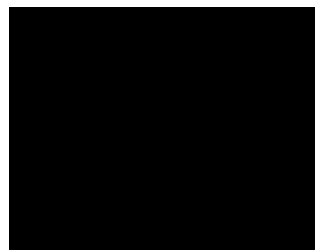




**Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib)
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową
z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej,
leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy
tyrozynowej**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, wrzesień 2022

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracował (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 problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego 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 PROBLEMU DECYZYJNEGO	3
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO.....	13
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ	13
2.3. OBJAWY I ROZPOZNAWANIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ.....	15
2.4. DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA, KLASYFIKACJA CHOROBY ORAZ OCENA RYZYKA.....	16
2.5. EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ.....	19
2.6. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA.....	22
2.7. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ	24
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines)	28
2.9. MONITOROWANIE ODPOWIEDZI NA LECZENIE	33
3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ	34
4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	35
5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	40
6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	47
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ.....	48
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	48
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	51
8. BIBLIOGRAFIA	58
9. SPIS TABEL	66
10. ANEKS.....	67
10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	67
10.2. AKTUALNIE OBOWIĄZUJĄCY PROGRAM LEKOWY B.14 „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD 10 C92.1)”.....	105
10.3. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”.....	112

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Wyjaśnienie
4MR	ang. <i>4 molecular response</i> ; Odpowiedź molekularna z 4-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS
4,5MR	ang. <i>4,5 molecular response</i> ; Odpowiedź molekularna z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS
Allo-HSCT	ang. <i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplant</i> ; Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
ANC	ang. <i>Absolute neutrophil count</i> ; Bezwzględna liczba neutrofilów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	ang. <i>Accelerated phase</i> ; Faza akceleracji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BP	ang. <i>Blast phase</i> ; Faza kryzy blastycznej
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCyR	ang. <i>Complete cytogenetic response</i> ; Całkowita odpowiedź cytogenetyczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CML	ang. <i>Chronic myeloid leukemia</i> ; Przewlekła białaczka szpikowa
CP	ang. <i>Chronic phase</i> ; Faza przewlekła
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DMR	ang. <i>Deep molecular response</i> ; Głęboka odpowiedź molekularna
EBM	ang. <i>Evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EFS	ang. <i>Event-free survival</i> ; Przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych
ELN	European Leukemia Net
ELTS	ang. <i>European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival</i>
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
EMR	ang. <i>Early molecular response</i> ; Wczesna odpowiedź molekularna
EUTOS	ang. <i>European Treatment and Outcome Study</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HBV	ang. Hepatitis B Virus; Wirus zapalenia wątroby typu B

Akronim	Wyjaśnienie
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MCyR	ang. <i>Major cytogenetic response</i> ; Większa odpowiedź cytogenetyczna
MMR	ang. <i>Major molecular response</i> ; Większa odpowiedź molekularna
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych wg Narodowego Instytutu Raka
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Całkowite przeżycie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PCyR	ang. <i>Partial cytogenetic response</i> ; Częściowa odpowiedź cytogenetyczna
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
Ph	ang. <i>Philadelphia chromosome</i> ; Chromosom Philadelphia (pl. Filadelfia)
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Badanie metodą łańcuchowej reakcji polimerazy
PLT	ang. <i>Platelets</i> ; Całkowita liczba płytek krwi
RP	Rada Przejrzystości
RQ-PCR	ang. <i>Real-time quantitative polymerase chain reaction</i> ; Badanie ilościowe metodą łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym
RT-PCR	ang. <i>Reverse transcriptase polymerase chain reaction</i> ; łańcuchowa reakcja polimerazy poprzedzona odwrotną transkrypcją
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
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
ULN	ang. <i>Upper limit of normal</i> ; Górna granica normy
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [91]
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 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.2) 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 możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy

Przedstawienie problemu decyzyjnego, jak również określenie zakresu i kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do 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).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)” [53].

Schemat PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) określony na potrzeby niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczeni wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi zastosowanie produktu leczniczego Scemblix® (asciminib), zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [93] i proponowanym, zmodyfikowanym programem lekowym B.14 [53];

(C) komparatory, które stanowią preparaty z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej stosowane w trzeciej linii leczenia CML: dazatyrib, nilotyrib, bosutyrib i ponatyrib;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) w zakresie skuteczności klinicznej: uzyskanie większej odpowiedzi molekularnej (ang. *major molecular response*, MMR), uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (ang. *4,5-molecular response*, 4,5MR), uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (ang. *4-molecular response*, 4MR), uzyskanie głębokiej odpowiedzi molekularnej (ang. *deep molecular response*, DMR), uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. *complete cytogenetic response*, CCyR), uzyskanie częściowej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. *partial cytogenetic response*, PCyR), uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. *complete hematological response*, CHR), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), przeżycie bez transformacji (ang. *transformation-free survival*, TFS), czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD), ocena jakości życia; w zakresie profilu bezpieczeństwa, ocena ryzyka wystąpienia: zdarzeń/działania niepożądanych (w tym zdarzeń/działania niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działania niepożądanych, ciężkich lub w zależności od stopnia nasilenia), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działania niepożądanych ogółem, zdarzeń/działania niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania, zgonu z powodu zdarzeń/działania niepożądanych.

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Definicja, objawy i diagnostyka przewlekłej białaczki szpikowej

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 [1], [2], [3], [4], [5], [6]. Chromosom Philadelphia wykrywalny jest u ponad 90% pacjentów [79]. Etiologia przewlekłej białaczki szpikowej nie jest znana, jest to schorzenie nabyte [14]. 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 [6],

[10]. Jedynymi udowodnionymi czynnikami ryzyka wystąpienia tej choroby są: narażenie na wysokie dawki promieniowania (takie jak przeżycie wybuchu bomby atomowej lub wypadku reaktora jądrowego), podeszły wiek i płeć męska [25], [26].

U 30–40% pacjentów przewlekła białaczka szpikowa jest rozpoznawana przypadkowo, najczęściej podczas rutynowych badań morfologii krwi obwodowej [14]. Początkowo choroba może być asymptomatyczna [39]. Podczas prezentacji CML, najczęstsze objawy obejmują niedokrwiłość i splenomegalię oraz wynikające z nich zmęczenie, utratę masy ciała, złe samopoczucie, łatwe uczucie sytości i wrażenie pełności lub ból w lewym górnym kwadracie jamy brzusznej [12].

Podczas diagnostyki przewlekłej białaczki szpikowej wykorzystuje się badania laboratoryjne – morfologię krwi obwodowej, badania szpiku kostnego, badania cytologiczne, cytogenetyczne oraz badania patomorfologiczne i molekularne. Przy rozpoznaniu CML niezbędne jest wykrycie chromosomu Philadelphia za pomocą konwencjonalnej cytogenetyki lub badania genu BCR/ABL1 metodą PCR lub FISH [14]. Po potwierdzeniu rozpoznania choroby, kolejnym krokiem jest określenie fazy choroby w celu doboru odpowiedniego leczenia. Przewlekła białaczka szpikowa to zaburzenie mieloproliferacyjne, które rozpoczyna się w fazie utajonej, zwanej fazą przewlekłą (CP). W tej fazie znajduje się większość początkowo diagnozowanych pacjentów (pacjenci z CML CP). Nieleczona przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej 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; niektórzy pacjenci również zgłaszają się z AP lub BP w momencie rozpoznania [3], [6], [7].

Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej i obciążenie chorobą

CML stanowi około 15% wszystkich białaczek [39], a zapadalność CML na całym świecie szacowana jest na 0,8 przypadku na 100 000 osób [23]. W 2019 roku na wszystkie białaczki szpikowe w Polsce zachorowało 669 mężczyzn i 571 kobiet [24]. 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 [79]. Na całym świecie w 2019 r. oszacowano chorobowość przewlekłej białaczki szpikowej na 3,2 przypadków na 100 000 osób [23]. W latach 2012–2016 liczba pacjentów żyjących z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce wynosiła od 3 207 do 3 805 pacjentów w zależności od roku (dane z roku 2016 obejmują miesiące styczeń-marzec) [158].

Obowiązujące w Polsce regulacje - Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 16 grudnia 1999 r. [159], załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [161] definiują choroby rzadkie jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób. Biorąc pod uwagę przytoczone wyżej dane epidemiologiczne, **przewlekła białaczka szpikowa spełnia kryteria schorzenia rzadkiego. Rzadkie choroby mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych, a osoby na nie chorujące powinny być uprawnione do takiej samej jakości i dostępności świadczeń jak inni pacjenci [166].**

Pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową doświadczają gorszej jakości życia w porównaniu z populacją ogólną dopasowaną pod względem wieku i płci, w zakresie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poznawczego, społecznego i pełnionych ról. W grupie chorych na CML nasilenie zmęczenia, interferencja zmęczenia i obciążenie objawami były również znacznie większe niż w populacji ogólnej. Wpływ choroby na jakość życia kobiet i młodszych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową był większy, w porównaniu odpowiednio z mężczyznami i ze starszymi pacjentami z CML [81], [82].

Przewlekła białaczka szpikowa jest odpowiedzialna za występowanie wysokich kosztów w porównaniu z pacjentami z innymi nowotworami hematologicznymi i w porównaniu z kohortą ogólną (chorzy zdrowi, bez schorzeń onkologicznych) [84], [88]. W Niemczech średnie roczne koszty leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej oszacowano na 58 230 Euro, z czego ponad 50% przypisano kosztom aptecznym (60–70% z tego stanowi koszt TKI) [87]. Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych związanych z TKI wydają się

stanowiąc dodatkowe znaczne obciążenie finansowe dla pacjentów [85], [86]. **Obciążenie kosztami znacznie wzrasta wraz z kolejnymi liniami terapii.** Niepowodzenia w leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej drugiej linii powodowały o 27% wyższe średnie koszty niż niepowodzenia pierwszej linii. W późniejszych liniach terapii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (trzeciej lub dalszej) koszty związane z CML stanowiły u tych pacjentów około 90% całkowitych kosztów opieki zdrowotnej ze wszystkich przyczyn, a koszty medyczne i koszty apteczne stanowiły po około 50% całkowitych kosztów opieki zdrowotnej [87], [89], [90]. **Powyższe dane wskazują, że zapewnienie skutecznego i bezpiecznego leczenia CML stanowi wysoce niezaspokojoną potrzebę, nie tylko z perspektywy pacjenta, ale także z perspektywy płatnika publicznego, z uwagi na obciążenie społeczne i ekonomiczne chorobą.**

Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej i niezaspokojone potrzeby pacjentów

Leczenie farmakologiczne przewlekłej białaczki szpikowej opiera się na zastosowaniu leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. Lekami aktualnie zatwierdzonymi przez FDA i EMA są imatynib, nilotynib, dasatynib, bosutynib i ponatynib. Nie ma zaleceń dla stosowania konkretnego inhibitora kinazy tyrozynowej w fazie przewlekłej CML. Podczas terapii stosuje się cykliczne zmiany jednego TKI na inny [5], [40], [41]. Allo-HSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, stanowi istotne **postępowanie nefarmakologiczne** dla pacjentów z CML w fazie przewlekłej w późniejszych liniach leczenia (u pacjentów, u których terapia więcej niż dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej zawiodła) lub u pacjentów z mutacją T315I (wraz z terapią ponatynibem lub gdy ponatynib jest przeciwwskazany) [5], [40].

Pomimo dostępności kilku inhibitorów kinazy tyrozynowej, stosowanych i refundowanych w Polsce w leczeniu pacjentów z CML, wciąż istnieje wiele niezaspokojonych potrzeb w tym obszarze. Nie ma wystarczających dowodów mogących pokierować klinicystów w podejmowaniu decyzji o wyborze konkretnego TKI w danej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Co więcej, wytyczne dotyczące leczenia nie zawierają jednoznacznych zaleceń odnośnie wyboru konkretnego inhibitora kinazy tyrozynowej pod kątem linii terapii, co powoduje, że jedyną opcją jest sekwencyjne wykorzystanie dostępnych TKI. W związku z tym niektórzy pacjenci w późniejszych liniach pozostają bez tolerowanych i skutecznych opcji leczenia [5], [40], [41], [54], [55]. Wśród osób rozpoczynających leczenie pierwszego rzutu imatynibem około 31% pacjentów nie spełnia kryteriów odpowiedzi po 3 miesiącach. Około 30%–50% pacjentów przerywa leczenie imatynibem przed upływem 5 lat od jego rozpoczęcia, przy czym 5%–7% pacjentów przerywa leczenie z powodu nietolerancji, a 15%–20% z powodu oporności [58], [56], [57], [55]. Podczas leczenia drugiej linii wskaźniki niepowodzeń wzrastają i około 50%-56% pacjentów nie osiąga pełnej odpowiedzi cytogenetycznej po 2 latach terapii [59], [60], [61], [62]. W trzeciej linii leczenia odsetek niepowodzeń wynosi nawet 75%–80%, a u pacjentów z niepowodzeniem terapii odsetek progresji i zgonów jest wyższy [56], [63], [64]. Bezpieczeństwo odgrywa główną rolę w długoterminowej opiece nad pacjentami z CML w fazie przewlekłej. Stwierdzono że 2%–24% pacjentów przerywa terapię TKI z powodu działań niepożądanych [56], [57], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70]. **Zatem niezwykle istotne jest opracowywanie i udostępnianie klinicystom i pacjentom nowych leków, o wysokiej i długo utrzymującej się skuteczności klinicznej i jednocześnie lepszym profilu bezpieczeństwa od stosowanych aktualnie terapii. Szczególną grupę chorych stanowią osoby z wnioskowanej populacji, po niepowodzeniu leczenia co najmniej 2 TKI, w przypadku których możliwości terapeutyczne są ograniczone.**

Interwencja wnioskowana - asciminib

Interwencję wnioskowaną stanowi zastosowanie produktu leczniczego Scemblix® (asciminib; 20 mg i 40 mg, tabletki powlekane) 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 [93]. Asciminib jest silnym, pierwszym w swojej klasie, swoistym, biodostępnym po podaniu doustnym inhibitorem BCR-ABL1, który różni się od zatwierdzonych inhibitorów kinazy ABL1 tym, że **nie wiąże się z miejscem wiązania adenozynotrifosforanu (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, dlatego jest określany mianem **inhibitora STAMP** (ang. *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*).

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).



W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie ASCEMBL, stanowiącym podstawę do rejestracji w Unii Europejskiej asciminibu we wnioskowanym wskazaniu, porównywano efekty stosowania tego leku z innym TKI – bosutynibem.

Wykazano, że u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, po nieskutecznym lub nietolerowanym leczeniu dwoma lub więcej TKI, zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem wiąże się z:

- **istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania tzw. dużej odpowiedzi molekularnej (MMR) w 24 tygodniu badania**, która stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy; **co ważne efekt ten utrzymywał się również w dłuższym okresie obserwacji – w 96. tygodniu badania także wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania MMR** (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy); przewaga asciminibu nad bosutynibem w zakresie MMR była widoczna we wszystkich subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne czy prognostyczne, w tym między innymi niezależnie od rasy, wieku, liczby wcześniej stosowanych terapii, przyczyn przerwania wcześniejszych terapii czy obecności mutacji BCR-ABL1;
- **blisko 2-krotnie wyższym odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali całkowitą cytogenetyczną odpowiedź na leczenie (CCyR)** w 24 (40,8% vs 24,2%) i 96 tygodniu terapii (39,8% vs 16,1%; formalnie w badaniu nie badano istotności statystycznej dla tych punktów końcowych);
- **korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i tolerancji**: wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był ponad czterokrotnie wyższy w przypadku bosutynibu w porównaniu z asciminibem i wyższy odsetek pacjentów wymagał zmniejszenia/przerwania dawki z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu z bosutynibem w porównaniu z asciminibem. Pod względem wyników zgłaszanych przez pacjentów, terapia asciminibem wiązała się z **redukcją obciążenia objawami oraz poprawą jakości życia**. Objawy, które uległy poprawie po leczeniu asciminibem, to w szczególności zmęczenie, zdenerwowanie i obniżony nastrój. W przypadku pacjentów leczonych bosutynibem, u których wiele objawów nasiliło się, największy wzrost zaobserwowano w przypadku nudności i biegunki [75], [76], [78], [93].

Podsumowując, asciminib jest pierwszym i jedynym inhibitorem STAMP (tj. specyficznym ukierunkowanym na kieszeń mirystoliową ABL; ang. *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*) i jedynym TKI wykazującym lepsze wskaźniki odpowiedzi na leczenie w bezpośrednim porównaniu z aktywnym komparatorem, w trzeciej lub późniejszej linii leczenia CML w fazie przewlekłej.

Asciminib (produkt leczniczy Scemblix®) nie jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych [52]. Dnia 24 marca 2020 roku Komisja Europejska przyznała asciminibowi status leku sierocego (EU/3/20/2261) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej [157], natomiast 25 sierpnia 2022 roku asciminib (produkt leczniczy Scemblix®) uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu.

Wybór komparatorów dla asciminibu

Asciminib w świetle rekomendacji finansowych polskiej i światowych agencji HTA

Jak do tej pory (wrzesień 2022) brytyjska agencja *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [125], francuska agencja *Haute Autorité de Santé* (HAS) [139] oraz kanadyjska agencja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [120] wydały **pozytywne rekomendacje** finansowe odnoszące się do zastosowania asciminibu (interwencji wnioskowanej) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub

więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Jedynie australijska agencja PBAC wydała negatywną rekomendację finansową dla asciminibu stosowanym w rozpatrywanej populacji pacjentów z CML-CP [115].

Pozostałe agencje, w tym polska AOTMiT, nie wydały jak dotąd rekomendacji, co wynika z niedawnego dopuszczenia produktu Scemblix® do obrotu (sierpień 2022 roku) na terenie Unii Europejskiej w analizowanym wskazaniu [115], [120], [129], [147].

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Scemblix® (asciminib; 20 mg i 40 mg, tabletki powlekane), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) w analizowanym wskazaniu w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)” [53].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Daje to możliwość wyboru najlepiej dopasowanych komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) na potrzeby porównania klinicznego oraz ekonomicznego względem produktu leczniczego Scemblix® w analizowanym wskazaniu, jak również pozwala określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Scemblix®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie charakterystyki interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Scemblix®);
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu);
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących finansowania interwencji wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania interwencji wnioskowanej oraz komparatora w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML CP), którzy wcześniej byli leczeni dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) [93].

Produkt leczniczy Scemblix® nie jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu.

Podstawowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wyłączenia z leczenia asciminibu (Scemblix®) w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.14 [53] zostały przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 1].

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia asciminibem chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.14 [53].

Kryteria kwalifikacji do leczenia asciminibem
1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 2) wiek powyżej 18 roku życia; 3) stan ogólny 0-2 według WHO; 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, u których występuje oporność lub nietolerancja na imatynib i oporność albo nietolerancja leczenia którymkolwiek inhibitorem drugiej generacji. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni asciminibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Przeciwwskazania do stosowania asciminibu zostały określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Określenie czasu leczenia w programie
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. W ramach programu lekowego nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji, jeśli stwierdza się oporność na te leki. W przypadku nietolerancji na którykolwiek inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji można zastosować asciminib jako kolejny inhibitor.
Dawkowanie asciminibu
1) zalecana dawka początkowa asciminibu wynosi 40 mg dwa razy na dobę w około 12-godzinnych odstępach; 2) modyfikacje dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Kryteria wyłączenia z programu
1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na asciminib; 2) utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) stan sprawności 3-4 według WHO; 4) brak remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania leku, 5) brak redukcji BCR-ABL1 do < 1% po roku leczenia [IS] 4) wykonanie zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 5) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph +) lub nowych mutacji 6) ciąża; 7) karmienie piersią.

IS – skala międzynarodowa; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Wnioskowane w niniejszej Analizie wskazanie dla asciminibu jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla Produktu Leczniczego Scemblix® [93].

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Przewlekła białaczka szpikowa to klonalne zaburzenie mieloproliferacyjne charakteryzujące się wzajemną translokacją między długimi ramionami chromosomów 9 (ch9) i 22 (ch22), zwanych 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 [1], [2], [3], [4], [5], [6]. Istnieją trzy różne fazy choroby, w tym faza utajona zwana fazą przewlekłą (CP), bardziej zaawansowana faza akceleracji (AP) i bardzo agresywna faza kryzy blastycznej (BP); większość pacjentów prezentuje CML w fazie przewlekłej [3], [7], [6]. W CML obserwuje się niekontrolowany wzrost komórek szpiku kostnego i gromadzenie się tych komórek we krwi. CML odpowiada za około 15-20% wszystkich przypadków białaczki u dorosłych [2], [4], [6]. 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 [6], [9].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR/ABL, w tym przewlekła białaczka szpikowa z dodatnim chromosomem Philadelphia, t(9:22)(q34; q11) oraz kryzą blastyczną, z wyłączeniem atypowej białaczki szpikowej (bez obecności genu BCR/ABL), przewlekłej białaczki mielomonocytovej i niesklasyfikowanej choroby mieloproliferacyjnej klasyfikowana jest pod kodem C92.1 [8].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Etiologia przewlekłej białaczki szpikowej nie jest znana; jest to schorzenie nabyte, na co wskazuje brak jednoczesnego występowania tej choroby u bliźniąt monozygotycznych [14]. CML definiuje niezmienna obecność chromosomu Philadelphia (Ph) występującego w pluripotencjalnych komórkach macierzystych. Chromosom ten wykrywalny jest u ponad 90% pacjentów [79]. Powstanie Ph wynika z wzajemnej translokacji między długimi ramionami chromosomów 9 i 22 [t(9;22)]. Translokacja skutkuje zestawieniem genu ABL1 z chromosomu 9 i genu metabolizmu podstawowego BCR z chromosomu 22, dając początek genowi fuzyjnemu *BCR-ABL1*. Ten gen *BCR-ABL1* koduje transkrypty BCR-ABL1 (mRNA BCR-ABL1) i białka fuzyjne (onkoproteina BCR-ABL1) o nieregularnej aktywności kinazy tyrozynowej (p210), które odgrywają kluczową rolę w patogenezie CML [1], [3], [5]. U mniej niż 1% pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową wytwarzane jest również inne białko fuzyjne p190 [10]. Ponadto wraz z postępowaniem choroby mogą rozwinąć się dodatkowe nieprawidłowości cytogenetyczne, a także mutacje domeny kinazy BCR-ABL, które są związane z opornością na leczenie [11]. Najczęstsze aberracje wyprzedzające progresję choroby to: trisomia 8 pary (+8), pojawienie

się izochromosomu 17 i(17q) oraz dodatkowego chromosomu Philadelphia i trisomia 19 pary (+19). Skutkuje to narastaniem zaburzeń w procesach proliferacji, różnicowania, apoptozy oraz adhezji, i wpływa na rozwój faz: akceleracji (ang. *acceleration phase*, AP) i kryzy blastycznej (ang. *blastic phase*, BP) [14].

Czynniki ryzyka

Jedynymi udowodnionymi czynnikami ryzyka przewlekłej białaczki szpikowej są: narażenie na wysokie dawki promieniowania (takie jak przeżycie wybuchu bomby atomowej lub wypadku reaktora jądrowego), podeszły wiek i płeć męska [25], [26]. Nieliczne badania wykazały możliwy związek kilku innych czynników ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na CML, tj. palenia tytoniu, wyższego wskaźnika masy ciała, chorób żołądka, narażenia zawodowego na benzen i raka piersi w wywiadzie [Tabela 2]. Badanie oceniające związek między stylem życia a dietą i czynnikami ryzyka przewlekłej białaczki szpikowej w USA wykazało, że płeć żeńska, poziom wykształcenia i intensywna aktywność fizyczna były odwrotnie proporcjonalne do ryzyka wystąpienia choroby, podczas gdy intensywność palenia tytoniu i wyższy wskaźnik masy ciała wiązały się ze zwiększonym ryzykiem [27]. Warianty genetyczne, takie delecja lub dezaktywacja genu *PTEN-L* (długiego homologa fosfatazy i tensyny), zostały również zidentyfikowane jako związane z ryzykiem CML u pacjentów płci męskiej i pacjentów w wieku powyżej 45 lat [28].

Tabela 2. Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na przewlekłą białaczkę szpikową

Czynnik ryzyka	RR/OR/HR	Źródło
Rak piersi	O/E = 1,26 (95% CI: 1,08-1,45)	[29]
Narażenie zawodowe na benzen	RR = 1,23 (95% CI: 0,93-1,63)	[30]
Dyspepsja	Surowe RR = 2,0 (95% CI: 1,2-3,3)	[31]
Zapalenie błony śluzowej żołądka	Surowe RR = 1,8 (95% CI: 1,2-2,7)	[31]
Wrzód trawienny	Surowe RR = 1,8 (95% CI: 1,2-2,7)	[31]
	OR = 2,0 (95% CI: 1,1-3,8)	
Stosowanie leków z grupy IPP	Surowe RR = 1,6 (95% CI: 1,3-2,0)	[32]
Palenie tytoniu	Nałogowi palacze vs. Osoby niepalące OR = 1,13 (95% CI: 0,99-1,29)	[33]
	Osoby palące ≥20 papierosów/dzień vs. osoby, które nigdy nie paliły HR = 1,53 (95% CI: 0,95-2,23)	[27]
BMI	BMI ≥30 vs. <25 kg/m ² HR = 1,46 (95% CI: 0,95-2,23)	[27]
	W wieku 25 lat, umiarkowana/ ciężka otyłość vs. prawidłowa masa ciała: OR = 4,29 (95% CI: 1,63-11,3) W wieku 40 lat, umiarkowana/ ciężka otyłość vs. prawidłowa masa ciała: OR = 5,12 (95% CI: 1,92-13,6)	[34]
Aktywność fizyczna	HR dla aktywności fizycznej ≥3 razy/tydzień vs. <1 raz/tydzień: 0,70 (95% CI: 0,49-0,99)	[27]
Nowotwór w wywiadzie	OR = 3,5 (95% CI: 2,0-5,8)	[32]
Radioterapia w przypadku wcześniejszego raka	OR = 2,7 (95% CI: 1,0-7,3)	[32]

RR – ryzyko względne (risk ratio); OR – iloraz szans (odds ratio); HR – iloraz ryzyka (hazard ratio); O/E – obserwowany/oczekiwany stosunek (observed/expected ratio); CI – przedział ufności (confidence interval); IPP – inhibitory pompy protonowej; BMI – wskaźnik masy ciała (body mass index).

2.3. OBJAWY I ROZPOZNAWANIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

U 30–40% pacjentów przewlekła białaczka szpikowa jest rozpoznawana przypadkowo, najczęściej podczas rutynowych badań morfologii krwi obwodowej [14]. Początkowo choroba może być asymptomatyczna [39]. Podczas prezentacji CML, najczęstsze objawy obejmują niedokrwistość i splenomegalię oraz wynikające z nich zmęczenie, utratę masy ciała, złe samopoczucie, łatwe uczucie sytości i wrażenie pełności lub ból w lewym górnym kwadracie jamy brzusznej. Rzadkie objawy obejmują krwawienie (związane z niską liczbą płytek krwi i/lub dysfunkcją płytek), zakrzepicę (związaną z trombocytozą i/lub wyraźną leukocytozą), dnawe zapalenie stawów (spowodowane podwyższonym poziomem kwasu moczowego), priapizm (zwykle z wyraźną leukocytozą lub trombocytozą), krwotoki siatkówkowe oraz owrzodzenia i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (wynikające z podwyższonego poziomu histaminy spowodowanego bazofilią) [12]. Może również pojawić się zespół nadlepkości będący wynikiem wysokiej leukocytozy obejmujący: pojawienie się lub nasilenie niewydolności serca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenie świadomości, a nawet śpiączkę. Symptomy te są wynikiem upośledzenia utlenowania krytycznych dla życia narządów. Bóle brzucha obserwowane w przebiegu CML wiążą się z powiększeniem wątroby i/lub śledziony; mogą również pojawić się bóle kostne [39].

Progresja przewlekłej białaczki szpikowej na ogół objawia się bólami głowy, znaczną utratą masy ciała, bólami kości i stawów, bólem spowodowanym niedokrwieniem śledziony, niewyjaśnioną gorączką, zakrzepicą, infekcjami, uporczywą splenomegalią i leukocytozą występującymi pomimo leczenia oraz chorobą pozaszpikową [12], [13].

Podczas diagnostyki przewlekłej białaczki szpikowej wykorzystuje się badania laboratoryjne: morfologię krwi obwodowej, badania szpiku kostnego, badania cytologiczne, badania cytogenetyczne oraz badania patomorfologiczne i molekularne [14].

Morfologia krwi obwodowej

Podstawowym badaniem w diagnostyce przewlekłej białaczki szpikowej jest morfologia krwi obwodowej. Pozwala ona na wczesne wykrycie choroby, jeszcze przed wystąpieniem objawów [39]. Badanie pozwala na wykrycie neutrofilowej leukocytozy, która zwykle przekracza 20 tys./ μ l (średnio przy diagnozie CML wynosi 100 tys./ μ l). W leukogramie widoczne są komórki układu neutrofilopoetycznego we wszystkich etapach dojrzwania; często obecne są blasty, których odsetek wzrasta w miarę zwiększania się leukocytozy, jednak zazwyczaj w chwili rozpoznania nie przekracza on 10%. U około 30% chorych obecna jest bazofilia oraz nadpłytkowość, która może wyprzedzać o kilka lat pojawienie się leukocytozy. W chwili diagnozy rzadko występuje niedokrwistość, ale pojawia się i często towarzyszy fazie akceleracji lub kryzy blastycznej [14].

Badania szpiku kostnego, badania cytologiczne i cytogenetyczne

Punkcja [biopsja] aspiracyjna szpiku stanowi niezbędne badanie podczas diagnozy przewlekłej białaczki szpikowej. Pozwala ona na dostarczenie materiału potrzebnego do oceny cytologicznej (mielogramu) i badania kariotypu. Mielogram informuje o odsetku blastów i bazofilów, co w chwili rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej jest jednym z kryteriów definiujących fazę choroby. Preparat szpiku jest najczęściej bogaty w komórki, obserwuje się zwiększoną liczbę prawidłowo dojrzewających komórek (do stadium segmenta) linii neutrofilopoetycznej. Zwykle dochodzi również do wzrostu odsetka komórek linii megakariopoetycznej. Często możliwe jest zaobserwowanie redukcji odsetka komórek linii erytropoetycznej. Badanie kariotypu nie tylko umożliwia ustalenie diagnozy CML, ale również dostarcza informacji na temat innych zaburzeń cytogenetycznych. Chromosom Philadelphia wykrywany jest u około 85% chorych metodami konwencjonalnej cytogenetyki. U 5% pacjentów następuje wymiana fragmentów trzech, a czasami nawet większej liczby chromosomów, zawsze jednak zachodzi to z udziałem 9. i 22. pary chromosomów. U pozostałych 10% chorych niemożliwe jest wykrycie chromosomu Philadelphia z wykorzystaniem konwencjonalnej cytogenetyki. Z tej grupy u ponad 50% pacjentów gen *BCR/ABL1* wykrywany jest za pomocą hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH, ang. *fluorescence in situ hybridization*) do jąder komórkowych w interfazie lub w metafazie albo za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy poprzedzonej odwrotną transkrypcją (RT-PCR, ang. *reverse transcriptase polymerase chain reaction*). Jeśli u pacjenta nie wykryje się genu fuzyjnego *BCR/ABL1*, wyklucza się rozpoznanie typowej przewlekłej białaczki szpikowej [14].

Badania patomorfologiczne i molekularne

Opcjonalne przy rozpoznaniu wykonuje się badanie trepanobiopcyjne szpiku, które dostarcza dodatkowych informacji na temat nasilenia włóknienia kolagenowego oraz retikulinoowego i cech neoangiogenezy. Wraz z nasilonym włóknieniem obserwuje się zwiększoną liczbę megakariocytów w szpiku, większy odsetek blastów w szpiku oraz we krwi obwodowej, głębszą niedokrwistość i znacznego rozmiaru powiększenie śledziony. Metoda RT-PCR (w odmianie multipleks) służy do wykrywania oraz identyfikacji typu transkryptu genu *BCR/ABL1*. Materiał badawczy stanowi krew obwodowa lub szpik. W chwili rozpoznania zaleca się również wykonanie ilościowego badania reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) [14].

2.4. DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA, KLASYFIKACJA CHOROBY ORAZ OCENA RYZYKA

Diagnostyka różnicowa

Podczas rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej niezbędne jest wykrycie chromosomu Philadelphia za pomocą konwencjonalnej cytogenetyki lub badania genu *BCR/ABL1* metodą PCR lub FISH [14]. Stany kliniczne wymagające różnicowania z CML wymieniono w [Tabela 3].

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa przewlekłej białaczki szpikowej (CML) [14].

Stany kliniczne przebiegające z neutrofilową leukocytozą
<p style="text-align: center;">Nowotwory mieloproliferacyjne bez chromosomu Ph i genu BCR/ABL1:</p> <ul style="list-style-type: none"> — czerwieńca prawdziwa — przebiega ze wzrostem masy czerwonych krwinek, hematokrytu i z klinicznymi objawami czerwonicy (m.in. plethora); u chorych na CML nie występują wymienione cechy; — samoistne włóknienie szpiku — przebiega z obecnością licznych zaburzeń kształtu, wielkości i zabarwienia erytrocytów (np. łezkowate poikilocyty) oraz licznymi erytroblastami we krwi obwodowej — cechy te rzadko występują w przebiegu CML; — nadpłytkowość samoistna (NS) — u większości chorych liczba płytek krwi przekracza 750 tys./μl, a liczba neutrofilów jest nieznacznie podniesiona. Ta ostatnia cecha odróżnia NS od populacji ok. 10% chorych na CML z liczbą płytek krwi > 750 tys./μl Neutrofilna leukocytoza > 30 tys./μl utrzymująca się przez dłuższy czas (tygodnie, miesiące) nie występuje u > 90% chorych na te nowotwory mieloproliferacyjne.
<p style="text-align: center;">Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne bez chromosomu Ph i genu BCR/ABL1:</p> <ul style="list-style-type: none"> — obecne są zmiany dysplastyczne we krwi obwodowej i w szpiku kostnym.
<p style="text-align: center;">Odczynowa leukocytoza (tzw. odczyn białaczkowy):</p> <ul style="list-style-type: none"> — w przebiegu infekcji może dochodzić do 100 tys./μl (bakteryjne zapalenie płuc, opon mózgowo-rdzeniowych, gruźlica, błonica); — przewlekły stan zapalny (leukocytoza zwykle nie przekracza 40 tys./μl) — martwica tkanek, zawał serca, martwica mięśni, ostry krwotok; — inne nowotwory (wydzielające granulocytarny czynnik wzrostu) — choroba Hodgkina, czerniak, rak jajnika, rak drobnokomórkowy płuc; — leczenie glikokortykosteroidami.
Stany kliniczne przebiegające z nadpłytkowością
<p style="text-align: center;">RARS-T, MDS 5q– Inne nowotwory (np. płuc, trzustki) Przewlekłe stany zapalne (np. układowe choroby tkanki łącznej) i infekcje Niedokrwistość hemolityczna Przewlekły niedobór żelaza U stałych dawców krwi Po ostrym krwotoku Przewlekły alkoholizm Po usunięciu śledziony Nadpłytkowość rodzinna Nadpłytkowość rzekoma w przebiegu krioglobulinemii, fragmentacji erytrocytów lub komórek innego nowotworu we krwi Polekowa (po stosowaniu winkrystyny, kwasu trans-retinowego, adrenaliny)</p>

Ph – chromosom Philadelphia; MDS (ang. *myelodysplastic syndromes*) — zespoły mielodysplastyczne; RARS-T (ang. *refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis*) — niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością.

