej i Kanady [27].....	156
Wykres 25. Odsetek przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> , EFS) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych asciminibem w rzeczywistej praktyce klinicznej [29].	158

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Scemblix® (asciminib, 20 mg i 40 mg, tabletki powlekane), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej (ang. *chronic phase*, CP), leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [84] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań [87]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby ██████████, ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił 98%. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.09.2022. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: Medline, Embase, Centre for Reviews and Dissemination oraz w Cochrane Library. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: Medline, Embase oraz w Cochrane Library. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż Medline, Embase i Cochrane Library, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących asciminibu (produkt leczniczy Scemblix®) stosowanego w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI).

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: Medline, Embase, Cochrane Library, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do wskazania czy stosowanych wcześniej terapii – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 84. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ang. *chronic myeloid leukemia, CML*) u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI).

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	Z uwagi na niewielką liczbę wyników w poszczególnych bazach danych dla słów kluczowych dotyczących analizowanej interwencji, nie zastosowano słów kluczowych specyficznych dla problem zdrowotnego - pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.
AND	
Interwencja wnioskowana – asciminib (produkt leczniczy Scemblix®)	Asciminib OR Scemblix OR ABL001 OR abl 001 OR abl 001 aaa OR asciminib hydrochloride
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) - bosutynib; - dazatynib; - ponatynib; - nilotynib	Z uwagi na niewielką liczbę wyników w poszczególnych bazach danych dla słów kluczowych dotyczących analizowanej interwencji, nie zastosowano słów kluczowych specyficznych dla opcjonalnych interwencji - pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.
AND	
Punkty końcowe	Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób

Słowa kluczowe	
	przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.
AND	
Metodyka - pierwotne badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej	Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Clinical Study, Observational Study, Comparative Study, Case reports Baza Embase: humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Word variations have been searched (All text), Trials
Metodyka - opracowania [badania] wtórne	Baza PubMed: Humans, Systematic Review, Meta-analysis, Review Baza Embase: humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Systematic Review, Meta Analysis; Baza Cochrane: Word variations have been searched (All text), Cochrane Reviews
AND	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 85. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ang. *chronic myeloid leukemia, CML*) u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) (data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2022 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana				
#1	Asciminib OR Scemblix ^{1,3} 'asciminib'/exp OR asciminib OR 'scemblix'/exp OR 'scemblix' ²	82	279	31
#2	ABL001 OR (abl AND 001) OR (abl AND 001 AND aaa) ¹ 'abl001' OR 'abl 001' OR 'abl 001 aaa' ² ABL001 OR "abl 001" ³	89	113	18
#3	asciminib hydrochloride ^{1,3} asciminib AND hydrochloride ²	82	1	0
#4	#1 OR #2 OR #3	89	285	33
Interwencja wnioskowana – opracowania wtórne				
#5	#4*	19	1	0
#6	#5^	19	1	-
Interwencja wnioskowana – badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie				
#7	#4**	8	147	33
#8	#7^	8	144	-

*Zastosowane filtry w bazie: PubMed = Humans, Systematic Review, Meta-analysis, Review; Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Systematic Review, Meta Analysis; Cochrane Library = Word variations have been searched, Cochrane Reviews.

**Zastosowane filtry w bazie: PubMed = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Clinical Study, Observational Study, Comparative Study, Case reports; Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Cochrane Library = Word variations have been searched, Trials.

^język: English, Polish.

Podsumowanie: W pierwszym etapie przeprowadzono szerokie wyszukiwanie opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla asciminibu, bez zawężenia dla słów kluczowych dotyczących problemu zdrowotnego i komparatora; takie wyszukiwanie pozwala zidentyfikować wszystkie badania, w tym obserwacyjne, dla analizowanej interwencji. Dzięki temu zidentyfikowano między innymi randomizowane badanie ASCEMBL [1]-[18] uwzględniające bezpośrednie porównanie asciminibu względem bosutynibu, a także badania o niższej wiarygodności dla wnioskowanej interwencji. Nie odnaleziono natomiast badań zawierających bezpośrednie porównanie interwencji wnioskowanej z pozostałymi komparatorami, tj. dazatynibem, nilotynibem i ponatynibem, [REDACTED]

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż Medline, Embase i Cochrane) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących asciminibu (produkt leczniczy Scemblix®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej po nieskuteczności co najmniej 2 leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI). Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, następujących organizacji: European Hematology Association (EHA), American Society of Hematology, European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), a także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 86. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ang. chronic myeloid leukemia, CML) u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) (data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2022 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	Asciminib	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	Asciminib	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	Asciminib	28
Food and Drug Administration (FDA)	#1	Asciminib	7
Health Canada (HC)	#1	Asciminib	5
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	Asciminib	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	Asciminib	2
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	Asciminib	2

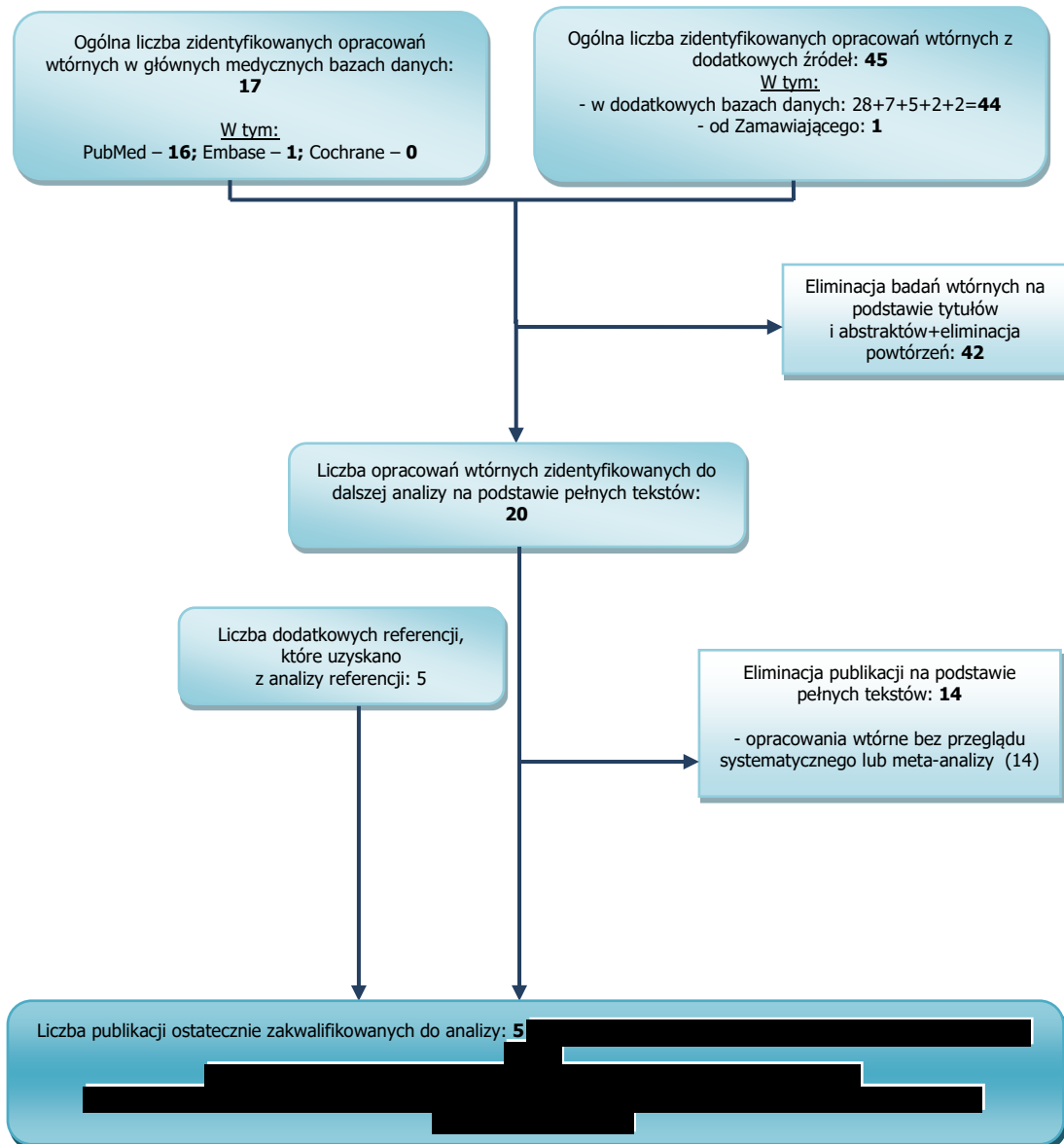
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	Asciminib	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	Asciminib	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	Asciminib	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	Asciminib	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	Asciminib	0
	#2	Scemblix	0
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	Asciminib	18
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	Asciminib	26
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	Asciminib	8
European Hematology Association (EHA), https://ehaweb.org/	#1	Asciminib	1
American Society of Hematology, https://www.hematology.org/	#1	Asciminib	3 (2)
European Society for Medical Oncology (ESMO); https://www.esmo.org/	#1	Asciminib	4
American Society of Clinical Oncology (ASCO) https://www.asco.org/	#1	Asciminib	18

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej asciminibu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla asciminibu



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) asciminibu w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ang. *chronic myeloid leukemia, CML*) u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

[Redacted text]

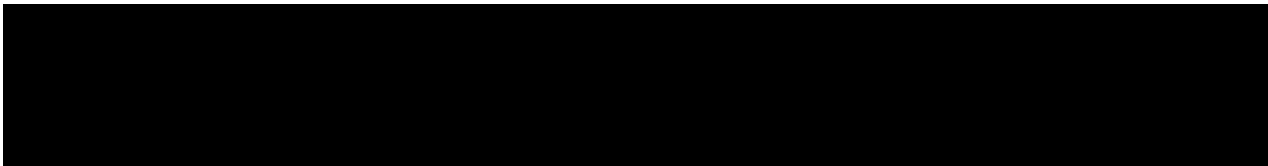
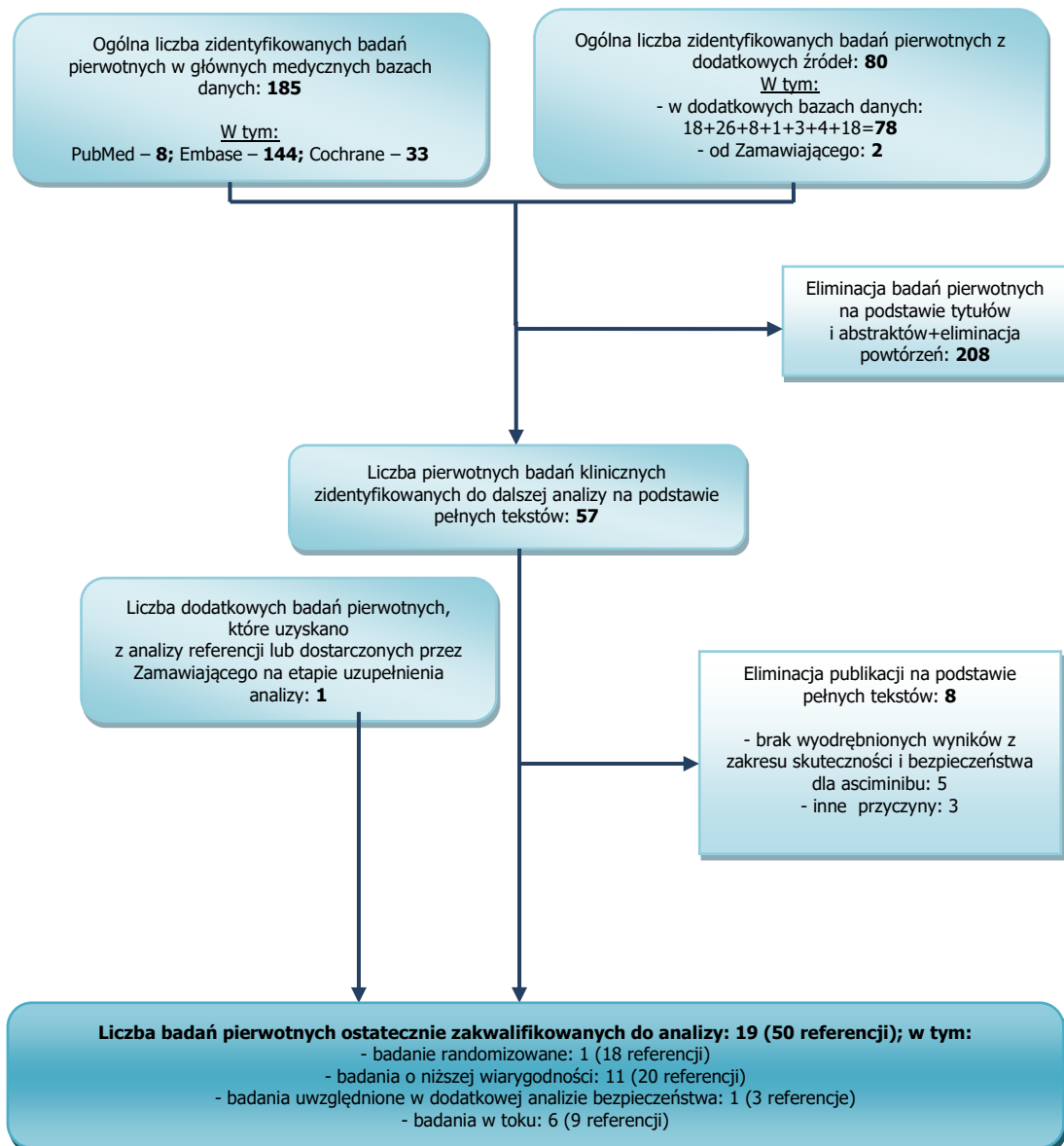
- 
- A large black rectangular redaction box covering the top portion of the page content.
- ChPL Scemblix® [59];
 - Streszczenie EPAR dla asciminibu [60];
 - Plan Zarządzania Ryzykiem dla asciminibu [61].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych, w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla asciminibu



Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) asciminibu w trzeciej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ang. *chronic myeloid leukemia, CML*) u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT) o akronimie ASCEMBL [1]-[18];
- 11 badań o niższej wiarygodności dla asciminibu: Huhges i wsp. 2016-2020 [19]-[21]/ Ottmann i