Klasyfikacja choroby

Po potwierdzeniu rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej kolejnym krokiem jest określenie fazy choroby w celu doboru odpowiedniego leczenia. Przewlekła białaczka szpikowa to zaburzenie mieloproliferacyjne, które rozpoczyna się w fazie utajonej, zwanej fazą przewlekłą (CP). Większość pacjentów jest początkowo diagnozowana w tej fazie, jednak w przypadku braku leczenia choroba samoistnie przechodzi do bardziej zaawansowanego stadium określanego jako faza akceleracji (AP), a następnie do bardzo agresywnej fazy kryzy blastycznej (BP), co następuje najczęściej w ciągu 3–5 lat od początku choroby. Zdarza się jednak, że niektórzy pacjenci również zgłaszają się w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej w momencie rozpoznania [3], [6], [7].

Kliniczne i hematologiczne kryteria definiowania faz przewlekłej białaczki szpikowej w oparciu o wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) i European Leukemia Net (ELN) przedstawiono w [Tabela 4]. Warto zauważyć, że definicja ELN była stosowana w prawie wszystkich badaniach

klinicznych oceniających skuteczność inhibitorów kinazy tyrozynowej i zalecana jest jako podstawa decyzji o leczeniu [6], [5], [17], [18].

Tabela 4. Kliniczne i hematologiczne kryteria definicji fazy akceleracji (AP) i kryzy blastycznej (BP) według kryteriów WHO 2016 i ELN 2013 [17], [18].

Faza CML	Faza akceleracji (AP)		Faza kryzy blastycznej (BP)	
	WHO 2016	ELN 2013	WHO 2016	ELN 2013
Kryteria				
Śledziona	Utrzymująca się lub zwiększająca się splenomegalia niereagująca na leczenie	-	-	-
Liczba krwinek białych	Utrzymująca się lub zwiększająca się liczba białych krwinek ($>10 \times 10^9/l$) niereagująca na leczenie	-	1–4/100 000	
Blastocyty^a	10%-19%	15%-29%	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$
Bazofile^a	$>20\%$	$>20\%$	-	-
Liczba płytek krwi	$>1000 \times 10^9/l$ niekontrolowane przez terapię	-	-	-
	$<100 \times 10^9/l$ niepowiązane z terapią	Tak	-	-
CCA/Ph+	Pojawienie się nowej klonalnej aberracji podczas terapii; dodatkowy klonalny chromosom w komórkach Ph+, który obejmuje nieprawidłowości „głównej trasy” (drugi chromosom Ph, trisomia chromosomu 8, izochromosom 17q, trisomia chromosomu 19), kompleksowy kariotyp lub nieprawidłowości 3q26.2	Obecne	-	-
Pozaszpikowa proliferacja blastów^b	-	-	Obecne	Obecne
Kryteria prowizorycznej odpowiedzi na TKI	Hematologiczna oporność na pierwszy TKI (lub brak osiągnięcia całkowitej odpowiedzi hematologicznej ^c na pierwszy TKI) lub jakiegokolwiek hematologiczne, cytogenetyczne lub molekularne wskazania oporności na dwa sekwencyjne TKI lub pojawienie się 2 lub więcej mutacji w obrębie BCR-ABL1 podczas terapii TKI	-	-	-

Kryteria AP są różne, co odzwierciedla trudność postawienia diagnozy tej przejściowej fazy. Kryteria BP różnią się jedynie procentem komórek blastycznych ($>30\%$). Tylko jedno z wymienionych kryteriów wystarcza do rozpoznania AP lub BP.

^a we krwi obwodowej lub w szpiku kostnym

^b wyłączając wątrobę i śledzionę, włączając węzły chłonne, skórę, ośrodkowy układ nerwowy, kości i płuca

^c całkowita odpowiedź hematologiczna: liczba krwinek białych $<10 \times 10^9/L$; liczba płytek krwi $<450 \times 10^9/L$, brak niedojrzałych granulocytów w różnicowaniu i niewyczuwalna śledziona

CCA/Ph+ - nieprawidłowości chromosomów klonalnych w komórkach Ph+; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization); ELN - European Leukemia Net.

Ocena rokowania

Rokowanie pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową można obliczyć na podstawie prostych danych klinicznych i hematologicznych, pod warunkiem, że zostały one zebrane przed jakimkolwiek leczeniem. Skala Sokala została opracowana w erze chemioterapii (dla pacjentów leczonych busulfanem), natomiast skala EURO w erze interferonu-alfa; dla obu punktem końcowym jest przeżycie [19], [20]. Szansę na uzyskanie pełnej odpowiedzi cytogenetycznej po 18 miesiącach terapii TKI można oszacować za pomocą skali *European Treatment and Outcome Study* (EUTOS) [22]. Wynik *EUTOS Long-Term Survival* (ELTS) dla pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej uwzględnia tylko zgony związane z CML [21]. Pomimo randomizowanych badań dla pierwszej linii leczenia z różnymi punktacjami, wewnętrzne ryzyko wczesnego przyspieszenia lub przełomu blastycznego u pacjentów niskiego ryzyka jest niskie w przypadku wszystkich

dostępnych TKI. Aberracje cytogenetyczne głównych dróg (p8, iso(17-q), p19, p22q-), aberracje chromosomu 3 i zwłóknienie szpiku kostnego w momencie rozpoznania wiązały się z niekorzystnymi wynikami leczenia imatynibem i są uważane za sygnały ostrzegawcze [5].

Tabela 5. Szacowanie rokowania u pacjenta z CML, na podstawie danych klinicznych i hematologicznych uzyskanych przed rozpoczęciem leczenia przyczynowego [5], [19], [20], [21], [22].

	Skala Sokal	Skala Hasford (EURO)	Skala EUTOS	Skala ELTS
Wiek (lata)	0,116 x (wiek – 43*4 lata)	0,666 (jeśli>50lat)	Nie dotyczy	0,0025 x (wiek/10) ³
Rozmiar śledziony^a (cm)	0,0345 x (rozmiar śledziony – 7,51)	0,042 x rozmiar śledziony	4 x rozmiar śledziony	0,0615 x rozmiar śledziony
Liczba płytek krwi (x10⁹/L)	0,188 x [(liczba płytek krwi/700) ² – 0,563]	1,0956 (jeśli≥1500)	Nie dotyczy	0,4104 x (liczba płytek krwi/1000) ^{-0,5}
Blastocyty (%)	0,887 x (blastocyty – 2,10)	0,0584 x blastocyty	Nie dotyczy	0,1052 x blastocyty
Bazofile (%)	Nie dotyczy	0,20399 (jeśli>3%)	7 x bazofile	Nie dotyczy
Eozynofile (%)	Nie dotyczy	0,0413 x eozynofile	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Relatywne ryzyko	Wykładnicza sumy	Suma x1000	Suma	Suma
Kategorie ryzyka na podstawie obliczonych wyników i punktów końcowych				
Niskie ryzyko	<0,8	≤780	≤87	≤1,5680
Umiarkowane ryzyko	0,8-1,2	781-1480	Nie dotyczy	>1,5680-2,2185
Wysokie ryzyko	>1,2	>1480	>87	>2,2185
Punkty końcowe	Przeżycie	Przeżycie	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna	Przeżycie specyficzne dla CML

^a wielkość śledziony jest mierzona badaniem palpacyjnym i wyrażana jako maksymalna odległość prostopadła od brzegu żebrowego; ELTS - długoterminowe przeżycie EUTOS; EUTOS - European Treatment and Outcome Study.

2.5. EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Epidemiologia

Okolo 15% wszystkich białaczek stanowi przewlekła białaczka szpikowa [39]. Na podstawie *danych Global Burden of Disease* (GBD), na całym świecie w 2019 roku odnotowano 65 800 przypadków CML, co przekłada się na zapadalność wynoszącą 0,8 przypadku na 100 000 ludności [23]. W 2019 roku na wszystkie białaczki szpikowe w Polsce zachorowało 669 mężczyzn i 571 kobiet [24].

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 [79].

W 2019 r. na podstawie danych z *Global Burden of Disease* oszacowano chorobowość chorobowość przewlekłej białaczki szpikowej na całym świecie na 3,2 przypadków na 100 000 osób [23].

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) [158].

Tabela 6. 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) [158].

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

Przewlekła białaczka szpikowa jako schorzenie rzadkie

Obowiązujące w Polsce regulacje - Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. [159], Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [161] oraz publikacja [160] definiują choroby rzadkie jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób. Biorąc pod uwagę przytoczone wyżej dane epidemiologiczne, **przewlekła białaczka szpikowa spełnia kryteria schorzenia rzadkiego**. Na platformie Orphanet CML jest również definiowana jako choroba rzadka [162]. Zgodnie z regulacją nr 141/2000 przyjętą przez Parlament Europejski w dniu 16 grudnia 1999 roku, choroby rzadkie zostały wskazane jako obszar priorytetowy działania w zakresie zdrowia publicznego, a pacjenci cierpiący na takie stany chorobowe zasługują na taką samą jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktów leczniczych, jak inni pacjenci [159].

Pacjenci objęci programem lekowym B.14

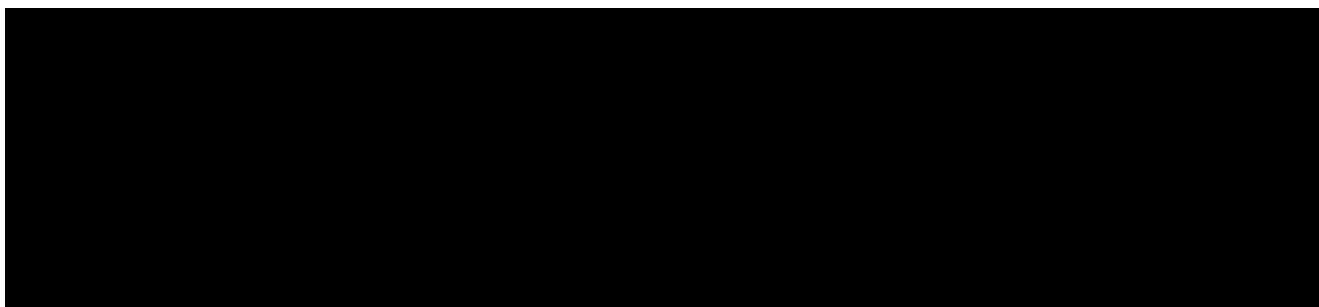
W 2021 roku wśród pacjentów objętych programem lekowym B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” we wszystkich województwach w Polsce w ramach hospitalizacji związanej z wykonywaniem programu było 31 pacjentów; w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem 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 [151]. Liczbę pacjentów stosujących konkretny lek w ramach wyżej wymienionego programu lekowego przedstawiono w [Tabela 7] [151].

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).



Tabela 7. Liczba pacjentów stosujących dany lek w ramach programu lekowego B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” w 2021 roku [151].

Lek stosowany w ramach programu lekowego B.14.	Liczba pacjentów stosujących dany lek
Dazatynib	543
Nilotynib	693
Bosutynib	172
Ponatynib	107



Rokowanie

Odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po siedmiu latach leczenia imatynibem wynosi 82%. Odsetek przeżyć bez progresji choroby do fazy akceleracji wynosi 81%, a do czasu wystąpienia kryzy blastycznej - 94%. W drugim roku terapii notuje się największy odsetek osób, u których następuje progresja do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej (2,8%), następnie dochodzi do jego zmniejszenia i w siódmym roku terapii prawdopodobieństwo progresji jest równe 0,4% [38].

Szacuje się, że 70,4% osób przeżywa 5 lub więcej lat po zdiagnozowaniu przewlekłej białaczki szpikowej (dane z lat 2012-2018); śmiertelność w wyniku choroby w populacji ogólnej wynosi 0,3/100 000 mężczyzn i kobiet rocznie (wskaźnik oparto na zgonach w latach 2015–2019) [164]. Istotne są również mutacje domeny kinazy ABL1, które przede wszystkim odpowiadają za wtórną oporność na terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej. Mutacje pojawiają się często po sekwencyjnym leczeniu tymi lekami, co skutkuje ograniczoną wrażliwością na pozostałe TKI. Mutacja T315I nadaje całkowitą oporność na wszystkie dostępne inhibitory kinazy tyrozynowej, z wyjątkiem ponatynibu. Pacjenci z tą mutacją mają złe rokowania [35], [36], [37].

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia asciminibem (Scemblix®) w ramach wnioskowanego wskazania zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

2.6. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Wpływ na obniżenia jakości życia

W porównaniu z populacją ogólną dopasowaną pod względem wieku i płci, pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową doświadczają gorszej jakości życia pod względem funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poznawczego, społecznego i pełnienia ról społecznych (takich jak rola rodzica/ małżonka). W tej grupie nasilenie zmęczenia, interferencja zmęczenia i obciążenie objawami jest również większe niż w przypadku populacji ogólnej. Wpływ na jakość życia kobiet i młodszych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową był wyższy w porównaniu z odpowiednio mężczyznami i starszymi pacjentami z CML. Większy wpływ wśród młodszych pacjentów może być skorelowany z ograniczeniami w pracy lub innych codziennych czynnościach z powodu problemów fizycznych i emocjonalnych. W żadnym badaniu nie przedstawiono danych dotyczących jakości życia pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w warunkach rzeczywistych na

późniejszych liniach leczenia [81], [82]. Analiza danych z RCT wykazała, że wyniki w podskalach Dobrostanu Fizycznego i Białaczki były gorsze u pacjentów w późniejszych liniach terapii w porównaniu z tymi we wcześniejszych liniach. Trend ten zaobserwowano również w podskalach Dobrostanu Społecznego i Dobrostanu Funkcjonalnego z niewielkimi różnicami [83].

Konsekwencje ekonomiczne dla społeczeństwa

Pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową doświadczają znacznego obciążenia kosztami w porównaniu z pacjentami z innymi nowotworami hematologicznymi i kohortą ogólną (chorzy zdrowi, bez schorzeń onkologicznych). W USA średni roczny koszt opieki dla pacjentów z trzech powyższych grup wynosił odpowiednio 82 054\$, 56 886\$ i 7 139\$. Do 80% całkowitych kosztów stanowiły koszty farmakoterapii preparatami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej a poza nimi wysokie koszty generowała również konieczność hospitalizacji [84], [88]. W Niemczech średnie roczne koszty leczenia przewlekłej białaczki szpikowej oszacowano na 58 230 Euro, z czego ponad 50% to koszty leczenia farmakologicznego (60–70% z tego stanowi koszt inhibitorów kinazy tyrozynowej) [84], przy czym dodatkowe znaczne obciążenie dla pacjentów związane jest z koniecznością leczenia zdarzeń niepożądanych wynikających z przyczynowej farmakoterapii [85], [86]. Obciążenie kosztami znacznie wzrasta wraz z kolejnymi liniami terapii; stwierdzono, że niepowodzenia w leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej linii powodowały wyższe o 27% średnie koszty niż niepowodzenie terapii przeprowadzonej w ramach pierwszej linii. W późniejszych liniach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (trzeciej lub dalszej) koszty związane z CML stanowiły około 90% całkowitych kosztów opieki zdrowotnej ze wszystkich przyczyn u tych pacjentów, a koszty medyczne i koszty apteczne stanowiły około 50% całkowitych kosztów opieki zdrowotnej [87], [89], [90].

2.7. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Postępowanie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne przewlekłej białaczki szpikowej opiera się na zastosowaniu leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. 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 inhibitora kinazy tyrozynowej na inny [5], [40], [41].

Z dostępnych danych wynika, że imatynib należący do inhibitorów kinazy tyrozynowej pierwszej generacji, jest najczęściej stosowanym lekiem w terapii pierwszej linii przewlekłej białaczki szpikowej. Kolejnymi lekami są TKI drugiej generacji tj. dazatynib i nilotynib, które natomiast stanowią najczęstszą terapię drugiej linii [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50]. W Wielkiej Brytanii w retrospektywnym badaniu nieinterwencyjnym (badanie UK TARGET CML) oceniono terapię 257 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, którym TKI pierwszego rzutu przepisano w latach 2013-2017. Imatynib był najczęściej stosowanym lekiem w terapii pierwszej linii, nilotynib – w terapii drugiej linii, dazatynib – trzeciej, a ponatynib – czwartej [51].

Terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej stosuje się przez nieokreślony czas; przerwanie jej może skutkować wznową objawowej choroby. Istotne jest monitorowanie przebiegu CML w zakresie odpowiedzi hemalogenicznej, cytogenetycznej i molekularnej w celu określenia, czy stosowane leczenie jest optymalne, suboptymalne, czy nieskuteczne. Umożliwia to podjęcie przez lekarza prowadzącego decyzji o zwiększeniu dawki leku lub zmianie leczenia [165].

Co dwa tygodnie po rozpoczęciu terapii należy przeprowadzać ocenę odpowiedzi hematologicznej poprzez oznaczenie liczby białych krwinek oraz płytek krwi we krwi obwodowej. Całkowita odpowiedź hematologiczna definiowana jest jako uzyskanie łącznej liczby białych krwinek poniżej $10 \times 10^9/l$, w rozmazie białych krwinek nie ma niedojrzałych form granulocytów, a ilość bazofili stanowi $<5\%$, liczba płytek wynosi $<450 \times 10^9/l$, a śledzona jest niewyczuwalna w badaniu przedmiotowym (wszystkie te kryteria muszą być spełnione) [165].

Ocenę odpowiedzi cytogenetycznej należy przeprowadzać po 3, 6, 12 i 18 miesiącach leczenia lekiem z grupy TKI oraz powtarzać co najmniej co 6 miesięcy do czasu osiągnięcia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR), definiowanej jako niemożność wykrycia chromosomu Philadelphia w analizie chromosomów znajdujących się w metafazie; częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR) określana jest jako obecność chromosomu Philadelphia w 1% - 35% chromosomów w metafazie [165].

Monitorowanie odpowiedzi molekularnej opiera się na zastosowaniu metody PCR, dzięki której możliwa jest ilościowa ocena stosunku BCR-ABL/ABL; badanie to należy wykonywać co najmniej co trzy miesiące od czasu osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej (MMR) zdefiniowanej jako wynik oznaczenia BCR-ABL/ABL metodą PCR wynoszący $<0,1\%$ w Skali Międzynarodowej [165].

W przypadku osiągnięcia przez pacjenta zarówno większej odpowiedzi molekularnej, jak i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, ocenę molekularną powinno przeprowadzać się co 6 miesięcy, a cytogenetyczną co 12. U chorych, u których udało się osiągnąć optymalną odpowiedź, należy kontynuować leczenie imatynibem lub innym inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej generacji, który aktualnie stosują. Przerwanie terapii jest zalecane tylko w przypadku niektórych badań klinicznych [165].

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku, leczenie pierwszej linii przewlekłej białaczki szpikowej rozpoczyna się od terapii imatynibem lub dazatynibem/nilotynibem. Imatynib jest lekiem wymienionym w leczeniu dalszych linii. W przypadku leczenia drugiej linii rekomendowane jest zastosowanie dazatynibu/nilotynibu/bosutynibu w zależności od wcześniejszego niepowodzenia terapii i wykrycia mutacji w obrębie ABL1; na tym etapie allo-HSCT jest wyłącznie zalecane u chorych z progresją do bardziej zaawansowanych faz choroby – fazy akceleracji i kryzy blastycznej w przypadku wystąpienia u nich mutacji T315I. W leczeniu trzeciego rzutu rekomendowana jest terapia ponatynibem/nilotynibem/bosutynibem w zależności od nietolerancji i niepowodzenia terapii wcześniej zastosowanymi TKI oraz wykrycia mutacji ABL1. W leczeniu trzeciego rzutu wytyczne wymieniają również allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; w przypadku chorych niekwalifikujących się do niego należy rozważyć leczenie ponatynibem [14].

Tabela 9. Zalecenia dotyczące terapii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (kategoria zaleceń: IA) [14].

Typ/faza choroby	Rekomendacja
Leczenie pierwszej linii	
Wszyscy pacjenci	Imatynib 400 mg/d. lub dazatynib 100 mg/d. albo nilotynib 2 x 300mg/d.
Leczenie drugiej linii	
Nietolerancja lub niepowodzenie* Imatynibu Dazatynibu Nilotynibu	Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 x 400 mg/d. albo bosutynib 500 mg/ d. Nilotynib 2 x 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.
Niepowodzenie - wszyscy pacjenci	Allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy bastycznej z mutacją T315I**
Leczenie trzeciej linii	
Nietolerancja lub niepowodzenie* Dazatynibu Nilotynibu Bosutynibu	Ponatynib 45 mg/d., nilotynib 2 x 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 x 400 mg/d.
Niepowodzenie – wszyscy pacjenci	Allo-HSCT**

d. – na dzień; allo-HSCT - allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

*jeżeli przyczyną niepowodzenia jest wykryta mutacja ABL1, to w wyborze leku należy wziąć pod uwagę jej wrażliwość. Potwierdzoną w badaniach klinicznych oporność na dazatynib wykazują mutacje T315I/A, F317L i V299L, na nilotynib odporne są mutacje T315I, Y253H/F, E255V/K oraz F359V, a na bosutynib – mutacje T315I/A, V299L i E255V/K. Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest obniżenie poziomu transkryptu po pierwszych 3 miesiącach do $\geq 10\%$, to zmiany leczenia należy dokonać po potwierdzeniu tego wyniku, najpóźniej w 6. miesiącu terapii;

**u chorych niekwalifikujących się do przeszczepiania allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) należy rozważyć leczenie ponatynibem

Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz [156].

Nilotynib jest silnie działającym inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/33 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. W związku z wyżej opisaną aktywnością biochemiczną, nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z CML [95].

Dazatynib *in vitro* wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej jak i odpornej na imatynib. Badania przedkliniczne wskazują, że dazatynib może przełamać oporność wynikającą ze zwiększonej ekspresji BCR-ABL, z mutacji domeny kinazy BCR-ABL, aktywacji alternatywnych dróg sygnalizacyjnych obejmujących kinazy rodziny SRC (LYN, HCK) oraz zwiększoną ekspresję genu determinującego oporność wielolekową. Dodatkowo, dazatynib hamuje kinazy rodziny SRC w stężeniach subnanomolarnych. *In vivo*, w kilku oddzielnych eksperymentach z zastosowaniem mysiego modelu CML, dazatynib zapobiegał progresji fazy przewlekłej CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym [94].

Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy, wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy BCR-Abl, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki badań modelowych wskazują, że bosutynib wiąże się z domeną kinazy BCR-Abl. Bosutynib jest również inhibitorem kinaz z rodziny Src, w tym kinaz Src, Lyn oraz Hck. Bosutynib wykazuje minimalne działanie inhibicyjne wobec receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor*, PDGF) oraz c-Kit. W badaniach *in vitro* bosutynib hamuje proliferację i przeżycie ustalonych linii komórkowych CML, linii komórkowych z chromosomem Ph+ oraz pobranych od pacjentów pierwotnych prymitywnych komórek CML. Zastosowanie bosutynibu powodowało inhibicję 16 z 18 postaci enzymu BCR-Abl opornych na imatynib ulegających ekspresji w liniach mysich komórek szpiku. Leczenie bosutynibem powodowało zmniejszenie rozmiaru guzów CML rozwijających się u nagich myszy i hamował wzrost mysich guzów nowotworowych w szpiku wykazujących ekspresję postaci BCR-Abl opornych na imatynib. Bosutynib wykazuje również działanie inhibicyjne wobec receptorowych kinaz tyrozynowych c-Fms, EphA i B, kinaz z rodziny Trk, kinaz z rodziny Axl, kinaz z rodziny Tec, niektórych kinaz należących do rodziny ErbB,

niereceptorowej kinazy tyrozynowej Csk, kinaz serynowo-treoninowych z rodziny Ste20 oraz 2 kinaz białkowych zależnych od kalmoduliny [96].

Ponatinib jest silnym inhibitorem pan BCR-ABL z elementami budowy chemicznej, w tym z potrójnym wiązaniem węglowym, zapewniającymi duże powinowactwo do naturalnej BCR-ABL, jak również do zmutowanych form kinazy ABL. Ponatinib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC50 wynosząca, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. W testach komórkowych ponatinib był w stanie pokonać oporność na imatynib, dazatynib i nilotynib zależną od mutacji domeny kinazy BCR-ABL. W nieklinicznych testach mutagenyzy stwierdzono, że stężenie ponatinibu wynoszące 40 nM jest wystarczające do zmniejszenia żywotności komórek z ekspresją wszystkich badanych mutacji BCR-ABL (w tym T315I) o >50% i zahamowania występowania klonów mutacji. W komórkowym teście przyspieszonej mutagenyzy nie wykryto żadnej mutacji BCR-ABL, która wykazałaby oporność na ponatinib w stężeniu 40 nM. Ponatinib powodował kurczenie się guza i wydłużał przeżywalność myszy z nowotworem z ekspresją normalnej BCR-ABL lub jej mutacji T315I. Po dawkach 30 mg lub większych minimalne stężenie ponatinibu w osoczu w stanie równowagi zwykle przekraczało 21 ng/ml (40 nM). Po dawkach 15 mg lub większych u 32 z 34 pacjentów (94%) wykazano $\geq 50\%$ zmniejszenie fosforylacji CRKL, biologicznego wskaźnika inhibicji BCR-ABL, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Ponatinib hamuje aktywność innych klinicznie znaczących kinaz przy wartościach IC50 poniżej 20 nM i wykazuje aktywność komórkową wobec RET, FLT3 i KIT członków rodzin kinaz FGFR, PDGFR i VEGFR [97].

Postępowanie nefarmakologiczne

Allo-HSCT czyli przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi istotne postępowanie nefarmakologiczne dla pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej w późniejszych liniach leczenia (u pacjentów, u których terapia powyżej dwoma TKI zawiodła) lub u pacjentów z mutacją T315I (wraz z terapią ponatinibem lub gdy ponatinib jest przeciwwskazany). Ponadto zaleca się rozważenie allo-HSCT u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, u których występuje zwiększone ryzyko rozwoju fazy akceleracji lub kryzy blastycznej [5], [40]. Kluczowe czynniki ryzyka przed przeszczepem obejmują fazę choroby, dopasowanie HLA, wiek, płeć dawcy i biorcy oraz czas od diagnozy do przeszczepu. Wiele badań potwierdziło, że wcześniejsza terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej nie pogarsza wyników po allo-HSCT ani nie zwiększa toksyczności związanej z przeszczepem [40].

INTERWENCJE FINANSOWANE W POLSCE W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej na podstawie Obwieszczenia 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. [52] przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe zapisy programu lekowego B.14 „Leczenie chorych

na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)”, w ramach którego są refundowane są TKI, tj. dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib przedstawiono w aneksie, w rozdziale 10.2.

Tabela 10. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu przewlekłej białaczki szpikowej, z podziałem na kategorię dostępności (stan na wrzesień 2022) [52].

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
Leki stosowane w ramach programów lekowych (część B) [poziom refundacji 100%] Program lekowy B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)”	Ponatynib (Iclusig®) Bosutynub (Bosulif®) Nilotynib (Tasigna®) Dazatynib (Sprycel®)
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C) dla wskazania C92.1 (przewlekła białaczka szpikowa)	Imatynibum (CML, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+)) Bleomycin sulphate Busulfanum Carboplatinum Cisplatinum Cladribinum Cyklofosfamidum Cytarabinum Dacarbazinum Doxorubicinum Epirubicinum Etoposidum Fludarabinum Hydroxycarbamidum Idarubicin Ifosfamidum Mercapto purinum Methotrexatum Pegaspargasum Tioguaninum Vincristinum Pegintereronum alfa-2A (CML w przypadku kobiet w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego)

W ramach procedur ujętych w Jednorodnych Grupach Pacjentów (JPG) refundowane są następujące zabiegi:

- przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA <18 r.ż. [155];
- przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego <18 r.ż. [154];
- przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA [152];
- przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego [153].

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

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).



W tabeli poniżej omówiono polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych [Tabela 11].

Tabela 11. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych (stan na marzec 2022).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia																		
[14]	Polska	PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej	2020	<p>Cele leczenia CML-CP obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zapobieganie progresji choroby do fazy akceleracji i kryzy blastycznej, - eliminację ryzyka zgonu spowodowanego CML, - osiągnięcie przeżycia o długości charakteryzującej zdrową populację, - zapewnienie chorym optymalnej jakości życia (porównywalnej z osobami zdrowymi). <p>Zalecenia dotyczące terapii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (kategoria zaleceń: IA).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Typ/faza choroby</th> <th>Rekomendacje</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Leczenie pierwszej linii</td> </tr> <tr> <td>Wszyscy pacjenci</td> <td>Imatynib 400 mg/d. lub dazatynib 100 mg/d. albo nilotynib 2 x 300 mg/d.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Leczenie drugiej linii</td> </tr> <tr> <td>Nietolerancja lub niepowodzenie* Imatynibu Dazatynibu Nilotynibu</td> <td>Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 x 400 mg/d. albo bosutynib 500 mg/d. Nilotynib 2 x 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.</td> </tr> <tr> <td>Niepowodzenie – wszyscy pacjenci</td> <td>allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy blastycznej lub z mutacją T315I**</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Leczenie trzeciej linii</td> </tr> <tr> <td>Nietolerancja lub niepowodzenie* Dazatynibu Nilotynibu Bosutynibu</td> <td>Ponatynib 45 mg/d., nilotynib 2 x 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 x 400 mg/d.</td> </tr> <tr> <td>Niepowodzenie — wszyscy pacjenci</td> <td>allo-HSCT**</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest wykryta mutacja ABL1, to w wyborze leku należy wziąć pod uwagę jej wrażliwość. Potwierdzoną w badaniach klinicznych oporność na dazatynib wykazują mutacje T315I/A, F317L i V299L, na nilotynib odporne są mutacje T315I, Y253H/F, E255V/K oraz F359V, a na bosutynib — mutacje T315I/A, V299L i E255V/K. Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest obniżenie poziomu transkryptu po pierwszych 3 miesiącach do $\geq 10\%$, to zmiany leczenia należy dokonać po potwierdzeniu tego wyniku, najpóźniej w 6. miesiącu terapii; **u chorych niekwalifikujących się do przeszczepiania allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) należy rozważyć leczenie ponatynibem.</p>	Typ/faza choroby	Rekomendacje	Leczenie pierwszej linii		Wszyscy pacjenci	Imatynib 400 mg/d. lub dazatynib 100 mg/d. albo nilotynib 2 x 300 mg/d.	Leczenie drugiej linii		Nietolerancja lub niepowodzenie* Imatynibu Dazatynibu Nilotynibu	Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 x 400 mg/d. albo bosutynib 500 mg/d. Nilotynib 2 x 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.	Niepowodzenie – wszyscy pacjenci	allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy blastycznej lub z mutacją T315I**	Leczenie trzeciej linii		Nietolerancja lub niepowodzenie* Dazatynibu Nilotynibu Bosutynibu	Ponatynib 45 mg/d., nilotynib 2 x 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 x 400 mg/d.	Niepowodzenie — wszyscy pacjenci	allo-HSCT**
Typ/faza choroby	Rekomendacje																					
Leczenie pierwszej linii																						
Wszyscy pacjenci	Imatynib 400 mg/d. lub dazatynib 100 mg/d. albo nilotynib 2 x 300 mg/d.																					
Leczenie drugiej linii																						
Nietolerancja lub niepowodzenie* Imatynibu Dazatynibu Nilotynibu	Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 x 400 mg/d. albo bosutynib 500 mg/d. Nilotynib 2 x 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.																					
Niepowodzenie – wszyscy pacjenci	allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy blastycznej lub z mutacją T315I**																					
Leczenie trzeciej linii																						
Nietolerancja lub niepowodzenie* Dazatynibu Nilotynibu Bosutynibu	Ponatynib 45 mg/d., nilotynib 2 x 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 x 400 mg/d.																					
Niepowodzenie — wszyscy pacjenci	allo-HSCT**																					
[40]	USA	NCCN - National Comprehensive Cancer Network	2022	<p>Leczenie w fazie przewlekłej CML opiera się na ocenie ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku niskiego ryzyka w pierwszej linii leczenia preferowanymi lekami są: imatynib lub inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji (bosutynib, dazatynib, nilotynib) lub udział w badaniu klinicznym; - w przypadku umiarkowanego do wysokiego ryzyka preferowane są inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji (bosutynib, dazatynib, nilotynib), możliwe jest również zastosowanie imatynibu lub udział w badaniu klinicznym. 																		

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia										
				<p>Niezależnie od obliczonego ryzyka przy wyborze terapii należy uwzględnić choroby współistniejące, profil toksyczności danego inhibitora kinaz tyrozynowej, możliwe interakcje lekowe oraz preferencje pacjenta.</p> <p>W zależności od odpowiedzi na leczenie pierwszej linii można rozważyć kontynuację leczenia lekiem pierwszej linii, zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg na dzień, zmianę jednego leku z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej na inny, allo-HSCT.</p> <p>U pacjentów odpornych na leczenie imatynibem powinien być zastosowany inhibitor kinaz tyrozynowej drugiej generacji – bosutynib, dazatynib lub nilotynib biorąc pod uwagę mutację w obrębie BCR-ABL1. Natomiast pacjenci z opornością na pierwszą terapię z bosutynibem, dazatynibem lub nilotynibem powinni być leczeni w drugiej linii alternatywnymi lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (innymi niż imatynib), również biorąc pod uwagę mutację BCR-ABL1. Trwałość tych odpowiedzi jest często ograniczona.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>Przeciwskazana mutacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bosutynib</td> <td>T315I, V299L, G250E, F317L*</td> </tr> <tr> <td>Dazatynib</td> <td>T315I/A, F317L/V/I/C, V299L</td> </tr> <tr> <td>Nilotynib</td> <td>7315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I</td> </tr> <tr> <td>Asciminib**, Ponatynib**, Omacetaksyna**, allo-HCTS, badanie kliniczne</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>* w przypadku mutacji F317L bosutynib ma minimalną aktywność, u pacjentów z tą mutacją preferowanym lekiem może być nilotynib; ** u pacjentów z CML w fazie przewlekłej z mutacją T315I lub z nietolerancją lub/i opornością na przynajmniej dwa inhibitory kinazy tyrozynowej możliwe jest zastosowanie asciminibu i ponatynibu; ponatynib może być opcją w leczeniu CML w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej; omacetaksyna może być zastosowana u pacjentów odpornych na dwa lub więcej leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.</p>	Terapia	Przeciwskazana mutacja	Bosutynib	T315I, V299L, G250E, F317L*	Dazatynib	T315I/A, F317L/V/I/C, V299L	Nilotynib	7315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Asciminib** , Ponatynib**, Omacetaksyna**, allo-HCTS, badanie kliniczne	-
Terapia	Przeciwskazana mutacja													
Bosutynib	T315I, V299L, G250E, F317L*													
Dazatynib	T315I/A, F317L/V/I/C, V299L													
Nilotynib	7315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I													
Asciminib** , Ponatynib**, Omacetaksyna**, allo-HCTS, badanie kliniczne	-													
[41]	Europa	European Leukemia Net	2020	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u> Obejmuje zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej tj. imatynibu, dazatynibu, nilotynibu, bosutynibu i radiotynibu. Pierwsze cztery zostały zatwierdzone przez FDA i EMA. Ostatni – radiotynib jest zatwierdzony wyłącznie w Korei Południowej.</p> <p><u>Leczenie drugiej linii</u> Wszystkie inhibitory kinazy tyrozynowej zatwierdzone w pierwszej linii leczenia CML mogą być stosowane również w ramach leczenia drugiej linii. Wybór odpowiedniego leku zależy od m.in. mutacji KD BCR-ABL1, wieku pacjenta, chorób współistniejących oraz niepowodzenia terapii pierwszym zastosowanym inhibitorem kinazy tyrozynowej.</p> <p><u>Leczenie > drugiej linii</u> Podczas doboru leku w terapii drugiej i kolejnych linii należy kierować się głównie profilem wrażliwości mutacji KD BCR-ABL1 na konkretny inhibitor kinazy tyrozynowej. W szczególności należy brać pod uwagę mutację T315I, w przypadku jej występowania jedynym skutecznym lekiem jest ponatynib. Aktualnie nie ma badań porównawczych dotyczących wyboru inhibitora kinazy tyrozynowej w trzeciej i kolejnych liniach leczenia.</p>										

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>Allo-HSCT stanowi istotną alternatywę dla pacjentów, u których terapia 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej była nieskuteczna lub nietolerowana oraz dla chorych przechodzących w fazę kryzy blastycznej.</p> <p>W zależności od mutacji BCR-ABL1 rekomendowane są różne leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ponatynib w mutacji T315I, - nilotynib, bosutynib i ponatynib w mutacjach F317L/V/I/C, T315A, - nilotynib, ponatynib w mutacji V299L, - dazatynib, bosutynib, ponatynib w mutacjach y253H, E255V/K, F359V/I/C.
[42]	Europa	ESMO - European Society for Medical Oncology	2017	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u> Imatynib, nilotynib, dazatynib – w fazie przewlekłej.</p> <p><u>Leczenie drugiej linii</u> - w przypadku nietolerancji inhibitorów kinazy tyrozynowej pierwszej linii – imatynib, dazatynib bosutynib, - po niepowodzeniu imatynibu – nilotynib, dazatynib, bosutynib, ponatynib, - w przypadku niepowodzenia nilotynibu lub dazatynibu – nilotynib, dazatynib, bosutynib, ponatynib.</p> <p><u>Leczenie trzeciej linii</u> Dowolny z pozostałych inhibitorów kinazy tyrozynowej stosowany po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia drugiej linii. W przypadku wystąpienia mutacji T315I – ponatynib.</p> <p>Allo-HSCT można rozważyć na wszystkich etapach leczenia. W fazie kryzy blastycznej allo-HSCT stanowi jedyną skuteczną terapię.</p>
[43]	Polska	PALG - Polish Adult Leukemia Group	2013	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u> Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej - imatynibu, dazatynibu i nilotynibu. U pacjentów, u których terapia lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej jest niezalecana, możliwe jest leczenie za pomocą hydroksymocznika. U kobiet w ciąży można zastosować interferon alfa.</p> <p><u>Leczenie drugiej linii</u> Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej – dazatynibu, nilotynibu i bosutynibu. U pacjentów z mutacją T315I lub progresją choroby do fazy akceleracji, kryzy blastycznej – allo-HSCT.</p> <p><u>Leczenie trzeciej linii</u> Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej – dazatynibu, nilotynibu i bosutynibu oraz allo-HSCT.</p> <p>Imatynib, dazatynib, nilotynib, a następnie allo-HSCT stanowi terapię podczas fazy akceleracji. Imatynib, dazatynib, a następnie chemioterapia przewidziana dla AML i ALL – jako terapia w fazie kryzy blastycznej.</p>

CML-CP – przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej; allo-HSCT - przeszczepienia allogeniczných krwiotwórczych komórek macierzystych; ML – ostra białaczka mieloblastyczna; ALL – ostra białaczka limfoblastyczna.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Analizowana interwencja (asciminib) stosowana w leczeniu trzeciej linii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej wymieniona jest w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2022 [40]. Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, stosowane w analizowanym wskazaniu, wymienione zostały we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, w tym w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz Polish Adult Leukemia Group [14], [40], [41], [42], [43]. Brak bezpośredniego wskazania wnioskowanej interwencji w przeważającej części wytycznych wynikać może z faktu, iż w większości zostały one wydane przed pierwszym dopuszczeniem do obrotu asciminibu w leczeniu CML (tj. przed październikiem 2021 roku [dopuszczenie przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration, FDA*] [74]).

Podsumowując, w leczeniu trzeciej linii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej rekomendowane jest zastosowanie:

- inhibitorów kinazy tyrozynowej niestosowanych we wcześniejszych liniach leczenia (nilotynib, dazatynib, bosutynib, ponatynib, asciminib) [14], [40], [41], [42], [43];
- przeszczepu allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) [14], [40], [41], [42], [43].

W wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2022 roku w leczeniu powyższej populacji pacjentów wskazana jest również omacetaksyna, lek ten jednak został wycofany przez EMA w 2011 roku i nie jest dostępny w Polsce [40], [80].

2.9. MONITOROWANIE ODPOWIEDZI NA LECZENIE

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. Jednym z najbardziej sprawdzonych jest całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. *complete cytogenetic response, CCyR*), osiągana po 12 miesiącach u większości nowo zdiagnozowanych pacjentów leczonych TKI. Innym cennym markerem zastępczym jest większa odpowiedź molekularna (ang. *major molecular response, MMR*). Osiągnięcie MMR wiąże się z poprawą wyników w czasie 5 letniego okresu obserwacji.. Podkreśla się również znaczenie osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej dla przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) oraz przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych (ang. *event-free survival, EFS*). W wielu publikacjach podkreślano znaczenie wczesnej molekularnej odpowiedzi (ang. *early molecular response, EMR*).

Redukcja transkryptu BCR/ABL1 do $\leq 10\%$ po 3 miesiącach leczenia TKI wiązała się z większą szansą na osiągnięcie MMR, niższym skumulowanym współczynnikiem niepowodzenia leczenia i wyższymi wskaźnikami przeżycia wolnego od progresji, całkowitego przeżycia, przeżycia bez transformacji i czasu do rozpoczęcia terapii drugiej linii. Osiągnięcie odpowiedzi molekularnej MR4,5 utrzymującej się przez co najmniej 2 lata można również uznać za rozsądny cel terapii przewlekłej białaczki szpikowej. Obecnie dostępne dane wykazują, że możliwe jest uzyskanie długotrwałego przeżycia bez leczenia u pacjentów, którzy uzyskali głęboką odpowiedź molekularną, nawet bez całkowitej eliminacji komórek BCR/ABL1 dodatnich. Sugeruje to, że u tych pacjentów, u których istnieje minimalna, ale nadal wykrywalna choroba resztkowa, nie jest wymagana interwencja kliniczna [79].

W poniższej tabeli przedstawiono definicje odpowiedzi molekularnych [Tabela 12].

Tabela 12. Definicje odpowiedzi molekularnej w przewlekłej białaczce szpikowej [79].

BCR/ABL1 (%) (wg skali międzynarodowej)	MR (odpowiedź molekularna)	Komentarz
0,1	MR3	większa odpowiedź molekularna = redukcja o 3 log w stosunku do wartości standaryzowanej dla nieleczonych pacjentów, gdzie 100% to arbitralna wartość oszacowana podczas diagnozy
0,01	MR4	wykrywalna choroba $\leq 0,01\%$ BCR/ABL1 ¹⁵ lub niewykrywalna choroba w cDNA $\geq 10\ 000$ ABL lub $\geq 24\ 000$ transkryptów GUSB
0,0032	MR4,5	wykrywalna choroba $\leq 0,0032\%$ BCR/ABL1 ¹⁵ lub niewykrywalna choroba w cDNA $\geq 32\ 000$ ABL lub $\geq 77\ 000$ transkryptów GUSB
0,001	MR5	wykrywalna choroba $\leq 0,001\%$ BCR/ABL1 ¹⁵ lub niewykrywalna choroba w cDNA $\geq 100\ 000$ ABL lub $\geq 240\ 000$ transkryptów GUSB

¹⁵ wg skali międzynarodowej

3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ

Pomimo dostępności kilku inhibitorów kinazy tyrozynowej stosowanych i refundowanych w Polsce w leczeniu pacjentów z CML, wciąż istnieje wiele niezaspokojonych potrzeb w tym obszarze.

Ograniczone możliwości leczenia w późniejszych liniach terapii

Wszystkie kluczowe wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej białaczki szpikowej zalecają postępowanie zależne od aktualnej fazy choroby. W praktyce klinicznej większość pacjentów otrzymuje imatynib jako terapię pierwszego rzutu lub rzadziej inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji. Zależy to głównie od takich czynników jak koszt terapii oraz choroby współistniejące. Pomimo dostępności wielu leków z grupy TKI, nie ma wystarczających dowodów mogących pokierować klinicystów w podejmowaniu decyzji o wyborze konkretnego TKI w danej linii leczenia CML. Co więcej, wytyczne dotyczące leczenia nie zawierają jednoznacznych zaleceń odnośnie wyboru konkretnego inhibitora kinazy tyrozynowej pod kątem linii terapii, co powoduje, że jedyną opcją jest sekwencyjne wykorzystanie dostępnych leków z grupy inhibitorów kinazy

tyrozynowej. **W związku z tym niektórzy pacjenci w późniejszych liniach farmakoterapii inhibitorami kinazy tyrozynowej pozostają bez tolerowanych i skutecznych opcji leczenia** [5], [40], [41], [54], [55], co stanowi istotny problem.

Wyższe wskaźniki niepowodzeń w późniejszych liniach terapii

Wśród osób rozpoczynających leczenie pierwszego rzutu imatynibem, około 31% pacjentów nie spełnia kryteriów odpowiedzi po 3 miesiącach. Około 30%–50% pacjentów przerywa leczenie imatynibem przed upływem 5 lat od jego rozpoczęcia, przy czym 5%–7% pacjentów przerywa leczenie z powodu nietolerancji, a 15%–20% z powodu oporności [58], [56], [57], [55]. Podczas leczenia drugiej linii wskaźniki niepowodzeń wzrastają i około 50%–56% pacjentów nie osiąga pełnej odpowiedzi cytogenetycznej po 2 latach terapii [59], [60], [61], [62]. **W trzeciej linii leczenia odsetek niepowodzeń wynosi nawet 75%–80%, a u pacjentów z niepowodzeniem terapii odsetek progresji i zgonów jest wyższy** [56], [63], [64]. **W związku z tym istnieje silna potrzeba poszukiwania i wdrażania terapii skutecznych na dalszych liniach leczenia.**

Nietolerancja inhibitorów kinazy tyrozynowej i zdarzenia niepożądane

Obecnie dostępne leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej mają niezwiązaną z celem leczenia przewlekłej białaczki szpikowej aktywność, która może prowadzić do długotrwałych problemów z bezpieczeństwem terapii i nietolerancją leczenia. Bezpieczeństwo odgrywa główną rolę w długoterminowej opiece nad pacjentami z CML w fazie przewlekłej. Około 2%–24% pacjentów przerywa terapię z powodu działań niepożądanych [56], [57], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70], **stąd istotny jest dostęp do możliwie szerokiej gamy terapii, możliwych do zastosowania w przypadku nietolerancji aktualnie stosowanych opcji leczenia.**

4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

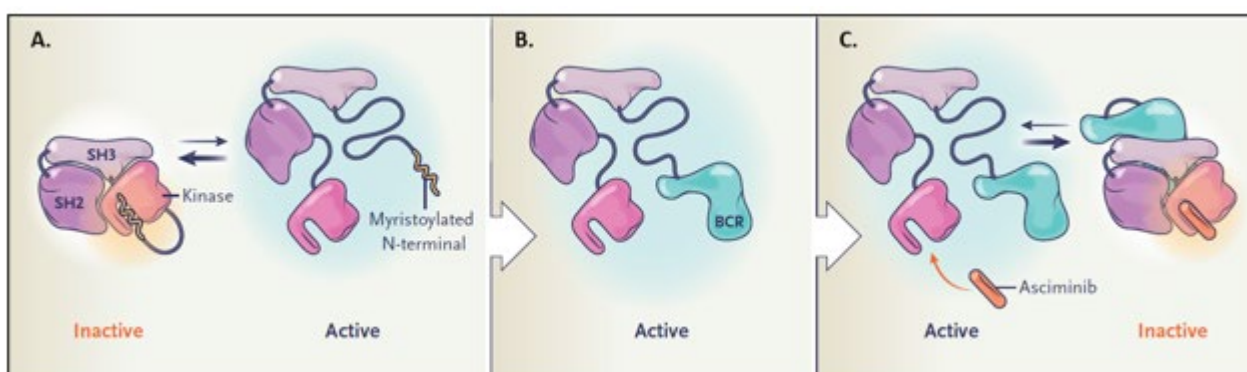
Wnioskowaną interwencję stanowi produkt leczniczego Scemblix® (asciminib; 20 mg i 40 mg, tabletki powlekane), stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których występuje chromosom Philadelphia i którzy byli wcześniej leczeni dwoma lub większą ilością leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej [93].

Produkt leczniczy Scemblix® należy do grupy farmakoterapeutycznej leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinaz białkowych, kod ATC: L01EA06 [93].

Mechanizm działania produktu leczniczego Scemblix®

Asciminib jest silnym, pierwszym w swojej klasie, swoistym, biodostępnym po podaniu doustnym inhibitorem BCR-ABL1, który różni się od zatwierdzonych inhibitorów kinazy ABL1 tym, że nie wiąże się z miejscem wiązania adenosynotrifosforanu (ATP) kinazy. Asciminib jest określany jako inhibitor STAMP, ponieważ 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 [73].



Rysunek 1. Wiązanie miejsca mirystoilowego białka BCR-ABL1 przez asciminib: (A) autoinhibicja ABL1 przez zaangażowanie miejsca wiązania mirystoilu; (B) utrata autohamowania ABL1 z powodu translokacji BCR-ABL1; (C) allosteryczne hamowanie aktywności kinazy BCR-ABL1 przez asciminib [75].

Dawkowanie produktu leczniczego Scemblix® [93]

Zgodnie z ChPL, zalecaną dawkę dobową produktu leczniczego Scemblix® przyjmuje się doustnie jako dawkę 40 mg dwa razy na dobę w przybliżeniu co 12 godzin.

Pominięcie dawki

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

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

Dostosowanie dawki w przypadku działań niepożądanych

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 [Tabela 13]. Leczenie produktem

leczniczym Scemblix należy zakończyć i nie wznawiać u pacjentów nietolerujących dawki 20 mg dwa razy na dobę.

Tabela 13. Plan modyfikacji dawki asciminibu w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi [93].

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawki
Małopłytkowość i (lub) neutropenia	
ANC <1,0 x 10⁹/l i/lub PLT <50 x 10⁹/l	<p>Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu, gdy ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i (lub) PLT $\geq 50 \times 10^9/l$.</p> <p>Jeśli powrót do tych wartości nastąpi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - W ciągu 2 tygodni: wznowić leczenie od dawki początkowej. - Po ponad 2 tygodniach: wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. <p>W przypadku ponownej ciężkiej małopłytkowości i (lub) neutropenii, wstrzymać podawanie asciminibu do czasu powrotu do wartości ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i PLT $\geq 50 \times 10^9/l$, następnie wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.</p>
Bezobjawowy wzrost amylazy i/lub lipazy	
Wzrost > 2,0 x GGN	<p>Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu powrotu do wartości <1,5 x GGN.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>Wstrzymać podawanie asciminibu do czasu ustąpienia działań do stopnia 1. lub niższego.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

Szczególne populacje pacjentów [93]

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Scemblix u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Scemblix® w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (opracowano na podstawie danych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [93] oraz opublikowanych wyników badań [75], [76], [77], [78]).

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo terapii asciminibem były oceniane w kluczowym randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy ASCEMBL [75], [76], [78] porównującym terapię asciminibem z bosutynibem, wśród pacjentów z CML w fazie przewlekłej wcześniej leczonych ≥ 2 TKI z miejscami wiązania dla ATP kinazy.

W badaniu ASCEMBL wykazano, iż prawdopodobieństwo uzyskania tzw. większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w 24 tygodniu badania, która stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania, było znacznie wyższe w grupie pacjentów leczonych asciminibem w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej, w której zastosowano bosutynib (25,5% w porównaniu do 13,2%), różnica ta była istotna statystycznie po uwzględnieniu stanu większej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. *major cytogenetic response*, MCyR) na początku badania. Wskaźnik odpowiedzi na asciminib był wyższy w głównych podgrupach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i prognostyczne. Co istotne, korzyści kliniczne z zastosowania asciminibu utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji - wskaźnik MMR w 96 tygodniu, który stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, wynosił 37,6% dla asciminibu i 15,8% dla bosutynibu. Różnica po dostosowaniu do wyjściowego statusu MCyR wyniosła 21,7% (95% CI, 10,5%-33,0%; 2-stronne $p=0,001$) i osiągnęła poziom istotności statystycznej. Wcześniej zaplanowane analizy podgrup wykazały, że wskaźnik MMR w 96 tygodniu był konsekwentnie wyższy dla asciminibu niż bosutynibu we wszystkich podgrupach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i prognostycznych, w tym niezależnie od liczby wcześniej stosowanych terapii TKI czy powodu przerwania ostatniej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej. [75], [76], [78]. W przypadku wskaźnika większej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR); różnica między grupami wyniosła 17,3% (95% CI: 3,62; 30,99, przy $p=0,019$) [75].

Stosowanie asciminibu wiązało się z poprawą pod względem obciążenia objawami oraz w jakości życia, co oceniono za pomocą kwestionariusza *MD Anderson Symptom Inventory dla CML* (MDASI-CML) uzupełnianego przez pacjentów. Objawy, które uległy poprawie po leczeniu asciminibem (do 24 tygodni leczenia), to w szczególności zmęczenie i zdenerwowanie; poprawie uległ również nastrój, w przeciwieństwie do pacjentów leczonych bosutynibem, u których wiele objawów nasiliło się, przy czym największy wzrost zaobserwowano w przypadku nudności i biegunki [75].

Rozpatrując wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (HRU; w tym hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne (SOR), konsultacje lekarza ogólnego, wizyty specjalistyczne i pilne wizyty), mniejszy odsetek pacjentów wykorzystał co najmniej jeden zasób w grupie leczonej asciminibem w porównaniu z bosutynibem (23,7% vs. 36,8%), co odpowiada wskaźnikom HRU na osobo-rok wynoszącym odpowiednio 0,31 i 0,80. Odsetek pacjentów hospitalizowanych (13,5% vs 18,4%), którzy musieli skorzystać z porady ambulatoryjnej (SOR)

(1,9% vs 5,3%), lub konsultacji lekarza ogólnego (4,5% vs 6,6%) oraz pilnymi wizytami (0% vs 5,3%) był niższy w grupie pacjentów asciminibu w porównaniu z ramieniem bosutynibu. Ponadto długość pobytu w szpitalu była dłuższa wśród pacjentów leczonych bosutynibem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi asciminib [75].

Profil bezpieczeństwa

Asciminib wykazał korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji w populacji opornej i/lub nietolerującej dwóch lub więcej wcześniejszych TKI. W czasie analizy pierwotnej u pacjentów w ramieniu asciminibu rzadziej niż w przypadku pacjentów leczonych bosutynibem występowały działania niepożądane dowolnego stopnia (89,7% w porównaniu z 96,1%) i stopnia ≥ 3 (50,6% w porównaniu z 60,5%) odpowiednio w porównaniu z ramieniem bosutynibu. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był ponad czterokrotnie wyższy w przypadku bosutynibu w porównaniu z asciminibem (21,1% w porównaniu z 5,8%) i wyższy odsetek pacjentów wymagał zmniejszenia/przerwania dawki z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu z bosutynibem w porównaniu z asciminibem (37,8% w porównaniu z 60,5%) [78].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia, które pojawiały się podczas terapii asciminibem (częstość występowania $\geq 20\%$) były bóle mięśniowo-szkieletowe (36,2%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,1%), małopłytkowość (27,5%), zmęczenie (25,8%), ból głowy (23,6. %), zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (21,3%), bóle stawów (21,3%) i nudności (20,2%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 (częstość występowania $\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących asciminib były małopłytkowość (18,5%), neutropenia (15,7%), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych (12,4%), nadciśnienie (8,4%) i niedokrwistość (5,3%). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 12,1% pacjentów otrzymujących asciminib. Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 1\%$) były: wysięk opłucnowy (2,5%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (2,2%), małopłytkowość (1,7%), gorączka (1,4%), zapalenie trzustki (1,1%), ból w klatce piersiowej (niezwiązany z bólem serca) (1,1%) i wymioty (1,1%) [93].

Dnia 24 marca 2020 roku Komisja Europejska przyznała asciminibowi status leku sierociego (EU/3/20/2261) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej [157].

Posumowując, zastosowanie asciminibu w populacji dorosłych pacjentów z CP-CML, po niepowodzeniu leczenia co najmniej 2 TKI wiąże się z istotnymi korzyściami klinicznym w porównaniu z aktywnym komparatorem, bosutynibem, w postaci zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania MMR w 24 i 96 tygodniu oraz CCyR w 24 tygodniu. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji jest korzystny.

5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Scemblix®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, brano pod uwagę: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania, populację docelową, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych) oraz opinie ankietowanych ekspertów. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu [14], [40], [41], [42], [43], [91], [92].

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [93] jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML CP) wcześniej leczonych dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

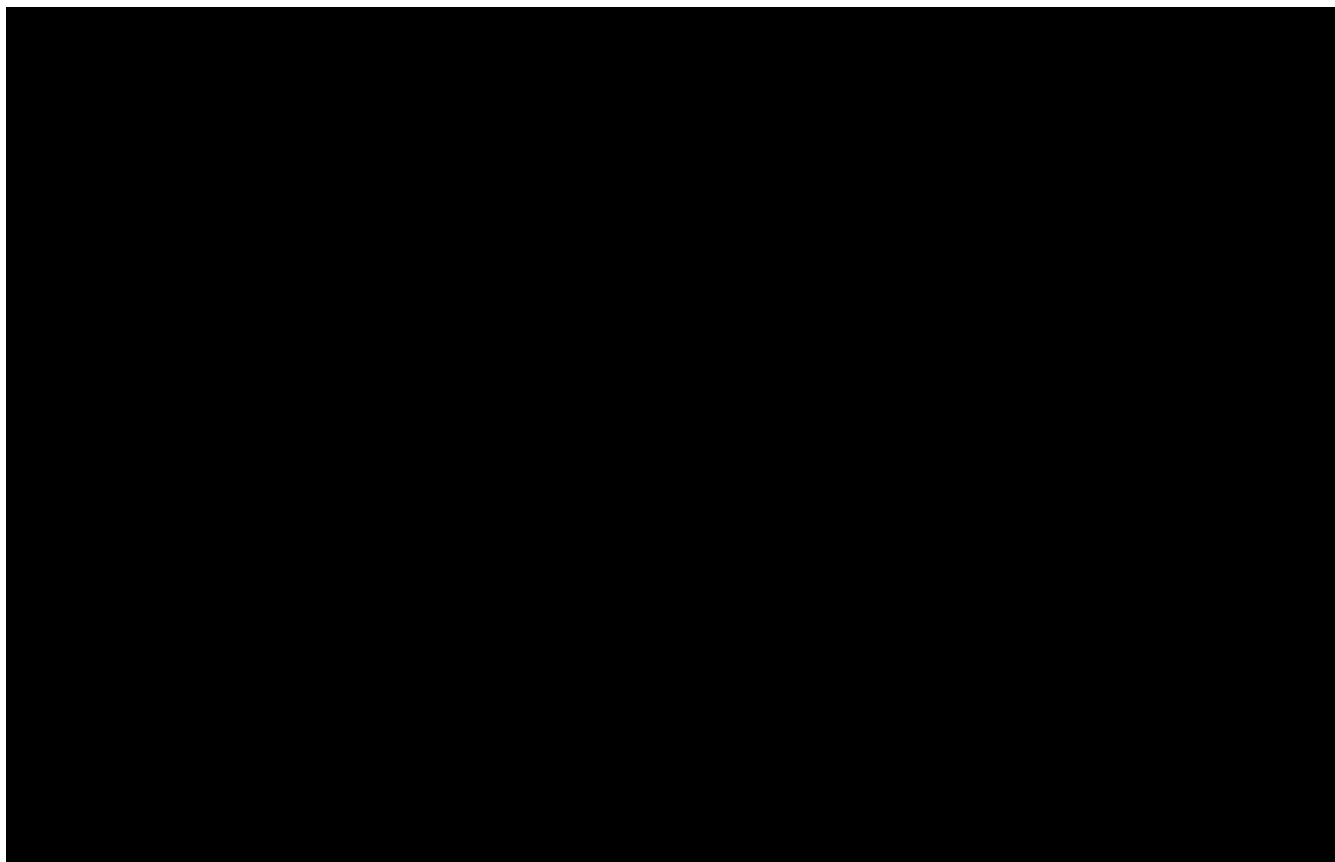
W leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie:

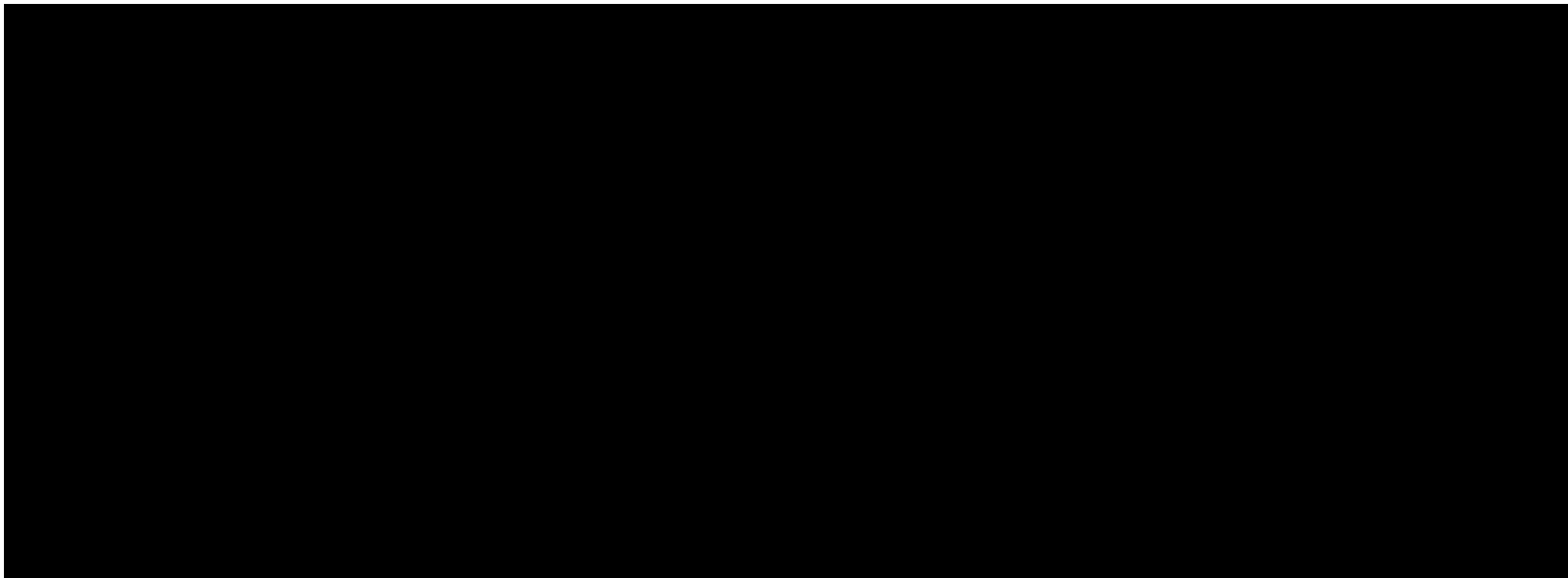
- inhibitorów kinazy tyrozynowej niestosowanych we wcześniejszych liniach terapii (imatynib, dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib);
- inhibitora syntezy protein (omacetaksyna);
- przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

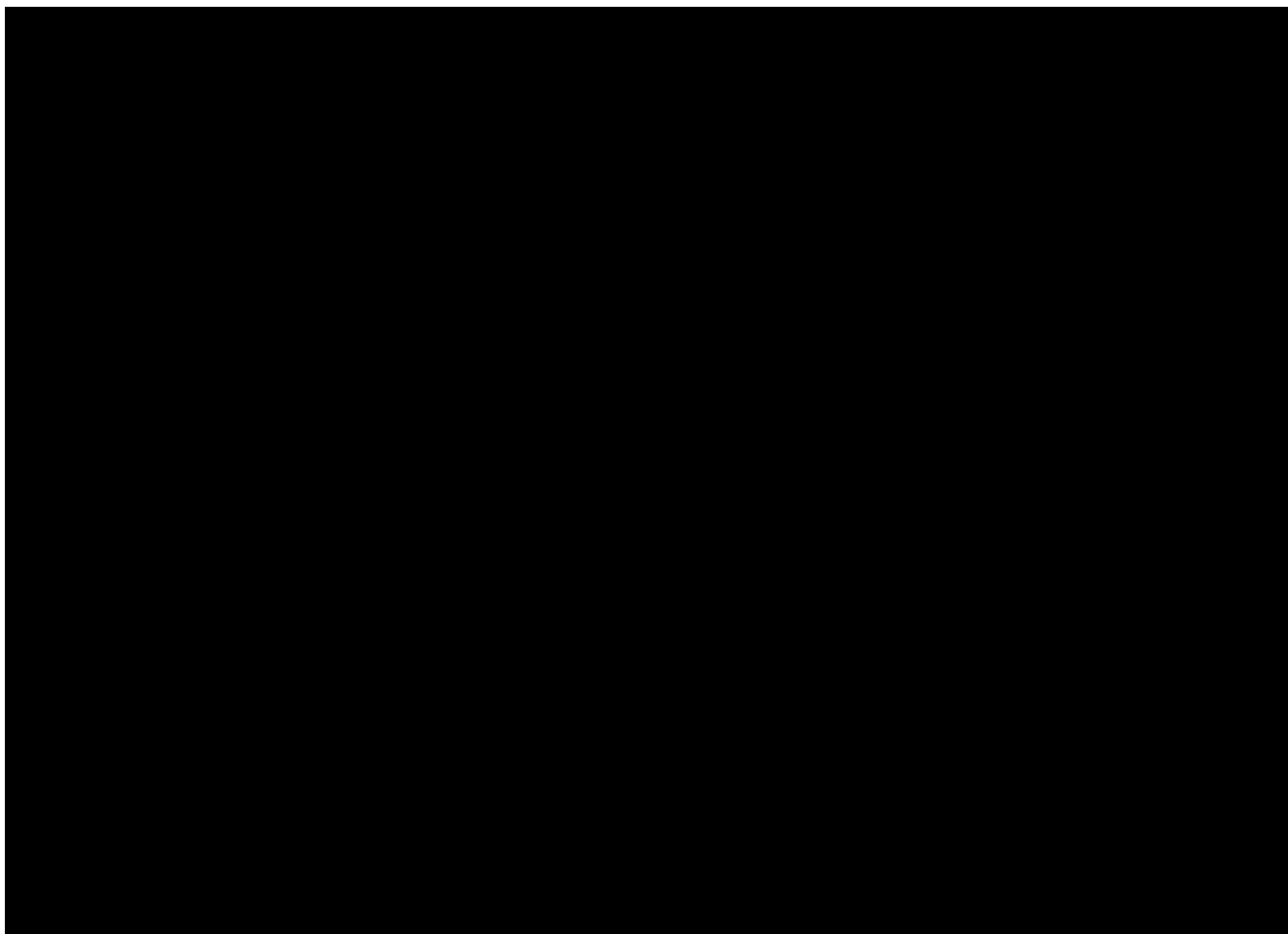
Z grona potencjalnych komparatorów wykluczono:

- imatynib, z uwagi na fakt, że 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 [14];
- omacetaksynę, z uwagi na fakt, że ten lek nie jest dostępny i finansowany w Polsce [52];
- leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii, ponieważ nie są rutynowo stosowane w rozpatrywanym wskazaniu, a ich wykorzystanie ogranicza się do innej fazy CML (fazy kryzy blastycznej) [14].

Jako potencjalne komparatory pod uwagę wzięto zatem dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib, które, podobnie jak asciminib są stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Asciminib w odróżnieniu od pozostałych komparatorów jest pierwszym i jedynym inhibitorem STAMP (tj. specyficznym ukierunkowanym na kieszeń mirystoliową ABL; (ang. *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*); inne leki wiążą się z miejscem wiązania adenylotrifosforanu (ATP) kinazy. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2022 roku, dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib refundowane są w ramach programu lekowego B.14 – Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1) [52], a zatem w programie lekowym, w którym docelowo refundowana miałaby być analizowana interwencja.