- wsp. 2015 [22]-[23]; Turkina i wsp. 2021 [24]/Shukhov i wsp. 2022 [25], Khadadah i wsp. 2021 [26], Khadadah i wsp. 2022 [27], Luna i wsp. 2022 [28]/Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29], Luna i wsp. 2020 [31]/Luna i wsp. 2021 [30]/Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32], Hall i wsp. 2021 [33], Prashar i wsp. 2020 [34], Kockerols i wsp. 2022 [35], Breccia i wsp. 2020 [37], Innes i wsp. 2022 [38];
- 1 badanie uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Hoch i wsp. 2021 [56]-[58];
 - 6 badań nieopublikowanych/w toku: NCT04877522 [46]-[47], NCT04666259 [48]-[49], NCT04948333 [50]-[51], NCT04795427 [52], NCT04360005 [53].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 87. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Wykluczone opracowania wtórne	
Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą	Hou i wsp. 2020 [70], Özgür Yurttaş i wsp. 2020 [71], Cortes i wsp. 2021 [72], Manley i wsp. 2020 [73], Breccia i wsp. 2021 [74], Deeks 2022 [75], Jones i wsp. 2020 [76], Javidi-Sharifi i wsp. 2021 [77], Rea i wsp. 2022 [78], Roskoski i wsp. 2022 [79], Zanforlin i wsp. 2019 [80], Kumar i wsp. 2022 [81], Massaro i wsp. 2018 [82], Garcia-Gutierrez i wsp. 2022 [83]
Wykluczone badania pierwotne dla asciminibu	
Brak wyodrębnionych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla asciminibu	Menssen i wsp. 2019 [62], Levy i wsp. 2021 [63], Schuld i wsp. 2020 [64], Gugliotta i wsp. 2020 [65], Breccia i wsp. 2022 [68]
Asciminib stosowany w nieodpowiedniej, drugiej linii leczenia (tj. po niepowodzeniu jedynie 1 TKI)	NCT05384587 [66]
Brak danych na temat stosowanych wcześniej TKI przez pacjentów, większość stosowała niższą dawkę asciminibu z powodu AE	Nesr i wsp. 2020 [67]
Nieodpowiednie dawkowanie asciminibu	Hughes i wsp. 2022 [69]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Scemblix® (asciminib, tabletki powlekane) oraz komparatorów zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [89].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 88. Charakterystyka badania pierwotnego dotyczącego zastosowania asciminibu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Badanie o akronimie ASCEMBL [1]-[18]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, wieloośrodkowe (88 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Argentynie, Australii, Brazylii, Bułgarii, Kanadzie, Czechach, Francji, Niemczech, Węgrzech, Izraelu, Włoszech, Japonii, Korei, Libanie, Meksyku, Holandii, Rumunii, Rosji, Arabii Saudyjskiej, Serbii, Hiszpanii, Szwajcarii, Turcji, Wielkiej Brytanii, otwarte, typu IIA[^], podejście do testowanej hipotezy: superiority.</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, danych dostarczonych przez Zamawiającego, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestrów badań klinicznych.</u></p>	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, wcześniej leczeni co najmniej dwoma lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej z miejscem wiązania dla ATP z poziomem BCR-ABL $\geq 1\%$ podczas rekrutacji do badania.</p> <p>Do badania włączono 233 pacjentów.</p> <p><u>Grupa badana:</u> asciminib, 40 mg doustnie 2x dobowo, N=157, <u>Grupa kontrolna:</u> bosutinib, 500 mg doustnie 1x dobowo, N=76.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> - terapia przydzielonym lekiem do 96 tygodni po randomizacji; - pacjenci odnoszący korzyści z leczenia mogli je nadal stosować do 2 lat - pacjenci leczeni bosutinibem mieli możliwość przejścia na leczenie asciminibem w ciągu 96 tygodni po randomizacji ostatniego pacjenta w badaniu; - pacjenci, którzy zmienili leczenie na asciminib, mogli otrzymywać ten lek do EOSt;</p>	<p>Na czas przeprowadzenia analizy pierwotnej (data odcięcia danych: 25 maja 2020 r.) w ramieniu asciminibu pozostało 97 pacjentów, a w ramieniu bosutinibu 22.</p> <p>W grupie badanej w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego leczenie asciminibem przerwało 59 pacjentów (33 z powodu braku skuteczności, 10 przez decyzję lekarza prowadzącego, 8 z uwagi na zdarzenia niepożądane, 4 z powodu decyzji pacjenta, 1 – śmierci, 1 – <i>lost to follow-up</i> (utracony z okresu obserwacji), 1 – progresji choroby, 1 – odchylenia protokołu.</p> <p>Leczenie bosutinibem zostało przerwane u 54 pacjentów (22 z powodu braku skuteczności, 6 – decyzji lekarza prowadzącego, 16 – zdarzeń niepożądanych, 3 – decyzji pacjenta, 2 – <i>lost to follow-</i></p>	<p>- <u>pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> odsetek MMR w 24 tygodniu; - <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy:</u> odsetek MMR w 96 tygodniu; - <u>inne drugorzędowe punkty końcowe:</u> odsetek CyR (pełnej, częściowej, większej, mniejszej, minimalnej, brak odpowiedzi) we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych, w tym w 24, 48 i 96 tygodniu; odsetek MMR we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych (z wyjątkiem 24 i 96 tygodnia [już uwzględnione w głównym punkcie końcowym i kluczowym drugorzędowym]); odsetek MMR przed wszystkimi zaplanowanymi</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u> - kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat, u których zdiagnozowano przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej; - podczas badania screeningowego spełnione są wszystkie poniższe wymogi laboratoryjne: $<15\%$ blastów we krwi obwodowej i szpiku kostnym, $<30\%$ blastów i promielocytów we krwi obwodowej i szpiku kostnym, $<20\%$ bazofilów we krwi obwodowej, $\geq 50 \times 10^9/l$ ($\geq 50 000/mm^3$) płytek krwi, dopuszczalna jest przejściowa małopłytkowość związana z wcześniejszym leczeniem ($< 50 000/mm^3$ dla ≤ 30 dni przed badaniem), brak dowodów na pozaszpikowe zajęcie białaczki, z wyjątkiem hepatosplenomegalii; - poziom BCR/ABL $\geq 1\%$ IS według centralnego laboratorium podczas badania screeningowego (w poprawce protokołu wyjściowego próg BCR/ABL dla włączenia został obniżony z $\geq 1\%$ do $>0,1\%$ dla pacjentów z nietolerancją ostatniego TKI); - wcześniejsze leczenie co najmniej dwoma lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) z miejscem wiązania dla ATP (imatynibem, nilotinibem, dasatinibem, radotinibem lub ponatinibem); - niepowodzenie lub nietolerancja ostatniej terapii TKI w czasie badania screeningowego (na podstawie wytycznych ELN 2013); - stan sprawności (ang. performance status, PS) określany jako 0, 1 lub 2 według skali ECOG;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Czas trwania badania:</u> Od 26 października 2017 – wciąż trwa, szacowana data zakończenia badania to 18 grudnia 2024.</p> <p><u>Sponsor:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie.</p>	<p>- planuje się, że pacjenci będą otrzymywać leczenie do końca EOsT zdefiniowanego jako 96 tygodni po otrzymaniu przez ostatniego pacjenta pierwszej dawki lub do 48 tygodni po tym, jak ostatni pacjent przestawił się na leczenie asciminibem (w zależności od tego, co było dłuższe, chyba że pacjenci wcześniej przegrali leczenie);</p> <p>- po EoSST przydzielona podczas niego terapia będzie dostępna dla pacjentów, jeśli badacz stwierdzi, że mogą oni odnieść korzyści z terapii (poza tym badaniem);</p> <p>- pacjenci, którzy przegrali leczenie asciminibem w dowolnym momencie trwania badania, będą obserwowani pod kątem przeżycia i progresji do fazy akceleracji i kryzy blastycznej przez okres do 5 lat od dnia, w którym ostatni zrandomizowany pacjent otrzymał pierwszą dawkę (niezależnie od zmiany leczenia w przypadku pacjentów, u których nie powiodło się leczenie bosutynibem);</p> <p>- w tym badaniu nie zaplanowano formalnej tymczasowej analizy skuteczności. Komisja monitorująca dane dokonała przeglądu niezależnie od danych dotyczących</p>	<p><i>up</i> (utracony z okresu obserwacji), 3 – progresji choroby)</p> <p>W czasie analizy danych 6 października 2021:</p> <p>- w grupie badanej 72 (45,9%) pacjentów przerwało terapię, w tym: 24,2% z powodu braku skuteczności, 7,0% z powodu zdarzeń niepożądanych, 8,9% decyzją lekarza, 3,2 z powodu własnej decyzji, oraz po 0,6%: zmarło, zostało utraconych z okresu obserwacji, z powodu progresji choroby, naruszeń protokołu;</p> <p>- w grupie kontrolnej 61 (80,3%) pacjentów przerwało terapię, w tym: 35,5% z powodu braku skuteczności, 25,0% z powodu zdarzeń niepożądanych, 7,9% decyzją lekarza, 5,3% z powodu własnej decyzji, 2,6% zostało utraconych z okresu obserwacji, 3,9% z powodu progresji choroby, a 31,6% zostało przestawionych na asciminib.</p>	<p>punktami czasowymi zbierania danych, w tym przed 24, 48 i 96 tygodniem; czas do osiągnięcia MMR i czas trwania MMR; czas do osiągnięcia CCyR i czas trwania CCyR; czas do niepowodzenia leczenia; PFS i OS;</p> <p>- zmiana w czasie nasilenia objawów i zakłóceń w stosunku do wartości początkowej: MDASI-CML;</p> <p>- zmiana w odczuwaniu przez pacjenta objawów CML: PGIC;</p> <p>- zmiana w czasie użyteczności zdrowotnej od wartości początkowej: EQ-5D-5L;</p> <p>- zmiana wydajności pracy i upośledzenie aktywności w czasie: WPAI;</p> <p>- rodzaj, częstotliwość i nasilenie działań niepożądanych, zmiany w wartościach laboratoryjnych, które wykraczają poza wstępnie określone zakresy oraz klinicznie istotne zmiany w EKG i inne dane dotyczące bezpieczeństwa (czynności życiowe,</p>	<p>- odpowiednia funkcja wątroby i nerek zdefiniowana jako (zgodnie z badaniami centralnego laboratorium): bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, których można uwzględnić tylko, jeśli bilirubina całkowita $\leq 3,0 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq 1,5 \times$ GGN, AspAT $\leq 3,0 \times$ GGN, ALAT $\leq 3,0 \times$ GGN, amylaza i lipaza w surowicy \leq GGN, fosfataza alkaliczna $\leq 2,5 \times$ GGN, klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min obliczony za pomocą metody Cockcrofta-Gaulta;</p> <p>- pacjenci muszą unikać spożywania grejpfruta, pomarańczy sewilskich lub produktów zawierające sok z każdego z wymienionych owoców podczas całego badania, a najlepiej 7 dni przed pierwszą dawką badanych leków, ze względu na potencjalną interakcję CYP3A4 z badanymi lekami; sok pomarańczowy jest dozwolony;</p> <p>- pisemna świadoma zgoda uzyskana przed jakimikolwiek procedurami przesiewowymi;</p> <p>- pacjenci muszą mieć poziom potasu, magnezu i całkowity poziom wapnia w granicach normy (zgodnie z badaniami centralnego laboratorium) lub skorygowane, normy za pomocą suplementów przed pierwszą dawką badanego leku, aby mieściły się w granicach.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- obecność mutacji T315I lub V299L w dowolnym momencie przed przystąpieniem do badania;</p> <p>- druga faza przewlekłą przewlekłej białaczki szpikowej po wcześniejszej progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej;</p> <p>- wcześniejsze leczenie przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>bezpieczeństwa asciminibu około 6 miesięcy po rozpoczęciu przez pierwszego randomizowanego pacjenta leczenia w ramach badania. Kolejne przeglądy przeprowadzano co 6 miesięcy aż do analizy pierwotnej;</p> <p>- analiza pierwotna została przeprowadzona, gdy wszyscy zrandomizowani pacjenci przyjmowali badane leczenie przez 24 tygodnie lub wcześniej przerwali leczenie. Pacjenci, którzy kontynuowali leczenie w czasie analizy pierwotnej, nadal otrzymywali przydzielone w badaniu leki (asciminib lub bosutinib) w okresie leczenia w ramach badania, jak zdefiniowano powyżej;</p> <p>- oprócz analizy pierwotnej planowane są następujące analizy: analiza 96-tygodniowa; analiza z datą graniczną 30 dni po zakończeniu okresu leczenia w ramach badania; aktualizacja analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) na koniec 5-letniego okresu obserwacji.</p>	<p>Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów.</p> <p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. <i>safety analysis set</i>), tj. z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii i przeszli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa w czasie fazy RCT lub fazy przedłużonej, zgodnie z leczeniem, które otrzymali.</p>	<p>badanie fizykalne); minimalne stężenie leku w osoczu; parametry farmakokinetyczne: C_{max}, T_{max}, AUC_{0-12h}, CL/F; rodzaj, częstotliwość i nasilenie zdarzeń niepożądanych, zmiany w wartościach laboratoryjnych, które wykraczają poza wstępnie określone zakresy oraz klinicznie zauważalne zmiany w EKG.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - planowane poddanie się allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych; - zaburzenia repolaryzacji serca, w tym którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • zawał serca, dusznica bolesna, pomostowanie aortalno-wieńcowe w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca (np. częstoskurcz komorowy), całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok AV wysokiego stopnia (np. blok dwupęczkowy, blok typu Mobitza II i III stopnia), • QTcF w badaniu przesiewowym ≥ 450 ms (mężczyźni), ≥ 460 ms (kobiety); <ul style="list-style-type: none"> • zespół długiego QT, nagła idiopatyczna śmierć/wrodzony zespół długiego odstępu QT /którekolwiek z poniższych w wywiadzie rodzinnym: występowanie czynników ryzyka Torsades de Pointes, w tym nieskorygowana hipokaliemia lub hipomagnezemia, niewydolność serca w wywiadzie lub historia klinicznie istotnej/objawowej bradykardii, jednoczesne przyjmowanie leków o znanym ryzyku wydłużenia odstępu QT i/lub powodowania Torsades de Pointes, których nie można odstawić lub zastąpić alternatywnymi bezpieczniejszymi lekami 7 dni przed rozpoczęciem badania, brak możliwości określenia odstępu QTcF; - ciężka i/lub niekontrolowana współistniejąca choroba medyczna, która w opinii badacza może spowodować niedopuszczalne zagrożenie bezpieczeństwa lub naruszyć zgodność

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>z protokołem (np. niekontrolowana cukrzyca, aktywna lub niekontrolowana infekcja, nadciśnienie płucne);</p> <ul style="list-style-type: none"> - historia ostrego zapalenia trzustki w ciągu 1 roku przed przystąpieniem do badania lub historia przewlekłego zapalenia trzustki w przeszłości, <ul style="list-style-type: none"> - wzrost poziomu amylazy lub lipazy w wywiadzie (> GGN) w ciągu 1 roku poza wzrostem, który mógł wystąpić w przypadku kamieni żółciowych, urazów lub zabiegów medycznych; - historia ostrej lub przewlekłej choroby wątroby; <ul style="list-style-type: none"> - znana obecność znacznej wrodzonej lub nabytej skazy krwotocznej; - inny aktywny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed przystąpieniem do badania z wyjątkiem przebytego lub współistniejącego raka podstawnomórkowego skóry i wcześniejszego, wyleczonego raka in situ; <ul style="list-style-type: none"> - wirus HIV, wirus przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub przewlekłego zapalenia wątroby typu C w wywiadzie, testy na obecność powierzchniowego antygeny wirusa HBV (HBs Ag) i przeciwciał anti-HBc całkowitych (HBcAb / anti HBc) będą wykonywane podczas kwalifikacji do badania; - upośledzenie funkcji przewodu pokarmowego lub choroba przewodu pokarmowego, która może znacząco zmienić wchłanianie badanego leku (np. choroba wrzodowa, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka, zespół złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego lub operacja pomostowania żołądka; - leczenie lekami, które spełniają jedno z poniższych kryteriów i których nie można odstawić co najmniej tydzień przed rozpoczęciem badania:

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane lub silne induktory CYP3A, • umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A i/lub glikoproteiny P, • substraty CYP3A4/5, CYP2C8 lub CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym; - wcześniejsze leczenie z rozpoznaną/podejrzewaną nadwrażliwością na asciminib lub jakąkolwiek substancję pomocniczą; - wcześniejsza terapia z rozpoznaną lub podejrzaną nadwrażliwością na bosutinib lub którąkolwiek z jego substancji pomocniczych; - udział we wcześniejszym badaniu eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed randomizacją tego badania lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego produktu, w zależności od tego, który okres jest dłuższy; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią (u których występuje laktacja); - kobiety w wieku rozrodczym, definiowane jako wszystkie kobiety zdolne fizjologicznie zajść w ciążę, chyba że stosują wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania badanego leku i przez 3 dni po ostatniej dawce asciminibu, wysoce skuteczne metody antykoncepcji obejmują: całkowitą abstynencję (jeśli jest to zgodne z preferowanym i zwykłym stylem życia pacjentki), okresową abstynencję (np. kalendarzowa, owulacyjna, objawowo-termiczna, metody poowulacyjne), sterylizacja kobiet (chirurgiczne obustronne wycięcie jajników (z lub bez histerektomii), całkowita histerektomia lub podwiązanie jajowodów co najmniej sześć tygodni przed przyjęciem badanego leku), w przypadku samego usunięcia jajników tylko wtedy, gdy stan rozrodczy kobiety został potwierdzony przez

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>badanie poziomu hormonów, sterylizacja mężczyzn (co najmniej 6 miesięcy przed badaniem), partner poddany wazektomii powinien być jedynym partnerem seksualnym badanej, stosowanie doustnych, wstrzykiwanych lub wszczepionych hormonalnych metod antykoncepcji lub umieszczenie wkładki wewnątrzmacicznej (IUD) lub systemu wewnątrzmacicznego (IUS) lub innego formy antykoncepcji hormonalnej o porównywalnej skuteczności (wskaźnik niepowodzeń <1%), na przykład hormonalny pierścień dopochwowy lub przezskórna hormonalna antykoncepcja; w przypadku stosowania doustnej antykoncepcji kobiety powinny być ustabilizowane na tej samej pigułce przez co najmniej 3 miesiące przed przyjęciem badanego leku, stosunek przzerwany nie jest dopuszczalną metodą antykoncepcji;</p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety są uważane za kobiety po menopauzie i nie mogące zajść w ciążę, jeśli: przez 12 miesięcy miały naturalny (spontaniczny) brak miesiączki i posiadają odpowiedni profil kliniczny (np. odpowiedni wiek, objawy naczynioruchowe w wywiadzie) lub są po operacji chirurgicznego obustronnego usunięcia jajników (z lub bez histerektomii), całkowitej histerektomii lub podwiązania jajowodów co najmniej sześć tygodni temu, w przypadku samego usunięcia jajników brane są pod uwagę kobiety, których stan rozrodczy został potwierdzony w badaniach kontrolnych za pomocą oceny poziomu hormonów; - aktywni seksualnie mężczyźni, chyba że używają prezerwatywy podczas stosunku w trakcie leczenia i przez 3 dni po jego zakończeniu, nie powinni spłodzić dziecka w tym okresie, prezerwatywy muszą być używane

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					również przez mężczyzn po wazektomii, a także podczas stosunku z partnerem płci męskiej w celu zapobiegnięcia dostarczenia leku przez nasienie.
<p>Hughes i wsp. 2019 [19] [publikacja główna], Hughes i wsp. 2020 [20], Hughes i wsp. 2016 [21], Ottmann i wsp. 2015 [23], [22]</p>	<p>Otwarte, wielośrodkowe, nierandomizowane badanie eskalacji dawki, fazy I, typu IIC[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> kwiecień 2014 – nadal trwa.</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestrów badań klinicznych.</u></p> <p><u>Sponsor:</u> Novartis Pharmaceutical</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> średnia.</p>	<p>Zaplanowano 5 etapów badania: 1 etap – badanie eskalacji dawki u pacjentów z CML (badane leczenie: asciminib); 2 etap – badanie eskalacji dawki u pacjentów z CML (badane leczenie: asciminib+nilotynib); 3 etap – badanie eskalacji dawki u pacjentów ALL Ph+ (badane leczenie: asciminib); 4 etap – badanie eskalacji dawki u pacjentów z CML (badane leczenie: asciminib+imatynib); 5 etap – badanie eskalacji dawki u pacjentów z CML (badane leczenie: asciminib+datatynib).</p> <p>W opisie badania w Analizie uwzględniono wyniki pierwszego etapu badania.</p> <p>Populacja 1 etapu badania: dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, którzy mieli chorobę hematologiczną, cytogenetyczną lub molekularną z nawrotem lub oporną na co najmniej dwa różne TKI przed włączeniem do badania lub niedopuszczalne skutki uboczne TKI, określone przez badaczy zgodnie ze standardowymi kryteriami. Pacjenci z mutacją T315I kwalifikowali się po otrzymaniu</p>	<p>Od maja 2014 do września 2017 łącznie 141 pacjentów z CML w fazie przewlekłej i 9 z CML w fazie akceleracji leczono asciminibem w monoterapii, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 59 tygodni (zakres od 0,1 do 167) w momencie analizy 1 etapu badania.</p> <p>Na dzień 1 września 2017 r. łącznie 110 pacjentów (73%) kontynuowało leczenie w ramach badania. Spośród pacjentów, którzy przerwali leczenie, 1 zmarł (po wystąpieniu przełomu blastycznego)</p>	<p>Główny punkt końcowy: - częstość występowania toksyczności ograniczającej dawkę podczas pierwszego cyklu leczenia w ramach badania (28 dni); określenie maksymalnej tolerowanej dawki i dawki zalecanej jako pojedynczy środek w CML i Ph+ ALL oraz w połączeniu z nilotynibem lub imatynibem lub datatynibem u pacjentów z CML.</p> <p>Inne oceniane punkty końcowe: - odpowiedź hematologiczna [Ramy czasowe: w czasie badania przesiewowego i pierwszego dnia cyklu 2 i 3, a następnie co 12 tygodni]; - odpowiedź cytogenetyczna [Ramy czasowe: podczas badania przesiewowego lub gdy stosunek BCR-ABL pacjenta wzrósł do >1%]; - poziom transkrypcji BCR-ABL [Ramy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> W przypadku pacjentów z CML: - pacjenci z CML Ph+ w fazie przewlekłej lub akceleracji, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma różnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej przed włączeniem do badania i mają nawrót, oporność lub nietolerancję TKI, zgodnie z ustaleniami badaczy; - pacjenci z CML w fazie przewlekłej lub akceleracji, u których występuje nawrót choroby związany z obecnością „mutacji strażnika” T315I po co najmniej jednym TKI, również kwalifikują się, pod warunkiem, że nie istnieje żadna inna skuteczna terapia.</p> <p>Dla pacjentów z ALL i CML-BP: - pacjenci z CML BP lub Ph+ ALL, u których rozpoznano cytopatologicznie potwierdzoną diagnozę i mają nawrót choroby lub są oporni na co najmniej jedną wcześniejszą TKI lub nie tolerują TKI. Niewydolność TKI u pacjentów z Ph+ ALL i CML-BP definiuje się jako co najmniej utratę odpowiedzi molekularnej (MR) 4,5 (BCR-ABL ≤ 0,0032%); - stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) od 0 do 2; - chęć i umiejętność przestrzegania wszystkich procedur badania; - pisemna świadoma zgoda uzyskana przed wszelkimi procedurami przesiewowymi.</p> <p>Kryteria wyłączenia: Okres wyptukiwania:</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>co najmniej jednego TKI, jeśli nie była dostępna żadna inna skuteczna terapia – populacja włączona do pierwszego etapu badania.</p> <p>Schemat leczenia: Badano 10 poziomów dawek – z czego 7 było dawkowanych dwa razy dziennie (10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 150 mg, 160 mg, 200 mg), a 3 raz dziennie (80 mg, 120 mg, 200 mg).</p> <p>W schemacie dawkowania asciminibu 2 razy dziennie w 1 etapie badania było: 1 pacjent (10 mg), 14 pacjentów (20 mg), 35 pacjentów (40 mg), 12 pacjentów (80 mg), 13 pacjentów (150 mg), 7 pacjentów (160 mg), 16 pacjentów (200 mg)</p> <p>Do analizy bezpieczeństwa brano pod uwagę wyłącznie schematy dawkowania asciminibu dwa razy dziennie.</p>		<p>czasowe: Podczas badania przesiewowego i pierwszego dnia cyklu 2 i 3, a następnie co 12 tygodni],</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cmax asciminibu mierzone w osoczu [Ramy czasowe: cykl 1 dni 1,2,8,15,16 i 22. Cykl 2 dni 1 i 2 oraz kolejne cykle na początku każdego cyklu do cyklu 6.]; - Cmin asciminibu mierzone w osoczu [Ramy czasowe: cykl 1 dni 1,2,8,15,16 i 22. Cykl 2 dni 1 i 2 oraz kolejne cykle na początku każdego cyklu do cyklu 6.]; - AUCinf asciminibu mierzone w osoczu [Ramy czasowe: cykl 1 dni 1,2,8,15,16 i 22. Cykl 2 dni 1 i 2 oraz kolejne cykle na początku każdego cyklu do cyklu 6.]; - AUKlast asciminibu mierzony w osoczu [Ramy czasowe: cykl 1 dni 1,2,8,15,16 i 22. Cykl 2 dni 1 i 2 oraz kolejne cykle na początku każdego cyklu do cyklu 6.]; 	<ul style="list-style-type: none"> - ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa (w tym chemioterapia cytotoksyczna, alfa-interferon i immunokoniugaty toksyn) lub jakakolwiek terapia eksperymentalna w ciągu 14 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy, przed pierwszą dawką badanego leku; - terapia TKI w monoterapii w ciągu 5 okresów półtrwania przed pierwszą dawką badanego leku; - terapie nieskoniugowanym przeciwciałem monoklonalnym w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy, przed pierwszą dawką badanego leku; - w przypadku pacjentów otrzymujących asciminib w skojarzeniu z nilotynibem lub imatynibem lub dasatynibem, nietolerancja odpowiednio nilotynibu, imatynibu lub dasatynibu; - radioterapia o szerokim polu napromieniania w ciągu 4 tygodni lub radioterapia o ograniczonym polu napromieniania w celu łagodzenia w ciągu 1 tygodnia od podania pierwszej dawki badanego leku; - napromienianie OUN w białaczkę opon mózgowo-rdzeniowych, chyba że radioterapia miała miejsce > 3 miesiące wcześniej. Musiały minąć co najmniej cztery tygodnie od napromieniania profilaktycznego OUN w ramach podstawowego schematu leczenia ALL; - duży zabieg chirurgiczny w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<ul style="list-style-type: none"> - AUC_{tau} asciminibu mierzone w osoczu [Ramy czasowe: cykl 1 dni 1,2,8,15,16 i 22. Cykl 2 dni 1 i 2 oraz kolejne cykle na początku każdego cyklu do cyklu 6.]; - T_{1/2} asciminibu mierzonego w osoczu [Ramy czasowe: cykl 1 dni 1,2,8,15,16 i 22. Cykl 2 dni 1 i 2 oraz kolejne cykle na początku każdego cyklu do cyklu 6.]; - zdarzenia niepożądane [Ramy czasowe: zebrane od wizyty przesiewowej do okresu obserwacji po leczeniu]. 	
<p>Turkina i wsp. 2021 [24]/Shukhov i wsp. 2022 [25]</p>	<p>Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe (3 ośrodki w Rosji) prawdopodobnie prospektywne, w rzeczywistej praktyce klinicznej (program kontrolowanego dostępu; ang. <i>Managed Access Program</i>, MAP), typu IVC[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> W referencji [25] przedstawiono dane z dłuższego okresu, tj. zbierane od</p>	<p>Pacjenci z CML, leczeni wcześniej TKI (w referencji [24] poddano analizie 32 pacjentów, stąd w niniejszej tabelce przedstawiono dane dla N=50 uwzględnionych w referencji [25]).</p> <p>Schemat leczenia: Asciminib w dawce początkowej 40 mg/2x dobę (60% pacjentów) lub 200 mg/2x dobę (40% pacjentów).</p> <p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 11 miesięcy (zakres: 4-30 miesięcy)</p>	<p>7 (14%) pacjentów przerwało stosowanie asciminibu (w tym 5 z powodu oporności na leczenie i 2 z powodu progresji choroby).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite; - odpowiedź na leczenie: CCyR, MMR, MR4; - analiza czynników wpływających na uzyskanie MMR; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową leczeni asciminibem z ramach MAP, w Federacji Rosyjskiej. <p><u>Kryteria wykluczenia z analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci stosujący asciminib przez mniej niż 3 miesiące i pacjenci, którzy przeszli przeszczep szpiku kostnego.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>września 2019 do stycznia 2022 roku.</p> <p>Badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych.</p> <p>Sponsor: Novartis.</p> <p>Ocena w skali NICE: 4 punkty.</p>				
Khadadah i wsp. 2021 [26]	<p>Badanie jednoramiennie, w rzeczywistej praktyce klinicznej (w ramach „programu humanitarnego”; ang. <i>compassionate use program</i>) w Kanadzie, typu IVC[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Dane zbierane od pacjentów leczonych w latach 2018-2021.</p> <p>Badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</p> <p>Sponsor: brak danych, prawdopodobnie Novartis.</p> <p>Ocena w skali NICE: 3 punkty.</p>	<p>Pacjenci z CML, leczeni wcześniej TKI, N=22.</p> <p>Schemat leczenia: Asciminib w dawce początkowej 40 mg/2x dobę w przypadku pacjentów bez mutacji T315I (N=18); w przypadku pacjentów z mutacją T315I (N=4) początkowa dawka 80 mg lub 120 mg/2x dobę, stopniowo zwiększana do 200 mg 2x/dobę.</p> <p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 16 miesięcy (zakres: 1-34 miesięcy)</p>	<p>4 pacjentów przerwało terapię, w tym 3 z powodu niepowodzenia leczenia a 1 z powodu trombocytopenii 4. stopnia nasilenia.</p>	<p>- odpowiedź na leczenie: MMR, MR2 (dwukrotna logarytmiczna redukcja transkryptów BCR-ABL po 3, 6, 9 i 12 miesiącach; - ocena czynników wpływających na uzyskanie MMR; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci wcześniej intensywnie leczeni TKI, z przewlekłą białaczką szpikową leczeni asciminibem z ramach „programu humanitarnego”, w Kanadzie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
Khadadah i wsp. 2022 [27]	<p>Badanie jednoramiennie, w rzeczywistej praktyce klinicznej (w ramach</p>	<p>Pacjenci z CML, leczeni wcześniej TKI, N=80.</p>	<p>15 pacjentów przerwało terapię, w tym 11 z powodu niepowodzenia leczenia, 3 z</p>	<p>- odpowiedź na leczenie: MMR, MR4 (dwukrotna logarytmiczna redukcja</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>MAP) w Kanadzie i Federacji Rosyjskiej, typu IVC[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Dane zbierane od pacjentów leczonych od listopada 2018 do grudnia 2021.</p> <p><u>Badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 5 punktów.</p>	<p>Schemat leczenia: Asciminib - bak dnaych na temat dawkowania.</p> <p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 9 miesięcy (zakres: 1-38 miesięcy)</p>	<p>powodu progresji choroby do fazy blastycznej, a 1 z powodu trombocytopenii 4 stopnia nasilenia.</p>	<p>transryptów BCR-ABL po 6 i 12 miesiącach; - prawdopodobieństwo braku niepowodzenie leczenia zgodnie z kryteriami niepowodzenia wg ELN 2013; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>- pacjenci wcześniej intensywnie leczeni TKI, z przewlekłą białaczką szpikową leczeni asciminibem z ramach MAP w Kanadzie i Rosji.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
<p>Luna i wsp. 2022 [28]/Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29]</p>	<p>Badanie jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe (33 ośrodki), w rzeczywistej praktyce klinicznej (w ramach MAP w Hiszpanii), typu IVC[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Dane zbierane od października 2018 do lipca 2021 roku [28].</p> <p><u>Badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego [29] i publikacji pełnotekstowej [28], zawierającej dane dla większej liczby pacjentów.</u></p>	<p>Pacjenci z CML, leczeni wcześniej TKI, N=52 [28], N=49 [29].</p> <p>Schemat leczenia: Asciminib – średnia dawka 40 mg/2x dobę, za wyjątkiem dwóch pacjentów leczonych dawką 200 mg/2x dobę.</p> <p>Mediana okresu leczenia asciminibem wynosiła 11,69 miesiąca (2-30 miesięcy).</p>	<p>14 pacjentów przerwało terapię z powodu progresji lub utraty skuteczności, a 6% pacjentów z powodu nietolerancji.</p>	<p>- odpowiedź na leczenie: MMR, CCyR, CHR zgodnie z ktyteriami ELN z 2020 roku; - prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi i poprawy odpowiedzi; - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) z 2020 roku; - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) [czas od zastosowania asciminibu do zgonu, progresji do zaawansowanej fazy, potwierdzonej utraty CCyR, CHR lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu]; - profil bezpieczeństwa (NCI CTCAE wersja 5.0).</p>	<p>- pacjenci wcześniej intensywnie leczeni TKI, z przewlekłą białaczką szpikową, z BCR-ABL1, leczeni asciminibem z ramach MAP.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - brak danych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Sponsor:</u> Novartis.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 5 punktów.</p>				
<p>Luna i wsp. 2020 [31]/Luna i wsp. 2021 [30]/ Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32]</p>	<p>Badanie jednoramienne, retrospektywne, wielośrodkowe (25 ośrodków w Hiszpanii), w ramach „programu humanitarnego” i MAP, typu IVC[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Dane zbierane od października 2018 do czerwca 2020.</p> <p><u>Badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych.</u></p> <p><u>Sponsor:</u> Novartis.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 4 punkty.</p>	<p>Pacjenci z CML, leczeni wcześniej TKI, N=31.</p> <p>Schemat leczenia: Asciminib – mediana dawki: 40 mg/2x dobę (80 mg/dobę).</p> <p>Mediana okresu leczenia asciminibem wynosiła 9 miesięcy (7 miesięcy w subpopulacji wcześniej ponatynibem i 13 miesięcy w subpopulacji nieleczonej wcześniej ponatynibem).</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 40 miesięcy.</p>	<p>4 pacjentów przerwało terapię, w tym 2 z powodu progresji a 2 pacjentów z powodu utraty skuteczności.</p>	<p>- odpowiedź na leczenie: MMR, CCyR, CHR zgodnie z ktryeriami ELN; - prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi i poprawy odpowiedzi; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci wcześniej intensywnie leczeni TKI, z przewlekłą białaczką szpikową, leczeni asciminibem z ramach programu humanitarnego – MAP, w Hiszpanii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
<p>Hall i wsp. 2021 [33]</p>	<p>Opis pojedynczego przypadku, typu IVD[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Dane zbierane od 2001 roku do 2020 roku.</p> <p><u>Badanie opisane na podstawie listu do Edytora.</u></p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p>	<p>Pacjentka z CML, w fazie przewlekłej, leczona wcześniej TKI, N=1.</p> <p>Schemat leczenia: Asciminib – 40 mg/2x dobę.</p> <p>Okres leczenia asciminibem w monoterapii: 5 miesięcy.</p> <p>Okres obserwacji: około 19 lat (w włączeniem okresu przed i po</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>- odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Nie dotyczy</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Ocena w skali NICE:</u> nie dotyczy.	stosowaniu asciminibu w monoterapii)			
Prashar i wsp. 2020 [34]	<p>Opis pojedynczego przypadku, typu IVD[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Dane zbierane od 2018 do 2020 roku.</p> <p><u>Badanie opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> nie dotyczy.</p>	<p>Pacjentka z CML, w fazie przewlekłej, leczona wcześniej TKI, N=1.</p> <p>Schemat leczenia: Asciminib – 40 mg/2x dobę.</p> <p>Okres leczenia asciminibem: około pół roku.</p> <p>Okres obserwacji: około 2 lat.</p>	Nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie (MMR); - profil bezpieczeństwa. 	Nie dotyczy
Kockerols i wsp. 2022 [35]-[36]	<p>Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe (14 ośrodków w Holandii), w ramach programu wczesnego dostępu, typu IVC[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego i publikacji.</u></p> <p><u>Sponsor:</u> Novartis.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci z CML, leczeni wcześniej TKI, N=53.</p> <p>Schemat leczenia: Asciminib – 35 pacjentów – 80 mg/dobę (tj. 40 mg/2x dobę) , 14 pacjentów – 400 mg/dobę (tj. 200 mg/2x dobę, w przypadku pacjentów z mutacją T315I), 4 pacjentów - brak danych.</p> <p>Mediana okresu leczenia asciminibem: 7 miesięcy (IQR: 3-16).</p>	18 pacjentów przerwało terapię, w tym 11 z powodu niepowodzenia leczenia (8 – pierwotnego niepowodzenia, 2 – wtórnego niepowodzenia, 1 z powodu nietolerancji) a 5 pacjentów z powodu przygotowania do przeszczepu komórek macierzystych.	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie: CCyR/MR2,0, MR1,0, MR4,0; MMR; - przeżycie całkowite; - przeżycie wolne od zdarzeń; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat, wcześniej intensywnie leczeni TKI, z przewlekłą białaczką szpikową, leczeni asciminibem z ramach programu wczesnego dostępu w Holandii; - stosowanie wcześniej co najmniej dwóch linii leczenia TKI i przeciwwskazania do stosowania innych zarejestrowanych TKI z uwagi na choroby współistniejące lub znane mutacje domeny kinazy ABL1. <p><u>Kryteria wykluczenia z analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci leczeni asciminibem po przeszczepie.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Breccia i wsp. 2020 [37]	<p>Badanie jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe (22 ośrodki we Włoszech), w ramach programu kontrolowanego dostępu (MAP), typu IVC[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Dane zbierane od kwietnia 2019 do października 2021.</p> <p><u>Badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Sponsor:</u> Novartis.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 4 punkty.</p>	<p>Pacjenci z CML, leczeni wcześniej TKI, N=34.</p> <p>Schemat leczenia: Asciminib – brak dszczegółowych danych na temat dawkowania; podano jedynie informację, że większość zgodnie z sugerowaną dawką.</p> <p>Mediana okresu leczenia asciminibem: 8,3 miesiąca (zakres: 3,3-33,2).</p>	Brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie: CCyR/MR2,0, głęboka odpowiedź molekularna; - poprawa odpowiedzi na leczenie; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat, wcześniej intensywnie leczeni TKI (3 lub więcej linii), z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, leczeni asciminibem z ramach programu kontrolowanego dostępu we Włoszech. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.
Innes i wsp. 2022 [38]	<p>Badanie jednoramienne, w ramach programu kontrolowanego dostępu MAP), typu IVC[^].</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Od 2016 roku.</p> <p><u>Badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Sponsor:</u> Novartis.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 4 punkty.</p>	<p>Pacjenci z CML, leczeni wcześniej TKI, N=44.</p> <p>Schemat leczenia: Mediana dostarczanej dawki dobowej wynosiła 240 mg [20-400] u pacjentów z T315I-TKDM i 80 mg [20-80] u innych. Biorąc pod uwagę że pacjenci z mutacją T315I stanowili 25% chorych a pacjenci z innymi mutacjami domeny kinazy tyrozynowej stanowili 18% chorych, wynika, że ponad połowa stosowała rekomendowaną dawkę dobową wynoszącą 80 mg asciminibu.</p>	<p>W momencie odcięcia danych do analizy 25 (57%) pacjentów pozostawało leczonych asciminibem, Powodem przerwania terapii była oporność (n=7, 16%), nietolerancja (n= 7, 16%), cięża (n=1, 2%), remisja bez leczenia (n=1, 2%) oraz brak zgodności (n=1, 2%). Dwóch pacjentów zmarło podczas leczenia z przyczyn niepowiązanych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci wcześniej intensywnie leczeni TKI, z przewlekłą białaczką szpikową, leczeni asciminibem z ramach programu kontrolowanego dostępu w Wielkiej Brytanii. <p><u>Kryteria wykluczenia z analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Mediana okresu leczenia asciminibem: 20 miesięcy (zakres: 3-51).			

^Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

EoST - koniec okresu leczenia w ramach badania (ang. *end of study treatment*); IS – według skali międzynarodowej (ang. International Scale); ELN – European LeukemiaNet; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; GGN - górna granica normy; AspAT - aminotransferaza asparaginowa; ALAT - aminotransferaza alaninowa; QTcF - odstęp QT skorygowany metodą Fridericia; ALL Ph+ - ostra białaczka limfoblastyczny z udokumentowanym chromosomem Philadelphia, MAP – program kontrolowanego dostępu, CCyR – całkowita dytogenetyczna odpowiedź na leczenie, MMR – większa molekularna odpowiedź na leczenie, CHR – całkowita odpowiedź hematologiczna.

Tabela 89. Demograficzna i kliniczna charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie ASCEMBL [1]-[18].

Cecha/kategoria		Grupa badana, asciminib 40 mg 2x dziennie, N=157	Grupa kontrolna, bosutinib 1xdziennie, N=76	Wszyscy pacjenci, N=233
Wiek [lata]	Mediana [zakres]	52,0 [24-83]	52,0 [19-77]	52,0 [19-83]
Płeć, n (%)	Męska	82 (52,2%)	31 (40,8%)	113 (48,5%)
	Żeńska	75 (47,8%)	45 (59,2%)	120 (51,5%)
Rasa, n (%)	Biała	118 (75,2%)	56 (73,7%)	174 (74,7%)
	Azjatycka	22 (14,0%)	11 (14,5%)	33 (14,2%)
	Czarna lub Afroamerykańska	8 (5,1%)	2 (2,6%)	10 (4,3%)
	Rdzenni Amerykanie	1 (0,6%)	0	1 (0,4%)
	Inna	5 (3,2%)	7 (9,2%)	12 (5,2%)
	Nieznana	3 (1,9%)	0	3 (1,3%)
	Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub Latynoskie	15 (9,6%)	17 (22,4%)
Nie-Hiszpańskie i nie-Latynoskie		102 (65,0%)	43 (56,6%)	145 (62,2%)

Cecha/kategoria		Grupa badana, asciminib 40 mg 2x dziennie, N=157	Grupa kontrolna, bosutynib 1xdziennie, N=76	Wszyscy pacjenci, N=233
	Niezgłoszone	23 (14,6%)	11 (14,5%)	34 (14,6%)
	Nieznane	17 (10,8%)	5 (6,6%)	22 (9,4%)
Stan sprawności (ang. <i>performance status</i>, PS) według skali ECOG	0	126 (80,3%)	62 (81,6%)	188 (80,7%)
	1	28 (17,8%)	14 (18,4%)	42 (18,0%)
	2	2 (1,3%)	0	2 (0,9%)
	Brak danych	1 (0,6%)	0	1 (0,4%)
MCyR, n (%)		46 (29,3%)	22 (28,9%)	68 (29,2%)
Wcześniej stosowane inhibitory kinazy tyrozynowej, n (%)	Imatynib	130 (82,8%)	63 (82,9%)	193 (82,8%)
	Nilotynib	104 (66,2%)	56 (73,7%)	160 (68,7%)
	Dazatynib	131 (83,4%)	65 (85,5%)	196 (84,1%)
	Ponatynib	23 (14,6%)	18 (23,7%)	41 (17,6%)
	Radotynib	4 (2,5%)	2 (2,6%)	6 (2,6%)
	Inne	5 (3,2%)	4 (5,3%)	9 (3,9%)
Liczba poprzednich linii terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej¹, n (%)	2	82 (52,2%)	30 (39,5%)	112 (48,1%)
	3	44 (28,0%)	29 (38,2%)	73 (31,3%)
	4	24 (14,3%)	10 (13,2%)	34 (14,6%)
	≥5	7 (4,5%)	7 (9,2%)	14 (6,0%)
Powód przerwania leczenia ostatnim inhibitorem kinazy tyrozynowej, n (%)	Brak skuteczności²	95 (60,5%)	54 (71,1%)	149 (63,9%)
	Brak tolerancji	59 (37,6%)	22 (28,9%)	81 (34,8%)
	Inny³	3 (1,9%)	0	3 (1,3%)
Poziom BCR-ABL1 IS na początku badania, n (%)	>0,1% do ≤1%⁴	15 (9,6%)	4 (5,3%)	-
	>1% do ≤10%	45 (28,7%)	23 (30,3%)	-
	>10%	97 (61,8%)	49 (64,5%)	-
Pacjenci z jakąkolwiek mutacją, n (%)		20 (12,7%)	10 (13,2%)	30 (12,9%)
Pacjenci z wieloma mutacjami w obrębie BCR-ABL1, n (%)		3 (1,9%)	0	3 (1,9%)

Cecha/kategoria	Grupa badana, asciminib 40 mg 2x dziennie, N=157	Grupa kontrolna, bosutynib 1xdziennie, N=76	Wszyscy pacjenci, N=233
Komentarz	<p>Chociaż wyjściowa charakterystyka choroby była zbalansowana między głównymi grupami terapeutycznymi, pomimo randomizacji zaobserwowano różnice w rozkładzie płci i niektórych cechach choroby. Wyjściowo większy odsetek mężczyzn odnotowano w grupie otrzymującej asciminib niż bosutynib (52,2% vs 40,8%). Więcej pacjentów doświadczyło nietolerancji wcześniejszego TKI w grupie leczonej asciminibem (37,6%) niż bosutyniem (28,9%), a mniej pacjentów doświadczyło braku skuteczności ostatniego TKI w grupie przydzielonej do stosowania asciminibu (60,5%) niż bosutunibu (71,1%) przed włączeniem do badania. Więcej pacjentów otrzymywało asciminib niż bosutynib w trzeciej linii terapii (52,2% vs 39,5%);</p>		

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group;

¹Liczba linii wcześniejszej terapii TKI była oparta na kolejności terapii;

²Brak skuteczności oparto na kryteriach European LeukemiaNet z 2013 roku;

³Obejmuje błędne przepisanie badanego leku, brak skuteczności i tolerancji, brak osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie w ciągu 5 lat.

⁴Wszyscy pacjenci z poziomem BCR-ABL1 <1% według skali międzynarodowej wyjściowo nie tolerowali ostatniego inhibitora kinazy tyrozynowej, z wyjątkiem 1 pacjenta w ramieniu asciminibu (który miał naruszenie protokołu).

Tabela 90. Demograficzna i kliniczna charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania I fazy Hughes i wsp. [19]-[23], na podstawie danych z referencji [19].

Zmienna/cecha	Pacjenci z przewlekłą fazą CML					Pacjenci z CML w fazie akceleracji	
	Bez mutacji T315I			Z mutacją T315I		Bez mutacji T315I	Z mutacją T315I
	Asciminib 2x/dobę, N=68	Asciminib 1x/dobę, N=45	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=113	Asciminib 200 mg/ 2x dobę, N=9	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=28	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=4	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=5
Pacjenci kontynuujący stosowanie asciminibu w momencie analizy, n (%)	48 (71%)	40 (89%)	88 (78%)	9 (100%)	19 (68%)	2 (50%)	1 (20%)
Pacjenci, którzy przegrali stosowanie asciminibu, n (%)	20 (29%)	5 (11%)	25 (22%)	0	9 (32%)	2 (50%)	4 (80%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)							
0	52 (76%)	30 (67%)	82 (73%)	5 (56%)	21 (75%)	3 (75%)	4 (80%)

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zmienna/cecha	Pacjenci z przewlekłą fazą CML					Pacjenci z CML w fazie akceleracji	
	Bez mutacji T315I			Z mutacją T315I		Bez mutacji T315I	Z mutacją T315I
	Asciminib 2x/dobę, N=68	Asciminib 1x/dobę, N=45	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=113	Asciminib 200 mg/2x dobę, N=9	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=28	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=4	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=5
1	15 (22%)	15 (33%)	30 (27%)	4 (44%)	6 (21%)	1 (25%)	1 (20%)
2	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (4%)	0	0
Liczba wcześniej stosowanych TKI, n (%)							
1	2 (3%)	0	2 (2%)	0	4 (14%)	0	0
2	20 (29%)	10 (22%)	30 (27%)	2 (22%)	8 (29%)	1 (25%)	0
≥3	46 (68%)	35 (78%)	81 (72%)	7 (78%)	16 (57%)	3 (75%)	5 (100%)
Wcześniej stosowane TKI, n (%)							
Imatynib	46 (68%)	37 (82%)	83 (73%)	7 (78%)	21 (75%)	4 (100%)	4 (80%)
Nilotynib	49 (72%)	37 (82%)	86 (76%)	7 (78%)	15 (54%)	3 (75%)	5 (100%)
Dasatynib	57 (84%)	41 (91%)	98 (87%)	8 (89%)	19 (68%)	4 (100%)	5 (100%)
Bosutynib	23 (34%)	20 (44%)	43 (38%)	1 (11%)	5 (18%)	1 (25%)	1 (20%)
Radotynib	5 (7%)	1 (2%)	6 (5%)	2 (22%)	4 (14%)	0	0
Ponatynib	20 (29%)	14 (31%)	34 (30%)	7 (78%)	15 (54%)	1 (25%)	2 (40%)
Transkrypt BCR-ABL1, n (%)							

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zmienna/cecha	Pacjenci z przewlekłą fazą CML					Pacjenci z CML w fazie akceleracji	
	Bez mutacji T315I			Z mutacją T315I		Bez mutacji T315I	Z mutacją T315I
	Asciminib 2x/dobę, N=68	Asciminib 1x/dobę, N=45	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=113	Asciminib 200 mg/ 2x dobę, N=9	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=28	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=4	Łącznie pacjenci stosujący asciminib 1x i 2x dobę, N=5
Typowy	63 (93%)	42 (93%)	105 (93%)	9 (100%)	27 (96%)	4 (100%)	5 (100%)
Nietypowy	3 (4%)	3 (7%)	6 (5%)	0	1 (4%)	0	0
Nieznany	2 (3%)	0	2 (2%)	0	0	0	0

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Turkina i wsp. 2021 [24]/Shukhov i wsp. 2022 [25] (Program kontrolowanego dostępu – Federacja Rosyjska).

Cecha	Dane z referencji Turkina i wsp. 2021 [24], Asciminib, N=32	Dane z referencji Shukhov i wsp. 2022 [25], Asciminib N=50 (nowsze dane dla większej liczby pacjentów)
Mężczyźni, %	41%	34%
Wiek, mediana [zakres] (lata)	54 [26-81]	53 [26-81]
Mediana czasu trwania CML przed zastosowaniem asciminibu [zakres]	8 lat [2-24]	8 lat [1-24]
Pacjenci z fazą akceleracji w przeszłości, n	7	7
Pacjenci z fazą kryzy blastycznej w przeszłości, n	2	1
Pacjenci z mutacją BCR-ABL, n (%)	19 (59%)	29 (58%)
Pacjenci z klonami BCR-ABLt315i, n (%)	10 (31%)	20 (40%)

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Dane z referencji Turkina i wsp. 2021 [24], Asciminib, N=32	Dane z referencji Shukhov i wsp. 2022 [25], Asciminib N=50 (nowsze dane dla większej liczby pacjentów)
Pacjenci z co najmniej dwoma mutacjami, n (%)	7 (22%)	8 (16%)
Pacjenci z co najmniej dwoma dodatkowymi nieprawidłowościami chromosomalnymi, n	8 (25%)	8 (16%)
Pacjenci leczeni wcześniej ≥ 4 TKI, n (%)	22 (66%)	33 (66%)
Pacjenci leczeni w przeszłości ponatynibem, n (%)	14 (44%)	20 (40%)

Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Khadadah i wsp. 2021 [26].

Cecha	Asciminib, N=22
Wiek, mediana [zakres] (lata)	68 [20-92]
Pacjenci z pierwszej fazie przewlekłej CML, n	19
Pacjenci w fazie akceleracji CML, n	2
Pacjenci w drugiej fazie przewlekłej CML, n	1
Wcześniej stosowane TKI, mediana [zakres]	3 [2-5]
Pacjenci z niepowodzeniem leczenia ≥ 3 wcześniejszymi TKI, n (%)	17 (77%)
Pacjenci z niepowodzeniem leczenia imatynibem, n (%)	19 (86%)
Pacjenci z niepowodzeniem leczenia dasatynibem, n (%)	17 (77%)
Pacjenci z niepowodzeniem leczenia nilotynibem, n (%)	12 (55%)
Pacjenci z niepowodzeniem leczenia bosutynibem, n (%)	17 (77%)

Cecha	Asciminib, N=22
Pacjenci z niepowodzeniem leczenia ponatynibem, n (%)	10 (45%)
Czas od zastosowanie pierwszego TKI do rozpoczęcia terapii asciminibem, mediana [zakres] (miesiące)	94 [11-233]
Pacjenci we zdarzeniach sercowo-naczyniowych w przeszłości, n (%)	17 (77%)
Pacjenci z mutacją T315I, n	4
Pacjenci z opornością lub suboptymalną odpowiedzią na wcześniejsze TKI, n (%)	15 (68%)
Pacjenci z nietolerancją wcześniej stosowanych TKI, n (%)	7 (32%)

Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Khadadah i wsp. 2022 [27].

Cecha	Asciminib, N=80
Wiek, mediana [zakres] (lata)	57 [20-92]
Wcześniej stosowane TKI, mediana [zakres]	4 [2-6]
Pacjenci leczeni wcześniej imatynibem, n (%)	74 (93%)
Pacjenci leczeni wcześniej dasatynibem, n (%)	64 (80%)
Pacjenci leczeni wcześniej nilotynibem, n (%)	58 (73%)
Pacjenci leczeni wcześniej bosutynibem, n (%)	51 (64%)
Pacjenci leczeni wcześniej ponatynibem, n (%)	35 (44%)
Pacjenci leczeni wcześniej innymi lekami, n (%)	13 (16%)

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Asciminib, N=80
Czas od diagnozy CML do rozpoczęcia terapii asciminibem, mediana [zakres] (miesiące)	92 [11-310]
Pacjenci we zdarzeniach sercowo-naczyniowych w przeszłości, n (%)	27 (34%)
Pacjenci z mutacją T315I, n (%)	27 (34%)
Pacjenci z mutacją inną niż T315I, n (%)	18 (23%)
Pacjenci z opornością lub suboptymalną odpowiedzią na wcześniejsze TKI, n (%)	59 (74%)
Pacjenci z nietolerancją wcześniej stosowanych TKI, n (%)	21 (26%)

Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29].

Cecha	Asciminib, N=49
Wiek, mediana [zakres] (lata) w momencie zbierania danych	64,41 [37-91]
Wiek, mediana [zakres] (lata) w momencie diagnozy	52,51 [20-87]
Płeć żeńska, n (%)	26 (53,06%)
Czas stosowania asciminibu, mediana [zakres] (miesiące)	11,69 [0,5 - 29]
Pacjenci w fazie przewlekłej CML, n (%)	48 (96%)
Pacjenci w fazie akceleracji, n (%)	1 (4%)
Ryzyko w skali Sokala, n (%)	
Niskie	21 (50,0%)

Cecha	Asciminib, N=49
Średnie	12 (28,57%)
Wysokie	9 (21,42%)
Stosowany TKI w momencie diagnozy, n (%)	
Imatynib	39 (79,59%)
Dazatynib	4 (8,16%)
Nilotynib	5 (10,20%)
Bosutynib	1 (2,04%)
Wcześniejsze stosowanie ponatynibu, n (%)	18 (36,65%)
Pacjenci leczeni wcześniej ≥ 3 TKI, n (%)	45 (91,83%)
Mutacje, n (%)	
E255K	1 (6,66%)
E255V	2 (13,33%)
F311L	2 (13,33%)
Egzon 7	1 (6,66%)
T315I	2 (20%)
Inne	10 (66,6%)

Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Luna i wsp. 2022 [28].

Cecha	Pacjenci wcześniej nieleczeni ponatynibem, N=32	Pacjenci wcześniej leczeni ponatynibem, N=20
Wiek, mediana [zakres] (lata) w momencie zbierania danych	69 [37-91]	57 [43-85]
Wiek, mediana [zakres] (lata) w momencie diagnozy	56 [2-,87]	48 [20-70]
Płeć żeńska, n (%)	17 (53%)	12 (60%)
Mediana czasu stosowania wcześniej TKI, mediana [zakres] (miesiące)	89 [6-305]	91 [10-256]
Pacjenci w fazie przewlekłej CML, n (%)	32 (100%)	19 (95%)
Pacjenci w fazie akceleracji, n (%)	0 (0%)	1 (5%)
Pacjenci z fazy blastycznej, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Pacjenci rozpoczynający stosowanie asciminbu z powodu nietolerancji poprzedniej terapii, n (%)	24 (75%)	10 (50%)
Pacjenci rozpoczynający stosowanie asciminbu z powodu oporności, n (%)	8 (25%)	10 (50%)
Ryzyko w skali Sokala, n (%)		
Niskie	15 (47%)	9 (45%)
Średnie	8 (25%)	4 (20%)
Wysokie	5 (16%)	4 (20%)
Nieznane	4 (13%)	3 (15%)
Stosowany TKI w momencie diagnozy, n (%)		

Cecha	Pacjenci wcześniej nieleczeni ponatynibem, N=32	Pacjenci wcześniej leczeni ponatynibem, N=20
Imatynib	26 (81%)	15 (75%)
Dazatynib	1 (3%)	3 (15%)
Nilotynib	5 (16%)	1 (5%)
Bosutynib	0 (0%)	1 (5%)
Pacjenci leczeni wcześniej ≥ 3 TKI, n (%)	28 (88%)	12 (60%)
Mutacje BCR::ABL1, n (%)	6 (19%)	7 (35%)
Mutacja T315I, n (%)	0 (0%)	2 (10%)

Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Luna i wsp. 2020 [31]/Luna i wsp. 2021 [30]/ Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32], na podstawie danych z referencji [31].

Cecha	Asciminib, N=31
Wiek, mediana (lata) w momencie zbierania danych	69
Wiek, mediana (lata) w momencie diagnozy	55
Płeć żeńska, (%)	64,5%
Czas stosowania asciminibu, mediana (miesiące)	35
Pacjenci z fazie przewlekłej CML, (%)	96,8%
Pacjenci z fazie akceleracji, (%)	3,2%
Ryzyko w skali Sokala, (%)	

Cecha	Asciminib, N=31
Niskie	32,1%
Średnie	35,7%
Wysokie	32,1%
Stosowany TKI w momencie diagnozy, (%)	
Imatynib	74,2%
Dazatynib	9,7%
Nilotynib	12,9%
Bosutynib	3,2%
Ponatynib	35,5%
Wcześniejsze stosowanie ponatynib w dowolnym momencie, (%)	0%
Pacjenci leczeni wcześniej ≥ 3 TKI, n	28 pacjentów
Przerwanie terapii wcześniejszym TKI z powodu nietolerancji, n	22
Przerwanie terapii wcześniejszym TKI z powodu oporności, n	9
Mutacje, (%)	
Dowolne	38,7%
E255K	9,67%

Cecha	Asciminib, N=31
Egzon 7	6,4%
T315I	3,2%

Tabela 97. Charakterystyka wyjściowa pacjentki z badania Hall i wsp. 2021 [33].