Poniżej zaprezentowano zestawienie najważniejszych informacji, opracowanych na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla produktów: Scemblix® (asciminib), Sprycel® (dazatynib), Tasiqna® (nilotynib), Bosulif® (bosulfan), Iclusig® (ponatynib) w analizowanym wskazaniu oraz obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 roku [52], [93], [94], [95], [96], [97].

Tabela 16. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących produktów leczniczych, Scemblix® (asciminib), Sprycel® (dazatynib), Tassigna® (nilotynib), Bosulif® (bosulfan), Iclusig® (ponatynib) [52], [93], [94], [95], [96], [97].

Produkt leczniczy	Mechanizm działania	Wskazania do stosowania*	Przeciwwskazania	Postać farmaceutyczna	Refundacja
Scemblix® (asciminib)	Asciminib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej ABL1 ABL/BCR. Asciminib hamuje aktywność kinazy ABL1 białka fuzyjnego BCR ABL1 poprzez specyficzne ukierunkowanie na kieszonkę mirystoilową ABL.	Produkt leczniczy Scemblix® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML CP), którzy wcześniej byli leczeni dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI).	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Tabletka powlekana.	-
Sprycel® (dazatynib)	Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinazy SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.	SPRYCEL jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z: - nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myelogenous leukemia, CML) z chromosomem Philadelphia (ang. Philadelphia chromosome positive, Ph+) w fazie przewlekłej (ang. chronic phase, CP), - przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Tabletka powlekana, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.	
Tassigna® (nilotynib)	Nilotynib jest silnie działającym inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/33 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. W związku z wyżej opisaną aktywnością biochemiczną, nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z CML. W badaniu z zastosowaniem mysiego modelu przewlekłej białaczki szpikowej, nilotynib, podawany doustnie jako jedyny produkt leczniczy, zmniejszał wielkość guza i zwiększał przeżywalność.	Produkt leczniczy Tassigna jest wskazany w leczeniu: - pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, - pacjentów dorosłych z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Kapsułka twarda.	Program lekowy B.14 – Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)
Bosulif® (bosulfan)	Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy BCR-Abl, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki badań modelowych wskazują, że bosutynib wiąże się z domeną kinazy BCR-	Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z: - nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. chronic myelogenous leukaemia) z chromosomem Philadelphia (CML Ph+) w fazie przewlekłej (CP),	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Tabletka powlekana.	

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).



Produkt leczniczy	Mechanizm działania	Wskazania do stosowania*	Przeciwwskazania	Postać farmaceutyczna	Refundacja
	Abl. Bosutynib jest również inhibitorem kinazy z rodziny Src, w tym kinazy Src, Lyn oraz Hck. Bosutynib wykazuje minimalne działanie inhibicyjne wobec receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. platelet-derived growth factor) oraz c-Kit.	- CML Ph+ w fazie przewlekłej (CP), fazie akceleracji (AP, ang. accelerated phase) i fazie przełomu blastycznego (BP, ang. blast phase), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.			
Iclusig® (ponatynib)	Ponatynib jest silnym inhibitorem pan BCR-ABL z elementami budowy chemicznej, w tym z potrójnym wiązaniem węglowym, zapewniającymi duże powinowactwo do naturalnej BCR-ABL, jak również do zmutowanych form kinazy ABL. Ponatynib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC50 wynosząca, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. W testach komórkowych ponatynib był w stanie pokonać oporność na imatynib, dazatynib i nilotynib zależną od mutacji domeny kinazy BCR-ABL. W nieklinicznych testach mutagenyzy stwierdzono, że stężenie ponatynibu wynoszące 40 nM jest wystarczające do zmniejszenia żywotności komórek z ekspresją wszystkich badanych mutacji BCR-ABL (w tym T315I) o > 50% i zahamowania występowania klonów mutacji. W komórkowym teście przyspieszonej mutagenyzy nie wykryto żadnej mutacji BCR-ABL, która wykazałaby oporność na ponatynib w stężeniu 40 nM. Ponatynib powodował kurczenie się guza i wydłużał przeżywalność myszy z nowotworem z ekspresją normalnej BCR-ABL lub jej mutacji T315I. Po dawkach 30 mg lub większych minimalne stężenie ponatynibu w osoczu w stanie równowagi zwykle przekraczało 21 ng/ml (40 nM). Po dawkach 15 mg lub większych u 32 z 34 pacjentów (94%) wykazano ≥ 50% zmniejszenie fosforylacji CRK-like (CRKL), biologicznego wskaźnika inhibicji BCR-ABL, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Ponatynib hamuje aktywność innych klinicznie znaczących kinazy przy wartościach IC50 poniżej 20 nM i wykazuje aktywność komórkową wobec RET, FLT3 i KIT członków rodzin kinazy FGFR, PDGFR i VEGFR	Produkt Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Tabletki powlekane.	

*W tabeli uwzględniono jedynie wskazania obejmujące leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych.

Jako potencjalny komparator rozpatrywano również allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT). Wykonanie allo-HSCT jest wskazane wyłącznie u pacjentów, u których przywrócono fazę przewlekłą (CP) po wystąpieniu fazy akceleracji (AP) lub kryzy blastycznej (BP) oraz u chorych całkowicie opornych na TKI lub nietolerujących terapii TKI. U chorych w wieku poniżej 55-60 lat stosuje się mieloablacyjne kondycjonowanie przeszczepienia. Zredukowane kondycjonowanie (IVB) można zastosować u starszych osób. Ze względu na zmniejszenie ryzyka powikłań i odsetka nawrotów choroby zaleca się przeprowadzenie allo-HSCT. Wcześniejsza terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej nie wpływa w sposób negatywny na skuteczność, wyniki i odsetek powikłań allo-HSCT. Transplantacje wykonane w pierwszej CP mają lepsze rokowania niż te wykonane w drugiej i kolejnej CP [15].

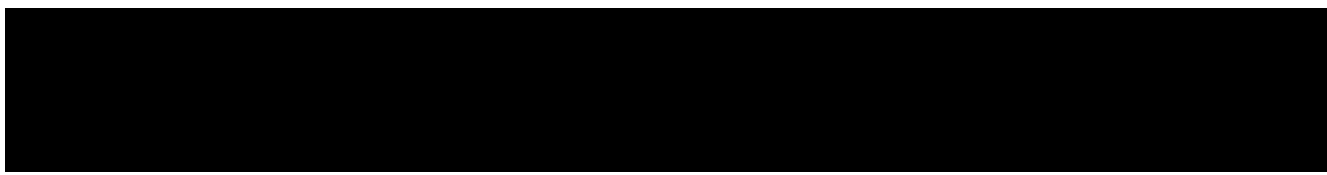
Tabela 17. Wskazania do przeszczepiania allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) [14].

Czas	Grupa chorych
Poszukiwanie dawcy rodzinnego	
Diagnoza	W fazie AP, BC Wiek < 20. r.ż. Obecne warunki ostrzeżenia (duże ryzyko, CCA)
Niepowodzenie leczenia imatynibem	Wszyscy pacjenci
Poszukiwanie dawcy niespokrewnionego	
Diagnoza	W fazie AP, BC
Niepowodzenie leczenia imatynibem	Progresja do AP lub BC Mutacja T315I Oporność hematologiczna na imatynib
W trakcie leczenia TKI II generacji lub po nim	Niepowodzenie
Przeprowadzenie allo-HSCT	
Diagnoza	W fazie AP lub BC (zalecane leczenie wstępne TKI)
Niepowodzenie leczenia imatynibem lub TKI II generacji	Progresja do AP lub BC (zalecane leczenie wstępne TKI II lub III generacji) Mutacja T315I

AP (acceleration phase) — faza akceleracji, BP (blastic phase) — kryza blastyczna; CCA (concomitant chromosomal aberrations) — współistniejące zaburzenia cytogenetyczne; TKI (tyrosine kinase inhibitors) — inhibitory kinazy tyrozynowej.

Niemniej jednak finalnie allo-HSCT wykluczono z grona komparatorów dla asciminibu ponieważ:

- jest interwencją nefarmakologiczną;
- biorąc pod uwagę rekomendację Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku [14] allo-HSCT jest głównie zalecane w przypadku pacjentów z bardziej zaawansowaną fazą choroby – fazą akceleracji/ kryzy blastycznej lub u pacjentów z mutacją T315I;
- biorąc pod uwagę mechanizm działania i dostępność leczenia CML ≥ 2 linii 4 inhibitorów TKI w Polsce, które mogą być po sobie stosowane sekwencyjnie w przypadku niepowodzenia leczenia, asciminib będzie przede wszystkim zastępował te opcje;



Na podstawie analizy najważniejszych cech produktów leczniczych Scemblix® (asciminib), Sprycel® (dazatynib), Tassigna® (nilotynib), Bosulif® (bosulfan), Iclusig® (ponatynib) wyciągnąć można następujące wnioski:

- wszystkie brane pod uwagę produkty lecznicze charakteryzują się analogicznym zakresem wskazań terapeutycznych – tj. dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej;
- substancje aktywne zawarte w produktach leczniczych Scemblix® (asciminib), Sprycel® (dazatynib), Tassigna® (nilotynib), Bosulif® (bosulfan), Iclusig® (ponatynib) hamują kinazę BCR-ABL;
- wszystkie powyższe leki są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej oraz przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym.

Podsumowując, za najbardziej odpowiednie komparatory dla asciminibu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej uznano dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib.

Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.

6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

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*);
- 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:
 - 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.

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.

7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ

7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/ lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (asciminib) oraz komparatorów (dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej, przeszukano stronę internetową AOTMiT.

Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana (asciminib) oraz komparatory (dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib), w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (wrzesień 2022).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Asciminib (Scemblix®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [98]	Brak opinii [98]	Brak rekomendacji [98]
Dazatynib [Komparator]	Brak opinii [98]	W opiniach nr 72/2012, 73/2012, 74/2012, 75/2012 z dnia 10 września 2012 r. Rada uznała za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) we wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej [99], [100], [101], [102].	W rekomendacjach nr 63/2012, 65/2012, 66/2012, 67/2012 z dnia 10 września 2012 r. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib), tabletki 50 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg; w ramach proponowanego programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej"[103], [104], [105], [106].
Nilotynib [Komparator]	Brak opinii [98]	W opinii nr 76/2012 z dnia 10 września 2012 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tasigna (nilotynib) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia, w ramach proponowanego programu lekowego [107].	W rekomendacji nr 62/2012 z dnia 10 września 2012 r. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości1 rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) kapsułka twarda 150 mg, kod EAN 5909990833573 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)" [108].
Bosutynib [Komparator]	Brak opinii [98]	W opiniach nr 22/2017 i 23/2017 z dnia 6 marca 2017 r. Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 100 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056841 oraz tabl. powł., 500 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056865, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)” [109], [110].	W rekomendacji nr 15/2017 z dnia 8 marca 2017 r. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 100 mg, 28 szt., Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 500 mg, 28 szt. w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)” [111].
Ponatynib [komparator]	Brak opinii [98]	W opiniach nr 80/2016 i 81/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 r. Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 15 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613 oraz tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637 w ramach programu lekowego Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem", w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia proponowanych zmian i rozszerzenia instrumentu dzielenia ryzyka [112], [113].	W rekomendacji nr 49/2016 z dnia 5 sierpnia 2016 r. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 5 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613; Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637; w ramach programu lekowego Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem", z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem: - wyeliminowania z programu pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego i skłonnością do powikłań zakrzepowych;

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
			- zaproponowania instrumentu podziału ryzyka polegającego na zwrocie kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku niezyskania odpowiedzi po leczeniu ponatynibem [114].

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji;

Jak do tej pory (wrzesień 2022) nie zostały wydane stanowiska Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub Prezesa AOTMiT odnoszące się do zastosowania asciminibu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej, co może być spowodowane niedawno przyznaną rejestracją ww. produktu leczniczego w UE (sierpień 2022) [98].

W latach 2012-2016 Rada Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji jak i Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniowali finansowanie ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych nilotynibu (Tasigna®) [107], [108] i ponatynibu (Iclusig®) [113], [114].

W latach 2012-2017 Rada Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji jak i Prezes AOTMiT negatywnie zaopiniowali finansowanie ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych dazatynibu (Spryzel®) [101]-[106] i bosutynibu (Bosulif®) [109]-[111].

7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla technologii wnioskowanej (asciminib) oraz komparatorów (dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Tabela 19. Oceniana interwencja wnioskowana (asciminib) oraz komparatory (dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (wrzesień 2022).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Asciminib (Scemblix®) [Interwencja wnioskowana]	Negatywna rekomendacja - PBAC nie zarekomendował finansowania asciminibu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, którzy byli wcześniej leczeni dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. PBAC uznał, że twierdzenie o niegorszej skuteczności asciminibu w porównaniu z nilotynibem jest prawdopodobnie poparte, pomimo niepewności związanej z niezakotwiczonym, nieskorygowanym porównaniem pośrednim. Uznał jednak, że twierdzenie o równoważnej skuteczności asciminibu w porównaniu z ponatynibem nie zostało poparte porównaniami przedstawionymi we wniosku. Ponadto uznał, że dostępne dane nie potwierdzają twierdzenia o wyższym bezpieczeństwie w stosunku do nilotynibu lub ponatynibu. PBAC uznał, że rozsądną podstawą do ustalenia opłacalnej ceny asciminibu byłoby porównanie z TKI drugiej generacji. PBAC uznał szacunki finansowe za niewiarygodne [115].	Sierpień 2022
	Dazatynib [Komparator]	Opinia pozytywna - PBAC zalecił finansowanie dazatynibu w leczeniu wszystkich faz przewlekłej białaczki szpikowej (CML) u pacjentów, którzy nie reagują na imatynib z powodu oporności lub nietolerancji, na podstawie opłacalności w stosunku do imatynibu [116].	Marzec 2007
	Nilotynib [Komparator]	Opinia pozytywna - PBAC zalecił finansowanie nilotynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej i akceleracji u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie imatynibem i którzy spełniają określone kryteria na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu z dazatynibem [117].	Marzec 2008
	Bosutynib [Komparator]	Brak rekomendacji [115]	-
	Ponatynib [Komparator]	Opinia pozytywna - PBAC zalecił finansowanie ponatynibu w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłą białaczką szpikową (CML), u których nie powiodła się terapia dazatynibem i nilotynibem, lub gdy jeden z tych leków okazał się nieskuteczny lub nietolerowany [118], [119].	Lipiec 2015 – Listopad 2018
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Asciminib (Scemblix®) [Interwencja wnioskowana]	Opinia pozytywna - Komitet Ekspertów CADTH zalecił refundację asciminibu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+ CML) w fazie przewlekłej (CP) wcześniej leczonych 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) w przypadku spełnienia następujących warunków: - niepowodzenie leczenia lub nietolerancja 2 lub więcej wcześniejszych terapii TKI; - pacjenci w fazie przewlekłej; niebędący w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej; - brak mutacji T315I lub V299L [120]	Wrzesień 2022
	Dazatynib [Komparator]	Brak rekomendacji [121]	-
	Nilotynib [Komparator]	Brak rekomendacji [121]	-

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).



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Bosutynib [Komparator]	Opinie pozytywne – CADTH zalecił finansowanie bosutynibu w terapii fazy przewlekłej CML po niepowodzeniu terapii jednym lub dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej [122], [123].	Maj 2015 – Sierpień 2019
	Ponatinib [Komparator]	Opinia pozytywna – CADTH zalecił finansowanie ponatinibu w przewlekłej białaczce szpikowej (CML) w fazie przewlekłej odpornej na co najmniej dwie wcześniejsze linie TKI lub w CML CP z nietolerancją na imatynib, nilotynib, dazatynib i bosutynib [124].	Październik 2015
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Asciminib (Scemblix®) [Interwencja wnioskowana]	W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu asciminib jest zalecany jako opcja leczenia przewlekłej białaczki szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia bez mutacji T315I po zastosowaniu 2 lub więcej inhibitorów kinazy tyrozynowej u osób dorosłych. Asciminib zaleca się tylko wtedy, gdy firma dostarcza lek zgodnie z umową handlową Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..	Czerwiec 2022
	Dazatynib [Komparator], Nilotynib [Komparator]	Dazatynib i nilotynib są zalecane jako opcje leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia u dorosłych, jeśli nie mogą oni przyjmować imatynib lub choroba jest oporna na imatynib. Dazatynib i nilotynib są zalecane, jeśli firmy zapewniają te leki z rabatami uzgodnionymi w odpowiednich schematach dostępu pacjenta [126].	Grudzień 2016
	Bosutynib [Komparator]	Bosutynib jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych, gdy: byli wcześniej leczeni 1 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej; imatynib, nilotynib i dazatynib nie są odpowiednie; firma zapewnia bosutynib ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu dla pacjentów (zaktualizowanym w 2016 r.) [127].	Sierpień 2016
	Ponatinib [Komparator]	Ponatinib jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych, gdy występuje oporność lub nietolerancja na dazatynib lub nilotynib i u których późniejsze leczenie imatynibem nie jest odpowiednie klinicznie [128].	Czerwiec 2017
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Asciminib (Scemblix®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [129]	-
	Dazatynib [Komparator]	Opinia pozytywna - akceptacja do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej, akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie, w tym terapię imatynibem [130].	Wrzesień 2016
	Nilotynib [Komparator]	Opinia pozytywna – SMC zaleca finansowanie powołując się na opinię NICE [126], [131].	Grudzień 2016
	Bosutynib [Komparator]	Opinia pozytywna – akceptacja do stosowania u dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej (CP), fazie akceleracji (AP) i fazie blastycznej (BP) przewlekłej białaczki szpikowej z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+ CML), wcześniej leczonych jednym lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej i dla których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są uważane za odpowiednie opcje leczenia [132].	Luty 2015
	Ponatinib [Komparator]	Opinia pozytywna – akceptacja do stosowania u dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej białaczki szpikowej (CML), którzy są oporni na dazatynib lub nilotynib lub nie tolerują tych leków i dla których późniejsze leczenie imatynibem nie jest odpowiednie klinicznie [133].	Kwiecień 2015

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Asciminib (Scemblix®) [Interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadza własnej oceny asciminibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Czerwiec 2022
	Dazatynib [Komparator]	Brak rekomendacji - Agencja nie przeprowadzała własnej oceny dazatynibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [130].	Styczeń 2008
	Nilotynib [Komparator]	Brak rekomendacji - Agencja nie przeprowadzała własnej oceny nilotynibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [136].	Sierpień 2008
	Bosutynib [Komparator]	Brak rekomendacji - Agencja nie przeprowadzała własnej oceny bosutynibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [137].	Luty 2013
	Ponatynib [Komparator]	Brak rekomendacji - Agencja nie przeprowadzała własnej oceny ponatynibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [138].	Styczeń 2015
Haute Autorité de Santé (HAS)	Asciminib (Scemblix®) [Interwencja wnioskowana]	Asciminib uzyskał pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania w ramach wczesnego dostępu we wskazaniu „leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej bez mutacji T315I”: - uprzednio leczonych wszystkimi dostępnymi w terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) i nawrotem lub opornością lub nietolerancją na TKI, zgodnie z oceną lekarza; - uprzednio leczonych co najmniej 3 TKI i dla których leczenie pozostałymi TKI jest przeciwwskazane [139]	Kwiecień 2022
	Dazatynib [Komparator]	Opinie pozytywne – HAS wydało szereg pozytywnych opinii odnośnie refundacji dazatynibu we wskazaniu leczenie fazy przewlekłej Ph+ CML w przypadku niepowodzenia poprzednich terapii, w tym terapii imatynibem. Proponowany poziom refundacji różnił się w poszczególnych rekomendacjach, w ostatniej rekomendacji z 2018 roku wyniósł on 65% [140], [141], [142].	Marzec 2007 – Październik 2018
	Nilotynib [Komparator]	Opinie pozytywne – HAS wydało dwie pozytywne opinie odnośnie refundacji nilotynibu we wskazaniu leczenie fazy przewlekłej Ph+ CML w przypadku niepowodzenia poprzednich terapii, w tym terapii imatynibem. Proponowany poziom refundacji różnił się w poszczególnych rekomendacjach, w ostatniej rekomendacji z 2018 roku wyniósł on 65% [143], [144].	Luty 2008 – Październik 2018
	Bosutynib [Komparator]	Opinia pozytywna – HAS wydało pozytywną opinię odnośnie refundacji bosutynibu we wskazaniu leczenie fazy przewlekłej Ph+ CML w przypadku niepowodzenia poprzednich terapii, w tym terapii imatynibem. Zaproponowany poziom refundacji wynosił 100% [145].	Luty 2014
	Ponatynib [Komparator]	Opinia pozytywna - HAS wydało pozytywną opinię odnośnie refundacji ponatynibu we wszystkich liniach leczenia fazy przewlekłej Ph+ CML. Zaproponowany poziom refundacji wynosił 100% [146].	Styczeń 2015
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Asciminib (Scemblix®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [147]	-
	Dazatynib [Komparator]	Brak rekomendacji [147]	-

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).



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Nilotynib [Komparator]	Brak rekomendacji [147]	-
	Bosutynib [Komparator]	Pozytywna opinia - G-Ba rekomenduje bosutynib w fazie przewlekłej CML u pacjentów wcześniej leczonych co najmniej jednym TKI [148].	Styczeń 2019
	Ponatinib [Komparator]	Pozytywna opinia - G-Ba rekomenduje ponatinib w fazie przewlekłej CML u pacjentów, którzy są oporni na dazatynib lub nilotynib; którzy nie tolerują dazatynibu lub nilotynibu i dla tych u których późniejsze leczenie imatynibem nie jest odpowiednie klinicznie [149].	Listopad 2020
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Asciminib (Scemblix®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [150]	-
	Dazatynib [Komparator]	Brak rekomendacji [150]	-
	Nilotynib [Komparator]	Brak rekomendacji [150]	-
	Bosutynib [Komparator]	Brak rekomendacji [150]	-
	Bosutynib [Komparator]	Brak rekomendacji [150]	-

Jak do tej pory (wrzesień 2022):

- *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) wydał pozytywną rekomendację odnoszącą się do zastosowania asciminibu (interwencji wnioskowanej) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej [125];
- francuska agencja *Haute Autorité de Santé* (HAS) pozytywnie odniosła się do stosowania Scemblix® w ramach wczesnego dostępu do terapii w wyżej wymienionym wskazaniu [139];
- kanadyjska agencja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) zaleciła refundację asciminibu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej wcześniej leczonych 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej w przypadku spełnienia następujących warunków: niepowodzenie leczenia lub nietolerancja 2 lub więcej wcześniejszych terapii TKI; pacjenci w fazie przekłej; niebędący w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej; brak mutacji T315I lub V299L [120];
- jedynie australijska agencja PBAC wydała negatywną rekomendację finansową dla asciminibu stosowanym w rozpatrywanej populacji pacjentów z CML-CP [115].

Pozostałe agencje nie wydały jak dotąd rekomendacji, co wynika z niedawnego dopuszczenia tego leku do obrotu (sierpień 2022 rok) na terenie Unii Europejskiej w analizowanym wskazaniu [115], [120], [129], [134], [147].

Opinie pozytywne w zakresie finansowania ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej, wydały:

- dla dazatynibu (Sprycel®):
 - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* [116];
 - *The National Institute for Health and Clinical Excellence* [126];
 - *Scottish Medicines Consortium* [130];
 - *Haute Autorité de Santé* [140], [141], [142].
- dla nilotynibu (Tasigna®):
 - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* [117];
 - *The National Institute for Health and Clinical Excellence* [126];
 - *Scottish Medicines Consortium* [131];
 - *Haute Autorité de Santé* [143], [144].
- dla bosutynibu (Bosulif®):
 - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* [122], [123];
 - *The National Institute for Health and Clinical Excellence* [127];
 - *Scottish Medicines Consortium* [132];
 - *Haute Autorité de Santé* [145];

Produkt leczniczy Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

- *Der Gemeinsamer Bundesausschuss* [148].
- dla ponatynibu (Iclusig®):
 - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* [118], [119];
 - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* [124];
 - *The National Institute for Health and Clinical Excellence* [128];
 - *Scottish Medicines Consortium* [133];
 - *Haute Autorité de Santé* [146];
 - *Der Gemeinsamer Bundesausschuss* [149].

All Wales Medicines Strategy Group nie przeprowadzała własnej oceny asciminibu i komparatorów (dazatynibu, nilotynibu, bosutynibu i ponatynibu) powołując się na ocenę przeprowadzoną przez The National Institute for Health and Clinical Excellence [135], [136], [137], [138].

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Baccarani, M. and M. Dreyling (2010). "Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 21(SUPPL. 5): v165-v167.
- [2] Perrotti, D., C. Jamieson, J. Goldman and T. Skorski (2010). "Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation." *The Journal of clinical investigation* 120(7): 2254-2264.
- [3] Apperley, J. F. (2015). "Chronic myeloid leukaemia." *Lancet* 385(9976): 1447-1459.
- [4] Soverini, S., C. De Benedittis, M. Mancini and G. Martinelli (2016). "Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management." *The Oncologist* 21(5): 626-633.
- [5] Hochhaus, A., S. Saussele, G. Rosti, F. X. Mahon, J. Janssen, H. Hjorth-Hansen, J. Richter and C. Buske (2017). "Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 28(suppl_4): iv41-iv51.
- [6] Flis, S. and T. Chojnacki (2019). "Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities." *Drug design, development and therapy* 13: 825-843.
- [7] Faderl, S., M. Talpaz, Z. Estrov, S. O'Brien, R. Kurzrock and H. M. Kantarjian (1999). "The biology of chronic myeloid leukemia." *N Engl J Med* 341(3): 164-172.
- [8] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C81-C96>.
- [9] Cancer.Org. (2021, 12 January 2021). "Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia." <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html#references>.
- [10] Kang, Z.-J., Y.-F. Liu, L.-Z. Xu, Z.-J. Long, D. Huang, Y. Yang, B. Liu, J.-X. Feng, Y.-J. Pan, J.-S. Yan and Q. Liu (2016). "The Philadelphia chromosome in leukemogenesis." *Chinese journal of cancer* 35: 48-48.
- [11] Hanlon, K. and M. Copland (2017). "Chronic myeloid leukaemia." *Medicine* 45(5): 287-291.
- [12] Jabbour, E. and H. Kantarjian (2018). "Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring." *Am J Hematol* 93(3): 442-459.
- [13] Wetzler, M., M. Talpaz, Z. Estrov and R. Kurzrock (1993). "CML: Mechanisms of Disease Initiation and Progression." *Leukemia & Lymphoma* 11(sup1): 47-50.
- [14] Zalecenia PTOK dla przewlekłej białaczki szpikowej http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.3.Przewlekla_bialaczka_szpikowa_200520.pdf
- [15] Fabarius A., Leitner A., Hochhaus A. i wsp. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011; 118: 6760–6768.
- [16] Johansson B., Fioretos T., Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol.* 2002; 107: 76–94.
- [17] Baccarani, M., M. W. Deininger, G. Rosti, A. Hochhaus, S. Soverini, J. F. Apperley, F. Cervantes, R. E. Clark, J. E. Cortes, F. Guilhot, H. Hjorth-Hansen, T. P. Hughes, H. M. Kantarjian, D.-W. Kim, R. A. Larson, J. H. Lipton, F.-X. Mahon, G. Martinelli, J. Mayer, M. C. Müller, D. Niederwieser, F. Pane, J. P. Radich, P. Rousselot, G. Saglio, S. Saußebe, C. Schiffer, R. Silver, B. Simonsson, J.-L. Steegmann, J. M. Goldman and R. Hehlmann (2013). "European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013." *Blood* 122(6): 872-884.
- [18] Arber, D. A., A. Orazi, R. Hasserrjian, J. Thiele, M. J. Borowitz, M. M. Le Beau, C. D. Bloomfield, M. Cazzola and J. W. Vardiman (2016). "The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia." *Blood* 127(20): 2391-2405.
- [19] Sokal, J. E., E. B. Cox, M. Baccarani, S. Tura, G. A. Gomez, J. E. Robertson, C. Y. Tso, T. J. Braun, B. D. Clarkson, F. Cervantes and et al. (1984). "Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia." *Blood* 63(4): 789-799.
- [20] Hasford, J., M. Pfirrmann, R. Hehlmann, N. C. Allan, M. Baccarani, J. C. Kluin-Nelemans, G. Alimena, J. L. Steegmann and H. Ansari (1998). "A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group." *J Natl Cancer Inst* 90(11): 850-858.

- [21] Pffirmann, M., M. Bacarani, S. Saussele, J. Guilhot, F. Cervantes, G. Ossenkoppele, V. S. Hoffmann, F. Castagnetti, J. Hasford, R. Hehlmann and B. Simonsson (2016). "Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia." *Leukemia* 30(1): 48-56.
- [22] Hoffmann, V. S., M. Bacarani, D. Lindoerfer, F. Castagnetti, A. Turkina, A. Zaritsky, A. Hellmann, W. Prejzner, J. L. Steegmann, J. Mayer, K. Indrak, A. Colita, G. Rosti and M. Pffirmann (2013). "The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib." *Leukemia* 27(10): 2016-2022.
- [23] https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/chronic-myeloid-leukemia-level-4-cause (czerwiec 2022)
- [24] http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok (czerwiec 2022)
- [25] Cancer.Net. (2018). "Leukemia - Chronic Myeloid - CML: Risk Factors." Retrieved 30 July 2021, from <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chronic-myeloid-cml/risk-factors> (czerwiec 2022)
- [26] Hehlmann, R. (2020). "Chronic Myeloid Leukemia in 2020." *HemaSphere* 4(5).
- [27] Kabat, G. C., J. W. Wu, S. C. Moore, L. M. Morton, Y. Park, A. R. Hollenbeck and T. E. Rohan (2013). "Lifestyle and dietary factors in relation to risk of chronic myeloid leukemia in the NIH-AARP Diet and Health Study." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22(5): 848-854.
- [28] Ferri, C., N. Weich, L. Gutiérrez, C. De Brasi, M. R. Bengió, P. Zapata, A. Fundia and I. Larripa (2019). "Single nucleotide polymorphism in PTEN-Long gene: A risk factor in chronic myeloid leukemia." *Gene* 694: 71-75.
- [29] Al-Husseini, M. J., H. H. Mohamed, A. M. Saad, M. M. Gad, M. Atia, U. Qaddora, A. I. Abushouk and M. El-Shinawi (2019). "Risk and survival of chronic myeloid leukemia after breast cancer: A population-based study." *Curr Probl Cancer* 43(3): 213-221.
- [30] Vlaanderen, J., Q. Lan, H. Kromhout, N. Rothman and R. Vermeulen (2012). "Occupational benzene exposure and the risk of chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions." *Am J Ind Med* 55(9): 779-785.
- [31] Larfors, G., J. Richter, A. Sjölander, L. Stenke and M. Höglund (2020). "Increased Risk of Chronic Myeloid Leukemia Following Gastric Conditions Indicating Helicobacter Pylori Infection: A Case-Control Study." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 29(1): 151-156.
- [32] Johnson, K. J., C. M. Blair, J. M. Fink, J. R. Cerhan, M. A. Roesler, B. A. Hirsch, P. L. Nguyen and J. A. Ross (2012). "Medical conditions and risk of adult myeloid leukemia." *Cancer Causes Control* 23(7): 1083-1089.
- [33] Qin, L., H. Y. Deng, S. J. Chen and W. Wei (2017). "Relationship between cigarette smoking and risk of chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of epidemiological studies." *Hematology* 22(4): 193-200.
- [34] Strom, S. S., Y. Yamamura, H. M. Kantarijian and J. E. Cortes-Franco (2009). "Obesity, weight gain, and risk of chronic myeloid leukemia." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5): 1501-1506.
- [35] Nicolini, F. E., S. Corm, Q. H. Lê, N. Sorel, S. Hayette, D. Bories, T. Leguay, L. Roy, S. Giraudier, M. Tulliez, T. Facon, F. X. Mahon, J. M. Cayuela, P. Rousselot, M. Michallet, C. Preudhomme, F. Guilhot and C. Roche-Lestienne (2006). "Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(φ)-LMC GROUP)." *Leukemia* 20(6): 1061-1066.
- [36] Nicolini, F. E., A. R. Ibrahim, S. Soverini, G. Martinelli, M. C. Müller, A. Hochhaus, I. H. Dufva, D.-W. Kim, J. Cortes, M. J. Mauro, C. Chuah, H. Labussière, S. Morisset, C. Roche-Lestienne, E. Lippert, S. Hayette, S. Peter, W. Zhou, V. Maguer-Satta, M. Michallet, J. Goldman, J. F. Apperley, F.-X. Mahon, D. Marin and G. Etienne (2013). "The BCR-ABL315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis." *Haematologica* 98(10): 1510-1516.
- [37] Etienne, G., S. Dulucq, F. Huguet, A. Schmitt, A. Lascaux, S. Hayette, M.-P. Fort, P. Sujobert, F. Bijou, S. Morisset, S. Tavitian, A. Bidet, B. Turcq, F. Robbesyn, C. Chollet, F. Belloc, F. Durrieu, F.-X. Mahon and F. E. Nicolini (2019). "Incidence and outcome of BCR-ABL mutated chronic myeloid leukemia patients who failed to tyrosine kinase inhibitors." *Cancer medicine* 8(11): 5173-5182.
- [38] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/123/RPT/123_ot.422.61.2020_sprycel_cml_rdtl.pdf (czerwiec 2022)
- [39] <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> (czerwiec 2022)
- [40] Wytyczne NCCN w CML 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf (czerwiec 2022)
- [41] Rekomendacje European LeukemiaNet 2020 dla CML <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2.pdf> (czerwiec 2022)
- [42] Wytyczne praktyki klinicznej ESMO 2017 <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2942147-9>
- [43] Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/download/83594/62752 (czerwiec 2022)

- [44] Kreys, E. D., C. R. Frei, S. M. Villarreal, M. J. Bollinger, X. Jones and J. M. Koeller (2017). "Evaluation of Long-Term Chronic Myeloid Leukemia Treatment Practices with Tyrosine Kinase Inhibitors in a National Cohort of Veterans." *Pharmacotherapy* 37(3): 278-286.
- [45] Ritchie, E. K., D. Latremouille-Viau, A. Guerin, I. Pivneva, K. Habucky, B. Ndiye, G. J. Joseph and E. Atallah (2017). "Treatment patterns in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase in US clinical practice, with a focus on tyrosine kinase inhibitor therapy discontinuation." *Blood* 130(Supplement 1): 3396-3396. <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/3396/114805/Treatment-Patterns-in-Patients-with-Chronic>
- [46] Rashid, N., H. A. Koh, K. J. Lin, B. Stwalley and E. Felber (2018). "Real world treatment patterns in chronic myeloid leukemia patients newly initiated on tyrosine kinase inhibitors in an US integrated healthcare system." *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 24(4): 253-263.
- [47] Marquinez-Alonso, I., V. Escudero-Vilaplana, S. Osorio, C. G. Rodriguez-Gonzalez, E. González-Haba and M. Sanjurjo-Sáez (2020). "Evaluation of the use, effectiveness and safety of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukaemia in a general university hospital." *European Journal of Hospital Pharmacy* 27(5): 299.
- [48] Saussele, S., K. Kohlbrenner, T. Vogelmann and T. Schubert (2020). "Real-World Treatment Patterns and Predictors for TKI Changes in CML: Results from a Population Representative German Claims Data Analysis." Available at SSRN 3576867. https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1645/427559/Real-World-Treatment-Patterns-Health-Care-Costs
- [49] Henk, H. J., M. Woloj, M. Shapiro and J. Whiteley (2015). "Real-world analysis of tyrosine kinase inhibitor treatment patterns among patients with chronic myeloid leukemia in the United States." *Clin Ther* 37(1): 124-133.
- [50] Whiteley, J., S. Iyer, S. D. Candrilli and J. A. Kaye (2015). "Treatment patterns and prognostic indicators of response to therapy among patients with chronic myeloid leukemia in Australia, Canada, and South Korea." *Curr Med Res Opin* 31(2): 299-314.
- [51] Milojkovic, D., N. C. P. Cross, S. Ali, J. Byrne, G. Campbell, F. L. Dignan, M. Drummond, B. Huntly, S. Marshall, M. F. McMullin, P. Neelakantan, M. Raghavan, M. Sivakumaran, J. Tighe, F. Wandroo, F. Willis, F. Glen, L. Fildes, S. J. Collington, J. Ryan, R. E. Clark and A. J. Mead (2021). "Real-world tyrosine kinase inhibitor treatment pathways, monitoring patterns and responses in patients with chronic myeloid leukaemia in the United Kingdom: the UK TARGET CML study." *British Journal of Haematology* n/a(n/a).
- [52] 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-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> (wrzesień 2022)
- [53] Zmodyfikowany program lekowy B.14 „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10 C 92.1)”
- [54] Hochhaus, A., M. Breccia, G. Saglio, V. García-Gutiérrez, D. Réa, J. Janssen and J. Apperley (2020). "Expert opinion—management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors." *Leukemia* 34(6): 1495-1502.
- [55] Cortes, J. and F. Lang (2021). "Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions." *J Hematol Oncol* 14(1): 44.
- [56] Akard, L. P., M. Albitar, C. E. Hill and J. Pinilla-Ibarz (2013). "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* 11(7): 421-432.
- [57] Cortes, J. E., G. Saglio, H. M. Kantarjian, M. Baccarani, J. Mayer, C. Boqué, N. P. Shah, C. Chuah, L. Casanova, B. Bradley-Garelik, G. Manos and A. Hochhaus (2016). "Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial." *J Clin Oncol* 34(20): 2333-2340.
- [58] Hochhaus, A., G. Saglio, T. P. Hughes, R. A. Larson, D. W. Kim, S. Issaragrisil, P. D. le Coutre, G. Etienne, P. E. Dorlhiac-Llacer, R. E. Clark, I. W. Flinn, H. Nakamae, B. Donohue, W. Deng, D. Dalal, H. D. Menssen and H. M. Kantarjian (2016). "Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial." *Leukemia* 30(5): 1044-1054.
- [59] Shah, N. P., D. W. Kim, H. Kantarjian, P. Rousselot, P. E. Llacer, A. Enrico, J. Vela-Ojeda, R. T. Silver, H. J. Khoury, M. C. Müller, A. Lambert, Y. Matloub and A. Hochhaus (2010). "Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib." *Haematologica* 95(2): 232-240.