Cecha	Asciminib, N=1
Płeć	żeńską
Wiek w momencie diagnozy CML (lata)	43
Terapie stosowane przed asciminibem	Interferon alfa, cytarabina, imatynib, nilotynib, bosutynib

Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa pacjentki z badania Prashar i wsp. 2020 [34].

Cecha	Asciminib, N=1
Płeć	żeńską
Wiek w momencie przyjęcia na oddział szpitalny z powodu problemów kardiologicznych (lata)	33
Terapie stosowane przed asciminibem	Imatynib, dazatynib

Tabela 99. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Kockerols i wsp. 2022 [35]-[36], na podstawie danych z referencji [36], chyna że zaznaczono inaczej.

Cecha	Asciminib, N=53
Płeć męska, n (%)	30 (57%)
Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]	51 (15)

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Asciminib, N=53
Faza CML w momencie diagnozy	Faza przewlekła 48/faza akceleracji 5/faza kryzy blastycznej 0
Faza CML w momencie rozpoczęcia terapii asciminibem, n/n/n	Faza przewlekła 47/faza akceleracji 3/faza kryzy blastycznej 3 [35]
Wcześniejsza ekspozycja na TKI, typ n/n/n/n/n	Imatynib 35/nilotynib 27/dazatynib 43/bosutynib 29/ponatynib 38
Wcześniejsze stosowali TKI, n/n/n/n	2: 15/3: 16/4: 18/4: 4
Pacjenci leczeni wcześniej ≥ 3 TKI, (%)	72% [35]
Przerwanie stosowania TKI z powodu wielooporności (z lub bez nietolerancji), n	15 pacjentów z pierwotnym niepowodzeniem ponatynibu, 15 pacjentów z mutacją T315I i 3 pacjentów z mutacjami złożonymi [35]
Przyczyny przerwania TKI stosowanych przed asciminibem, n	Nietolerancja: 9/oporność: 23/ oba: 21 Wcześniejsze niepowodzenie terapii imatynibem: 26 (pierwotne: 22; wtórne: 4) Wcześniejsze niepowodzenie terapii ponatynibem: 22 (pierwotne: 15; wtórne: 7) Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych: 6
Najlepsza odpowiedź na leczenie przed asciminibem, n	Brak odpowiedzi: 17 BCR: ABL1 <1% IS ale >0,1% IS: 12 BCR: ABL1 <0,1% IS: 24
Odpowiedz w momencie rozpoczęcia terapii asciminibem, n	Brak odpowiedzi: 34 BCR: ABL1 <1% IS ale >0,1% IS: 7 BCR: ABL1 <0,1% IS: 12

Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Breccia i wsp. 2020 [37].

Cecha	Asciminib, N=34
Wiek, mediana [zakres] (lata)	63 [21-85]
Płeć żeńska, n (%)	16 (47,1%)
Ryzyko w skali Sokala w momencie diagnozy, n (%)	
Niskie	7 (20,6%)

Cecha	Asciminib, N=34
Średnie	9 (26,5%)
Wysokie	10 (29,4%)
Nieznane	8 (23,5%)
Mutacje BCR:ABL1, n (%)	
Typu dzikiego	24 (70,6%)
Mutacja	10 (29,4%)
T315I	5 (14,7%)
Inne niż T315I	5 (14,7%)
Pacjenci z T315I i innymi mutacjami	3 (8,8%)
Wcześniejsze terapie TKI, n (%)	
Pacjenci z niepowodzeniem leczenia ≥ 3 wcześniejszymi TKI, n (%)	25 (73,5%)
2 TKI	9 (26,5%)
3 TKI	8 (23,5%)
≥ 4 TKI	17 (50%)
Czas od diagnozy do rozpoczęcia terapii asciminibem, mediana [zakres] (lata)	10 [1-34]
Wcześniejsze stosowanie ponatynib, n (%)	20 (58,8%)

Cecha	Asciminib, N=34
Przyczyny przerwania terapii wcześniej stosowanymi TKI, n (%)	
Oporność	21 (61,8%)
Nietolerancja	10 (29,4%)
Brak danych	3 (8,8%)
Choroby współistniejące, n (%)	
Brak	7 (20,6%)
1	5 (14,7%)
2	5 (14,7%)
≥3	17 (50%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli stosowanie asciminibu zgodnie z sugerowaną pełną dawką, n (%)	
Z mutacją T315I, n/n (%)	4/5 (80%)
Pozostali, n/n (%)	28/29 (96,6%)

Tabela 101. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Innes i wsp. 2022 [38].

Cecha	Asciminib, N=44
Wiek w momencie leczenia, mediana [zakres] (lata)	58 [22-88]
Jednocześnie występujące schorzenia naczyniowe, n (%)	22 (50%)

Cecha	Asciminib, N=44
Jednocześnie występująca przewlekła choroba nerek, n (%)	7 (16%)
Pacjenci w przewlekłej fazie CML, n	43
Pacjenci z mutacją T315I, n (%)	11 (25%)
Pacjenci z inną mutacją domeny kinazy tyrozynowej, n (%)	8 (18%)
Wcześniej stosowane TKI, mediana [zakres]	4 [2-5]
Przerwanie terapii wcześniej stosowanymi TKI z powodu oporności, (%)	44%
Przerwanie terapii wcześniej stosowanymi TKI z powodu nietolerancji, (%)	56%
Wcześniejsze stosowanie ponatynibu, n (%)	30 (68%)

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA ASCIMINIBU

Charakterystyka Produktu Leczniczego Scemblix® [59]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania $\geq 20\%$) u pacjentów otrzymujących asciminib należały: bóle mięśniowo-szkieletowe (37,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,1%), małopłytkowość (27,5%), uczucie zmęczenia (27,2%), ból głowy (24,2%), ból stawów (21,6%), zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (21,3%), ból brzucha (21,3%), biegunka (20,5%) i nudności (20,2%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . (częstość występowania $\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących asciminib należały: małopłytkowość (18,5%), neutropenia (15,7%), zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (12,4%), nadciśnienie tętnicze (8,7%) i niedokrwistość (5,3%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12,4% pacjentów otrzymujących asciminib. Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1\%$) należały: wysięk opłucnowy (2,5%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (2,2%), małopłytkowość (1,7%), gorączka (1,4%), zapalenie trzustki (1,1%), pozasercowy ból w klatce piersiowej (1,1%) i wymioty (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania asciminibu oceniono u 356 pacjentów z Ph+ CML w fazie przewlekłej (CP) i w fazie akceleracji (AP) w badaniu rejestracyjnym III fazy A2301 (ASCEMBL) i w badaniu I fazy X2101. W badaniu ASCEMBL pacjenci otrzymywali asciminib w monoterapii w dawce 40 mg dwa razy na dobę. W badaniu X2101 pacjenci otrzymywali asciminib w monoterapii w dawkach z zakresu od 10 do 200 mg dwa razy na dobę oraz od 80 do 200 mg raz na dobę. Analiza danych zbiorczych wykazała, że mediana czasu trwania ekspozycji na asciminib wyniosła 116 tygodni (zakres: 0,1 do 342 tygodni).

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto kategorie częstości dla każdego działania niepożadanego zostały podane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 102. Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania asciminibu w badaniach klinicznych [59].

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych ¹
	Często	Zakażenie dolnych dróg oddechowych ² , grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość ³ , neutropenia ⁴ , niedokrwistość ⁵
	Niezbyt często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Dyslipidemia ⁶
	Często	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Suchość oka, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Często	Kołatania
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze ⁷
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Wysięk opłucnowy, duszności, pozasercowy ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zwiększona aktywność enzymów trzustkowych ⁸ , wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha ⁹
	Często	Zapalenie trzustki ¹⁰
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ¹¹
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ¹²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ¹³
	Często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe ¹⁴ , ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia ¹⁵ , świąd
	Często	Gorączka ¹⁶ , obrzęk ¹⁷
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

¹Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie gardła oraz zapalenie błony śluzowej nosa.

²Zakażenia dolnych dróg oddechowych obejmują: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli oraz zapalenie tchawicy i oskrzeli.

³Małopłytkowość obejmuje: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

⁴Neutropenia obejmuje: neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.

⁵Niedokrwistość obejmuje: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i niedokrwistość normocytową.

⁶Dyslipidemia obejmuje: hipertryglicydemię, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipercholesterolemię, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, hiperlipidemię i dyslipidemię.

⁷Nadciśnienie tętnicze obejmuje: nadciśnienie tętnicze i wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

⁸Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych obejmuje: zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy i hiperlipazemię.

⁹Ból brzucha obejmuje: ból brzucha i ból w górnej części jamy brzusznej.

¹⁰Zapalenie trzustki obejmuje: zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

¹¹Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

¹²Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi obejmuje: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej i hiperbilirubinemię.

¹³Wysypka obejmuje: wysypkę i wysypkę grudkowo-plamistą.

¹⁴Bóle mięśniowo-szkieletowe obejmują: ból w kończynie, ból pleców, ból mięśni, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy, ból karku, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej i dyskomfort mięśniowo-szkieletowy.

¹⁵Uczucie zmęczenia obejmuje: uczucie zmęczenia i astenię.

¹⁶Gorączka obejmuje: gorączkę i zwiększenie temperatury ciała.

¹⁷Obrzęk obejmuje: obrzęk i obrzęk obwodowy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku

Małopłytkowość wystąpiła u 27,5% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. i 4. zgłoszono u odpowiednio 6,7% i 11,8% pacjentów. U pacjentów z małopłytkowością stopnia ≥ 3 . mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 6 tygodni (zakres: 0,14 do 64 tygodni), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 1,71 tygodnia (95% CI, zakres: 1,43 do 2 tygodni). U 2% pacjentów otrzymujących asciminib zakończono i nie wznawiano leczenia asciminibem z powodu małopłytkowości, podczas gdy leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 12,6% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Neutropenia wystąpiła u 19,4% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. i 4. zgłoszono u odpowiednio 7,3% i 8,4% pacjentów. U pacjentów z neutropenią stopnia ≥ 3 . mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 6 tygodni (zakres: 0,14 do 180 tygodni), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 1,79 tygodnia (95% CI, zakres: 1,29 do 2 tygodni). U 1,1% pacjentów otrzymujących asciminib zakończono i nie wznawiano leczenia asciminibem z powodu neutropenii, podczas gdy leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 9,6% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Niedokrwistość wystąpiła u 12,9% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania w stopniu 3. wystąpiły u 5,3% pacjentów. U pacjentów z niedokrwistością stopnia ≥ 3 . Mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 30 tygodni (zakres: 0,4 do 207 tygodni), a mediana czasu trwania dowolnego występującego działania wyniosła 0,9 tygodnia (95% CI, zakres: 0,43 do 2,14 tygodnia). Leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 0,6% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Toksyczne działanie na trzustkę

Zapalenie trzustki wystąpiło u 2,5% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania stopnia 3. wystąpiły u 1,1% pacjentów. Wszystkie takie działania wystąpiły w badaniu I fazy (X2101). U 0,6% pacjentów otrzymujących asciminib leczenie asciminibem zakończono i nie wznawiano z powodu zapalenia trzustki, natomiast u 1,1% pacjentów leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane z powodu działania niepożądanego. Bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy wystąpiło u 21,3% pacjentów otrzymujących asciminib, przy czym działania stopnia 3. i 4. wystąpiły u odpowiednio 10,1%

i 2,2% pacjentów. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności enzymów trzustkowych u 2,2% pacjentów leczenie asciminibem zostało definitywnie zakończone z powodu działania niepożądanego.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT obserwowane w badaniu elektrokardiograficznym wystąpiło u 0,8% pacjentów otrzymujących asciminib. W badaniu klinicznym ASCEMBL u jednego pacjenta wydłużenie odstępu QTcF przekroczyło 500 milisekund (ms) wraz z wydłużeniem QTcF względem wartości początkowej o ponad 60 ms, a u jednego pacjenta wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF wraz z wydłużeniem QTcF względem wartości początkowej o ponad 60 ms.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 18,5% pacjentów otrzymujących asciminib, a działania stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 8,4% i 0,3% pacjentów. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu $\geq 3.$, mediana czasu do pierwszego wystąpienia działań wyniosła 14 tygodni (zakres: 0,1 do 156 tygodni). Leczenie asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 0,8% pacjentów z powodu działania niepożądanego.

Nieprawidłowe wyniki w badaniach laboratoryjnych

Zmniejszenie stężenia fosforanów wystąpił jako nieprawidłowy wynik w badaniach laboratoryjnych u 17,9% (wszystkie stopnie) i 6,4% (stopień 3./4.) spośród 156 pacjentów otrzymujących asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę.

Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Scemblix® [60]

Ryzyko związane ze stosowaniem leku Scemblix®

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Scemblix® (mogące wystąpić częściej niż u 2 na 10 pacjentów) to: ból mięśni, kości lub stawów, zakażenia górnych dróg oddechowych (nosa i gardła), małopłytkowość (niski poziom płytek krwi), zmęczenie, ból głowy, zwiększona aktywność enzymów trzustkowych, ból brzucha, biegunka i nudności (mdłości). Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Scemblix® (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to: wysięk opłucnowy (płyn w płucach), zakażenia dolnych dróg oddechowych (zakażenia płuc, takie jak zapalenie oskrzeli lub zapalenie płuc), małopłytkowość, gorączka, zapalenie trzustki, ból w klatce piersiowej (niezwiązany z sercem) i wymioty.

Plan zarządzania ryzykiem dla asciminibu [61]

II.A: Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Scemblix® to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób, żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie stosowany. Istotne

ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Scemblix®. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Tabela 103. Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji [61].

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> Ostre zapalenie trzustki (w tym z izolowanym wzrostem enzymów trzustkowych), Wydłużenie odstępu QTc, Mielosupresja
Istotne potencjalne ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> Hepatotoksyczność, Reaktywacja infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B, Toksyczność reprodukcyjna
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"> Długoterminowe bezpieczeństwo, Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

II.B: Podsumowanie informacji o istotnych zagrożeniach Istotne zidentyfikowane ryzyko

Tabela 2. Istotne zidentyfikowane ryzyko – ostre zapalenie trzustki (w tym z izolowanym wzrostem enzymów trzustkowych) [61].

Istotne zidentyfikowane ryzyko – ostre zapalenie trzustki (w tym z izolowanym wzrostem enzymów trzustkowych)	
Dowody na związek ryzyka z produktem leczniczym	W programie rozwoju klinicznego raportowano bardzo częste zaburzenia parametrów laboratoryjnych (podwyższony poziom lipazy i amylazy) oraz częste zdarzenia kliniczne (zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki). Zdarzenie niepożądane w postaci zapalenia trzustki lub ostrego zapalenia trzustki zostało zareportowane u 9 pacjentów (2,6%) w grupie przyjmującej asciminib w monoterapii (we wszystkich dawkach), z czego 3 pacjentów przyjmowało 40 mg asciminibu dwa razy dziennie w ramach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (CML-CP)/w fazie akceleracji (AP) (wszystkie przypadki zareportowane w badaniu CABL001X2101 - ASCEBML). Dodatkowo, zdarzenia niepożądane: podwyższony poziom lipazy i podwyższony poziom amylazy zareportowano odpowiednio u 65 pacjentów (18,3%) i 38 pacjentów (10,7%) oraz 8 pacjentów (5,1%) i 9 pacjentów (5,8%), odpowiednio w spulowanej populacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa (składającej się ze wszystkich pacjentów przyjmujących asciminib w monoterapii w leczeniu CML-CP/AP) i pacjentów w badaniu CABL001A2301 [ASCEMBL].
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Historia wystąpienia u pacjenta podwyższonego poziomu amylazy i lipazy oraz zapalenia trzustki
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</p> <p>ChPL sekcja 4.2 – opis dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego</p> <p>ChPL sekcja 4.4 – opis ryzyka oraz monitorowanie i wskazówki dotyczące leczenia</p> <p>ChPL sekcja 4.8 – lista zdarzeń niepożądanych związanych z ostrym zapaleniem trzustki (włącznie z izolowanym wzrostem enzymów trzustkowych)</p> <p>Ulotka dla pacjenta sekcja 2 – opis środków ostrożności, monitorowania i leczenia</p> <p>Ulotka dla pacjenta sekcja 4 – opis możliwych działań niepożądanych asciminibu</p>

Istotne zidentyfikowane ryzyko – ostre zapalenie trzustki (w tym z izolowanym wzrostem enzymów trzustkowych)	
	Status prawny: produkt dostępny wyłącznie na podstawie recepty Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Badanie CABL001X2101 Badanie CABL001A2301 Badanie CABL001A2302 Badanie CABL001A2001B

Tabela 3. Istotne zidentyfikowane ryzyko – mielosupresja [61].

Istotne zidentyfikowane ryzyko – mielosupresja	
Dowody na związek ryzyka z produktem leczniczym	Zdarzenia niepożądane (włączając zdarzenia 3/4 stopnia) były raportowane bardzo często; jednakże radzono sobie z nimi poprzez modyfikację dawki oraz wykorzystując standardowe wytyczne praktyki klinicznej. Trombocytopenia może potencjalnie prowadzić do krwotoków, a neutropenia prowadzi do wystąpienia wysokiego ryzyka infekcji.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Niska wyjściowa liczba komórek krwi (cytopenia) zwiększa ryzyko dalszego spadku ich liczby po podaniu asciminibu.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka ChPL sekcja 4.2 – opis dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego ChPL sekcja 4.4 – opis ryzyka oraz monitorowanie i wskazówki dotyczące leczenia ChPL sekcja 4.8 – lista zdarzeń niepożądanych związanych z mielosupresją Ulotka dla pacjenta sekcja 2 – opis środków ostrożności, monitorowania i leczenia Ulotka dla pacjenta sekcja 4 – opis możliwych działań niepożądanych asciminibu Status prawny: produkt dostępny wyłącznie na podstawie recepty Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Badanie CABL001X2101 Badanie CABL001A2301 Badanie CABL001A2302 Badanie CABL001A2001B Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Tabela 4. Istotne zidentyfikowane ryzyko – wydłużenie odcinka QTc [61].