- [60] Kantarjian, H. M., F. J. Giles, K. N. Bhalla, J. Pinilla-Ibarz, R. A. Larson, N. Gattermann, O. G. Ottmann, A. Hochhaus, J. P. Radich, G. Saglio, T. P. Hughes, G. Martinelli, D. W. Kim, Y. Shou, N. J. Gallagher, R. Blakesley, M. Bacarani, J. Cortes and P. D. le Coutre (2011). "Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results." *Blood* 117(4): 1141-1145.
- [61] Gambacorti-Passerini, C., T. H. Brümmendorf, D. W. Kim, A. G. Turkina, T. Masszi, S. Assouline, S. Durrant, H. M. Kantarjian, H. J. Khoury, A. Zaritsky, Z. X. Shen, J. Jin, E. Vellenga, R. Pasquini, V. Mathews, F. Cervantes, N. Besson, K. Turnbull, E. Leip, V. Kelly and J. E. Cortes (2014). "Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up." *Am J Hematol* 89(7): 732-742.
- [62] Cortes, J. E., M. J. Mauro, M. W. N. Deininger, C. Chuah, D.-W. Kim, V. Kota, J. H. Lipton, P. H. Rousselot, D. Milojkovic, P. D. Le Coutre, V. García Gutierrez, R. J. Crescenzo, E. Leip, F. An, N. Bouxin, A. Hochhaus, T. H. Brümmendorf and C. Gambacorti-Passerini (2018). "Bosutinib vs imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the BFORE trial: 24-month follow-up." *Journal of Clinical Oncology* 36(15_suppl): 7002-7002.
- [63] Cortes, J. E., H. J. Khoury, H. M. Kantarjian, J. H. Lipton, D. W. Kim, P. Schafhausen, E. Matczak, E. Leip, K. Noonan, T. H. Brümmendorf and C. Gambacorti-Passerini (2016). "Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib." *Am J Hematol* 91(12): 1206-1214.
- [64] Cortes, J. E., D. W. Kim, J. Pinilla-Ibarz, P. D. le Coutre, R. Paquette, C. Chuah, F. E. Nicolini, J. F. Apperley, H. J. Khoury, M. Talpaz, D. J. DeAngelo, E. Abruzzese, D. Rea, M. Bacarani, M. C. Müller, C. Gambacorti-Passerini, S. Lustgarten, V. M. Rivera, F. G. Haluska, F. Guilhot, M. W. Deininger, A. Hochhaus, T. P. Hughes, N. P. Shah and H. M. Kantarjian (2018). "Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial." *Blood* 132(4): 393-404.
- [65] Hantschel, O., U. Rix and G. Superti-Furga (2008). "Target spectrum of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib." *Leuk Lymphoma* 49(4): 615-619.
- [66] Garg, R. J., H. Kantarjian, S. O'Brien, A. Quintás-Cardama, S. Faderl, Z. Estrov and J. Cortes (2009). "The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up." *Blood* 114(20): 4361-4368.
- [67] Steegmann, J. L., M. Bacarani, M. Breccia, L. F. Casado, V. García-Gutiérrez, A. Hochhaus, D. W. Kim, T. D. Kim, H. J. Khoury, P. Le Coutre, J. Mayer, D. Milojkovic, K. Porkka, D. Rea, G. Rosti, S. Saussele, R. Hehlmann and R. E. Clark (2016). "European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia." *Leukemia* 30(8): 1648-1671.
- [68] USFDA. (2020, December 2020). "Labeling-Package Insert: ICLUSIG® (ponatinib)." Retrieved 15 July 2021, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203469s034lbl.pdf
- [69] USFDA. (2020, December 2020). "Labeling-Package Insert: TASIGNA® (nilotinib)" Retrieved 15 July 2021, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022068s033lbl.pdf
- [70] USFDA. (2021, June 2021). "Labeling-Package Insert: SPRYCEL (dasatinib)." Retrieved 15 July 2021, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021986s025lbl.pdf
- [71] Medeiros, B. C., J. Possick and M. Fradley (2018). "Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing." *Blood Rev* 32(4): 289-299.
- [72] Miller, G. D., B. J. Bruno and C. S. Lim (2014). "Resistant mutations in CML and Ph (+) ALL - role of ponatinib." *Biologics: targets & therapy* 8: 243-254.
- [73] Hughes, T. P., M. J. Mauro, J. E. Cortes, H. Minami, D. Rea, D. J. DeAngelo, M. Breccia, Y.-T. Goh, M. Talpaz, A. Hochhaus, P. le Coutre, O. Ottmann, M. C. Heinrich, J. L. Steegmann, M. W. N. Deininger, J. J. W. M. Janssen, F.-X. Mahon, Y. Minami, D. Yeung, D. M. Ross, M. S. Tallman, J. H. Park, B. J. Druker, D. Hynds, Y. Duan, C. Meille, F. Hourcade-Potelleret, K. G. Vanasse, F. Lang and D.-W. Kim (2019). "Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure." *New England Journal of Medicine* 381(24): 2315-2326.
- [74] <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-scemblix-asciminib-patients-philadelphia-chromosome-positive>
- [75] 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]

- [76] Rea D, Hochhaus A, Mauro MJ et al. 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; 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
- [77] A Phase I Study of Oral ABL001 in Patients with CML or Ph+ ALL CABL001X2101 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02081378>
- [78] Réa, D., M. J. Mauro, C. Boquimpani, Y. Minami, E. Lomaia, S. Voloshin, A. Turkina, D.-W. Kim, J. F. Apperley, A. Abdo, L. M. Fogliatto, D. D. H. Kim, P. I. Coutre, S. Saussele, M. Annunziata, T. P. Hughes, N. Chaudhri, K. Sasaki, L. Chee, V. García-Gutiérrez, J. E. Cortes, P. Aimone, A. Allepuz, S. Quenet, V. Bédoucha and A. Hochhaus (2021). "A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥ 2 Prior TKIs." *Blood*.
- [79] Sacha T. (2014) Deep molecular response (MR4.5) as a target of therapy with tyrosine kinase inhibitors. MR4.5 – goal of CML treatment
- [80] Omacetaksyna - wycofanie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (2011) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/tekinex>
- [81] Phillips, K. M., J. Pinilla-Ibarz, E. Sotomayor, M. R. Lee, H. S. Jim, B. J. Small, L. Sokol, J. Lancet, S. Tinsley, K. Sweet, R. Komrokji and P. B. Jacobsen (2013). "Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison." *Support Care Cancer* 21(4): 1097-1103.
- [82] Nana Brochmann, E. M. F., Anne I. Christensen, Marie Bak, Ann-Sophie Buchardt, Christen L. Andersen, Knud Juel, Hans C. Hasselbalch, Ann-Dorthe Zwisler (2016). "Impaired health, functioning and health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia: results from a nationwide survey." *Qual Life Res* 25: 1-196.
- [83] Trask, P. C., D. Cella, C. Powell, A. Reisman, J. Whiteley and V. Kelly (2013). "Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia." *Leuk Res* 37(1): 9-13.
- [84] Wilkes, J. J., G. H. Lyman, D. R. Doody, S. Chennupati, L. K. Becker, P. E. Morin, L. E. Winestone, H. J. Henk and E. J. Chow (2020). "Health Care Cost Associated With Contemporary Chronic Myelogenous Leukemia Therapy Compared With That of Other Hematologic Malignancies." *JCO Oncology Practice* 0(0): OP.20.00143.
- [85] Lin, J., D. Makenbaeva, M. Lingohr-Smith and R. Bilmes (2017). "Healthcare and economic burden of adverse events among patients with chronic myelogenous leukemia treated with BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors." *J Med Econ* 20(7): 687-691.
- [86] Goldberg, S. L., Y. Su, C. Gunnarsson, W. D. Irish, M. Ryan, M. Woloj, R. Ferdinand and M. Shapiro (2015). "The Effect of Vascular Occlusive Events on Discontinuation and Cost of Care in Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia." *Blood* 126(23): 2797-2797.
- [87] McGarry, L. J., Y. J. Chen, V. Divino, S. Pokras, C. R. Taylor, J. Munakata, C. C. Nieset, H. Huang, E. Jabbour and D. C. Malone (2016). "Increasing economic burden of tyrosine kinase inhibitor treatment failure by line of therapy in chronic myeloid leukemia." *Curr Med Res Opin* 32(2): 289-299.
- [88] Huang, J. C., S. Karve, S. Porwal, K. Thakkar, T. Marshall and T. Rosenberg (2018). "Health Care Utilization and Costs Among Patients with Chronic Myeloid Leukemia Using Tyrosine Kinase Inhibitors." *Blood* 132(Supplement 1): 3537-3537.
- [89] Cole, A. L., W. A. Wood, Jr., B. Muluneh, J. L. Lund, J. Elston Lafata and S. B. Dusetzina (2020). "Comparative Safety and Health Care Expenditures Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia Initiating First-Line Imatinib, Dasatinib, or Nilotinib." *JCO Oncol Pract* 16(5): e443-e455.
- [90] Phuar, H. L., C. E. Begley, W. Chan and T. M. Krause (2020). "Tyrosine Kinase Inhibitors and the Relationship With Adherence, Costs, and Health Care Utilization in Commercially Insured Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: A Retrospective Claims-Based Study." *Am J Clin Oncol* 43(7): 517-525
- [91] Rozporządzenie 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. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf>. (marzec 2022)
- [92] Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>. (marzec 2022).

- [93] Charakterystyka Produktu Leczniczego Scemblix® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_pl.pdf (wrzesień 2022)
- [94] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sprycel® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_pl.pdf (czerwiec 2022)
- [95] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tasigna® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_pl.pdf (czerwiec 2022)
- [96] Charakterystyka Produktu Leczniczego Bosulif® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_pl.pdf (czerwiec 2022)
- [97] Charakterystyka Produktu Leczniczego Iclusig® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_pl.pdf (czerwiec 2022)
- [98] <http://bipold.aotm.gov.pl/> (wrzesień 2022)
- [99] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2012 z dnia 10 września 2012 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/066/SRP/Z_22_262_120910_stanowisko_72_sprycel_53_50mgx60.pdf
- [100] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2012 z dnia 10 września 2012 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/066/SRP/Z_22_262_120910_stanowisko_73_sprycel_54_80mgx30.pdf
- [101] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2012 z dnia 10 września 2012 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/066/SRP/Z_22_262_120910_stanowisko_74_sprycel_55_100mgx30.pdf
- [102] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2012 z dnia 10 września 2012 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/066/SRP/Z_22_262_120910_stanowisko_75_sprycel_56_140mgx30.pdf
- [103] Rekomendacja nr 63/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/066/REK/RP_63_2012_Sprycel.pdf
- [104] Rekomendacja nr 65/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/066/REK/RP_65_2012_Sprycel.pdf
- [105] Rekomendacja nr 66/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/066/REK/RP_66_2012_Sprycel.pdf
- [106] Rekomendacja nr 67/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/066/REK/RP_67_2012_Sprycel.pdf
- [107] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2012 z dnia 10 września 2012 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/064/SRP/064_SRP_U_22_263_120910_stanowisko_76_Tasigna__2012.09.10.pdf
- [108] Rekomendacja nr 62/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/064/REK/RP_62_2012_Tasigna.pdf
- [109] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2017 z dnia 6 marca 2017 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/194/SRP/U_9_63_170306_stanowisko_22_BOSULIF_bosutynib_100_mg_art.35.pdf
- [110] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2017 z dnia 6 marca 2017 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/194/SRP/U_9_64_170306_stanowisko_23_BOSULIF_bosutynib_500_mg_art.35.pdf
- [111] Rekomendacja nr 15/2017 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 marca 2017 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/194/REK/RP_15_2017_Bosulif.pdf
- [112] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/SRP/U_289_20160801_stanowisko_80_Iclusig_poniatynib_15mg_w_ref.pdf
- [113] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/SRP/U_290_20160801_stanowisko_81_Iclusig_poniatynib_45mg_w_ref.pdf

- [114] Rekomendacja nr 49/2016 z dnia 5 sierpnia 2016 r.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/REK/RP_49_2016_Iclusig_CML_MKP.pdf
- [115] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-07/pbac-web-outcomes-07-2022.pdf>
(wrzesień 2022)
- [116] Dazatynib PBS <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/pbac-psd-dasatinib-cml-mar07>
- [117] Nilotynib PBS <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-03/pbac-psd-nilotinib-mar08>
- [118] Ponatynib PBS 2015 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/ponatinib-psd-july-2015.pdf>
- [119] Ponatynib PBS 2018 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/ponatinib-psd-november-2018.pdf> (czerwiec 2022)
- [120] CADTH asciminib <https://www.cadth.ca/asciminib> (wrzesień 2022)
- [121] <https://www.cadth.ca/asciminib> (czerwiec 2022)
- [122] CADTH bosutynib 2015 https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_profund_boustinib_bosulif_cml.pdf
- [123] CADTH bosutynib 2019 https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_profund_rfa-0002-bosutinib.pdf
- [124] CADTH ponatynib https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_provfund_clusig_cml-all.pdf
- [125] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta813/chapter/1-Recommendations> (czerwiec 2022)
- [126] NICE dazatynib, nilotynib <https://www.nice.org.uk/guidance/TA425/chapter/1-Recommendations>
- [127] NICE bosutynib <https://www.nice.org.uk/guidance/TA401/chapter/1-Recommendations>
- [128] NICE ponatynib <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451/chapter/1-Recommendations>
- [129] <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (wrzesień 2022)
- [130] SMC dazatynib <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dasatinib-sprycel-second-line-treatment-resubmission-37007/>
- [131] SMC nilotynib <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nilotinib-tasigna-fullsubmission-44008/>
- [132] SMC bosutynib <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bosutinib-bosulif-resubmission-91013/>
- [133] SMC ponatynib <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ponatinib-clusig-fullsubmission-103215/>
- [134] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/asciminib-scemblx1/> (wrzesień 2022)
- [135] AWMSG dazatynib <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/dasatinib-sprycel3/>
- [136] AWMSG nilotynib <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/nilotinib-tasigna2/>
- [137] AWMSG bosutynib <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/bosutinib-bosulif1/>
- [138] AWMSG ponatynib <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/ponatinib-clusig/>
- [139] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3333278/fr/scemblx-asciminib-lmc (czerwiec 2022)
- [140] HAS dazatynib 2007 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4070_sprycel_.pdf
- [141] HAS dazatynib 2016 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12246_SPRYCEL_PIS_RI_Avis2_CT12246.pdf
- [142] HAS dazatynib 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16187_SPRYCEL_PIS_RI_AVIS2_CT16187.pdf
- [143] HAS nilotynib 2008 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5206_tasigna_.pdf
- [144] HAS nilotynib 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/tasigna_pis_ri_avis2_ct15574.pdf
- [145] HAS bosutynib 2014 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12919_BOSULIF_PIC_INS_Avis3_CT12919.pdf
- [146] HAS ponatynib https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13118_ICLUSIG_PIC_INS_Avis2_CT13118.pdf
- [147] <https://www.g-ba.de/> (wrzesień 2022)
- [148] G-ba bosutynib https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3684/2019-02-21_AM-RL-XII_Bosutinib_D-377_BAnz.pdf
- [149] G-ba ponatynib https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4548/2020-11-20_AM-RL-XII_Ponatinib_D-550_EN.pdf<https://www.sbu.se/en/>
- [150] <https://www.sbu.se/en/> (wrzesień 2022)
- [151] 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/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html> (czerwiec 2022)
- [152] <http://jgp.uhc.com.pl/doc/42.5/jgp/S22.html> (czerwiec 2022)

- [153] <http://jgp.uhc.com.pl/doc/42.5/jgp/S23.html> (czerwiec 2022)
- [154] <http://jgp.uhc.com.pl/doc/67.5/jgp/PZS03.html> (czerwiec 2022)
- [155] <http://jgp.uhc.com.pl/doc/67.5/jgp/PZS02.html> (czerwiec 2022)
- [156] Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec® https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/glivec-epar-product-information_pl.pdf (czerwiec 2022)
- [157] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202261> (czerwiec 2022)
- [158] 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 (czerwiec 2022)
- [159] 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> (czerwiec 2022)
- [160] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze. Ocena dostępności do leczenia w Polsce. Farmakoterapia 22; 312(251).
- [161] 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 leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [162] https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=521 (czerwiec 2022)
- [163] Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów z dziedziny hematologii w celu określenia epidemiologii przewlekłej białaczki szpikowej oraz wybór najodpowiedniejszych komparatorów dla asciminibu w analizowanym wskazaniu.
- [164] <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cm1.html> (czerwiec 2022)
- [165] <https://www.esmo.org/content/download/88302/1617924/1/ESMO-ACF-Przewlek%C5%82a-Bia%C5%82aczka-Szpikowa-CML-Poradnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf> (czerwiec 2022).
- [166] <https://www.gov.pl/attachment/b5f91f8f-cf1d-45ba-b3ea-2bead5cb6e2d> (czerwiec 2022)

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia asciminibem chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.14 [53].	12
Tabela 2. Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na przewlekłą białaczkę szpikową	14
Tabela 3. Diagnostyka różnicowa przewlekłej białaczki szpikowej (CML) [14].	17
Tabela 4. Kliniczne i hematologiczne kryteria definicji fazy akceleracji (AP) i kryzy blastycznej (BP) według kryteriów WHO 2016 i ELN 2013 [17], [18].	18
Tabela 5. Szacowanie rokowania u pacjenta z CML, na podstawie danych klinicznych i hematologicznych uzyskanych przed rozpoczęciem leczenia przyczynowego [5], [19], [20], [21], [22].	19
Tabela 6. 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) [158].	20
Tabela 7. Liczba pacjentów stosujących dany lek w ramach programu lekowego B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” w 2021 roku [151].	21
Tabela 8. Odsetek chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w programie lekowym "Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)" oraz odsetek pacjentów po niepowodzeniu i nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej na podstawie wyników badania ankietowego [163].	21
Tabela 9. Zalecenia dotyczące terapii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (kategoria zaleceń: IA) [14].	25
Tabela 10. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu przewlekłej białaczki szpikowej, z podziałem na kategorię dostępności (stan na czerwiec 2022) [52].	28
Tabela 11. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych (stan na marzec 2022).	30
Tabela 12. Definicje odpowiedzi molekularnej w przewlekłej białaczce szpikowej [79].	34
Tabela 13. Plan modyfikacji dawki asciminibu w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi [93].	37
Tabela 14. Opcje terapeutyczne stosowane u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą białaczką szpikową po nieskuteczności lub nietolerancji wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej na podstawie wyników badania ankietowego [163].	42
Tabela 15. Opcje terapeutyczne mogące stanowić komparatory dla asciminibu na podstawie wyników badania ankietowego [163].	43
Tabela 16. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących produktów leczniczych, Scemblix® (asciminib), Sprycel® (dazatynib), Tassigna® (nilotynib), Bosulif® (bosulfan), Iclusig® (ponatynib) [52], [93], [94], [95], [96], [97].	44
Tabela 17. Wskazania do przeszczepiania allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) [14].	46
Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana (asciminib) oraz komparatory (dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib), w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (czerwiec 2022).	49
Tabela 19. Oceniana interwencja wnioskowana (asciminib) oraz komparatory (dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie trzeciej linii przewlekłej białaczki szpikowej (ang. chronic myeloid leukemia, CML) w fazie przewlekłej (ang. chronic phase, CP) u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKI) (czerwiec 2022).	52
Tabela 20. Charakterystyka produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) oraz produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib).	67
Tabela 21. Charakterystyka produktu leczniczego Tassigna® (nilotynib) oraz produktu leczniczego Bosulif® (bosutynib).	84
Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iclusig® (ponatynib).	98
Tabela 23. Program lekowy B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” [52].	105

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Scemblix® (asciminib) oraz komparatorów - produktów leczniczych Sprycel® (dazatynib), Tassigna® (nilotinib), Bosulif® (bosutynib), Iclusig® (ponatynib).

Tabela 20. Charakterystyka produktu leczniczego Scemblix® (asciminib) oraz produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib).