Istotne zidentyfikowane ryzyko – wydłużenie odcinka QTc	
Dowody na związek ryzyka z produktem leczniczym	W badaniach klinicznych zaraportowano wydłużenie odcinka QT bez towarzyszącej arytmii. Zależne od dawki wydłużenie odcinka QTc zaobserwowano także w analizie zależności od stężenia.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT lub jednoczesne podawanie leków, o których wiadomo, że mogą wywoływać <i>torsades de pointes</i> , zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia/hipomagnezemia)
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka ChPL sekcja 4.2 – opis dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego ChPL sekcja 4.4 – opis ryzyka oraz monitorowanie i wskazówki dotyczące leczenia ChPL sekcja 4.5 – opis środków ostrożności podczas podawania asciminibu razem z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że mogą wywoływać <i>torsades de pointes</i> ChPL sekcja 4.8 – lista zdarzeń niepożądanych związanych z wydłużeniem odcinka QTc

Istotne zidentyfikowane ryzyko – wydłużenie odcinka QTc	
	<p>ChPL sekcja 5.1 – opis działania asciminibu na elektrofizjologię serca Ulotka dla pacjenta sekcja 2 – opis środków ostrożności, monitorowania i leczenia Ulotka dla pacjenta sekcja 4 – opis możliwych działań niepożądanych asciminibu Status prawny: produkt dostępny wyłącznie na podstawie recepty</p> <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Brak</p>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Badanie CABL001X2101 Badanie CABL001A2301 Badanie CABL001A2302 Badanie CABL001A2001B Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu</p>

Istotne potencjalne ryzyko

Tabela 5. Istotne potencjalne ryzyko – Hepatotoksyczność [61].

Istotne potencjalne ryzyko – hepatotoksyczność	
Dowody na związek ryzyka z produktem leczniczym	<p>Obecne dowody opierają się na badaniach nieklinicznych oraz klinicznych. Histopatologicznie, zmiany wątrobowe charakteryzowały się uszkodzeniem hepatocytów w centralnej części zrazika, niewielkim przerostem dróg żółciowych, podwyższoną nekrozą indywidualnych hepatocytów u szczurów oraz odwracalnym rozlanym przerostem hepatocytów u małp. Te zmiany wątroby u szczurów wystąpiły podczas ekspozycji na dawkę odpowiadającą ludzkiej dawce 40 mg dwa razy dziennie lub 80 mg raz dziennie. W badaniach klinicznych, większość zareportowanych zdarzeń było łagodnych do umiarkowanych, odwracalne nieprawidłowości poziomu enzymów wątrobowych lub bilirubiny, bez udowodnionych nieodwracalnych uszkodzeń wątroby podczas stosowania asciminibu w monoterapii w ramach leczenia CML-CP/AP. Nie wystąpił żaden przypadek związany z regułą Hy, a żadne z zareportowanych zdarzeń nie było śmiertelne bądź zagrażające życiu.</p>
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Nieznane.
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka ChPL sekcja 4.2 – opis dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego ChPL sekcja 4.8 – lista zdarzeń niepożądanych związanych z wydłużeniem odcinka QTc ChPL sekcja 5.2 – opis farmakokinetyki (PK) asciminibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ulotka dla pacjenta sekcja 2 – opis środków ostrożności, monitorowania i leczenia Ulotka dla pacjenta sekcja 4 – opis możliwych działań niepożądanych asciminibu Status prawny: produkt dostępny wyłącznie na podstawie recepty</p> <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Brak</p>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Badanie CABL001X2101 Badanie CABL001A2301 Badanie CABL001A2302 Badanie CABL001A2001B Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu</p>

Tabela 6. Istotne potencjalne ryzyko – reaktywacja infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B [61].

Istotne potencjalne ryzyko – reaktywacja infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B	
Dowody na związek ryzyka z produktem leczniczym	Po podaniu innych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR::ABL (TKIs) u pacjentów, którzy są nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) wystąpiła reaktywacja tego wirusa. Reaktywacja infekcji WZWB została uznana za ryzyko klasowe. Dowody niekliniczne nie są dostępne, a dowody kliniczne są ograniczone z powodu wykluczenia tych pacjentów z programu rozwoju klinicznego.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Nie stwierdzono w przypadku reaktywacji infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka ChPL sekcja 4.2 – opis dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego Ulotka dla pacjenta sekcja 2 – opis środków ostrożności, monitorowania i leczenia Status prawny: produkt dostępny wyłącznie na podstawie recepty Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Badanie CABL001A2302 Badanie CABL001A2001B Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Tabela 7. Istotne potencjalne ryzyko – toksyczność reprodukcyjna [61].

Istotne potencjalne ryzyko – toksyczność reprodukcyjna	
Dowody na związek ryzyka z produktem leczniczym	Obecne dowody opierają się na badaniach nieklinicznych i badaniach klinicznych. Wady wrodzone serca razem zwiększonymi wariantami szkieletowym i trzewnym zostały zaobserwowane u szczurów. Dodatkowo, u królików zaobserwowano zwiększoną częstość występowania resorpcji (śmiertelności zarodkowo-łożyskowej) oraz zmniejszoną częstość występowania wad wrodzonych serca (dysmorfogeneza). Toksyczność reprodukcyjna nie została zaobserwowana podczas stosowania asciminibu ze względu na wykluczenie z badania kobiet w ciąży oraz wymogiem stosowania skutecznych metod antykoncepcji. Mężczyźni przyjmujący asciminib nie powinni potrzebować antykoncepcji.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjentki zdolne fizjologicznie zająć w ciążę przyjmujące asciminib.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka ChPL sekcja 4.6 – opis wpływu asciminibu na płodność, ciążę oraz karmienie piersią. Ulotka dla pacjenta sekcja 2 – opis środków ostrożności, monitorowania i leczenia Status prawny: produkt dostępny wyłącznie na podstawie recepty Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Brak

Tabela 8. Brakujące informacje – bezpieczeństwo długoterminowe [61].

Brakujące informacje – bezpieczeństwo długoterminowe	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka ChPL: brak Ulotka dla pacjenta: brak Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Badanie CABL001X2101 Badanie CABL001A2301 Badanie CABL001A2302 Badanie CABL001A2001B Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Tabela 9. Brakujące informacje – stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek [61].

Brakujące informacje – stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka ChPL sekcja 4.2 – opis dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego Ulotka dla pacjenta: brak ChPL sekcja 5.2 – opis farmakokinetyki (PK) asciminibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Brak</p>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Badanie CABL001A2302 Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu</p>

Tabela 10. Brakujące informacje – stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby [61].

Brakujące informacje – stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby	
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka ChPL sekcja 4.2 – opis dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego Ulotka dla pacjenta: brak ChPL sekcja 5.2 – opis farmakokinetyki (PK) asciminibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Brak</p>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Badanie CABL001A2302 Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu</p>

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Scemblix®.

II.C.2 Inne badania porejestacyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

- badanie CABL001X2101: badanie eskalacji dawki asciminibu;
- badanie CABL001A2301: Analiza efektywności klinicznej asciminibu w porównaniu do bosutynibu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, stosujących wcześniej co najmniej dwa leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej;
- badanie CABL001A2302: optymalizacja leczenia asciminbem w trzeciej lub późniejszej linii terapii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej.
- badanie CABL001A2001B: badanie w celu określenia długotrwałego bezpieczeństwa u pacjentów, którzy brali udział w sponsorowanym przez Novartis badaniu asciminibu oraz którzy według badaczy uzyskają korzyści z dalszej terapii.

Ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Scemblix® zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Agency, FDA) [55]

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Scemblix® zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu. Zawarte w niej informacje pochodzą z października 2021 roku.

Wskazania do stosowania produktu leczniczego Scemblix® ujęte w ulotce zatwierdzonej przez FDA obejmują:

- przewlekła białaczka szpikowa z chromosomem Philadelphia (Ph+ CML) w fazie przewlekłej (CP), wcześniej leczona dwoma lub więcej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, to wskazanie zostało zatwierdzone w trybie przyspieszonej zgody na podstawie większej odpowiedzi molekularnej (MMR), dalsze zatwierdzenie tego wskazania może być uzależnione od weryfikacji i opisu korzyści klinicznej w badaniach potwierdzających;
- przewlekła białaczka szpikowa z chromosomem Philadelphia (Ph+ CML) w fazie przewlekłej (CP) z mutacją T315I.

Przeciwwskazania – brak.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w dokumencie

Mielosupresja

U pacjentów otrzymujących Scemblix® występowała trombocytopenia, neutropenia i niedokrwistość. Małopłytkowość wystąpiła u 98 z 356 (28%) pacjentów otrzymujących preparat Scemblix®, z czego odpowiednio u 24 (7%) i 42 (12%) pacjentów trombocytopenia cechowała się 3. lub 4. stopniem nasilenia. Wśród pacjentów z trombocytopenią stopnia 3. lub 4. mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia wynosiła 6 tygodni (zakres od 0,1 do 64 tygodni). Spośród 98 pacjentów z małopłytkowością, 7 (2%) pacjentów trwale odstawiło produkt leczniczy Scemblix®, natomiast u 45 (13%) osób przyjmowanie leku zostało tymczasowo wstrzymane z powodu zdarzeń niepożądanych. Neutropenia wystąpiła u 69 (19%) pacjentów, a neutropenię stopnia 3. i 4. zgłoszono u 27 (8%) i odpowiednio 29 (8%) pacjentów. Wśród pacjentów z neutropenią stopnia 3. lub 4. mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia wyniosła 6 tygodni (zakres od 0,1 do 180 tygodni). Spośród 69 pacjentów z neutropenią, 4 (1,1%) pacjentów trwale odstawiło produkt leczniczy Scemblix®, natomiast przyjmowanie leku zostało tymczasowo wstrzymane u 34 (10%) pacjentów z powodu tego działania niepożądanego. Niedokrwistość wystąpiła u 45 (13%) pacjentów otrzymujących Scemblix®, a niedokrwistość stopnia 3. wystąpiła u 19 (5%) pacjentów. Pośród pacjentów z niedokrwistością stopnia 3. lub 4. mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia niepożądanego wyniosła 30 tygodni (zakres od 0,4 do 207 tygodni). Spośród 45 pacjentów z niedokrwistością, leczenie zostało tymczasowo

wstrzymane u 2 (0,6%) pacjentów z powodu działania niepożądanego. Należy wykonywać pełną morfologię krwi co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co miesiąc lub jeśli jest to klinicznie wskazane. Należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów mielosupresji. W zależności od nasilenia małopłytkowości i/lub neutropenii należy odpowiednio zmniejszyć dawkę leku, tymczasowo wstrzymać leczenie lub trwale odstawić Scemblix®.

Toksyczność wobec trzustki

Zapalenie trzustki wystąpiło u 9 z 356 (2,5%) pacjentów otrzymujących Scemblix®, a zapalenie trzustki stopnia 3. u 4 (1,1%) pacjentów. Wszystkie przypadki zapalenia trzustki wystąpiły w badaniu fazy I (X2101). Spośród 9 pacjentów z zapaleniem trzustki 2 (0,6%) stałe odstawiło produkt leczniczy Scemblix®, natomiast leczenie zostało czasowo wstrzymane u 4 (1,1%) chorych z powodu reakcji niepożądaney. Bezobjawowe zwiększenie stężenia lipazy i amylazy w surowicy wystąpiło u 76 z 356 (21%) pacjentów otrzymujących Scemblix®, podwyższony poziom enzymów trzustkowych w stopniu 3. i 4. Wystąpił u odpowiednio 36 (10%) i 8 (2,2%) pacjentów. Spośród 76 pacjentów z podwyższoną aktywnością enzymów trzustkowych, produkt Scemblix® odstawiono na stałe u 7 (2%) pacjentów w związku z wystąpieniem działania niepożądanego. Poziom lipazy i amylazy w surowicy należy oceniać co miesiąc podczas leczenia preparatem Scemblix®, lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów toksyczności wobec trzustki. Częstsze monitorowanie jest wskazane w przypadku pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie. Jeśli wzrostowi aktywności lipazy i amylazy towarzyszą objawy brzuszne, należy tymczasowo wstrzymać stosowanie produktu Scemblix® i rozważyć odpowiednie testy diagnostyczne, aby wykluczyć zapalenie trzustki. W zależności od nasilenia wzrostu aktywności lipazy i amylazy należy zmniejszyć dawkę, tymczasowo wstrzymać lub trwale zaprzestać stosowania produktu leczniczego Scemblix®.

Nadciśnienie

Nadciśnienie wystąpiło u 66 z 356 (19%) pacjentów otrzymujących Scemblix®, nadciśnienie stopnia 3. i 4. zgłoszono u odpowiednio 31 (9%) i 1 (0,3%) pacjenta. Wśród pacjentów z nadciśnieniem stopnia 3. lub 4. mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia niepożądanego wyniosła 14 tygodni (zakres od 0,1 do 156 tygodni). Spośród 66 pacjentów z nadciśnieniem Scemblix® był tymczasowo wstrzymany u 3 (0,8%) pacjentów z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Należy monitorować i kontrolować nadciśnienie za pomocą standardowej terapii przeciwnadciśnieniowej podczas leczenia preparatem Scemblix® biorąc pod uwagę wskazania klinicznie; w przypadku nadciśnienia stopnia 3. lub wyższego należy tymczasowo wstrzymać leczenie, zmniejszyć dawkę lub odstawić Scemblix® na stałe w zależności od utrzymywania się nadciśnienia.

Nadwrażliwość

Nadwrażliwość wystąpiła u 113 z 356 (32%) pacjentów otrzymujących Scemblix®, nadwrażliwość stopnia 3 lub 4 zgłoszono u 6 (1,7%) pacjentów. Reakcje obejmowały wysypkę, obrzęk i skurcz oskrzeli.

Należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów nadwrażliwości i rozpocząć odpowiednie leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi; dla nadwrażliwością stopnia 3. lub wyższego należy czasowo wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub trwale odstawić produkt leczniczy Scemblix® w zależności od utrzymywania się nadwrażliwości.

Toksyczność sercowo-naczyniowa

Toksyczność sercowo-naczyniowa (w tym choroby niedokrwienne serca i ośrodkowego układu nerwowego, choroby zakrzepowe i zatorowe tętnic) i niewydolność serca wystąpiła odpowiednio u 46 (13%) i 8 (2,2%) z 356 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Scemblix®. Toksyczność sercowo-naczyniową stopnia 3. zgłoszono u 12 (3,4%) pacjentów, podczas gdy niewydolność serca stopnia 3. zaobserwowano u 4 (1,1%) pacjentów. Toksyczność sercowo-naczyniowa stopnia 4. wystąpiła u 2 (0,6%) pacjentów, a zgon nastąpił w przypadku 3 (0,8%) pacjentów. Trwałe odstawienie produktu Scemblix® nastąpiło u 3 (0,8%) pacjentów z powodu toksyczności sercowo-naczyniowej oraz u 1 (0,3%) pacjenta z powodu niewydolności serca. Toksyczność sercowo-naczyniowa wystąpiła u pacjentów z wcześniej istniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowe lub czynnikami ryzyka i/lub wcześniejszą ekspozycją na wiele TKI. Arytmia, w tym wydłużenie odstępu QT, wystąpiła u 23 z 356 (7%) pacjentów otrzymujących Scemblix®, arytmie stopnia 3. zgłoszono u 7 (2%) pacjentów. Wydłużenie odstępu QT wystąpiło u 3 z 356 (0,8%) pacjentów otrzymujących Scemblix®, a wydłużenie odstępu QT stopnia 3. zgłoszonym u 1 (0,3%) pacjenta. Należy monitorować pacjentów z historią czynników ryzyka sercowo-naczyniowego pod kątem oznak i objawów sercowo-naczyniowych. Należy zainicjować odpowiednie leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi; w przypadku toksyczności sercowo-naczyniowej stopnia 3. lub wyższego należy tymczasowo wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub na stałe odstawić produkt leczniczy Scemblix® w zależności od utrzymywania się toksyczności sercowo-naczyniowej.

Toksyczność zarodkowo-płodowa

W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania, Scemblix® może powodować uszkodzenie płodu po podaniu kobiecie w ciąży. W badaniach na zwierzętach dotyczących reprodukcji, podawanie asciminibu ciężarnym szczurom i królikom w okresie organogenezy spowodowało niekorzystne skutki rozwojowe, w tym śmiertelność zarodków i płodów oraz wady rozwojowe podczas ekspozycji matek (AUC) równoważnej lub mniejszej niż u pacjentów otrzymujących zalecane dawki. Należy poinformować kobiety w ciąży i kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu, jeśli lek jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Scemblix®. Przed rozpoczęciem leczenia należy zweryfikować stan ciąży kobiet o potencjale rozrodczym. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia preparatem Scemblix® i przez 1 tydzień po podaniu ostatniej dawki.

Działania Niepożądane

Doświadczenie w badaniach klinicznych

Ponieważ badania kliniczne prowadzone są w bardzo zróżnicowanych warunkach, częstość występowania działań niepożądanych obserwowana w badaniach klinicznych leku nie może być bezpośrednio porównana ze wskaźnikami w badaniach klinicznych innego leku i mogą nie odzwierciedlać wskaźników obserwowanych w praktyce. Łączna populacja uwzględniona powyżej w opisie ostrzeżeń i środkach ostrożności odzwierciedla narażenie na Scemblix® w dawce od 10 mg do 200 mg doustnie dwa razy na dobę (od 0,25 do 5-krotności zalecanej dawki dla dawki dobowej 80 mg i od 0,05 razy do dawki zalecanej dla dawki 200 mg dwa razy na dobę) u 356 pacjentów włączonych do jednego z dwóch badań klinicznych, w tym pacjentów z CML Ph+ w przewlekłej fazie (CP) otrzymujących Scemblix® w monoterapii: badanie CABL001A2301 (ASCEMBL) i badanie CABL001X2101. Wśród 356 pacjentów otrzymujących Scemblix® mediana czasu ekspozycji na badany lek wynosiła 89 tygodni (zakres od 0,1 do 342 tygodni).