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EA06	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01EA02
Postać farmaceutyczna	<p><u>Scemblix 20 mg tabletki powlekane</u> Bładożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami o przybliżonej średnicy 6 mm, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „20” po drugiej stronie tabletki.</p> <p><u>Scemblix 40 mg tabletki powlekane</u> Fioletowo-białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami o przybliżonej średnicy 8 mm, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „40” po drugiej stronie tabletki.</p>	<p><u>SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane</u> Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS" na jednej stronie oraz napisem "527" na drugiej stronie.</p> <p><u>SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane</u> Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS" na jednej stronie oraz napisem "528" na drugiej stronie.</p> <p><u>SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane</u> Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS" na jednej stronie oraz napisem "524" na drugiej stronie.</p> <p><u>SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane</u> Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, trójkątne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS80" na jednej stronie oraz napisem "855" na drugiej stronie.</p> <p><u>SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane</u> Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS 100" na jednej stronie oraz napisem "852" na drugiej stronie.</p> <p><u>SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane</u> Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS 140" na jednej stronie oraz napisem "857" na drugiej stronie.</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
Mechanizm działania	<p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Asciminib jest silnym inhibitorem kinazy białkowej ABL/BCR::ABL1. Asciminib hamuje działanie kinazy ABL1 w białku fuzyjnym BCR::ABL1 i jest skierowany swoiście przeciwko kieszeni mirystoilowej ABL. W warunkach in vitro asciminib hamuje działanie kinazy tyrozynowej ABL1 przy średnich wartościach IC50 poniżej 3 nanomoli. W komórkach nowotworowych pobranych od pacjentów asciminib swoiście hamuje proliferację komórek z BCR::ABL1 przy wartościach IC50 wynoszących od 1 do 25 nanomoli. W komórkach zmodyfikowanych tak, aby dochodziło do ekspresji BCR::ABL1 typu dzikiego lub mutacji T315I asciminib hamuje wzrost komórek przy średnich wartościach IC50 wynoszących odpowiednio 0,61 ± 0,21 i 7,64 ± 3,22 nanomola. W mysich modelach heteroprzeszczepu CML, asciminib hamował w sposób zależny od dawki wzrost guzów z BCR::ABL1 typu dzikiego lub z mutacją T315I, a regresję guza obserwowano po podaniu dawek przekraczających odpowiednio 7,5 mg/kg mc. lub 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę.</p>	<p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL. In vitro, dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej jak i odpornej na imatynib. Badania przedkliniczne wskazują, że dazatynib może przełamać oporność wynikającą ze zwiększonej ekspresji BCR-ABL, z mutacji domeny kinazy BCR-ABL, aktywacji alternatywnych dróg sygnalizacyjnych obejmujących kinazy rodziny SRC (LYN, HCK) oraz zwiększoną ekspresję genu determinującego oporność wielolekową. Dodatkowo, dazatynib hamuje kinazy rodziny SRC w stężeniach subnanomolarnych. In vivo, w kilku oddzielnych eksperymentach z zastosowaniem mysiego modelu CML, dazatynib zapobiegał progresji fazy przewlekłej CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym</p>
Wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Scemblix® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML CP), leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.</p>	<p>Sprycel® jest wskazany do leczenia dzieci i młodzieży z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (ang. Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in chronic phase, Ph+ CML CP) lub Ph+ CML CP w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. - nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w skojarzeniu z chemioterapią.
Dawkowanie i sposób podania	<p>Leczenie produktem leczniczym Scemblix® powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z białaczką.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecaną dawkę dobową produktu leczniczego Scemblix przyjmuje się doustnie jako dawkę 40 mg dwa razy na dobę w przybliżeniu co 12 godzin.</p> <p><u>Pominięcie dawki</u></p> <p>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.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p>Leczenie asciminibem należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Dostosowanie dawki ze względu na działania niepożądane</u></p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu białaczki.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawkowanie ustala się w zależności od masy ciała. Dazatynib jest podawany doustnie raz na dobę w postaci produktu SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej albo produktu SPRYCEL tabletki powlekane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Sprycel® tabletki powlekane). Dawkę należy przeliczać co 3 miesiące z uwzględnieniem zmian masy ciała lub częściej, o ile jest to konieczne. Nie zaleca się stosowania tabletek u pacjentów ważących mniej niż 10 kg; u tych pacjentów należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji. Nie ma doświadczenia w leczeniu produktem Sprycel® dzieci w wieku poniżej 1 roku. Produkty lecznicze Sprycel® tabletki powlekane i Sprycel® proszek do sporządzania zawiesiny doustnej nie są biorównoważne. Pacjenci, którzy są w stanie połykać tabletki i chcą zmienić stosowanie produktu Sprycel® w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej na stosowanie produktu Sprycel® w tabletkach lub pacjenci, którzy nie są w stanie</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
	<p>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 Charakterystyce Produktu Leczniczego (Tabela 1.). Leczenie produktem leczniczym Scemblix należy zakończyć i nie wznowiać u pacjentów nietolerujących dawki 20 mg dwa razy na dobę.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u> <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Scemblix u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Scemblix jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki powlekane należy połykać w całości popijając szklanką wody i nie należy ich przełamywać, kruszyć ani żuć.</p>	<p>połykać tabletek i chcą zamienić tabletki na zawiesinę doustną, mogą to zrobić pod warunkiem, że będą przestrzegać prawidłowych zaleceń dotyczących dawkowania danej postaci farmaceutycznej. Zalecane początkowe dawkowanie dobowe produktu Sprycel® w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP lub Ph+ ALL oraz pacjentów dorosłych z Ph+ CML CP, którzy nie są w stanie połykać tabletek przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nie określono dawki proszku do sporządzania zawiesiny doustnej do stosowania u pacjentów dorosłych z zaawansowaną, mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, lub Ph+ ALL.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u> W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem produktu Sprycel® u dorosłych z Ph+ CML CP, w fazie akceleracji, z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML lub Ph+ ALL oraz u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP prowadzono do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia przez pacjenta. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu cytogenetycznej lub molekularnej odpowiedzi [w tym pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. complete cytogenetic response, CCyR), większej odpowiedzi molekularnej (ang. major molecular response, MMR i MR4.5)] na odległe skutki choroby. W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem produktu Sprycel® u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL stosowano w sposób ciągły, w uzupełnieniu do kolejnych bloków chemioterapii podstawowej, maksymalnie przez dwa lata. U pacjentów, którzy przechodzą następnie przeszczepienie komórek macierzystych, Sprycel® można podawać dodatkowo przez rok po przeszczepieniu. Produkt Sprycel® jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (10 mg/ml po przygotowaniu zawiesiny), aby umożliwić podanie zalecanej dawki. Zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji.</p> <p><u>Zwiększanie dawki</u> Następujące zwiększanie dawkowania, które przedstawiono w Tabeli 2. W Charakterystyce Produktu Leczniczego, zalecane jest u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej w zalecanych punktach w czasie, zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi a którzy tolerowali leczenie. Nie zaleca się zwiększania dawki u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL, gdyż u tych pacjentów produkt Sprycel® podaje się w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p><u>Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane</u> <i>Zahamowanie czynności szpiku kostnego</i></p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
		<p>W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego podczas badań klinicznych stosowano przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii. Stosowano także, w zależności od wskaźników, przetoczenia masy czerwonej krwi oraz przetoczenia płytek krwi.</p> <p>U pacjentów z przedłużającym się zahamowaniem czynności szpiku kostnego stosowano hematopoetyczny czynnik wzrostu. W Tabeli 3. W Charakterystyce Produktu Leczniczego podsumowano wytyczne dotyczące zmiany dawkowania u dzieci i młodzieży z CML CP. U dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP, w przypadku nawrotu neutropenii lub małopłytkowości stopnia ≥ 3 w trakcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. complete haematologic response, CHR), należy przerwać stosowanie produktu Sprycel® i później można wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli konieczne, należy stosować tymczasowe zmniejszenie dawki w przypadku cytopenii pośrednich stopni i odpowiedzi terapeutycznej. U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej stopnia 1 do 4 nie zaleca się modyfikacji dawki. Jeśli kolejny blok leczenia opóźni się o ponad 14 dni z powodu neutropenii i (lub) małopłytkowości, leczenie produktem Sprycel® należy przerwać i wznowić w tej samej dawce po rozpoczęciu kolejnego bloku leczenia. Jeśli neutropenia i (lub) małopłytkowość będą się utrzymywać i nastąpi opóźnienie kolejnego bloku leczenia o następne 7 dni, należy ocenić komórkowość i odsetek blastów w szpiku kostnym. W przypadku komórkowości szpiku kostnego $< 10\%$, leczenie produktem SPRYCEL należy przerwać do czasu, gdy ANC $> 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$), kiedy to można będzie wznowić leczenie pełną dawką. W przypadku komórkowości szpiku kostnego $> 10\%$, można rozważyć wznowienie leczenia produktem Sprycel®.</p> <p><i>Niehematologiczne działania niepożądane</i></p> <p>Jeśli po podaniu dazatynibu wystąpi umiarkowane, stopnia 2., niehematologiczne działanie niepożądane, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, należy wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli działanie niepożądane pojawia się kolejny raz należy zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkiego niehematologicznego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. W związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U dzieci i młodzieży z CML CP, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy przestrzegać opisanych powyżej zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych. U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy przestrzegać opisanych powyżej zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę o jeden poziom.</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
		<p><i>Wysięk w jamie opłucnej</i></p> <p>Jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej, należy przerwać leczenie dazatynibem do czasu, gdy pacjent zostanie przebadany, ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia należy rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie. Po wyleczeniu pierwszego epizodu należy rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu należy wznowić podawanie dazatynibu w dawce o jeden poziom mniejszej. W przypadku wyleczenia ciężkiego epizodu (stopnia 3. lub 4.) leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce w zależności od początkowej ciężkości działania niepożądanego.</p> <p><i>Zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4</i></p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 i soku grejfrutowego z produktem Sprycel®. Jeśli to możliwe, należy wybrać do jednoczesnego stosowania inny lek, który nie ma działania hamującego enzymy lub który hamuje enzymy jedynie minimalnie. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie produktu SPRYCEL z silnym inhibitorem CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki do:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 40 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących SPRYCEL w postaci tabletek w dawce 140 mg na dobę. - 20 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących SPRYCEL w postaci tabletek w dawce 100 mg na dobę. - 20 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących SPRYCEL w postaci tabletek w dawce 70 mg na dobę. <p>W przypadku pacjentów przyjmujących produkt Sprycel® w dawce 60 mg lub 40 mg na dobę należy rozważyć przerwanie podawania produktu SPRYCEL do czasu odstawienia inhibitora CYP3A4, bądź też zamianę na mniejszą dawkę w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Po odstawieniu inhibitora wymagany jest okres eliminacji leku trwający około 1 tygodnia, a następnie można wznowić stosowanie produktu Sprycel®. Zmniejszone dawki produktu Sprycel® powinny sprawić, że pole pod krzywą (AUC) znajdzie się w zakresie obserwowanym bez inhibitorów CYP3A4, jednak nie są dostępne dane kliniczne dotyczące takich zmian dawek u pacjentów stosujących silne inhibitory CYP3A4. Jeśli leczenie produktem SPRYCEL nie będzie tolerowane po zmniejszeniu dawki, należy odstawić silny inhibitor CYP3A4 lub przerwać leczenie produktem Sprycel® do momentu odstawienia inhibitora. Po odstawieniu inhibitora wymagany jest okres eliminacji leku trwający około 1 tygodnia, a następnie można zwiększyć dawkę produktu Sprycel®. W Tabeli 4. W Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono wytyczne dotyczące</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
		<p>zmniejszenia dawki u dzieci i młodzieży, u których konieczne jest podawanie produktu Sprycel® w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej z silnym inhibitorem CYP3A4.</p> <p><u>Szczególne populacje</u> <i>Osoby w podeszłym wieku</i> Nie obserwowano u tych pacjentów żadnych klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych zależnych od wieku. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku. <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby produkt Sprycel® należy stosować z ostrożnością. <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu Sprycel® u pacjentów z niewydolnością nerek (z badań wykluczano nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML w fazie przewlekłej ze stężeniem kreatyniny w surowicy >3 razy większym niż górna granica normy oraz pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 raza większym niż górna granica normy). Ponieważ klirens nerkowy dazatynibu i jego metabolitów wynosi <4%, u pacjentów z niewydolnością nerek nie należy spodziewać się zmniejszenia całkowitego klirensu ogólnoustrojowego. <u>Sposób podawania</u> Sprycel® musi być podawany doustnie. Nie wolno rozkruszać, ciąć lub żuć tabletek powlekanych, aby zachować zgodność dawkowania i zminimalizować ryzyko narażenia skóry na kontakt z lekiem; tabletki muszą być połykane w całości. Tabletek powlekanych nie należy rozdrabniać, ponieważ ekspozycja u pacjentów przyjmujących tabletkę w postaci rozdrobnionej jest mniejsza niż u tych, którzy połykają ją w całości. Produkt Sprycel® w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej dostępny jest również dla dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP i Ph+ ALL oraz dorosłych pacjentów z CML CP, którzy nie są w stanie połykać tabletek. SPRYCEL może być podawany niezależnie od posiłków i należy podawać go o tej samej porze rano lub wieczorem. Produktu SPRYCEL nie należy stosować z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><u>Zahamowanie czynności szpiku</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących asciminib występowała małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość. Podczas leczenia asciminibem zgłaszano ciężką (stopień 3. lub 4. wg NCI CTCAE) małopłytkowość i neutropenię. Zahamowanie czynności szpiku było na ogół odwracalne i kontrolowane za pomocą czasowego wstrzymania leczenia. Badanie morfologiczne krwi należy wykonywać co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co miesiąc lub według wskazań klinicznych. Należy monitorować pacjentów w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów zahamowania czynności szpiku. W zależności od nasilenia małopłytkowości i (lub) neutropenii, podawanie leku należy czasowo wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub zakończyć leczenie i nie wznowiać.</p> <p><u>Toksyczne działanie na trzustkę</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących asciminib występowało zapalenie trzustki i przebiegające bezobjawowo zwiększenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy, w tym reakcje ciężkie. Aktywność lipazy i amylazy w surowicy należy sprawdzać co miesiąc podczas leczenia asciminibem lub w zależności od wskazań klinicznych. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów toksycznego działania na trzustkę. U pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie monitorowanie powinno odbywać się częściej. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy i amylazy w surowicy towarzyszą objawy w jamie brzusznej, należy czasowo wstrzymać leczenie i rozważyć przeprowadzenie odpowiednich badań diagnostycznych, aby wykluczyć zapalenie trzustki. W zależności od nasilenia zwiększenia aktywności lipazy i amylazy w surowicy, podawanie leku należy czasowo wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub zakończyć leczenie i nie wznowiać.</p> <p><u>Wydłużenie odstępu QT</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących asciminib występowało wydłużenie odstępu QT. Zaleca się wykonanie badania elektrokardiograficznego przed rozpoczęciem leczenia asciminibem oraz monitorowanie w trakcie leczenia według wskazań klinicznych. Hipokaliemię i hipomagnezemię należy wyrównać przed podaniem asciminibu oraz monitorować w trakcie leczenia według wskazań klinicznych. Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu torsades de pointes.</p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących asciminib występowało nadciśnienie tętnicze, w tym ciężkie nadciśnienie tętnicze. W trakcie leczenia asciminibem należy monitorować oraz leczyć nadciśnienie tętnicze i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wykorzystując standardowe leki według wskazań klinicznych.</p> <p><u>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</u></p>	<p><u>Klinicznie istotne interakcje</u></p> <p>Dazatynib jest substratem i inhibitorem cytochromu P450 (CYP3A4). Dlatego istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 lub takimi, które wpływają na jego aktywność. Jednoczesne stosowanie dazatynibu i innych produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib. Jednoczesne stosowanie dazatynibu i leków, które indukują CYP3A4 (np. deksametazonu, fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub produktów roślinnych zawierających ziela dziurawca [<i>Hypericum perforatum</i>]) może znacznie zmniejszyć ekspozycję na dazatynib, zwiększając potencjalnie ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego u pacjentów otrzymujących dazatynib należy stosować inne, alternatywne produkty lecznicze, o słabszym działaniu indukującym CYP3A4. Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratów CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na substrat CYP3A4. Dlatego, należy zachować ostrożność stosując dazatynib równocześnie z substratami CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym, takimi jak astemizol, terfenadyna, cisapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl lub alkaloidy sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina). Jednoczesne stosowanie dazatynibu i antagonistów receptora H2 (np. famotydyny), inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazolu), lub wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu może zmniejszyć ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania antagonistów receptora H2 i inhibitorów pompy protonowej, a leki zawierające wodorotlenek aluminium/wodorotlenek magnezu powinny być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu dazatynibu.</p> <p><u>Szczególne populacje</u></p> <p>Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Ze względu na ograniczenia tego badania, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania dazatynibu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Ważne działania niepożądane</u></p> <p><u>Zahamowanie czynności szpiku kostnego</u></p> <p>Stosowanie dazatynibu wiąże się z wystąpieniem niedokrwistości, neutropenii oraz małopłytkowości. Do ich wystąpienia dochodzi wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL leczonych dazatynibem w monoterapii badanie morfologii krwi z rozmazem (ang. complete blood counts, CBCs) należy wykonywać co tydzień w trakcie pierwszych 2</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
	<p>Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) występowała u pacjentów będących nosicielami tego wirusa po podaniu innych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) BCR::ABL 1. Należy zbadać pacjentów pod kątem zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia asciminibem. Nosiciele HBV, u których konieczne jest leczenie asciminibem powinni być monitorowani w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów aktywnego zakażenia HBV przez cały czas trwania leczenia oraz przez kilkanaście miesięcy po zakończeniu leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Laktoza</u></p> <p>Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy galaktozy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Sód</u></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>	<p>miesiący leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy wykonywać co 2 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych dazatynibem w skojarzeniu z chemioterapią badanie CBC należy wykonywać przed rozpoczęciem każdego bloku chemioterapii, a także zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W trakcie konsolidacyjnych bloków chemioterapii badanie CBC należy wykonywać co 2 dni aż do czasu ustąpienia objawów. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zasadniczo odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki.</p> <p style="text-align: center;"><i>Krwawienie</i></p> <p>U pacjentów z CML w fazie przewlekłej (n=548), krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 5 pacjentów (1%) otrzymujących dazatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej, otrzymujących zalecaną dawkę leku Sprycel® (n=304), ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u 1% pacjentów. W jednym przypadku zakończyło się ono zgonem, a związane było z małopłytkowością stopnia 4. według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 6% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej i w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej. Większość działań niepożądanych związanych z krwawieniem u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością stopnia 3. lub 4.. Ponadto, badania z zastosowaniem płytek krwi w warunkach in vitro i in vivo sugerują, że stosowanie produktu Sprycel® wpływa w odwracalny sposób na aktywność płytek. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowych.</p> <p style="text-align: center;"><i>Retencja płynów</i></p> <p>Dazatynib powoduje retencję płynów. W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 13 pacjentów (5%) w badanej grupie stosującej dazatynib i u 2 pacjentów (1%) w badanej grupie stosującej imatynib po co najmniej 60 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.8). Spośród wszystkich pacjentów z CML w fazie zaawansowanej leczonych lekiem SPRYCEL ciężka retencja płynów wystąpiła u 32 pacjentów (6%) otrzymujących SPRYCEL w zalecanej dawce (n=548). W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL otrzymujących SPRYCEL w zalecanej dawce (n=304), retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 8% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 1% pacjentów. Wśród tych pacjentów, niekardiogeny obrzęk płuc stopnia 3. lub 4. i nadciśnienie płucne obserwowano u 1% pacjentów. U pacjentów z objawami przypominającymi wysięk w jamie opłucnej, takimi jak duszność oraz</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
		<p>suchy kaszel, należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. W przypadku wysięku w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. konieczny może być drenaż jamy opłucnej i podanie tlenu. Działania niepożądane związane z retencją płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie wysięku opłucnowego, duszności, kaszlu, wysięku osierdziowego i zastoinowej niewydolności serca jest bardziej prawdopodobne niż u młodszych pacjentów i dlatego należy ich dokładnie monitorować. U pacjentów z wysiękiem w jamie opłucnej odnotowano również przypadki chłonnokotoku.</p> <p><i>Tętniczne nadciśnienie płucne (TNP)</i></p> <p>TNP (przedwłośniczkowe tętniczne nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem. W tych przypadkach TNP było zgłaszane po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem należy ocenić, czy u pacjentów nie występują objawy podstawowej choroby sercowo-płucnej. U każdego pacjenta z objawami choroby serca należy wykonać badanie echokardiograficzne na początku leczenia oraz rozważyć jego wykonanie</p> <p>u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc. U pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia wystąpiła duszność i zmęczenie, należy ocenić czynniki etiologiczne, w tym wysięk w jamie opłucnej, obrzęk płuc, niedokrwiłość lub nacieki w płucach. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku niehematologicznych działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę dazatynibu lub przerwać leczenie podczas przeprowadzania oceny. W przypadku niestwierdzenia innej przyczyny albo braku poprawy po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku należy rozważyć rozpoznanie TNP. Sposób diagnozowania powinien być zgodny z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. W przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia dazatynibem. Dalszą obserwację należy przeprowadzać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. U pacjentów z TNP leczonych dazatynibem obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po zaprzestaniu leczenia tym lekiem.</p> <p><i>Wydłużenie odstępu QT</i></p> <p>Z badań in vitro wynika, że dazatynib może wydłużać czas repolaryzacji komór serca (odstęp QT). W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym 258 pacjentów leczonych dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem z co najmniej 60-miesięczną obserwacją, wydłużenie odcinka QTc jako działanie niepożądane stwierdzono u 1 pacjenta (<1%) w każdej z grup. Mediana zmian QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 3,0 msec u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu do 8,2 msec u pacjentów leczonych imatynibem. U jednego pacjenta (<1%) w każdej z grup stwierdzono QTcF > 500 msec. W badaniach klinicznych II fazy przeprowadzonych u 865 chorych na białaczkę, leczonych dazatynibem, średnia zmiana odcinka QTc w porównaniu z</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
		<p>wartościami wyjściowymi, bliczonego zgodnie z wzorem Fridericia'a (QTcF) wynosiła 4 - 6 msec; górne 95% przedziału ufności dla wszystkich średnich zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosił < 7 msec. U 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, którzy otrzymywali dazatynib w badaniach klinicznych zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden z tych pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 msec. U pacjentów, którzy mają wydłużony odstęp QTc lub, u których może dojść do jego wydłużenia należy stosować dazatynib z ostrożnością. Pacjenci ci to osoby z hipokalemią lub hipomagnezemią, z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT, pacjenci przyjmujący produkty lecznicze przeciwartrytmiczne lub inne produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT, a także osoby leczone dużą dawką skumulowaną antracykliny. Przed podaniem dazatynibu należy uzupełnić niedobór potasu oraz magnezu.</p> <p><i>Działania niepożądane związane z sercem</i></p> <p>Dazatynib badano w randomizowanym badaniu klinicznym u 519 pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów otrzymujących dazatynib stwierdzono działania niepożądane związane z sercem, takie jak zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT i zawał serca (w tym zakończony zgonem). Działania niepożądane związane z sercem występowały dużo częściej u pacjentów z czynnikami ryzyka lub chorobą serca w wywiadzie. Pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca) lub z chorobą serca w wywiadzie (np. wcześniejsza przezskórna interwencja wieńcowa, udokumentowana choroba naczyń wieńcowych) należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca, takich jak ból w piersiach, skrócenie oddechu i obfite pocenie się. Jeśli wystąpią ww. objawy podmiotowe i przedmiotowe, zaleca się aby lekarz przerwał podawanie dazatynibu i rozważył konieczność zastosowania alternatywnego, swoistego leczenia CML. Po powrocie do zdrowia, przed wznowieniem podawania dazatynibu, należy wykonać ocenę czynnościową.</p> <p>Dazatynib można podać w niezmienionej dawce w przypadku działań niepożądanych łagodnych do umiarkowanych (\leq stopnia 2.), a w przypadku ciężkich działań niepożądanych (\geq stopnia 3.) w zmniejszonej dawce. Pacjentów kontynuujących leczenie należy okresowo badać. Pacjenci z niewyrównaną lub poważną chorobą układu sercowo-naczyniowego nie byli włączani do badań klinicznych.</p> <p><i>Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA)</i></p> <p>Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL związane były z mikroangiopatią zakrzepową (TMA), w tym zgłoszenia pojedynczych przypadków dla produktu Sprycel® (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta stosującego produkt Sprycel® wyniki badań laboratoryjnych lub klinicznych wskazują na wystąpienie TMA, należy przerwać</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
		<p>leczenie produktem Sprycel® i przeprowadzić dokładną ocenę TMA, w tym oznaczenie aktywności ADAMTS13 (ang. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif) i przeciwciał przeciwko ADAMTS13. Nie należy wznowiać leczenia produktem Sprycel® w przypadku zwiększonego miana przeciwciał przeciwko ADAMTS13 w połączeniu z niską aktywnością ADAMTS13.</p> <p><i>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</i></p> <p>U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta. U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym SPRYCEL. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym SPRYCEL, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p><i>Wpływ na wzrost i rozwój dzieci i młodzieży</i></p> <p>W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży oceniających stosowanie produktu Sprycel® u pacjentów z Ph+ CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu oraz u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP dotychczas nieleczonych, po co najmniej 2 latach leczenia zdarzenia niepożądane związane z eczeniem, dotyczące wzrostu kości i rozwoju, zgłoszono u 6 (4,6%) pacjentów, przy czym jedno z nich miało nasilenie ciężkie (opóźnienie wzrostu stopnia 3). Te 6 przypadków obejmowało opóźnienie zrastania się nasad kości, osteopenię, opóźnienie wzrostu i ginekomastię. Wyniki te są trudne do zinterpretowania w kontekście chorób przewlekłych, takich jak CML i wymagają długotrwałej obserwacji. W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży oceniających stosowanie produktu Sprycel® w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, po maksymalnie 2 latach leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dotyczące wzrostu kości i rozwoju, zgłoszono u 1 (0,6%) pacjenta. Była to osteopenia stopnia 1. U dzieci i młodzieży leczonych w badaniach klinicznych produktem SPRYCEL obserwowano opóźnienie wzrostu. Po maksymalnie 2 latach leczenia zaobserwowano trend spadkowy oczekiwanego wzrostu w takim samym stopniu, jak przy zastosowaniu samej chemioterapii, bez wpływu na oczekiwaną wagę i BMI oraz bez związku z zaburzeniami hormonalnymi lub nieprawidłowościami w innych parametrach laboratoryjnych. Zaleca się monitorowanie wzrostu i rozwoju kości u dzieci i młodzieży.</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
		<p>Substancje pomocnicze</p> <p><i>Sód</i></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera 2,1 mg sodu na ml produktu Sprycel® w postaci zawiesiny doustnej. Kiedy stosuje się maksymalną dawkę dobową 16 ml zawiesiny doustnej stanowi to 1,7% zalecanego przez WHO maksymalnego spożycia dziennego, wynoszącego 2 g sodu u osoby dorosłej.</p> <p><i>Sacharoza</i></p> <p>Sprycel® proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera około 0,29 g/ml sacharozy po jego przygotowaniu z dodatkiem wody. W przypadku zalecanego dawkowania u dzieci i młodzieży produkt Sprycel® w postaci zawiesiny doustnej zawiera 1,17 gramów sacharozy na 40 mg dazatynibu i 4,37 gramów sacharozy na 150 mg dazatynibu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego. Może być szkodliwy dla zębów.</p> <p><i>Kwas benzoesowy i benzoesany</i></p> <p>Sprycel® zawiera 0,25 mg kwasu benzoesowego w każdym ml zawiesiny doustnej oraz 0,25 mg benzoesanu sodu w każdym ml zawiesiny doustnej. Kwas benzoesowy lub benzoesan sodu mogą powodować nasilenie żółtaczki (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków (w wieku do 4 tygodni).</p> <p><i>Alkohol benzylowy</i></p> <p>Sprycel® zawiera 0,017 mg alkoholu benzylowego w każdym ml zawiesiny doustnej. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Pacjentów w wieku poniżej 3 lat należy monitorować w kierunku objawów ze strony układu oddechowego. Produktu Sprycel® nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia dazatynibem. Pacjentki, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę, należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu, jakie może stwarzać dazatynib i substancja pomocnicza alkohol benzylowy, który może się kumulować z upływem czasu i powodować kwasicę metaboliczną. U pacjentów z zaburzeniami wątroby lub nerek należy stosować z ostrożnością, ponieważ alkohol benzylowy może kumulować się z upływem czasu i powodować kwasicę metaboliczną.</p> <p><i>Dwutlenek siarki (E220)</i></p> <p>Rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p><u>Produkty lecznicze o znanym ryzyku powodowania częstoskurczu typu torsades de pointes</u></p> <p>Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu torsades de pointes, w tym m.in. beprydylem, chlorochiną, klarytromycyną, halofantryną, haloperydolem, metadonem, moksyflokscyną i pimozydem.</p>	<p><u>Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie dazatynibu w osoczu</u></p> <p>Z badań przeprowadzonych in vitro wynika, że dazatynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie dazatynibu i produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się ogólnoustrojowego podawania</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
	<p><u>Produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie asciminibu w osoczu</u> <i>Silne induktory CYP3A4</i></p> <p>Po jednoczesnym podaniu silnego induktora CYP3A4 (ryfampicyna) AUCinf asciminibu zmniejszyło się o 15%, a Cmax wzrosło o 9% u zdrowych osób otrzymujących pojedynczą dawkę 40 mg asciminibu. Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4, w tym m.in. karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną i zielem dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>), które mogą zmniejszać skuteczność asciminibu.</p> <p><u>Produkty lecznicze, których stężenie w osoczu może zmienić się pod wpływem asciminibu</u> <i>Substraty CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym</i></p> <p>Po jednoczesnym podaniu asciminibu z substratem CYP3A4 (midazolam) AUCinf i Cmax midazolamu zwiększyły się odpowiednio o 28% i 11% u zdrowych osób otrzymujących asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny, w tym m.in. substratami CYP3A4 fentanyl, alfentanyl, dihydroergotaminą i ergotaminą (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki asciminibu.</p> <p><i>Substraty CYP2C9</i></p> <p>Po jednoczesnym podaniu asciminibu z substratem CYP2C9 (warfaryną) AUCinf i Cmax S warfaryny zwiększały się odpowiednio o 41% i 8% u zdrowych osób otrzymujących asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność podając asciminib jednocześnie z substratami CYP2C9, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny, m.in. fenytoina i warfaryna. Nie ma konieczności dostosowania dawki asciminibu.</p>	<p>silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib. Biorąc pod uwagę badania in vitro, dazatynib, w stężeniach istotnych klinicznie, wiąże się z białkami osocza w około 96%. Nie wykonano badań oceniających interakcje dazatynibu z innymi produktami leczniczymi wiążącymi się z białkami. Potencjał wypierania i jego kliniczne znaczenie nie są znane.</p> <p><u>Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie dazatynibu w osoczu</u></p> <p>W przypadku, gdy dazatynib był podany po uprzednim 8 dniowym podawaniu wieczorem 600 mg ryfampicyny, leku silnie indukującego CYP3A4, pole pod krzywą (AUC) dazatynibu zmniejszyło się o 82%. Inne produkty lecznicze zwiększające aktywność CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub produkty roślinne zawierające ziele dziurawca [<i>Hypericum perforatum</i>]) mogą także zwiększać metabolizm i zmniejszać stężenie dazatynibu w osoczu. Dlatego, nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4 z dazatynibem. W przypadku pacjentów, u których wskazane jest stosowanie ryfampicyny lub innych induktorów CYP3A4, należy stosować alternatywne produkty lecznicze o słabszym działaniu indukującym enzymy. Dozwolone jest jednoczesne stosowanie deksametazonu, słabego induktora CYP3A4, z dazatynibem; przewiduje się, że w przypadku jednoczesnego stosowania deksametazonu AUC dla dazatynibu zmniejszy się o około 25%, co prawdopodobnie nie będzie miało znaczenia klinicznego.</p> <p><u>Antagoniści receptora histaminowego typu 2 oraz inhibitory pompy protonowej</u></p> <p>Przewlekłe hamowanie wydzielania żołądkowego, przez antagonistów H2 lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki produktu Sprycel® zmniejszało ekspozycję na dazatynib o 61%. W badaniu na 14 zdrowych ochotnikach, którym podano pojedynczą dawkę 100 mg produktu Sprycel® w 22 godziny po 4-dniowym podawaniu 40 mg omeprazolu w stanie stacjonarnym, stwierdzono zmniejszenie wartości AUC dazatynibu o 43% i wartości Cmax dazatynibu o 42%. U pacjentów leczonych produktem Sprycel®, zamiast stosowania antagonistów receptora H2 lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zobojętniające sok żołądkowy.</p> <p><u>Leki zobojętniające sok żołądkowy</u></p> <p>Z danych nieklinicznych wynika, że rozpuszczalność dazatynibu zależy od pH. Równoczesne podanie wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu z produktem SPRYCEL u zdrowych ochotników zmniejszało AUC pojedynczej dawki produktu SPRYCEL o 55%, a Cmax o 58%. Jednakże, w przypadku podawania leków zobojętniających kwas żołądkowy 2 godziny przed dawką</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
		<p>jednorazową produktu Sprycel® nie obserwowano żadnych istotnych zmian w stężeniu lub w ekspozycji na dazatynib. W związku z tym, leki zobojętniające mogą być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu produktu Sprycel®.</p> <p><u>Substancje czynne, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem dazatynibu</u></p> <p>Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratów CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na substrat CYP3A4. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, podanie dazatynibu w dawce 100 mg zwiększało ekspozycję na symwastatynę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz Cmax o 37%.</p> <p>Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących produkt dazatynibu. Z danych in vitro wynika możliwe ryzyko interakcji z substratami CYP2C8, takimi jak glitazony.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.</p>
Działania niepożądane	<p><u>Zahamowanie czynności szpiku</u></p> <p>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</p>	<p><u>Mielosupresja</u></p> <p>Leczenie produktem Sprycel® jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości. Występują one wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.</p> <p><u>Krwawienia</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt Sprycel® zgłoszono działania niepożądane związane z krwawieniem po stosowanym leczeniu, począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym stopnia 3. lub 4.</p> <p><u>Retencja płynów</u></p> <p>Różne działania niepożądane, takie jak wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk osierdziowy z obrzękiem powierzchownym lub bez, można określić łącznie jako „zatrzymanie płynów”. W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, po co najmniej 60 miesiącach obserwacji, działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów po leczeniu dazatynibem obejmowały wysięk opłucnowy (28%), obrzęki powierzchowne (14%), nadciśnienie płucne (5%), obrzęk uogólniony (4%) i wysięk osierdziowy (4%). Zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca i obrzęk płuc odnotowano u < 2% pacjentów. Skumulowana w czasie częstość występowania wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) u pacjentów leczonych dazatynibem wynosiła 10% po 12 miesiącach, 14% po 24 miesiącach, 19% po 36 miesiącach, 24% po 48 miesiącach i 28% po 60</p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
	<p>asciminibem zostało czasowo wstrzymane u 0,6% pacjentów z powodu działania niepożądanego.</p> <p><u>Toksyczne działanie na trzustkę</u> 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.</p> <p><u>Wydłużenie odstępu QT</u> 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.</p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze</u> 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.</p> <p><u>Nieprawidłowe wyniki w badaniach laboratoryjnych</u> 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.</p>	<p>miesiącach. Nawrotowy wysięk opłucnowy wystąpił łącznie u 46 pacjentów leczonych dazatynibem. U siedemnastu pacjentów wystąpiły 2 osobne działania niepożądane, u 6 wystąpiły 3 działania niepożądane, u 18 od 4 do 8 działań niepożądanych, a u 5 > 8 epizodów wysięku opłucnowego. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia 1. lub 2. wyniosła 114 tygodni (zakres 4 do 299 tygodni). Wysięk opłucnowy związany z dazatynibem oceniono jako ciężki (stopnia 3. lub 4.) u mniej niż 10% pacjentów z wysiękiem opłucnowym. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia ≥ 3 wyniosła 175 tygodni (zakres 114 do 274 tygodni). Mediana czasu trwania związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) wyniosła 283 dni (około 40 tygodni). Wysięk opłucnowy był zazwyczaj odwracalny i ustępował po odstawieniu produktu Sprycel® i zastosowaniu diuretyków lub innych odpowiednich metod leczenia wspomagającego. Wśród pacjentów leczonych dazatynibem, u których wystąpił wysięk opłucnowy (n=73), u 45 (62%) przerwano podawanie leku, a u 30 (41%) zmniejszono jego dawkę. Dodatkowo 34 (47%) pacjentów otrzymało diuretyki, 23 (32%) otrzymało kortykosteroidy, a 20 (27%) otrzymało zarówno kortykosteroidy, jak i diuretyki. U dziewięciu (12%) pacjentów wykonano terapeutyczny drenaż jamy opłucnej. Sześć procent pacjentów leczonych dazatynibem przerwało leczenie z powodu związanego z lekiem wysięku opłucnowego. Wysięk opłucnowy nie miał niekorzystnego wpływu na zdolność pacjentów do uzyskania odpowiedzi. Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem opłucnowym u 96% uzyskano odpowiedź cCCyR, u 82% – MMR, a u 50% osiągnięto odpowiedź MR4.5 pomimo przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki. Dodatkowe informacje na temat pacjentów z CML w fazie przewlekłej oraz z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. U pacjentów z wysiękiem w jamie opłucnej odnotowano przypadki chłonnokotoku. Niektóre przypadki chłonnokotoku ustąpiły po odstawieniu dazatynibu, przerwaniu stosowania lub po zmniejszeniu dawki, niemniej jednak większość przypadków wymagała dodatkowego leczenia.</p> <p><u>Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)</u> TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem. W tych przypadkach TNP było zgłaszane po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia. Pacjenci, u których zgłaszano występowanie TNP podczas leczenia dazatynibem, zwykle przyjmowali inne produkty lecznicze lub występowały u nich choroby współistniejące z podstawową chorobą nowotworową. U pacjentów z TNP obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po zaprzestaniu leczenia dazatynibem.</p> <p><u>Wydłużenie odstępu QT</u></p>

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatinib) [94]
		<p>W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony produktem SPRYCEL miał QTcF > 500 msec po co najmniej 12 miesiącach obserwacji. Nie zgłoszono żadnych dodatkowych pacjentów z wartością QTcF > 500 msec po co najmniej 60 miesiącach obserwacji.</p> <p>W 5 badaniach klinicznych II fazy u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, kilkakrotne zapisy EKG wykonywane przed przystąpieniem do leczenia i we wcześniej wyznaczonych odstępach czasowych, wykonano u 865 pacjentów otrzymujących produkt Sprycel® w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Wyniki badań EKG odczytywano centralnie. Obliczając długość odstępu QT stosowano poprawkę, uwzględniającą częstość rytmu serca, zgodnie ze wzorem Fridericia. We wszystkich punktach czasowych w 8. dniu od rozpoczęcia podawania leku, średnia zmiana odstępu QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 4 - 6 msec, przy górnym 95% przedziale ufności < 7 msec. W badaniach klinicznych u 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, którzy otrzymywali produkt Sprycel® zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 msec.</p> <p><u>Działania niepożądane związane z sercem</u> Pacjentów z czynnikami ryzyka lub z chorobą serca w wywiadzie należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca oraz należy w odpowiedni sposób oceniać i leczyć.</p> <p><u>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</u> Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.</p> <p><u>Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych</u> Hematologia W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących produkt Sprycel®, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji stwierdzono następujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%). Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączne wskaźniki występowania neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości wynosiły, odpowiednio 29%, 22% i 13%. U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej leczonych produktem Sprycel®, u których stwierdzono mielosupresję stopnia 3. lub 4., powrót do stanu wyjściowego następował zwykle po krótkim zaprzestaniu podawania i (lub) zmniejszeniu dawki, natomiast u 1,6% pacjentów, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji, zaprzestano leczenia na stałe. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny wskaźnik zaprzestania leczenia na stałe z powodu mielosupresji stopnia 3. lub</p>

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).



	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
		4. wynosił 2,3%. U pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stwierdzano zgodnie niedobór krwinek (małopłytkowość, neutropenię oraz niedokrwistość). Jednakże, występowanie niedoboru krwinek było oczywiście zależne od stadium choroby. Częstość występowania zaburzeń hematologicznych stopnia 3. lub 4. przedstawiono w Tabeli 8. W Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Specjalne środki oszczędności dotyczące przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.	Brak specjalnych wymagań.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/22/1670/001-004	Sprycel® 20 mg tabletki powlekane EU/1/06/363/004 EU/1/06/363/007 EU/1/06/363/001 Sprycel® 50 mg tabletki powlekane EU/1/06/363/005 EU/1/06/363/008 EU/1/06/363/002 Sprycel® 70 mg tabletki powlekane EU/1/06/363/006 EU/1/06/363/009 EU/1/06/363/003 Sprycel® 80 mg tabletki powlekane EU/1/06/363/013 EU/1/06/363/012 Sprycel® 100 mg tabletki powlekane EU/1/06/363/011 EU/1/06/363/010 Sprycel® 140 mg tabletki powlekane EU/1/06/363/015 EU/1/06/363/014
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do	25 sierpnia 2022	20 listopada 2006

	Scemblix® (asciminib) [93]	Sprycel® (dazatynib) [94]
obrotu/ data przedłużenia pozwolenia		

Tabela 21. Charakterystyka produktu leczniczego Tassigna® (nilotynib) oraz produktu leczniczego Bosulif® (bosutynib).

	Tassigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL, kod ATC: L01EA03	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EA04.
Postać farmaceutyczna	<p><u>Tassigna® 50 mg kapsułki twarde</u> Proszek barwy białej do żółtawej, w twardych żelatynowych kapsułkach rozmiaru 4, o jasnożółtym nieprzezroczystym korpusie i czerwonym, nieprzezroczystym wieczku, z czarnym nadrukiem „NVR/ABL” umieszczonym promieniście na wieczku.</p> <p><u>Tassigna® 150 mg kapsułki twarde</u> Proszek barwy białej do żółtawej, w czerwonych, twardych, nieprzezroczystych, żelatynowych kapsułkach rozmiaru 1, z czarnym nadrukiem „NVR/BCR” wzdłuż osi.</p> <p><u>Tassigna® 200 mg kapsułki twarde</u> Proszek barwy białej do żółtawej, w jasnożółtych twardych nieprzezroczystych żelatynowych kapsułkach rozmiaru 0, z czerwonym nadrukiem „NVR/TKI” wzdłuż osi.</p>	<p><u>Bosulif® 100 mg tabletki powlekane</u> Żółta, owalna (szerokość: 5,6 mm; długość: 10,7 mm), dwuwypukła tabletką powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „100” na drugiej.</p> <p><u>Bosulif® 400 mg tabletki powlekane</u> Pomarańczowa, owalna (szerokość: 8,8 mm; długość: 16,9 mm), dwuwypukła tabletką powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „400” na drugiej.</p> <p><u>Bosulif® 500 mg tabletki powlekane</u> Czerwona, owalna (szerokość: 9,5 mm; długość: 18,3 mm), dwuwypukła tabletką powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „500” na drugiej.</p>
Mechanizm działania	<p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u> Nilotynib jest silnie działającym inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/33 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. W związku z wyżej opisaną aktywnością biochemiczną, nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z CML. W badaniu z zastosowaniem mysiego modelu przewlekłej białaczki szpikowej, nilotynib, podawany doustnie jako jedyny produkt leczniczy, zmniejszał wielkość guza i zwiększał przeżywalność. Nilotynib nie wykazuje działania lub wykazuje słabe działanie na większość innych badanych kinaz białkowych, w tym Src, z wyjątkiem receptorów kinaz PDGF, KIT i Ephrin, które hamuje w stężeniach z zakresu osiąganego po doustnym podaniu dawek leczniczych, zalecanych w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.</p>	<p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u> Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy BCR-Abl, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki badań modelowych wskazują, że bosutynib wiąże się z domeną kinazy BCR-Abl. Bosutynib jest również inhibitorem kinaz z rodziny Src, w tym kinaz Src, Lyn oraz Hck. Bosutynib wykazuje minimalne działanie inhibicyjne wobec receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. platelet-derived growth factor) oraz c-Kit. W badaniach in vitro bosutynib hamuje proliferację i przeżycie ustalonych linii komórkowych CML, linii komórkowych z chromosomem Ph+ oraz pobranych od pacjentów pierwotnych prymitywnych komórek CML. Zastosowanie bosutynibu powodowało inhibicję 16 z 18 postaci enzymu BCR-Abl opornych na imatynib ulegających ekspresji w liniach mysich komórek szpiku. Leczenie bosutynibem powodowało zmniejszenie rozmiaru guzów CML rozwijających się u nagich myszy i hamowało wzrost mysich guzów nowotworowych w szpiku wykazujących ekspresję postaci BCR-Abl opornych na imatynib. Bosutynib wykazuje również działanie inhibicyjne wobec receptorowych kinaz tyrozynowych c-Fms, EphA i B, kinaz z</p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
		rodziny Trk, kinaz z rodziny Axl, kinaz z rodziny Tec, 16 niektórych kinaz należących do rodziny ErbB, niereceptorowej kinazy tyrozynowej Csk, kinaz serynowo-treoninowych z rodziny Ste20 oraz 2 kinaz białkowych zależnych od kalmoduliny. Wpływ podania 500 mg bosutynibu na skorygowany QTc oceniono w randomizowanym, jednodawkowym, krzyżowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (względem bosutynibu), z grupą kontrolną otrzymującą placebo obejmującym fazę otwartą z grupą kontrolną otrzymującą moksyfloksacyne prowadzonym u zdrowych osób.
Wskazania do stosowania	Produkt Tasigna® jest wskazany w leczeniu: - pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, - pacjentów dorosłych z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności u pacjentów z CML w przełomie blastycznym, - dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.	Bosulif® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z: - nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. chronic myelogenous leukaemia) z chromosomem Philadelphia (CML Ph+) w fazie przewlekłej (CP, ang. chronic phase), - CML Ph+ w fazie przewlekłej (CP), fazie akceleracji (AP, ang. accelerated phase) i fazie przełomu blastycznego (BP, ang. blast phase), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.
Dawkowanie i sposób podania	Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. W razie pominięcia dawki, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kolejną przepisaną dawkę przyjmując o zwykłej porze. Dawkowanie u dorosłych pacjentów z CML z chromosomem Philadelphia Zalecana dawka produktu leczniczego: - 300 mg dwa razy na dobę u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, - 400 mg dwa razy na dobę u pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, z nietolerancją lub opornością na uprzednie leczenie. Dawkowanie u dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest ustalane indywidualnie i zależy od powierzchni ciała pacjenta (mg/m ² pc.). Zalecana dawka nilotynibu wynosi 230 mg/m ² pc. Dwa razy na dobę, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 50 mg (nie przekraczając maksymalnej dawki pojedynczej wynoszącej 400 mg) (patrz Tabela 1). Aby uzyskać żadaną dawkę, można łączyć kapsułki twarde Tasigna® o różnej mocy. Brak jest doświadczenia w leczeniu dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat z nowo rozpoznaną chorobą i istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu. Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, którzy byli leczeni nilotynibem w terapii pierwszego rzutu i którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (MR4,5) Można rozważyć zakończenie leczenia u spełniających kryteria dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej z	Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. <u>Nowo rozpoznana CML Ph+ w fazie CP</u> Zalecana dawka to 400 mg bosutynibu raz na dobę. <u>CML Ph+ w fazie CP, AP lub BP z opornością na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancją</u> Zalecana dawka to 500 mg bosutynibu raz na dobę. W badaniach klinicznych w przypadku obu wskazań leczenie bosutynibem kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji leczenia. <u>Dostosowanie dawki</u> W badaniu klinicznym I/II fazy z udziałem pacjentów z CML, którzy wykazywali oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję, zwiększenie dawki z 500 mg do 600 mg raz na dobę podawanej wraz z posiłkiem było dozwolone u pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyskano całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, ang. complete haematologic response) lub do 12. tygodnia nie uzyskano całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, ang. complete cytogenetic response) i u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub wyższego stopnia o możliwym związku ze stosowaniem badanego produktu. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	<p>chromosomem Philadelphia (Ph+), którzy byli leczeni nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 3 lata, jeśli głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed zakończeniem leczenia.</p> <p>Zakończenie leczenia nilotynibem powinno być inicjowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z CML. U spełniających kryteria pacjentów, którzy zakończą leczenie nilotynibem, konieczne jest comiesięczne monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem przez jeden rok, następnie co 6 tygodni w drugim roku, a później co 12 tygodni.</p> <p>Monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnych w Skali Międzynarodowej (IS) o czułości przynajmniej MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). U pacjentów, którzy utracą MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$IS), ale nie utracą MMR (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$IS) w fazie bez leczenia, poziom transkryptów BCR-ABL należy monitorować co 2 tygodnie aż do chwili, gdy poziom BCR-ABL powróci do zakresu pomiędzy MR4 a MR4,5. Pacjenci, którzy utrzymują poziom BCR-ABL pomiędzy MMR a MR4 w minimum 4 kolejnych pomiarach mogą wrócić do pierwotnego harmonogramu monitorowania. Pacjenci, którzy utracą MMR, muszą wznowić leczenie w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. Leczenie nilotynibem należy wznowić w dawce 300 mg dwa razy na dobę lub w zmniejszonej dawce wynoszącej 400 mg raz na dobę, jeśli przed zakończeniem leczenia u pacjenta zmniejszono dawkę. U pacjentów wznowiających leczenie nilotynibem należy monitorować poziom transkryptów BCR-ABL co miesiąc aż do ponownego stwierdzenia MMR, a następnie co 12 tygodni (patrz punkt 4.4).</p> <p>Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (MR4,5) podczas leczenia nilotynibem po wcześniejszym leczeniu imatynibem Można rozważyć zakończenie leczenia u spełniających kryteria dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+), którzy byli leczeni nilotynibem przez co najmniej 3 lata, jeśli głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia nilotynibem powinno być inicjowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z CML. U spełniających kryteria pacjentów, którzy zakończą leczenie nilotynibem, konieczne jest comiesięczne monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem przez jeden rok, następnie co 6 tygodni w drugim roku, a później co 12 tygodni. Monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnych w Skali Międzynarodowej (IS) o czułości przynajmniej MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). Pacjenci z potwierdzoną utratą MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$IS) w fazie bez leczenia (dwa kolejne pomiary wykonywane w odstępie co najmniej 4 tygodni wykazujące utratę MR4) lub utratą większej odpowiedzi molekularnej (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$IS) muszą wznowić leczenie w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. Leczenie nilotynibem</p>	<p>leczonych bosutynibem w dawce 400 mg stopniowe zwiększanie dawki o 100 mg do maksymalnie 600 mg raz na dobę podawanej z posiłkiem było dozwolone u pacjentów, jeśli w 3. miesiącu leczenia nie odnotowano transkryptów BCR-Abl (ang. breakpoint cluster region-Abelson) w ilości $\leq 10\%$, nie wystąpiły działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, a nasilenie wszystkich objawów toksyczności niehematologicznej 2. stopnia zmniejszyło się do co najmniej 1. stopnia. W badaniu klinicznym IV fazy z udziałem pacjentów z CML Ph+, wcześniej leczonych co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor), zwiększanie dawki z 500 mg do 600 mg, podawanej raz na dobę razem z posiłkiem było dozwolone u pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią lub objawami progresji choroby, u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ani utrzymujące się zdarzenia niepożądane 2. stopnia. W badaniu I/II fazy z udziałem pacjentów z CML, którzy wykazywali oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję i u których leczenie rozpoczęto od dawki ≤ 500 mg na dobę, dawkę bosutynibu zwiększono do 600 mg na dobę u 93 (93/558; 16,7%) pacjentów. W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP, u których leczenie rozpoczęto od dawki 400 mg, dawkę bosutynibu do 500 mg na dobę zwiększono łącznie u 58 (21,6%) pacjentów. Ponadto u 10,4% pacjentów w grupie otrzymującej bosutynib zwiększono dawkę do 600 mg na dobę. W badaniu IV fazy z udziałem pacjentów z CML Ph+, wcześniej leczonych co najmniej jednym TKI, którzy rozpoczęli leczenie bosutynibem w dawce 500 mg na dobę, u jednego pacjenta (0,6%) zwiększono dawkę do 600 mg na dobę. Dawki powyżej 600 mg na dobę nie były badane i dlatego nie należy ich podawać.</p> <p><u>Dostosowanie dawki w zależności od wystąpienia działań niepożądanych</u> <i>Niehematologiczne działania niepożądane</i></p> <p>W przypadku wystąpienia umiarkowanej lub ciężkiej, klinicznie istotnej toksyczności niehematologicznej należy przerwać podawanie bosutynibu. Po ustąpieniu objawów toksyczności można wznowić stosowanie produktu od dawki zmniejszonej o 100 mg podawanej raz na dobę. W określonych stanach klinicznych należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki do dawki podawanej 4 raz na dobę przed jej zmniejszeniem. U pacjentów stosowano dawki mniejsze od 300 mg/dobę; jednak nie określono ich skuteczności. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych: w przypadku ponadpięciokrotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej górnej granicy normy ($> 5 \times$ GGN), należy przerwać podawanie bosutynibu do czasu powrotu tych aktywności do wartości $\leq 2,5 \times$ GGN, po czym wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę. Jeśli powrót do danych wartości trwa dłużej niż 4 tygodnie, należy rozważyć przerwanie leczenia bosutynibem. Jeśli zwiększenie aktywności aminotransferaz $\geq 3 \times$ GGN występuje jednocześnie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times$ GGN i aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times$ GGN, należy przerwać leczenie bosutynibem. Biegunka: w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 3.-4. Według Kryteriów Narodowego Instytutu Raka opisujących działania niepożądane (ang. NCI CTCAE, National Cancer</p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	<p>należy wznowić w dawce 300 mg lub 400 mg dwa razy na dobę. U pacjentów wznowiających leczenie nilotynibem należy monitorować poziom transkryptów BCR-ABL co miesiąc aż do ponownego stwierdzenia wcześniej występującej większej odpowiedzi molekularnej lub MR4, a następnie co 12 tygodni.</p> <p>Dostosowanie lub zmiana dawki Jeśli wystąpi toksyczność dotycząca układu krwiotwórczego (neutropenia, trombocytopenia) niezwiązana z chorobą podstawową – białaczką – może być konieczne zaprzestanie podawania produktu Tasigna® przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki.</p> <p>Sposób podawania Produkt leczniczy Tasigna® należy przyjmować dwa razy na dobę co około 12 godzin i nie należy przyjmować go z jedzeniem. Kapsułki twarde należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy spożywać żadnych posiłków na 2 godziny przed przyjęciem dawki i przynajmniej jedną godzinę po przyjęciu dawki. Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, mogą rozpuścić zawartość każdej kapsułki twardej w jednej łyżeczce do herbaty musu jabłkowego (przecieru jabłkowego) i natychmiast zażyć. Nie wolno używać objętości większej niż zawartość jednej łyżeczki do herbaty przecieru jabłkowego ani żadnego innego pokarmu niż przecier jabłkowy.</p>	<p>Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), należy przerwać podawanie bosutynibu. Po przywróceniu stopnia ≤ 1. Można wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę.</p> <p><i>Hematologiczne działania niepożądane</i></p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkiej lub długotrwałej neutropenii i małopłytkowości zalecane jest zmniejszenie dawki według schematu opisanego w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><i>Szczególne populacje pacjentów</i></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</i></p> <p>Brak szczególnych zaleceń dotyczących dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ze względu na ograniczoną liczbę informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times$ GGN zostali wykluczeni z badań dotyczących CML. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w trakcie badań zaobserwowano zwiększanie się ekspozycji [pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC, ang. area under curve)].</p> <p><i>Nowo rozpoznana CML Ph+ w fazie CP</i></p> <p>U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CCr) od 30 do 50 ml/min, oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta] zalecana dawka bosutynibu to 300 mg na dobę podawane z posiłkiem. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CCr < 30 ml/min, oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta) zalecana dawka bosutynibu to 200 mg na dobę podawana z posiłkiem. Zwiększenie dawki do 400 mg raz na dobę podawanej z posiłkiem u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub do 300 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może być rozważane, jeśli nie występują u nich ciężkie działania niepożądane lub uporczywe działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu i jeśli nie uzyskano u nich wystarczającej odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej lub molekularnej. CML Ph+ w fazie CP, AP lub BP z opornością na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancją Zalecana dawka bosutynibu dla pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CCr obliczony ze wzoru Cockcrofta-Gaulta od 30 do 50 ml/min) wynosi 400 mg na dobę. Zalecana dawka bosutynibu dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CCr obliczony ze wzoru Cockcrofta-Gaulta < 30 ml/min) wynosi 300 mg na dobę. Można rozważyć zwiększenie dawki do 500 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub do 400 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym i jeśli nie uzyskano</p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
		<p>u nich wystarczającej odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej lub molekularnej.</p> <p><i>Zaburzenia serca</i></p> <p>Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą serca (np. niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca lub dusznicą bolesną niestabilną) zostali wykluczeni z badań klinicznych. W przypadku pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami serca należy zachować szczególną ostrożność.</p> <p><i>Niedawno przebyte lub utrzymujące się istotne klinicznie zaburzenia żołądka i jelit</i></p> <p>Pacjenci z niedawno przebytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit (np. nasilonymi wymiotami i (lub) biegunką) zostali wykluczeni z badań klinicznych. W przypadku pacjentów z niedawno przebytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit, należy zachować szczególną ostrożność.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bosutynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Bosulif® należy przyjmować doustnie raz na dobę podczas posiłków. Jeżeli od momentu pominięcia dawki upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Przepisaną dawkę należy przyjąć następnego dnia.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Zahamowanie czynności szpiku</u></p> <p>Leczenie nilotynibem wiąże się z wystąpieniem trombocytopenii, neutropenii i niedokrwistości (stopień 3 i 4 wg skali toksyczności National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Zaburzenia występują częściej u pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją imatynibu, a zwłaszcza u chorych w fazie akceleracji CML. W pierwszych dwóch miesiącach leczenia badanie morfologii krwi należy wykonywać co dwa tygodnie, a później co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zahamowanie czynności szpiku jest zwykle przemijające, a właściwym postępowaniem jest wstrzymanie podawania leku Tasigna® na pewien czas lub zmniejszenie dawki.</p> <p><u>Wydłużenie odstępu QT</u></p> <p>Wykazano, że nilotynib może powodować zależne od stężenia wydłużenie repolaryzacji komórek serca, skutkujące wydłużeniem odstępu QT w powierzchniowym zapisie EKG u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, otrzymujących 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę, w stanie stacjonarnym średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie</p>	<p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Leczenie bosutynibem jest związane z ryzykiem zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy [aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)]. Zwiększona aktywność aminotransferaz zwykle występowała na wczesnym etapie leczenia (u ponad 80% pacjentów, u których nastąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz dowolnego stopnia, do pierwszego takiego zdarzenia doszło w ciągu pierwszych 3 miesięcy). U pacjentów otrzymujących bosutynib należy przeprowadzić testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia i raz w miesiącu w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz należy tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu (biorąc pod uwagę zmniejszenie dawki po przywróceniu nasilenia zdarzenia niepożądanego do stopnia 1. lub stanu początkowego) i (lub) przerwać leczenie bosutynibem. Zwiększona aktywność aminotransferaz, zwłaszcza w przypadku równoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny, może stanowić wczesną oznakę polekowego uszkodzenia wątroby; takich pacjentów należy poddać odpowiedniemu leczeniu.</p> <p><u>Biegunka i wymioty</u></p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	<p>obserwowano QTcF >480 msec. Nie odnotowano żadnego przypadku zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes”. W badaniu fazy II u pacjentów nietolerujących imatynibu lub z CML oporną na imatynib, w fazie przewlekłej i w fazie akceleracji, otrzymujących 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę, zaobserwowane średnie zmiany odstępu QTcF od poziomu początkowego w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 5 i 8 milisekund. U mniej niż 1% pacjentów obserwowano QTcF >500 milisekund. W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków występowania zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes”. W badaniu zdrowych ochotników, narażonych w stopniu porównywalnym z narażeniem pacjentów, średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego, uzyskana w badaniu z placebo wynosiła 7 milisekund (wskaźnik sercowy CI ± 4 milisekundy). U żadnego z ochotników nie zaobserwowano QTcF >450 milisekund. Ponadto w czasie trwania badań nie zaobserwowano występowania klinicznie istotnej arytmii. Nie zaobserwowano zwłaszcza przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes” (utrwalonego i nieutrwalonego). Do istotnego wydłużenia odstępu QT może dojść, gdy nilotynib jest niewłaściwie przyjmowany z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, i (lub) z pokarmem (patrz punkt 4.5). Współistniejąca hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą dodatkowo nasilić to działanie. W razie wydłużenia odstępu QT może wystąpić u pacjentów ryzyko zgonu. Należy zachować ostrożność stosując produkt Tasigna® u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc lub u których występuje znaczne ryzyko wydłużenia odstępu QTc, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT – pacjentów z niewyrównanymi lub znaczącymi chorobami serca, w tym z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub klinicznie istotną bradykardią – pacjentów przyjmujących leki przeciwarytmiczne lub inne substancje powodujące wydłużenie odstępu QT. <p>Zaleca się ściśle kontrolowanie wpływu leczenia na wydłużenie odstępu QTc oraz wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem i zawsze, gdy istnieją wskazania kliniczne. Przed podaniem produktu Tasigna® należy skorygować istniejącą hipokaliemię i hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu podczas leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Nagły zgon</u></p> <p>U pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, z nietolerancją lub opornością na leczenie imatynibem z chorobą serca w wywiadzie lub z istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka, odnotowano niezbyt częste przypadki (0,1 do 1%) nagłych zgonów. U pacjentów tych, oprócz procesu nowotworowego, współistniały często inne choroby, jak również przyjmowali oni inne leki. Czynnikiem sprzyjającym mogły być zaburzenia repolaryzacji komórek. Nie zgłaszano żadnych</p>	<p>Leczenie bosutynibem wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki i wymiotów, dlatego w przypadku pacjentów z niedawno przebytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit, należy stosować ten produkt leczniczy z zachowaniem ostrożności i wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badań klinicznych. U pacjentów, u których wystąpi biegunka i wymioty, należy zastosować standardowe leczenie, w tym podanie przeciwbiegunkowego lub przeciwwymiotnego produktu leczniczego i (lub) uzupełnienie płynów. Dodatkowo, w przypadku biegunki i wymiotów można tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu, zmniejszyć dawkę i (lub) przerwać leczenie bosutynibem. Lek przeciwwymiotny, domperidon, może powodować wydłużenie odstępu QTc i wywoływać arytmie typu „torsades de pointes”, dlatego należy unikać skojarzonego podawania z domperidone. Należy go użyć wyłącznie w sytuacji, gdy inne produkty lecznicze są nieskuteczne. W takich sytuacjach wymagana jest indywidualna ocena korzyści i ryzyka dla każdego przypadku, a pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia wydłużenia QTc przypadku, a pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia wydłużenia QTc.</p> <p style="text-align: center;"><u>Mielosupresja</u></p> <p>Leczenie bosutynibem jest związane z ryzykiem mielosupresji definiowanej jako niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość. Należy co tydzień wykonywać pełną morfologię krwi w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresję należy (można) leczyć przez tymczasowe wstrzymanie podawania bosutynibu, zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia bosutynibem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zatrzymanie płynów</u></p> <p>Leczenie bosutynibem może wiązać się z zatrzymaniem płynów w organizmie, w tym wysiękiem osierdziowym, wysiękiem opłucnowym, obrzękiem płuc i (lub) obrzękami obwodowymi. Pacjenci powinni być monitorowani i objęci standardowym leczeniem. Dodatkowo, w przypadku zatrzymania płynów można tymczasowo wstrzymać podawanie bosutynibu, zmniejszyć dawkę i (lub) przerwać leczenie bosutynibem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Aktywność lipazy w surowicy</u></p> <p>Zaobserwowano zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. U pacjentów, którzy przeżyli zapalenie trzustki, należy zachować szczególną ostrożność. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy brzuszne, należy przerwać podawanie bosutynibu i rozważyć wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia zapalenia trzustki.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zakażenia</u></p> <p>Przyjmowanie bosutynibu może być przyczyną predyspozycji pacjentów do zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych lub pierwotniakowych.</p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	<p>przypadków nagłego zgonu w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej.</p> <p><u>Zatrzymanie płynów i obrzęk</u></p> <p>W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, niezbyt często (0,1 do 1%) obserwowano ciężkie postaci zatrzymania płynów związanego z przyjmowaniem leku, takie jak wysięk opłucnowy, obrzęk płuc i wysięk osierdziowy. Podobne zdarzenia występowały w doniesieniach po wprowadzeniu leku do obrotu. Należy uważnie badać przypadki niespodziewanego, szybkiego przyrostu masy ciała. Jeżeli w trakcie leczenia nilotynibem wystąpią objawy ciężkiego zatrzymania płynów, należy ustalić ich etiologię i odpowiednio leczyć pacjenta.</p> <p><u>Zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego</u></p> <p>Zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego były zgłaszane w randomizowanym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML oraz opisywano je w doniesieniach po wprowadzeniu produktu do obrotu. W tym badaniu klinicznym z medianą czasu trwania terapii wynoszącą 60,5 miesięcy, zdarzenia stopnia 3-4 dotyczące układu sercowo-naczyniowego obejmowały chorobę zarostową tętnic obwodowych (1,4% i 1,1% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę), chorobę niedokrwieną serca (2,2% i 6,1% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę) i udary niedokrwienne mózgu (1,1% i 2,2% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę). Należy poradzić pacjentom, by w razie wystąpienia ostrych, przedmiotowych i podmiotowych objawów zdarzeń sercowonaczyniowych natychmiast zgłaszali się po pomoc medyczną. Podczas stosowania nilotynibu należy oceniać stan układu krążenia pacjenta oraz występowanie czynników ryzyka chorób sercowonaczyniowych. W przypadku pojawienia się w/w czynników ryzyka, należy zastosować odpowiednie leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi.</p> <p><u>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</u></p> <p>U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta. U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia nilotynibem, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego</p>	<p><u>Potencjał proarytmiczny</u></p> <p>W automatycznym odczycie EKG stwierdzono wydłużenie QTc bez towarzyszących zaburzeń rytmu. Należy zachować ostrożność podczas podawania bosutynibu pacjentom, u których występowało wydłużenie QTc lub tym, którzy są do tego predysponowani, pacjentom z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, dusznicą bolesną niestabilną lub istotną klinicznie bradykardią, oraz pacjentom przyjmującym produkty lecznicze mogące wydłużać QTc (np. przeciwoarytmiczne produkty lecznicze i inne substancje mogące wydłużać QTc [patrz punkt 4.5]). Współistniejąca hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą dodatkowo nasilić to działanie. Zalecane jest monitorowanie wpływu na odstęp QTc i wykonywanie wyjściowego elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia bosutynibem, oraz w przypadkach wskazanych klinicznie. Przed podaniem bosutynibu, należy wyrównać hipokaliemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu w trakcie terapii.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Leczenie bosutynibem może spowodować istotne klinicznie pogorszenie czynności nerek u pacjentów z CML. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych bosutynibem obserwowano zmniejszanie się w czasie szacunkowej wartości wskaźnika szybkości przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. estimated glomerular filtration rate). U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie CP leczonych bosutynibem w dawce 400 mg mediana zmniejszenia wartości eGFR w stosunku do wartości początkowej wyniosła 11,1 ml/min/1,73 m² po roku i 14,1 ml/min/1,73 m² po 5 latach u pacjentów poddawanych leczeniu. U pacjentów z nieleczoną wcześniej CML, którzy otrzymywali bosutynib w dawce 500 mg, mediana zmniejszenia wartości eGFR wyniosła 9,2 ml/min/1,73 m² po roku, 12,0 ml/min/1,73 m² po 5 latach i 16,6 ml/min/1,73 m² po 10 latach u pacjentów poddawanych leczeniu. U pacjentów z leczoną wcześniej CML w fazie CP lub zaawansowaną postacią CML, którzy otrzymywali bosutynib w dawce 500 mg, mediana zmniejszenia wartości eGFR wyniosła 7,6 ml/min/1,73 m² po roku, 12,3 ml/min/1,73 m² po 5 latach i 15,9 ml/min/1,73 m² po 10 latach leczenia. U pacjentów z CML Ph+, wcześniej leczonych co najmniej jednym TKI, którzy otrzymywali bosutynib w dawce 500 mg, mediana zmniejszenia wartości eGFR w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 9,2 ml/min/1,73 m² po roku i 14,5 ml/min/1,73 m² po 4 latach leczenia. Istotna jest ocena czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia i staranne monitorowanie jej podczas leczenia bosutynibem, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie lub zagrożonych zaburzeniami czynności nerek, co obejmuje jednoczesne przyjmowanie potencjalnie nefrotoksycznych produktów leczniczych, takich jak diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W badaniu obejmującym pacjentów z zaburzeniem czynności nerek</p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	<p>zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p><u>Szczególne monitorowanie dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną:</u> <i>Kryteria zakończenia leczenia</i></p> <p>Zakończenie leczenia można rozważyć u spełniających kryteria pacjentów, u których potwierdzono ekspresję typowych transkryptów BCR-ABL, e13a2/b2a2 lub e14a2/b3a2. U pacjentów muszą występować typowe transkrypty BCR/ABL umożliwiające ilościowe określenie BCR-ABL, ocenę głębokości odpowiedzi molekularnej i stwierdzenie ewentualnej utraty remisji molekularnej po zakończeniu leczenia nilotynibem.</p> <p><i>Monitorowanie pacjentów, którzy zakończyli leczenie</i></p> <p>Konieczne jest częste monitorowanie poziomów transkryptów BCR-ABL u pacjentów spełniających kryteria zakończenia leczenia przy użyciu ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnej o czułości przynajmniej MR4,5 (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% IS). Poziom transkryptów BCR-ABL musi być oceniony przed i w trakcie przerywania leczenia. Utrata większej odpowiedzi molekularnej (MMR=BCR ABL/ABL \leq 0,1%IS) u pacjentów z CML, którzy otrzymywali nilotynib w leczeniu pierwszego lub drugiego rzutu, lub potwierdzona utrata MR4 (dwa kolejne pomiary w odstępie co najmniej 4 tygodni wykazujące utratę MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01%IS)) u pacjentów z CML, którzy otrzymywali nilotynib w leczeniu drugiego rzutu spowodują konieczność wznowienia leczenia w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. W fazie bez leczenia może wystąpić nawrót molekularny, a dane dotyczące długoterminowych wyników nie są jeszcze dostępne. Dlatego bardzo ważne jest, by prowadzić częste monitorowanie poziomów transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem, aby wykryć ewentualną utratę remisji. U pacjentów, którzy nie osiągną MMR po trzech miesiącach od wznowienia leczenia, należy wykonać badanie na obecność mutacji domen kinazy BCR-ABL.</p> <p><u>Badania laboratoryjne i kontrolne:</u> <i>Stężenia lipidów we krwi</i></p> <p>W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, u 1,1% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce 400 mg podawanej dwa razy na dobę wystąpiło zwiększenie stopnia 3-4 stężenia całkowitego cholesterolu; nie obserwowano jednak zwiększenia stężenia cholesterolu stopnia 3-4 w grupie otrzymującej dawkę 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8). Zaleca się, by stężenie lipidów oceniać przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem, po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz co najmniej raz w roku podczas długotrwałej terapii. Jeśli konieczne będzie podanie inhibitora reduktazy HMG-CoA (leku zmniejszającego stężenie lipidów), przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z</p>	<p>ekspozycja na bosutynib wzrastała u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>$ 1,5 x GGN zostali wykluczeni z badań dotyczących CML. W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia w trakcie badań zaobserwowano zwiększanie się ekspozycji (AUC) (patrz punkty 4.2 i 5.2). Istnieją bardzo ograniczone dane kliniczne (n = 3) dotyczące pacjentów z CML z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek otrzymujących zwiększoną dawkę 600 mg bosutynibu.</p> <p><u>Pacjenci pochodzenia azjatyckiego</u></p> <p>W analizach farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że u Azjatów występował mniejszy klirens, co skutkowało większą ekspozycją. W związku z tym pacjentów tych należy ściśle monitorować w kierunku działań niepożądanych, szczególnie w przypadku zwiększenia dawki.</p> <p><u>Ciężkie reakcje skórne</u></p> <p>Bosutynib może wywołać ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka. Bosutynib należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpiła ciężka reakcja skórna.</p> <p><u>Zespół rozpadu quza</u></p> <p>Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu quza zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii bosutynibem skorygować istotne klinicznie odwodnienie i wyleczyć duże stężenie kwasu moczowego.</p> <p><u>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</u></p> <p>U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta. U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia bosutynibem. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku HBV (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia HBV. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia bosutynibem, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu.</p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	<p>punktem 4.5, ponieważ niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA są także metabolizowane z udziałem CYP3A4.</p> <p><u>Stężenie glukozy we krwi</u></p> <p>W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, u 6,9% i 7,2% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce wynoszącej odpowiednio 400 mg i 300 mg dwa razy na dobę wystąpiło zwiększenie stężenia glukozy we krwi stopnia 3-4. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tasigna® ocenić stężenie glukozy we krwi, a w razie wystąpienia wskazań klinicznych monitorować stężenie glukozy we krwi także podczas leczenia. Jeśli wyniki badań uzasadniają wprowadzenie leczenia, lekarze powinni przestrzegać lokalnie obowiązujących standardów postępowania i wytycznych dotyczących terapii.</p> <p><u>Interakcje z innymi lekami</u></p> <p>Należy unikać podawania produktu Tasigna® z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 (w tym, ale nie tylko, ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, rytonawir). Jeżeli konieczne jest leczenie którymkolwiek z wyżej wymienionych produktów, zaleca się w miarę możliwości przerwanie leczenia nilotynibem. Jeżeli przerwanie leczenia nie jest możliwe, wskazana jest dokładna obserwacja, czy nie występuje wydłużenie odstępu QT. Równoczesne stosowanie nilotynibu z produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) prawdopodobnie zmniejsza narażenie na nilotynib w stopniu mającym znaczenie kliniczne. Dlatego też pacjentom przyjmującym nilotynib należy dobrać do stosowania produkty lecznicze słabiej indukujące CYP3A4.</p> <p><u>Wpływ pokarmu</u></p> <p>Pokarm zwiększa dostępność biologiczną nilotynibu. Produktu Tasigna® nie wolno przyjmować w czasie posiłków. Lek należy przyjmować dwie godziny po posiłku. Nie należy przyjmować pokarmu w ciągu przynajmniej jednej godziny od przyjęcia dawki leku. Należy unikać spożywania soku z grejpfrutów i innych pokarmów, o których wiadomo, że hamują działanie CYP3A4. Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, mogą rozpuścić zawartość każdej kapsułki twardej w jednej łyżeczce do herbaty przecieru jabłkowego i natychmiast zażyć. Nie wolno używać objętości większej niż zawartość jednej łyżeczki do herbaty przecieru jabłkowego ani żadnego innego pokarmu niż przecier jabłkowy.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Zaburzenia czynności wątroby mają niewielki wpływ na farmakokinetykę nilotynibu. Podawanie pojedynczych dawek 200 mg nilotynibu spowodowało zwiększenie AUC odpowiednio o 35%, 35% i 19% u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Przewidywana wartość C_{max} nilotynibu w stanie stacjonarnym zwiększyła się odpowiednio o 29%, 18% i 22%. Z badań klinicznych</p>	<p><u>Nadwrażliwość na światło</u></p> <p>Należy unikać narażenia na bezpośrednie działanie promieni słonecznych lub promieniowania ultrafioletowego (UV) lub minimalizować je ze względu na ryzyko nadwrażliwości na światło związane z leczeniem bosutynibem. Należy poinstruować pacjentów, aby stosowali takie środki, jak odzież ochronna i filtry przeciwsłoneczne o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF).</p> <p><u>Inhibitory CYP3A cytochromu P450</u></p> <p>Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu i inhibitorów CYP3A silnie działających lub o średniej sile działania, ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia bosutynibu w osoczu (patrz punkt 4.5). Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym CYP3A, jeśli jest to możliwe. Jeśli w trakcie leczenia bosutynibem konieczne jest podanie inhibitora CYP3A silnie działającego lub o średniej sile działania, należy rozważyć przerwanie leczenia bosutynibem lub zmniejszenie jego dawki.</p> <p><u>Induktory CYP3A</u></p> <p>Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu i induktorów CYP3A silnie działających lub o średniej sile działania, ponieważ prowadzi to do zmniejszenia stężenia bosutynibu w osoczu.</p> <p><u>Wpływ pożywienia</u></p> <p>Należy unikać spożywania produktów zawierających grejpfruty, w tym soku grejpfrutowego oraz innych pokarmów hamujących CYP3A.</p> <p><u>Sód w diecie</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na każdą tabletkę o mocy 100 mg, 400 mg lub 500 mg. Pacjentów na diecie niskosodowej należy poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.</p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	<p>wykluczono pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) była 2,5-krotnie większa niż górna granica normy (lub 5- krotnie, jeśli było to związane z chorobą) i (lub) u których stężenie bilirubiny całkowitej przekraczało 1,5-krotnie górną granicę normy. Nilotynib jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może dojść do zwiększonego narażenia na nilotynib i należy ich leczyć z zachowaniem ostrożności.</p> <p><u>Lipaza w surowicy</u> Zaobserwowano zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. U pacjentów, którzy przebyli zapalenie trzustki należy zachować ostrożność. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, leczenie nilotynibem należy przerwać i rozważyć wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia zapalenia trzustki.</p> <p><u>Całkowite wycięcie żołądka</u> Dostępność biologiczna nilotynibu może być zmniejszona u pacjentów po zabiegu całkowitego wycięcia żołądka. Należy rozważyć częstsze kontrole tych pacjentów.</p> <p><u>Zespół rozpadu guza</u> Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome), przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego.</p> <p><u>Laktoza</u> Kapsułki twarde produktu leczniczego Tasigna® zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> U dzieci obserwowano, częściej niż u dorosłych, odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, tj. przemijające zwiększenie w stopniu łagodnym do umiarkowanego aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia bilirubiny całkowitej, wskazujące na zwiększone ryzyko hepatotoksyczności u dzieci i młodzieży. Należy monitorować czynność wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych) raz na miesiąc lub w zależności od wskazań klinicznych. Postępowanie w przypadku zwiększonego stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz wątrobowych polega na czasowym wstrzymaniu podawania nilotynibu, zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia nilotynibem. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z CML u</p>	