W referencji [55] przedstawiono tabelę z działaniami niepożądanymi, nie przedstawiono jej w Analizie z uwagi na fakt, że jest ona zbieżna z już opisanymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa (rozdział 5.1.2.) z badania ASCEMBL.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były infekcje górnych dróg oddechowych, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, nudności, wysypka i biegunka. Najczęstsze nieprawidłowości laboratoryjne ($\geq 20\%$) stanowiły: zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności lipazy i zwiększenie aktywności amylazy.

Dane z 2 badań I fazy oceniających profil farmakokinetyczny i bezpieczeństwo stosowania asciminibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Publikacja Hoch i wsp. 2021 [56] przedstawia wyniki 2 badań I fazy oceniających profil farmakokinetyczny pojedynczej dawki asciminibu (40 mg) u osób z zaburzeniami czynności nerek (na podstawie bezwzględnego współczynnika przesączania kłębuszkowego) lub zaburzeniami czynności wątroby (na podstawie Klasyfikacji Child-Pugh).

W pierwszym badaniu [57] pacjentów przydzielono do 1 z 4 kohort w zależności od wartości aGFR podczas kwalifikacji. Pierwszą kohortę stanowili pacjenci z prawidłową funkcją nerek (aGFR > 90 mL/min); 2 – pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, ale jeszcze niewymagający dializy (eGFR < 30 mL/min); 3 – pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (aGFR 30 do < 60 mL/min); 4 – pacjenci z łagodną niewydolnością nerek (eGFR 60 do < 90 mL/min). Współczynnik aGFR obliczono, mnożąc oszacowany kłębuszkowy współczynnik filtracji (eGFR; na podstawie równania Modification of Diet in Renal Disease Study) i powierzchnię ciała, a następnie dzieląc przez 1,73. Na podstawie istniejących

dowodów sugerujących ograniczone zaangażowanie nerek w metabolizm i wydalanie asciminibu, badanie przebiegało według zredukowanego, dwuetapowego projektu prowadzonego w sposób rozłożony, zgodnie z wytycznymi FDA i EMA. Etap pierwszy porównywał farmakokinetykę asciminibu u uczestników z prawidłową funkcją nerką (kohorta 1) z uczestnikami badania z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (kohorta 2). Do etapu drugiego włączono osoby z umiarkowanymi zaburzeniami pracy nerek (kohorta 3) i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (kohorta 4), etap ten planowano wykonać tylko w przypadku klinicznie istotnego (\geq dwukrotna zmiana w AUC lub C_{max}) wpływu badanego leku na funkcje nerek w badaniu kohorty 1 i 2 w planowanej analizie pośredniej po zakończeniu pierwszego etapu.

W badaniu dotyczącym niewydolności nerek do etapu 1 włączono 14 osób (6 osób z prawidłową czynnością nerek - kohorta 1; 8 osób z ciężką niewydolnością nerek - kohorta 2). Wszystkie 14 osób ukończyło 1 etap badania zgodnie z protokołem i zostali włączeni do analizy. Badanie nie przeszło do etapu 2 zgodnie z protokołem, ponieważ wzrost w ekspozycji na asciminib między osobami z ciężką niewydolnością nerek a grupą kontrolną z prawidłową czynnością nerek był dwukrotnie niższy. Podstawowe dane demograficzne były podobne w kohorcie 1 i 2, z ogólną medianą wieku 57 lat, większością uczestników płci męskiej (64,3%), medianą BMI 24,29 kg/m². Najczęstszymi lekami przyjmowanymi wraz z asciminibem przez \geq 50% uczestników były febuksostat, kalcytriol i chlorowodorek klonidyny w 2 kohorcie, podczas gdy żaden z uczestników z 1 kohorty nie otrzymywał innych leków podczas badania.

Badanie dotyczące zaburzeń czynności wątroby [58] było otwartym badaniem I fazy. Uczestnicy badania byli przypisani do 1 z 4 kohort zgodnie z ich czynnością wątroby (na podstawie klasyfikacji Child-Pugha) podczas kwalifikacji (kohorta 1 - prawidłowa czynność wątroby; kohorta 2 – łagodne upośledzenie czynności wątroby, A w skali Child-Pugh; kohorta 3, umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, Child-Pugh B; kohorta 4 - ciężkie zaburzenia czynności wątroby, Child-Pugh C).

Do badania zaburzeń czynności wątroby włączono 32 osoby (8 w każdej z 4 kohort). Wszyscy 32 uczestnicy ukończyli badanie zgodnie z protokołem i zostali uwzględnieni we wszystkich zestawach analiz. Wyjściowa charakterystyka uczestników była podobna we wszystkich 4 kohortach, z ogólną medianą wieku 56,5 lat, większością uczestników płci męskiej (81,3%), medianą BMI wynoszącą 28,84 kg/m². Ogółem 19 z 32 uczestników miało encefalopatię wątrobową stopnia 1 lub 2 podczas badania rekrutacyjnego i na początku badania (4 uczestników w grupie łagodnej, 7 uczestników w grupie umiarkowanej i 8 uczestników w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby). Najczęstszymi lekami przyjmowanymi przez \geq 50% uczestników wraz z asciminibem były: klonazepam w 2 kohorcie, kwas foliowy i furosemid w 3 kohorcie oraz klonazepam, furosemid, laktuloza i spironolakton w 4 kohorcie.

Bezpieczeństwo terapii asciminibem

W badaniu dotyczącym niewydolności nerek 7 uczestników doświadczyło co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego podczas badania (6 uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, 1 uczestnik z prawidłową czynnością nerek). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłaszanymi u > 2 uczestników) były: zwiększony poziom amylazy (n = 3) i neutropenia (n = 3), z których wszystkie wystąpiły u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wszystkie zdarzenia niepożądane miały nasilenie 1 lub 2 stopnia, z wyjątkiem zgłoszonej neutropenii 3 stopnia w dniu 2 przez 1 uczestnika z ciężką niewydolnością nerek. To zdarzenie niepożądane zostało uznane za powiązane z badanym lekiem i ustąpiło w 36 dniu bez konieczności dodatkowego leczenia. W grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w grupie kontrolnej nie zarejestrowano zgonów, ani poważnych zdarzeń niepożądanych w okresie badania. Nie stwierdzono klinicznie istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (analizie moczu, parametrach życiowych lub w EKG). Jeden uczestnik w kohorcie kontrolnej miał bezobjawowy podwyższony poziom lipazy stopnia 3 pod koniec leczenia (dzień 4), co nie zostało uwzględnione przez badacza za istotne klinicznie. Podwyższony poziom kreatyniny stopnia 2 i 3 zaobserwowano u 7 z 8 uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek podczas badania rekrutacyjnego; te pozostały niezmienione podczas badania bez dalszego pogorszenia [55].

W badaniu dotyczącym zaburzeń czynności wątroby co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego doświadczyło łącznie 4 uczestników (1 w każdej kohorcie). Ból głowy zgłoszono u 2 uczestników (po 1 w 1 i 4 kohorcie); hipoglikemię zgłoszono u 1 uczestnika z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby; senność zgłoszono u 1 uczestnika z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Wszystkie powyższe zdarzenia niepożądane były łagodne (stopień 1 lub 2) i nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 ani zgonów w żadnej z kohort podczas badania. Jeden uczestnik w kohorcie z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby miał zapalenie tkanki łącznej stopnia 3, które wystąpiło i ustąpiło przed przyjęciem jakiegokolwiek dawki badanego leku i w związku z tym nie zostało uznane za związaną z badanym leczeniem. Brak klinicznie istotnych zmian w badaniach laboratoryjnych (hematologii, chemii klinicznej, analizie moczu, funkcji życiowych i w EKG) [55].

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) zidentyfikowano 6 badań nieopublikowanych [46]-[47], [48]-[49], [50]-[51], [52], [53], [54] dotyczących zastosowania asciminibu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Scemblix® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyki i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 104. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania asciminibu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[46]- [47]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04877522</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open Label, Multi-center Asciminib Roll-over Study to Assess Long-term Safety in Patients Who Have Completed a Novartis Sponsored Asciminib Study and Are Judged by the Investigator to Benefit From Continued Treatment</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie interwencyjne, otwarte, wieloośrodkowe, nierandomizowane, fazy III, będące kontynuacją badań sponsorowanych przez firmę Novartis, obejmujące pacjentów, którzy ukończyli powyższe badanie i w ocenie badacza odnoszą korzyści z kontynuacji leczenia.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 5 lat.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa i tolerancja leku, - ocena korzyści klinicznej. 	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uczestnik z CML CP, który jest obecnie leczony asciminibem, asciminibem w skojarzeniu z imatynibem, samym imatynibem, samym nilotynibem lub bosutynibem w ramach badań sponsorowanych przez firmę Novartis i w opinii badacza odniósłby korzyść z kontynuowania leczenia, - uczestnik wykazał zgodność z protokołem badania nadrzędnego i jest chętny oraz zdolny do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planów leczenia i wszelkich innych procedur badania. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przerwanie leczenia w ramach macierzystego badania, - obecnie nierozwiązane działania toksyczne zgłoszone jako prawdopodobnie związane z badanym leczeniem w badaniu macierzystym, - trwające leczenie uczestnika jest obecnie zatwierdzone i refundowane na poziomie 	347 osób	<p>Asciminib, 40 mg dwa razy na dobę, doustnie lub 1x dobę vs bosutynib (2x dobę) vs asciminib +imatynib vs asciminib +nilotynib vs imatynib vs nilotynib vs asciminib +dasatynib</p>	Sierpień 2022- sierpień 2027

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
				<p>kraju,</p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety w ciąży lub karmiące (w okresie laktacji), - kobiety w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczne metody antykoncepcji i chcą kontynuować przyjmowanie badanego leku. - wyłącznie dla uczestników badania w USA i leczonych asciminibem: aktywni seksualnie mężczyźni, którzy nie chcą używać prezerwatywy podczas stosunku w czasie przyjmowania badanego leku. - dotyczy wyłącznie uczestników leczonych bosutynibem, którzy podczas rekrutacji przedstawiają się na leczenie asciminibem: bezobjawowe zapalenie trzustki, nieprawidłowe EKG. 			
[48]- [49]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04666259</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open Label, Multi-center Phase IIIb Study of Asciminib (ABL001) Monotherapy in Previously Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie interwencyjne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy IIIb</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Okres aktywnego leczenia planowany jest na maksymalnie 72 tygodnie, a okres obserwacji bezpieczeństwa 30 dni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - pierwszorzędowy punkt końcowy - liczba zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych w kohortach A i B do 24 tygodnia,</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu przed przystąpieniem do badania; - mężczyźni i kobiety ze zdiagnozowaną CML CP w wieku co najmniej 18 lat; - pacjenci spełniające poniższe laboratoryjne kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • < 15% blastów we krwi obwodowej i/lub szpiku kostnym, • < 30% blastów i promielocytów we krwi obwodowej i/lub szpiku kostnym, • <20% bazofilów we krwi obwodowej, • $\geq 50 \times 10^9/L$ ($\geq 50\ 000/mm^3$) płytek krwi (Dopuszczalna jest przejściowa małopłytkowość związana z wcześniejszym leczeniem $< 50\ 000/mm^3$ przez ≤ 30 dni przed rekrutacją do 	115 osób	<p>Kohorta A: asciminib, 40 mg dwa razy dziennie, doustnie.</p> <p>Kohorta B: asciminib, 80 mg raz dziennie, doustnie.</p> <p>Kohorta C: asciminib, 200 mg dwa razy dziennie, doustnie.</p>	Maj 2021 – czerwiec 2022

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak dowodów na pozaszpikowe zajęcie komórek przez białaczkę z wyjątkiem hepatosplenomegalii, - testy analizy mutacji przeprowadzone 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie minimum: <ul style="list-style-type: none"> • 2 TKI z miejscem wiązania dla ATP (tj. imatynib, nilotynib, bosutynib, dazatynib lub ponatynib) w przypadku braku mutacji T315I, • 1 TKI z miejscem wiązania dla ATP (tj. imatynib, nilotynib, bosutynib, dazatynib lub ponatynib) w przypadku obecności mutacji T315I, - niepowodzenie terapii ostatnim TKI (kryteria zaadaptowane z zaleceń European Leukemia Net 2020) lub nietolerancja tego leczenia podczas rekrutacji do badania, - stan sprawności na poziomie 0, 1 lub 2 według Eastern Cooperative Oncology Group, - dowody na typowy transkrypt BCR-ABL1 [e14a2 i/lub e13a2] w czasie badania rekrutacyjnego, które można poddać standardowej ocenie ilościowej RQ-PCR, - prawidłowa czynność wątroby i nerek w ciągu 12 dni przed rozpoczęciem leczenia asciminibem, w szczególnych przypadkach pacjenci z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek i wątroby kwalifikują się do badania, - pacjenci muszą unikać spożywania grejfruta, pomarańczy sewińskich lub produktów 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>zawierające sok z każdego z wymienionych owoców podczas całego badania, a najlepiej 7 dni przed pierwszą dawką badanych leków, ze względu na potencjalną interakcję CYP3A4 z badanymi lekami, sok pomarańczowy jest dozwolony;</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie lekami, które spełniają jedno z poniższych kryteriów jest dozwolone, jeśli stosuje się je z ostrożnością co najmniej tydzień przed rozpoczęciem leczenia badanym lekiem: umiarkowane lub silne induktory CYP3A, umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A, - przed pierwszą dawką badanego leku pacjenci muszą mieć następujące wartości elektrolitów (zgodnie z badaniami laboratorium centralnego) w normalnych granicach lub skorygowane, aby mieściły się w normalnych granicach za pomocą suplementów: potas (wzrost potasu do 6,0 mmol/L jest akceptowalny na początku badania, jeśli jest powiązany z klirensiem kreatyniny w granicach normy), wapń całkowity (skorygowany o albuminę surowicy); (wzrost wapnia do 12,5 mg/dL lub 3,1 mmol/L jest dopuszczalny na początku badania, jeśli jest powiązany z klirensiem kreatyniny w granicach normy), magnez, z wyjątkiem wzrostu magnezu > GGN - 3,0 mg/dL; > GGN - 1,23 mmol/L związanym z klirensiem kreatyniny (obliczonym na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta). <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - znana druga przewlekła faza CML po wcześniejszej progresji do fazy akceleracji 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<ul style="list-style-type: none"> - lub kryzy blastycznej, - wcześniejsze leczenie przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych, - zaburzenia serca lub repolaryzacji serca wyszczególnione w opisie badania, <ul style="list-style-type: none"> - ciężka i/lub niekontrolowana współistniejąca choroba, która w opinii badacza może powodować niedopuszczalne ryzyko dla bezpieczeństwa lub zagrażać przestrzeganiu protokołu (np. niekontrolowana cukrzyca, aktywne lub niekontrolowane zakażenie, nadciśnienie płucne), - historia ostrego zapalenia trzustki w ciągu 1 roku przed przystąpieniem do badania lub historia przewlekłego zapalenia trzustki, - znana obecność znacznej wrodzonej lub nabytej skazy krwotocznej niezwiązanej z rakiem, - historia innego aktywnego nowotworu złośliwego w ciągu 3 lat przed przystąpieniem do badania, z wyjątkiem przebytego lub współistniejącego raka podstawnokomórkowego skóry i wcześniejszego uleczonego raka in situ, <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenie czynności przewodu pokarmowego lub choroba przewodu pokarmowego, która może znacząco zmienić wchłanianie badanego leku (np. choroba wrzodowa, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka, zespół złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego lub operacja pomostowania żołądka), - wcześniejsze leczenie z rozpoznąną/podejrzewaną 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>nadwrażliwością na asciminib lub którąkolwiek substancję pomocniczą,</p> <ul style="list-style-type: none"> - udział we wcześniejszym badaniu eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed randomizacją lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego produktu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, - kobiety w ciąży lub karmiące (w czasie laktacji), - kobiety w wieku rozrodczym, czyli wszystkie kobiety zdolne do zajścia w ciążę, o ile nie stosują wysoce skutecznych metod antykoncepcji wyszczególnionych w opisie badania, - aktywni seksualnie mężczyźni, którzy nie chcą używać prezerwatywy podczas stosunku w czasie przyjmowania badanego leku i przez 3 dni po zakończeniu badania (tylko w przypadku pacjentów leczonych asciminibem), prezerwatywa jest wymagana dla wszystkich aktywnych seksualnie mężczyzn leczonych asciminibem, aby zapobiec spłodzeniu dziecka oraz aby zapobiec dostarczeniu badanego leku przez płyn nasienny partnerowi. Ponadto ci uczestnicy płci męskiej nie mogą być dawcami nasienia przez okres określony powyżej, - jeśli u pacjenta występują objawy sugerujące możliwą infekcję COVID-19 sugerowane jest wykluczenie tego za pomocą odpowiednich testów zalecanych przez władze zdrowotne, 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[50]- [51]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04948333</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 3b, Multi-center, Open-label, Treatment Optimization Study of Oral Asciminib in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Previously Treated With 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie interwencyjne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy IIIb.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 144 tygodnie</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - pierwszorzędowy punkt końcowy: wskaźnik większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w 48 tygodniu u wszystkich pacjentów bez dowodów na MMR na początku badania; - czas do uzyskania MMR; - odsetek pacjentów z BCR-ABL1 ≤1%, BCR-ABL1 ≤1%, CCyR, MR4, MR4,5; - ocena występowania dodatkowych nieprawidłowości chromosomalnych; - czas trwania MMR, PFS, OS, czas do przerwania leczenia; - zmiana nasilenia objawów choroby.</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej z rozpoznaną CML CP w wieku ≥ 18 lat, - pacjenci spełniające poniższe laboratoryjne kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> < 15% blastów we krwi obwodowej i/lub szpiku kostnym, < 30% blastów i promielocytów we krwi obwodowej i/lub szpiku kostnym, <20% bazofilów we krwi obwodowej, ≥ 50 x 10⁹/L (≥ 50 000/mm³) płytek krwi (Dopuszczalna jest przejściowa małopłytkowość związana z wcześniejszym leczeniem < 50 000/mm³ przez ≤ 30 dni przed rekrutacją do badania, <p>- brak dowodów na pozaszpikowe zajęcie komórek przez białaczkę z wyjątkiem hepatosplenomegalii, - wcześniejsze leczenie co najmniej 2 TKI (tj. imatynibem, nilotynibem, dazatynibem, bosutynibem, radotynibem lub ponatynibem) z niepowodzeniem (na podstawie zaleceń European Leukemia Net 2020) lub nietolerancją ostatniej terapii TKI w czasie badania rekrutacyjnego wyszczególnione w opisie badania.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - znana obecność mutacji T315I w dowolnym momencie przed przystąpieniem do badania, - znana historia fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, - wcześniejsze leczenie przeszczepem</p>	195 osób	<p>Asciminib, 40 mg dwa razy dziennie, doustnie.</p> <p>Asciminib, 80 mg raz dziennie, doustnie.</p> <p>Asciminib, 200 mg raz dziennie, doustnie.</p>	Październik 2021 – czerwiec 2026

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
				<p>krwiotwórczych komórek macierzystych, - pacjent planujący poddać się allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, - zaburzenia serca lub repolaryzacji serca wyszczególnione w opisie badania.</p> <p>Mogą obowiązywać również inne kryteria włączenia/wykluczenia.</p>			
[52]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04795427</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase II Study of Asciminib Versus Best Available Therapy in Chinese Patients With Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP), Previously Treated With 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, fazy II.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 96 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - pierwszorzędowy punkt końcowy: większa odpowiedź molekularna po 24 tygodniach w ramieniu asciminibu; Odsetem pacjentów z CyR, MMR, czas do uzyskania i czas trwania ww. rodzajów odpowiedzi na leczenie; - OS, PFS, - farmakokinetyka.</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowaną CML CP, - podczas wizyty rekrutacyjnej uczestnicy muszą spełnić wszystkie poniższe wartości laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 15% blastów we krwi obwodowej i szpiku • < 30% blastów i promielocytów we krwi obwodowej i szpiku • < 20% bazofilów we krwi obwodowej • 50 x 10⁹/l (≥ 50 000/mm³) płytek krwi (przejściowa trombocytopenia związana z wcześniejszym leczeniem (< 50 000/mm³ przez ≤ 30 dni przed badaniem przesiewowym) jest akceptowalna), <p>- brak dowodów na pozaszpikowe zajęcie komórek przez białaczkę, z wyjątkiem hepatosplenomegalii, - wcześniejsze leczenie za pomocą co najmniej 2 wcześniejszych TKI z miejscem wiązania dla ATP, - niepowodzenie (zaadaptowane na podstawie wytycznych European Leukemia Net z 2013 r.) lub nietolerancja na ostatnią terapię TKI w czasie badania rekrutacyjnego,</p>	81 osób	Asciminib, tabletki 20 mg, 40 mg dwa razy dziennie, doustnie vs najlepsza dostępna terapia wybrana przez badacza.	Grudzień 2021-luty 2025

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>- dowody na typowy transkrypt BCR-ABL1 [e14a2 i/lub e13a2] w czasie badania przesiewowego, które można poddać standardowej ocenie ilościowej za pomocą RQ-PCR.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - znana obecność mutacji T315I w dowolnym momencie przed przystąpieniem do badania, - znana druga przewlekła faza CML po wcześniejszej progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, - wcześniejsze leczenie przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych, - uczestnicy planujący poddać się allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, - zaburzenia serca lub repolaryzacji serca wyszczególnione w opisie badania, - historia ostrego zapalenia trzustki w ciągu 1 roku od włączenia do badania lub przewlekłe zapalenie trzustki w wywiadzie. <p>Mogą mieć zastosowanie inne zdefiniowane w protokole kryteria włączenia/wyłączenia.</p>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[53]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04360005</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Managed Access Program (MAP) to Provide Access to Asciminib for Patients With CML in Chronic Phase, With or Without Documented T315I Mutation, Without Comparable or Satisfactory Alternative Therapy to Treat the Disease</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Program zapewniający dostęp do leczenia asciminibem pacjentów z CML w fazie przewlekłej, z lub bez udokumentowanej mutacji T315I, bez porównywalnej lub zadowalającej alternatywnej terapii w leczeniu choroby.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> Brak danych.</p>	Dostępne	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przed rozpoczęciem leczenia należy uzyskać pisemną świadomą zgodę pacjenta, w tym wszystkie niezbędne zgody (lub, w stosownych przypadkach, zgodę jego przedstawicieli prawnych), - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat z CML w fazie przewlekłej z lub bez mutacji T315I, którzy byli wcześniej leczeni wszystkimi dostępnymi na danym rynku inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) i mają nawrót choroby, oporność lub nietolerancję na nie, zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego lub u których leczenie za pomocą jednego lub więcej dostępnych TKI jest przeciwwskazane na podstawie zatwierdzonej etykiety, - stan sprawności na poziomie od 0 do 2 według Eastern Cooperative Oncology Group, - lekarz prowadzący uznaje, że pacjent ma inicjatywę i środki, aby zgadzał się z wnioskowanym leczeniem i jego kontynuacją, - prawidłowa czynność wątroby i nerek oceniona przez parametry wyszczególnione w opisie badania. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak dostępnej porównywalnej lub zadowalającej alternatywnej terapii w leczeniu choroby, - historia nadwrażliwości na jakiegokolwiek leki lub metabolity podobnych klas chemicznych jak asciminib, - płytki krwi $\leq 50 \times 10^9/l$; przejściowa małopłytkowość związana z 	Brak danych	Asciminib, 20 mg lub 40 mg dwa razy dziennie, doustnie.	Brak danych

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>wcześniejszym leczeniem ($< 50 \times 10^9/l$ przez ≤ 30 dni przed rozpoczęciem leczenia asciminibem) jest dopuszczalna,</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynne niekontrolowane choroby sercowo-naczyniowe, w tym trwające zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3-6 miesięcy oraz inne zaburzenia pracy serca wyszczególnione w opisie badania, - niekontrolowane ostre zapalenie trzustki w wywiadzie w ciągu 1 roku przed rozpoczęciem leczenia lub historia przewlekłego aktywnego zapalenia trzustki, - ostra lub przewlekła czynna choroba wątroby, - czynne niekontrolowane zakażenie, w tym zapalenie płuc, wymagające leczenia ogólnoustrojowego lub inne ciężkie zakażenia, - znana historia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), przewlekłego zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), - znaczące inne niekontrolowane schorzenia, takie jak (między innymi) niekontrolowana cukrzyca, nadciśnienie płucne, - udział we wcześniejszym badaniu eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed włączeniem do tego badania lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego produktu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, - kobiety w ciąży lub karmiące (w okresie laktacji), ciążę definiuje się jako stan 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
				<p>kobiety po zapłodnieniu i do jej zakończenia, potwierdzony dodatnim wynikiem badania laboratoryjnego hCG (> 5 mIU/mL),</p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety w wieku rozrodczym, definiowane jako wszystkie kobiety zdolne do fizjologicznego zajścia w ciążę, JEŚLI nie są one: kobietami, których orientacja seksualna wyklucza stosunek z partnerem płci męskiej, kobiety, których partnerzy zostali wysterylizowani przez wazektomię lub w inny sposób, kobiety stosujące wysoce skutecznej metody antykoncepcji wyszczególnione w opisie badania, skuteczną antykoncepcję należy stosować przez cały okres leczenia i przez 14 dni po jego zakończeniu, - pacjent nie jest w stanie zrozumieć i zastosować się do instrukcji i wymagań dotyczących leczenia. 			
[54]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05421091</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Special Drug Use-results Surveillance of Scemblix Tablets (Resistant or Intolerant Chronic Myeloid Leukemia, CABL001A1401)</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne kohortowe badanie obserwacyjne. Specjalny nadzór nad stosowaniem leku.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 48 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - profil bezpieczeństwa, w tym m.in.: rodzaj, częstotliwość, ciężkość i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AE)/zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym w zależności od cech pacjenta i linii leczenia;</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z CML obu płci, do 99 lat, leczeni asciminibem w Japonii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak</p>	440 osób	Asciminib	lipiec 2022 - lipiec 2028

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania lub zaprzestania podawania leku; - ilość pacjentów ze zmianami w istotnych parametrach laboratoryjnych; - odpowiedź na leczenie (w tym w podgrupach wyodrębnionych w zależności od cech pacjenta): MMR, MR4,0, MR4,5, CCyR, całkowita odpowiedź hematologiczna; - odsetek pacjentów z mutacjami genu BCR-ABL1. 					

OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji; CCyR – całkowita cytogenetyczna odpowiedź na leczenie; MMR – większa odpowiedź molekularna.

14.7. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 105. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie ASCSEMBL [1]-[18] (dotyczy fazy RCT).

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 (na podstawie wygenerowanej komputerowo listy randomizacji za pośrednictwem systemu internetowego; IRT) do ramienia otrzymującego 40 mg asciminibu dwa razy na dobę albo bosutynib 500 mg raz na dobę. Randomizacja ze stratyfikacją według statusu MCyR w punkcie wyjściowym.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niski/niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowanie systemu internetowego wskazują na utajnienie kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zaślepienia, badanie otwarte, niemniej jednak biorąc pod uwagę kryteria odpowiedzi na leczenie brak zaślepienia lekarzy i pacjentów nie powinien mieć istotnego wpływu na wyniki z zakresu skuteczności.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zaślepienia, badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przegrali udział w badaniu wraz z przyczynami.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano dane dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.

14.8. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 106. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Hughes i wsp. 2019 [19] - [23]	Hoch i wsp. 2021 [56]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik		
	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	
	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
	Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		*

		Pytanie	Hughes i wsp. 2019 [19] - [23]	Hoch i wsp. 2021 [56]
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy eksponowanej		
		Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana		
		Wybrana z odmiennej populacji		*
		Brak charakterystyki grupy nieeksponowanej	*	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*
		Nie		
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	*dawkę stosowanego leku	Status zaburzeń czynności wątroby i nerek
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji		
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		*
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		*		
Brak informacji				

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

14.9. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERAMI NICE.

Tabela 107. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. I.

Oceniane kryterium	Turkina i wsp. 2021 [24], Shukhov i wsp. 2022 [25]	Khadadah i wsp. 2021 [26]	Khadadah i wsp. 2022 [27]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	NIE (brak danych) (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	4 punkty	3 punkty	5 punktów

Tabela 108. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. II.

Oceniane kryterium	Luna i wsp. 2022 [28]/Pérez-Lamas i wsp. 2021 [29]	Luna i wsp. 2020 [31], Luna i wsp. 2021 [30]/ Garcia-Gutiérrez i wsp. 2021 [32]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	5 punktów	4 punkty

Tabela 109. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. III.

Oceniane kryterium	Kockerols i wsp. 2022 [35]	Breccia i wsp. 2020 [37]	Innes i wsp. 2022 [38]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE – brak danych (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.




Oceniane kryterium	Kockerols i wsp. 2022 [35]	Breccia i wsp. 2020 [37]	Innes i wsp. 2022 [38]
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (0 punktów)
Ocena maksymalna	6 punktów	4 punkty	4 punkty

14.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO Z META-ANALIZĄ SIECIOWĄ W SKALI AMSTAR 2*.

Tabela 110. Ocena metodologii przeglądu systematycznego z meta-analiza sieciową w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE (brak danych)
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	
	Nie przeprowadzono meta-analizy	
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. publication bias) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK (opracowanie na zlecenie Novartis)
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

14.11. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 111. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza
Klasyfikacja stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych wg NCI (ang. National Cancer Institute) CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)	Skala oceny stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych 1 stopień nasilenia: łagodne zdarzenia niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane zdarzenia niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne zdarzenia niepożądane. 4 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zakończone śmiercią. Źródło: [1] https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 [2] http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
MDASI-CML	MDASI-CML to 26-elementowy kwestionariusz przeznaczony do samodzielnego wypełniania dla dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML). Dwaście pozycji mierzy nasilenie objawów związanych z chorobą i są oceniane od 0 (brak) do 10 (tak źle, jak można sobie wyobrazić), a 6 pozycji mierzy zakłócenia codziennego życia przez objawy, ocenia się od 0 (brak wpływu) do 10 (zakłócone całkowite). Za istotną klinicznie różnicę uznano zmianę wyniku o 1,5 punktu. Źródło: [1] Williams LA, Gonzalez AGG, Ault P et al. (2013). "Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia." Blood 122(5): 641-647.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza
EQ-5D-5L	<p>EQ-5D-5L to dwuczęściowy, ustandaryzowany przyrząd do pomiaru wyników zdrowotnych w szerokim zakresie schorzeń i zabiegów. Składa się z systemu opisowego i VAS (EQ VAS). System opisowy obejmuje pięć następujących wymiarów: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja. Każdy wymiar ma pięć poziomów: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy (lub niemożność wykonania czynności). EQ VAS rejestruje samoocenę zdrowia respondenta w skali pionowej, gdzie punkty końcowe są oznaczone jako „najlepszy wyobrażalny stan zdrowia” i „najgorszy wyobrażalny stan zdrowia”. Stany zdrowia pochodzące z systemu opisowego można podsumować w postaci pojedynczego wskaźnika punktowego, który stanowi prostą miarę stanu zdrowia do oceny klinicznej i ekonomicznej. Klinicznie istotną różnicę zdefiniowano jako zmianę o 7 punktów w wyniku VAS i 0,08 w wyniku użyteczności.</p> <p>Źródło: [1] https://euroqol.org/publications/user-guides/</p>
WPAI-CML	<p>Kwestionariusz WPAI-CML jest przeznaczony do pomiaru upośledzenia pracy i aktywności związanej z CML dla tych, którzy identyfikują się jako obecnie zatrudnieni za wynagrodzeniem. Kwestionariusz ten mierzy zgłaszaną przez pacjenta utratę produktywności związanej z CML w ciągu ostatnich siedmiu dni. Korzystając z wyników z kwestionariusza, uzyskuje się cztery wyniki punktowe, które obejmują procent utraconego czasu pracy (absencja), procent upośledzenia w czasie pracy (prezenteizm), procent ogólnego upośledzenia pracy (absencja plus prezenteizm) oraz procent upośledzenia aktywności. Wyższe wyniki wskazują na większe upośledzenie i mniejszą produktywność. Klinicznie istotną zmianę zdefiniowano jako zmianę wyniku o 15% lub połowę wartości wyjściowej odchylenia standardowego.</p> <p>Źródło: [1] Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM (1993). "The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument." <i>Pharmacoeconomics</i> 4(5): 353-365.</p>
PGIC	<p>Skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta (ang. <i>The Patient Global Impression of Change</i>, PGIC) składa się z jednego pytania, które ma na celu zmierzenie perspektywy poprawy lub pogorszenia się stanu pacjenta w czasie w stosunku do leczenia. PGIC wykorzystuje siedmiopunktową skalę, w której „jeden” oznacza bardzo dużą poprawę, a „siedem” oznacza znacznie pogorsze.</p> <p>Źródło: [1] https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw/mode/2up?view=theater</p>

14.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 112. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. clinical controlled trial, CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.

Produkt leczniczy Scemblix® (ascimib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 113. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [86].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 114. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana
		Wybrana z odmiennej populacji

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Referencja
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy eksponowanej
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
		Raportowanie przez samego chorego
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak
		Nie
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
		Brak opisu
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak
		Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych
		Brak informacji

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 115. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[122].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), 	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
[Kluczowa domena]	<ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p style="text-align: center;"><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p style="text-align: center;"><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p style="text-align: center;"><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p style="text-align: center;"><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p style="text-align: center;"><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p style="text-align: center;"><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p style="text-align: center;"><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p style="text-align: center;"><u>Dla badań RCT:</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p style="text-align: center;"><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<p style="text-align: center;"><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p style="text-align: center;"><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p style="text-align: center;"><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</p>	<p>Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p>Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</p>	<p>Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p>Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</p>	<p>Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</p>	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej;</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 116. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 117. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 5.07.2022 <u>Analiza kliniczna:</u> 20.09.2022

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021[87]	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: marzec-czerwiec 2022).</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 14.09.2022).</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.7, 2.8 oraz w rozdz. 5 i 10.1.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4, rozdz. 5.2, rozdz. 8.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5, <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 5 (uzasadnienie wyboru komparatora).</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1 oraz 14.2.</p>

<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5 oraz Streszczenie.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7 i rozdz. 14.5.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>

14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	20.09.2022

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?	Tak, str. 2.
Czy zdefiniowano cel analizy?	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1.
Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?	Tak, rozdz. 14.1.2.
Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?	Tak, rozdz. 14.1.2.
Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić): <ul style="list-style-type: none"> przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, 	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?	Nie dotyczy
Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?	Tak, rozdz. 14.1.
<p>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?	Tak, rozdz. 14.1.3.
Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?	Tak, rozdz. 14.11; rozdz. 14.12.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w	Tak, rozdz. 14.7.

Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?	
Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?	Tak, rozdz. 14.8.
Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?	Tak, rozdz. 14.9.
Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?	Tak, rozdz. 14.10.
Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?	Tak, rozdz. 5.2.
Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?	Tak, rozdz. 9.
Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?	Tak, rozdz. 14.4.
Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?	Tak, rozdz. 5.
Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.12 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6.
Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?	Nie dotyczy – nie przeprowadzono meta-analizy.
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?	Tak, rozdz. 5.
Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6.
Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6, dyskusja.

Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci: <ul style="list-style-type: none"> liczebności próby dla każdej interwencji, wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?	Nie przeprowadzono meta-analizy.
Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?	Nie przeprowadzono meta-analizy.
Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?	Nie przeprowadzono meta-analizy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?	
Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?	
Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?	
Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?	
Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić) Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> metodę Buchera, porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), metodę Bayesa, meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis), metaregresję. 	Nie dotyczy.
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić): <ul style="list-style-type: none"> proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.

Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 7.
Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?	Nie, rozdz. 14.1.
Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?	Nie zidentyfikowano.
Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?	Nie uzyskano dostępu do PSUR
Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?	Tylko wnioskowaną populację.
Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?	Tak, rozdz. 5 i 6.
Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?	Nie dotyczy.
Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?	Nie dotyczy.
Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?	Nie dotyczy.
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Nie dotyczy.
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Nie dotyczy.
Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?	Nie dotyczy.
Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?	Tak, rozdz. 5 i 6.
Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i Streszczenie.
Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?	Tak, rozdział 5.
2.5. Ograniczenia	
Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?	Tak, rozdz. 10.
Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?	Tak, rozdz. 10.
Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?	Tak, rozdz. 10.
Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędów systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny	Tak, rozdz. 10.

istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?	
2.6. Dyskusja	
Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?	Tak, rozdz. 9.
Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?	Nie dotyczy.
Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?	Tak, rozdz. 9.
Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?	Tak, rozdz. 9.
Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?	Tak, rozdz. 11.
Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?	Tak, rozdz. 11.
Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?	Tak, rozdz. 11.
Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?	Tak, rozdz. 11.
Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?	Tak, rozdz. 11.