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	pacjentów leczonych nilotynibem wykazano opóźnienie wzrostu. W populacji dzieci i młodzieży leczonych nilotynibem zaleca się uważne monitorowanie wzrostu.	
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Produkt Tasigna® można podawać w skojarzeniu z hematopoetycznymi czynnikami wzrostu, takimi jak erytropoetyna lub czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF), jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne. Produkt leczniczy można podawać z hydroksymocznikiem lub anagrelidem, jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne. Nilotynib jest metabolizowany głównie w wątrobie i uważa się, że metabolizm oparty na utlenianiu zachodzi głównie z udziałem CYP3A4. Nilotynib jest również substratem wielolekowej pompy jednokierunkowej, glikoproteiny P (P-gp). Dlatego substancje, które oddziałują na CYP3A4 i (lub) glikoproteinę P, mogą wpływać na wchłanianie i późniejsze wydalanie nilotynibu wchłoniętego do organizmu.</p> <p><u>Substancje, które mogą zwiększać stężenie nilotynibu w surowicy</u> Jednoczesne stosowanie nilotynibu z imatynibem (substrat i moderator P-gp i CYP3A4), miało nieznacznie hamujący wpływ na CYP3A4 i (lub) P-gp. Pole pod krzywą (AUC) imatynibu zwiększyło się o 18% do 39%, zaś AUC nilotynibu zwiększyło się o 18% do 40%. Jest mało prawdopodobne, aby zmiany te miały ważne znaczenie kliniczne. Narażenie na nilotynib u zdrowych badanych zwiększało się 3-krotnie w przypadku, gdy równocześnie podawany był ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4. Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Tasigna® z silnymi inhibitorami CYP3A4, w tym ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem, rytonawirem, klarytromycyną i telitromycyną (patrz punkt 4.4). Zwiększenie narażenia na nilotynib może także wystąpić podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Należy rozważyć leczenie produktami leczniczymi, które nie są lub są słabymi inhibitorami CYP3A4.</p> <p><u>Substancje, które mogą zmniejszać stężenie nilotynibu w surowicy</u> Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4, zmniejsza Cmax nilotynibu o 64% i AUC nilotynibu o 80%. Nie należy stosować ryfampicyny i nilotynibu równocześnie. Równoczesne stosowanie innych produktów leczniczych indukujących CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) prawdopodobnie również zmniejsza narażenie na nilotynib w stopniu mającym znaczenie kliniczne. Pacjentom, u których wskazane jest leczenie produktami indukującymi CYP3A4, należy wybrać produkty o słabszym potencjale indukowania aktywność enzymu. Rozpuszczalność nilotynibu zależy od pH - mniejsza rozpuszczalność występuje w wyższym pH. U zdrowych osób otrzymujących ezomeprazol w dawce 40 mg raz na dobę przez 5 dni, pH soku żołądkowego było znaczenie wyższe, ale wchłanianie nilotynibu było tylko umiarkowanie zmniejszone (Cmax mniejsze o 27% a AUC_{0-∞} mniejsze o 34%). Nilotynib można stosować</p>	<p><u>Wpływ innych produktów leczniczych na bosutynib</u> <i>Inhibitory CYP3A</i> Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu z silnymi inhibitorami CYP3A (w tym m.in. itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem, mibepradylem, indynawirem, lopinawirem/rytonawirem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, boceprewirem, telaprewirem, produktami zawierającymi grejpfrody, w tym sok grejpfrotowy) lub inhibitorami CYP3A o średniej sile działania (w tym m.in. flukonazolem, cyprofloksacyną, erytromycyną, diltiazemem, werapamilem, amprenawirem, atazanawirem, darunawirem/rytonawirem, fosamprenawirem, aprepitantem, kryzotynibem, imatynibem), ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia bosutynibu w osoczu. W przypadku równoczesnego stosowania bosutynibu z łagodnymi inhibitorami CYP3A należy zachować szczególną ostrożność. Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym enzym CYP3A, jeśli jest to możliwe. Jeśli w trakcie leczenia bosutynibem konieczne jest podanie inhibitora CYP3A silnie działającego lub o średniej sile działania, należy rozważyć przerwanie leczenia bosutynibem lub zmniejszenie jego dawki. Podczas badania 24 zdrowych osobników, którym równocześnie podano na czczo 5 dobowych dawek 400 mg ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A) z jedną dawką 100 mg bosutynibu, wykazano, że ketokonazol powoduje 5,2-krotne zwiększenie wartości Cmax bosutynibu oraz 8,6-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko bosutynibu. Podczas badania 20 zdrowych ochotników, którym równocześnie podano po posiłku jedną dawkę 125 mg aprepitantu (inhibitor CYP3A o średniej sile działania) z jedną dawką 500 mg bosutynibu, wykazano, że aprepitant powoduje 1,5-krotne zwiększenie wartości Cmax bosutynibu oraz 2,0-krotne zwiększenie wartości AUC bosutynibu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko bosutynibu.</p> <p><i>Induktory CYP3A</i> Należy unikać równoczesnego stosowania bosutynibu z silnymi induktorami CYP3A (w tym m.in. karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego Hypericum perforatum) lub induktorami CYP3A o średniej sile działania (w tym m.in. bozentanem, efawirenzem, etrawiryną, modafinilem, nafcyliną), ponieważ prowadzi to do zmniejszenia stężenia bosutynibu w osoczu. Z powodu dużego zmniejszenia ekspozycji na bosutynib występującego podczas równoczesnego podawania bosutynibu z ryfampicyną mało prawdopodobne jest, aby zwiększenie dawki bosutynibu podawanego w skojarzeniu z induktorami CYP3A silnie działającymi lub o średniej sile działania mogło wystarczająco zrekompensować zmniejszenie ekspozycji. W przypadku równoczesnego stosowania bosutynibu z łagodnymi</p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	<p>równocześnie z ezomeprazolem lub innymi inhibitorami pompy protonowej, jeśli jest to wskazane. 14 W badaniu z udziałem osób zdrowych nie obserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce nilotynibu, gdy pojedynczą dawkę 400 mg nilotynibu podawano 10 godzin po podaniu i 2 godziny przed podaniem famotydy. Z tego względu, gdy konieczne jest jednoczesne stosowanie leku blokującego receptor H2, może on być podawany około 10 godzin przed podaniem i około 2 godziny po podaniu dawki produktu leczniczego Tasigna®. W tym samym, wspomnianym wyżej badaniu podanie leków zobojętniających (wodorotlenku glinu/wodorotlenku magnezu/symetykonu) 2 godziny przed zastosowaniem lub po zastosowaniu pojedynczej dawki 400 mg nilotynibu również nie powodowało zmian w farmakokinetyce nilotynibu. Z tego względu, w razie konieczności leki zobojętniające mogą być stosowane około 2 godziny przed podaniem i około 2 godziny po podaniu dawki produktu leczniczego Tasigna®.</p> <p><u>Substancje, których stężenie ogólnoustrojowe może zależeć od nilotynibu</u></p> <p>In vitro, nilotynib jest stosunkowo silnym inhibitorem enzymów CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, z wartością Ki najmniejszą dla enzymu CYP2C9 (Ki=0,13 μmol). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, dotyczącym interakcji pomiędzy lekami, po pojedynczym podaniu 25 mg warfaryny, która jest czułym substratem CYP2C9, oraz 800 mg nilotynibu, nie wykazano zmian w parametrach farmakokinetycznych warfaryny, ani w farmakodynamice warfaryny ocenianej za pomocą czasu protrombinowego (PT) oraz międzynarodowego znormalizowanego wskaźnika (INR, ang. international normalised ratio). Nie są dostępne dane dotyczące stanu stacjonarnego. Badanie to wskazuje na mniejsze prawdopodobieństwo istnienia istotnej klinicznie interakcji pomiędzy nilotynibem i warfaryną, jeśli warfaryna stosowana jest w dawkach do 25 mg. Ze względu na brak danych dotyczących stanu stacjonarnego, zaleca się kontrolę markerów farmakodynamicznych warfaryny (INR lub PT) po rozpoczęciu leczenia nilotynibem (przynajmniej w ciągu pierwszych 2 tygodni). U pacjentów z CML nilotynib podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę przez 12 dni powodował odpowiednio 2,6-krotne i 2,0-krotne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC i Cmax) na midazolam podawany doustnie (substrat CYP3A4). Nilotynib jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. W konsekwencji, ekspozycja ogólnoustrojowa na inne produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP3A4 (np. niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA) może być zwiększona podczas jednoczesnego stosowania nilotynibu. W przypadku produktów leczniczych, które są substratami CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny (w tym m.in. alfentanylu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, fentanylu, syrolimusa i takrolimusa), może być konieczne odpowiednie monitorowanie i dostosowanie dawki, jeśli będą podawane jednocześnie z nilotynibem. Podawanie nilotynibu w skojarzeniu z tymi statynami, które są głównie eliminowane przez cytochrom CYP3A4, może zwiększać możliwość wystąpienia miopatii wywołanej statynami, w tym rhabdomyolizy.</p>	<p>induktorami CYP3A należy zachować szczególną ostrożność. 10 Po równoczesnym podawaniu jednej dawki bosutynibu z 6 dobowymi dawkami 600 mg ryfampicyny 24 zdrowym osobnikom po posiłku, ekspozycja na bosutynib (Cmax i AUC w osoczu) zmniejszyła się odpowiednio do 14% i 6% w stosunku do wartości uzyskanych po podaniu tylko 500 mg bosutynibu.</p> <p><i>Inhibitory pompy protonowej</i></p> <p>W przypadku równoczesnego podawania bosutynibu z inhibitorami pompy protonowej należy zachować szczególną ostrożność. Należy rozważyć stosowanie krótko działających produktów zobojętniających zamiast inhibitorów pompy protonowej i w miarę możliwości, należy również rozdzielić w czasie podanie bosutynibu i produktów zobojętniających (np. bosutynib przyjmować rano, a środki zobojętniające — wieczorem). W warunkach in vitro bosutynib wykazuje zależną od pH rozpuszczalność w wodzie. Po równoczesnym podawaniu doustnie jednej dawki bosutynibu (400 mg) z wieloma dawkami lanzoprazolu (60 mg) 24 zdrowym osobnikom będącym na czczo wartości Cmax i AUC bosutynibu zmniejszyły się odpowiednio do 54% i 74% w stosunku do wartości uzyskanych po podaniu tylko bosutynibu (400 mg).</p> <p><u>Wpływ bosutynibu na inne produkty lecznicze</u></p> <p>Podczas badania 27 zdrowych ochotników, którym równocześnie podano po posiłku jedną dawkę 500 mg bosutynibu z jedną dawką 150 mg eteksylanu dabigatranu w postaci mezylanu (substrat glikoproteiny P [P-gp]), wykazano, że bosutynib nie powodował zwiększenia wartości Cmax ani AUC dabigatranu w osoczu w porównaniu z podaniem tylko eteksylanu dabigatranu w postaci mezylanu. Wyniki tego badania wskazują, że bosutynib nie wykazuje znaczącego klinicznie hamowania P-gp. Badania in vitro wskazują, że mało prawdopodobne jest, aby w wyniku indukcji przez bosutynib metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 wystąpiły jakiegokolwiek interakcje między lekami podawanymi w dawkach terapeutycznych. Badania in vitro wskazują, że mało prawdopodobne jest, aby w wyniku hamowania przez bosutynib metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4/5 wystąpiły istotne klinicznie interakcje między lekami podawanymi w dawkach terapeutycznych. W badaniach in vitro wykazano, że bosutynib ma słabą zdolność hamowania aktywności białka oporności raka piersi (BCRP, ang. breast cancer resistance protein, układowo), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. organic anion transporting polypeptide) OATP1B1 i OATP1B3, nośników anionów organicznych (OAT, ang. organic anion transporter) OAT1 i OAT3 oraz nośnika kationów organicznych (OCT, ang. organic cation transporter) OCT2, ale może mieć zdolność hamowania BCRP w przewodzie pokarmowym i OCT1.</p> <p><u>Przeciwiarytmiczne produkty lecznicze i inne substancje mogące wydłużyć odstęp QT</u></p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	<p><u>Produkty lecznicze przeciwartymiczne i inne substancje mogące wydłużać odstęp QT</u> Należy zachować ostrożność podając nilotynib pacjentom, u których występuje lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze przeciwartymiczne, takie jak amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol lub inne produkty lecznicze, które mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QT, takich jak chlorochinina, halofantryna, klarytromycyna, haloperydol, metadon i moksyflokscyna.</p> <p><u>Interakcje z pokarmem</u> Wchłanianie i biodostępność nilotynibu są większe, jeżeli produkt podaje się z pokarmem, co prowadzi do większego stężenia w surowicy. Pacjent powinien unikać spożywania soku z grejpfrutów i innych pokarmów, o których wiadomo, że hamują działanie CYP3A4.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania bosutynibu u pacjentów, u których występowało lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym pacjentów przyjmujących przeciwartymiczne produkty lecznicze, takie jak amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol, lub inne produkty lecznicze mogące wydłużyć odstęp QT, takie jak chlorochinina, halofantryna, klarytromycyna, domperidon, haloperydol, metadon i moksyflokscyna.</p>
Działania niepożądane	<p><u>Nagły zgon</u> W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Tasigna® i (lub) w programach leczniczych w ramach tzw. „compassionate use” u pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji oraz opornością lub nietolerancją imatynibu zgłaszano niezbyt często (0,1 do 1%) nagłe zgony pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub z istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka.</p> <p><u>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</u> Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Bezpieczeństwo stosowania nilotynibu u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat) z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (n=58) analizowano w jednym głównym badaniu w okresie 60 miesięcy. U dzieci i młodzieży częstość, rodzaj i nasilenie obserwowanych działań niepożądanych były na ogół zgodne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u osób dorosłych, z wyjątkiem hiperbilirubinemii/zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi (stopnia 3/4: 10,3% i zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT stopnia 3/4: 1,7%; AlAT stopnia 3/4: 12,1%), które zgłaszano z większą częstością niż u pacjentów dorosłych. Podczas leczenia należy kontrolować stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych.</p> <p><u>Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży</u> W badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z CML przy medianie ekspozycji wynoszącej 51,9 miesiąca u pacjentów z chorobą nowo rozpoznaną oraz</p>	<p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u> Spośród 372 (27,1%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z niedokrwistością, 6 przerwało leczenie bosutynibem z powodu niedokrwistości. Maksymalna toksyczność stopnia 1. wystąpiła u 95 (25,5%) pacjentów, stopnia 2. u 135 (36,3%) pacjentów, stopnia 3. u 113 (30,4%) pacjentów, a stopnia 4. u 29 (7,8%) pacjentów. U tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wyniosła 29 dni (zakres: 1–3999 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 22 dni (zakres: 1–3682 dni). Spośród 209 (15,2%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z neutropenią, 19 przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia neutropenii. Maksymalna toksyczność stopnia 1. wystąpiła u 19 pacjentów (9,1%), stopnia 2. u 45 (21,5%) pacjentów, stopnia 3. u 95 (45,5%) pacjentów, a stopnia 4. u 50 (23,9%) pacjentów. Wśród tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wyniosła 56 dni (zakres: 1–1769 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 15 dni (zakres: 1–913 dni). Spośród 472 (34,4%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z małopłytkowością, 42 przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia małopłytkowości. Maksymalna toksyczność stopnia 1. wystąpiła u 114 (24,2%) pacjentów, stopnia 2. u 88 (18,6%) pacjentów, stopnia 3. u 172 (36,4%) pacjentów, a stopnia 4. u 98 (20,8%) pacjentów. Wśród tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wyniosła 28 dni (zakres: 1–1688 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 15 dni (zakres: 1–3921 dni).</p> <p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u> Wśród pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy AlAT lub AspAT (wszystkich stopni), mediana czasu do zaobserwowania tych działań niepożądanych wyniosła 29 dni (zakres dla AlAT i AspAT: 1–3995 dni). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła odpowiednio 17 dni (zakres: 1–1148 dni) dla aminotransferazy AlAT i 15 dni (zakres:</p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
	<p>59,9 miesiąca u pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej z chorobą oporną na leczenie imatynibem/dazatynibem albo nietolerancją leczenia imatynibem spowolnienie wzrostu (zejście o co najmniej dwa główne kanały centylowe od stanu początkowego) obserwowano u ośmiu pacjentów: u pięciu (8,6%) nastąpiło zejście o dwa główne kanały centylowe względem wartości początkowych, a u trzech (5,2%) nastąpiło zejście o trzy główne kanały centylowe względem wartości początkowych. Zdarzenia związane z opóźnieniem wzrostu zgłoszono u 3 pacjentów (5,2%). W populacji dzieci i młodzieży leczoney nilotynibem zaleca się uważne monitorowanie wzrostu.</p>	<p>1–803 dni) dla aminotransferazy AspAT. Dwa przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (zdefiniowanego jako jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN oraz stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN wraz ze zmniejszeniem aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times$ GGN), z wykluczeniem innych przyczyn, wystąpiły u 2/1711 (0,1%) pacjentów leczonych bosutynibem.</p> <p><u>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</u></p> <p>Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u></p> <p>Spośród 1103 (80,4%) pacjentów, u których wystąpiła biegunka, 14 pacjentów przerwało leczenie bosutynibem z powodu tego zdarzenia. Leczenie skojarzone biegunki zastosowano u 756 (68,5%) pacjentów. Maksymalna toksyczność stopnia 1. wystąpiła u 575 (52,1%) pacjentów, stopnia 2. u 383 (34,7%) pacjentów, stopnia 3. u 144 (13,1%) pacjentów, a 1 pacjent (0,1%) miał biegunkę stopnia 4. Wśród pacjentów z biegunką mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 2 dni (zakres: 1– 2702 dni), a mediana czasu trwania biegunki dowolnego stopnia wynosiła 2 dni (zakres: 1–4247 dni). Spośród 1103 pacjentów z biegunką 218 (19,8%) musiało przerwać leczenie, jednak 208 (95,4%) z nich zostało ponownie poddanych leczeniu bosutynibem. Spośród pacjentów ponownie poddanych leczeniu 201 (96,6%) nie miało kolejnego zdarzenia związanego z biegunką ani nie przerwało leczenia bosutynibem z powodu kolejnego wystąpienia biegunki.</p> <p><u>Zaburzenia serca</u></p> <p>U siedmiu pacjentów (0,5%) wystąpił wydłużony odstęp QTcF (trwający ponad 500 ms). U jedenastu (0,8%) pacjentów wystąpiło zwiększenie QTcF > 60 ms od wartości początkowej. Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą układu krążenia, w tym wydłużonym QTc w wyjściowym badaniu EKG, nie zostali włączeni do badań klinicznych.</p>
Specjalne środki osrożności dotyczące przechowywania	<p>Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.</p>	<p>Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na	<p>Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia</p>	<p>Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia</p>

	Tasigna® (nilotynib) [95]	Bosulif® (bosutynib) [96]
dopuszczenie do obrotu		
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Tasigna® 50 mg kapsułki twarde EU/1/07/422/015 Tasigna® 150 mg kapsułki twarde EU/1/07/422/005-006 EU/1/07/422/009-010 EU/1/07/422/013 Tasigna® 200 mg kapsułki twarde EU/1/07/422/001 EU/1/07/422/003 EU/1/07/422/007-008 EU/1/07/422/011-012 EU/1/07/422/014	Bosulif® 100 mg tabletki powlekane EU/1/13/818/001 EU/1/13/818/002 EU/1/13/818/005 Bosulif® 400 mg tabletki powlekane EU/1/13/818/006 EU/1/13/818/007 Bosulif® 500 mg tabletki powlekane EU/1/13/818/003 EU/1/13/818/004
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	19 listopada 2007	27 marca 2013 r

Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iclusig® (ponatynib).

	Iclusig® (ponatynib) [97]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EA05
Postać farmaceutyczna	<u>Iclusig® 15 mg tabletki powlekane</u> Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm, z symbolem „A5” wytłoczonym z jednej strony. <u>Iclusig® 30 mg tabletki powlekane</u> Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 8 mm, z symbolem „C7” wytłoczonym z jednej strony. <u>Iclusig® 45 mg tabletki powlekane</u> Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 9 mm, z symbolem „AP4” wytłoczonym z jednej strony.

Iclusig® (ponatynib) [97]	
Mechanizm działania	<p>Ponatynib jest silnym inhibitorem pan BCR-ABL z elementami budowy chemicznej, w tym z potrójnym wiązaniem węglowym, zapewniającymi duże powinowactwo do naturalnej BCR-ABL, jak również do zmutowanych form kinazy ABL. Ponatynib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC50 wynoszącą, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. W testach komórkowych ponatynib był w stanie pokonać oporność na imatynib, dazatynib i nilotynib zależną od mutacji domeny kinazy BCR-ABL. W nieklinicznych testach mutagenyzy stwierdzono, że stężenie ponatynibu wynoszące 40 nM jest wystarczające do zmniejszenia żywotności komórek z ekspresją wszystkich badanych mutacji BCR-ABL (w tym T315I) o > 50% i zahamowania występowania klonów mutacji. W komórkowym teście przyspieszonej mutagenyzy nie wykryto żadnej mutacji BCR-ABL, która wykazałaby oporność na ponatynib w stężeniu 40 nM. Ponatynib powodował kurczenie się guza i wydłużał przeżywalność myszy z nowotworem z ekspresją normalnej BCR-ABL lub jej mutacji T315I. Po dawkach 30 mg lub większych minimalne stężenie ponatynibu w osoczu w stanie równowagi zwykle przekraczało 21 ng/ml (40 nM). Po dawkach 15 mg lub większych u 32 z 34 pacjentów (94%) wykazano \geq 50% zmniejszenie fosforylacji CRK-like (CRKL), biologicznego wskaźnika inhibicji BCR-ABL, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Ponatynib hamuje aktywność innych klinicznie znaczących kinaz przy wartościach IC50 poniżej 20 nM i wykazuje aktywność komórkową wobec RET, FLT3 i KIT członków rodzin kinaz FGFR, PDGFR i VEGFR.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Produkt Iclusig® jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I. - ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.
Dawkowanie i sposób podania	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z białaczką. Podczas leczenia można stosować wspomaganie układu krwiotwórczego przez przetaczanie płytek krwi i hematopoetycznych czynników wzrostu, jeśli będzie to wskazane klinicznie. Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg ponatynibu raz na dobę. Dostępne są tabletki powlekane 45 mg umożliwiające podawanie standardowej dawki 45 mg. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia odpowiedzi na leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi. Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni). Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Iclusig® do 15 mg u pacjentów z fazą przewlekłą (CP) CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną, biorąc pod uwagę następujące czynniki w indywidualnej ocenie pacjenta: ryzyko ze strony układu krążenia, działania niepożądane leczenia ponatynibem, czas do wystąpienia odpowiedzi oraz poziomu transkryptów BCR-ABL (patrz punkty 4.4 i 5.1). W razie zmniejszania dawki zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi. U pacjentów z utratą odpowiedzi, dawkę produktu leczniczego Iclusig® można ponownie zwiększyć do wcześniej tolerowanej dawki 30 mg lub 45 mg doustnie raz na dobę.</p> <p style="text-align: center;"><u>Postępowanie w razie działań toksycznych:</u></p> <p>W leczeniu hematologicznej i niehematologicznej toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki lub przerwanie podawania produktu. W razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy wstrzymać leczenie. U pacjentów, u których działania niepożądane ustąpiły lub zmniejszyły się ich nasilenie, można rozważyć wznowienie podawania produktu Iclusig® i stopniowe zwiększenie dawki do dawki dobowej podawanej przed wystąpieniem danego działania niepożądanego, jeśli jest to uzasadnione klinicznie. Dostępne są tabletki powlekane 15 mg i 30 mg umożliwiające podawanie dawki 15 mg lub 30 mg.</p> <p style="text-align: center;"><u>Mielosupresja</u></p> <p>W Tabeli 1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawione są modyfikacje dawki w przypadku neutropenii (BLN* < 1,0 x 10⁹ /l) i małopłytkowości (liczba płytek < 50 x 10⁹ /l), które nie są związane z białaczką.</p> <p style="text-align: center;"><i>Niedrożność tętnic i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</i></p>

Iclusig® (ponatynib) [97]	
	<p>W razie podejrzenia wystąpienia u pacjenta zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic lub żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej należy natychmiast przerwać leczenie produktem Iclusig®. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem Iclusig® po ustąpieniu zdarzenia powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic. Jeżeli nadciśnienia nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać leczenie produktem Iclusig®.</p> <p style="text-align: center;"><i>Zapalenie trzustki</i></p> <p>W Tabeli 2 w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawione są zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących trzustki.</p> <p style="text-align: center;"><i>Hepatotoksyczność</i></p> <p>Może być konieczne przerwanie podawania lub odstawienie produktu zgodnie z opisem podanym w Tabeli 3 w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Wśród 449 pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym produktu Iclusig®, 155 (35%) miało ≥ 65 lat. W porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat, u starszych pacjentów większe było prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby</u></p> <p>Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig® pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</u></p> <p>Wydalenie przez nerki nie jest ważnym szlakiem eliminacji ponatynibu. Nie przeprowadzono badań produktu Iclusig® u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Pacjenci z szacowanym klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min powinni być w stanie bezpiecznie przyjmować produkt Iclusig® bez dostosowywania dawki. Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig® pacjentom z szacowanym klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Iclusig® u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt Iclusig® jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Pacjenci nie powinni kruszyć ani rozpuszczać tabletek. Produkt Iclusig® może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Pacjentów należy poinformować, aby nie pożykali pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Istotne działania niepożądane</u> <i>Mielosupresja</i>
	<p>Stosowanie produktu Iclusig® wiąże się z ciężką małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (stopień 3 lub 4 wg kryteriów NCI CTCAE [wspólnych kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka]). U większości pacjentów z małopłytkowością, neutropenią lub niedokrwistością stopnia 3. lub 4. stwierdzono wystąpienie tych zdarzeń w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Częstość występowania tych zdarzeń jest większa u pacjentów z fazą akceleracji CML (AP-CML) lub fazą przełomu blastycznego CML (BP-CML)/Ph+ ALL niż z fazą przewlekłą CML (CP-CML). Pełną morfologię krwi należy oznaczać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresja była generalnie odwracalna i zwykle ustępowała po okresowym odstawieniu produktu Iclusig® lub zmniejszeniu jego dawki.</p>

Iclusig® (ponatynib) [97]

Niedrożność tętnic

U pacjentów leczonych produktem Iclusig® występowały przypadki niedrożności tętniczej, w tym przypadki zawału mięśnia sercowego zakończone zgonem, udaru, niedrożności tętnic siatkówki wiążące się niekiedy z trwałym uszkodzeniem wzroku lub jego utratą, stenozą dużych naczyń tętniczych w mózgu, ciężkiej choroby tętnic obwodowych, zwężenia tętnicy nerkowej (z towarzyszącym nasilającym się, niestabilnym lub opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym) i konieczność pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane związane z niedrożnością tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie. Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki. W badaniu II fazy PACE wystąpiły działania niepożądane związane z niedrożnością tętnic, w tym poważne (patrz punkt 4.8). U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z niedrożnością tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych i naczyń obwodowych wynosiła, odpowiednio, 351, 611 i 605 dni. Nie należy stosować produktu Iclusig® u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, zabiegiem rewaskularyzacji lub udarem w wywiadzie, chyba że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym zagrożeniem. U pacjentów takich należy także rozważyć alternatywne możliwości leczenia przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów niedrożności naczyń tętniczych, zaś w przypadku pogorszenia wzroku lub wystąpienia nieostrego widzenia należy wykonać badanie okulistyczne (w tym fundoskopię). W razie wystąpienia niedrożności naczyń tętniczych przerwać natychmiast leczenie produktem Iclusig®. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem Iclusig® powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniu II fazy PACE wystąpiły działania niepożądane w postaci żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, w tym poważne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej. W razie wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej należy natychmiast przerwać leczenie produktem Iclusig®. Przed wznowieniem leczenia produktem Iclusig® należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka. U pacjentów leczonych produktem Iclusig® stwierdzono występowanie niedrożności naczyń żylnych siatkówki, która w niektórych przypadkach wiązała się z nieodwracalnym pogorszeniem wzroku lub utratą wzroku. W przypadku pogorszenia wzroku lub wystąpienia nieostrego widzenia należy wykonać badanie okulistyczne (w tym fundoskopię).

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowych w naczyniach tętniczych, w tym ryzyko zwężenia tętnicy nerkowej. Podczas leczenia produktem Iclusig® należy monitorować ciśnienie krwi pacjenta podczas każdej wizyty w przychodni; w razie nadciśnienia należy je leczyć do uzyskania wartości prawidłowych. Jeżeli nadciśnienie nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać leczenie produktem Iclusig®. W przypadku wystąpienia istotnego, nasilającego się, niestabilnego lub opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozważyć przeprowadzenie badań w celu wykluczenia zwężenia tętnicy nerkowej. U pacjentów leczonych produktem Iclusig® występowały podczas leczenia epizody nadciśnienia (w tym przełom nadciśnieniowy). Pacjenci mogą wymagać pilnej interwencji w razie nadciśnienia z towarzyszącym splątaniem, bólem głowy, bólem w klatce piersiowej lub dusznością.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Iclusig® należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów leczonych produktem Iclusig® występowały przypadki dysfunkcji lewej komory serca lub poważne i prowadzące do zgonu przypadki niewydolności serca, w tym zdarzenia związane z uprzednią niedrożnością naczyń. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na niewydolność serca i wdrożyć odpowiednie leczenie w zależności od sytuacji klinicznej, w tym z przerwaniem podawania produktu Iclusig®. W przypadku pacjentów, u których wystąpi poważna niewydolność serca należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem.

Zapalenie trzustki i aktywność lipazy w surowicy

Stosowanie produktu Iclusig® wiąże się z zapaleniem trzustki. Częstość występowania zapalenia trzustki jest większa w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Należy oznaczać aktywność lipazy w surowicy co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie okresowo. Konieczne może być przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Jeżeli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, przerwać stosowanie produktu Iclusig® i ocenić pacjenta pod kątem objawów zapalenia trzustki

	Iclusig® (ponatynib) [97]
	<p>(patrz punkt 4.2). Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki lub nadużywaniem alkoholu w wywiadzie. U pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką hipertriglicydemią należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia trzustki.</p> <p><i>Hepatotoksyczność</i></p> <p>Produkt Iclusig® może spowodować zwiększenie wyników oznaczenia AlAT, AspAT, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. U większości pacjentów, u których stwierdzono hepatotoksyczność, pierwsze zdarzenie hepatotoksyczności zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono przypadki niewydolności wątroby (w tym zakończone zgonem). Testy wątrobowe należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać je okresowo, w odstępach zgodnych ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p><i>Krwotok</i></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Iclusig® występowały ciężkie krwotoki, w tym przypadki zakończone zgonem. Częstość występowania ciężkiego krwawienia była większa u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL. Najczęściej zgłaszane epizody krwawienia stopnia 3. lub 4. obejmowały krwotok z przewodu pokarmowego i krwiak podtwardówkowy. Większość zdarzeń krwotocznych, choć nie wszystkie, wystąpiła u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3/4. W razie wystąpienia poważnego lub ciężkiego krwotoku należy przerwać leczenie produktem Iclusig® i ocenić stan pacjenta.</p> <p><i>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</i></p> <p>U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta. U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Iclusig®. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Iclusig®, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p><i>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii</i></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Iclusig® stwierdzono przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) po wprowadzeniu produktu do obrotu. PRES to schorzenie neurologiczne, które może się wiązać z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak: napad drgawkowy, ból głowy, zmniejszenie czujności, zmienione funkcjonowanie psychiczne, utrata widzenia oraz inne zaburzenia wzrokowe i neurologiczne. W przypadku jego zdiagnozowania należy przerwać leczenie produktem Iclusig® i ponownie rozpocząć leczenie dopiero po ustąpieniu zdarzenia i jeśli korzyść z kontynuacji leczenia przewyższa ryzyko związane z PRES.</p> <p><i>Interakcje z produktami leczniczymi</i></p> <p>Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Iclusig® z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A oraz z umiarkowanymi i silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5). U pacjentów zagrożonych występowaniem epizodów krwawienia należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania ponatynibu i leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty „Mielosupresja” i „Krwotok”). Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających jednoczesne stosowanie ponatynibu i przeciwzakrzepowych produktów leczniczych.</p> <p><i>Wydłużenie odstępu QT</i></p> <p>Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig® oceniano u 39 pacjentów z białaczką i nie zaobserwowano znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT. Jednakże nie przeprowadzono wszechstronnego badania oceniającego odstęp QT, w związku z czym nie można wykluczyć klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT.</p> <p><i>Specjalne populacje</i></p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby</i></p> <p>Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig® pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</i></p> <p>Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Iclusig® pacjentom z szacowanym klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek.</p>

Iclusig® (ponatynib) [97]	
	<p style="text-align: center;"><u>Laktoza</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p style="text-align: center;"><u>Substancje, które mogą zwiększyć stężenie ponatynibu w surowicy</u> <i>Inhibitory CYP3A</i></p> <p>Ponatynib jest metabolizowany przez CYP3A4. Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 15 mg produktu Iclusig® w obecności ketokonazolu (400 mg na dobę), silnego inhibitora CYP3A, spowodowało pewne zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na ponatynib, gdzie wartości AUC_{0-∞} i C_{max} ponatynibu były większe o, odpowiednio, 78% i 47% w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu. Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig® do 30 mg przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, troleandomycyna, worykonazol oraz sok grejpfrutowy.</p>
	<p style="text-align: center;"><u>Substancje, które mogą zmniejszyć stężenie ponatynibu w surowicy</u> <i>Induktory CYP3A</i></p> <p>Jednoczesne podanie 19 zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 45 mg produktu Iclusig® w trakcie leczenia ryfampicyną (600 mg na dobę), silnym induktorem CYP3A, zmniejszyło AUC_{0-∞} i C_{max} dla ponatynibu odpowiednio o 62% i 42%, w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu. Należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, takich jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutyna, ryfampicyna oraz ziele dziurawca z ponatynibem i poszukiwać preparatów alternatywnych dla induktorów CYP3A4, chyba że korzyści z ich stosowania przewyższają możliwe ryzyko zmniejszonej ekspozycji na ponatynib.</p>
	<p style="text-align: center;"><u>Substancje, na których stężenie w surowicy może mieć wpływ ponatynib</u> <i>Substraty transporterów</i></p> <p>Ponatynib w warunkach in vitro jest inhibitorem P-gp i BCRP. W związku z tym ponatynib może teoretycznie zwiększać stężenie w osoczu podawanych jednocześnie substratów P-gp (np. digoksyny, dabigatranu, kolchicyny, prawastatyny) lub BCRP (np. metotreksatu, rozuwastatyny, sulfasalazyny), nasilając w ten sposób ich działanie lecznicze i działania niepożądane. Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną w razie podawania ponatynibu z takimi produktami leczniczymi.</p>
Działania niepożądane	<p style="text-align: center;"><u>Niedrożność naczyń</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Iclusig® wystąpiły przypadki poważnej niedrożności naczyń, w tym zdarzenia sercowo-naczyniowe, naczyniowo-mózgowe i dotyczące naczyń obwodowych, jak również przypadki zakrzepicy żyłnej. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane w postaci niedrożności tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie. W badaniu II fazy PACE (patrz punkt 5.1) z co najmniej 64-miesięczną obserwacją, działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig®. Łącznie działania niepożądane w postaci niedrożności tętnic wystąpiły u 25% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig® podczas badania II fazy PACE, przy czym u 20% pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane. U niektórych pacjentów wystąpiło działanie niepożądane więcej niż jednego typu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych przypadków sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych i choroby zarostowej naczyń obwodowych wynosiła odpowiednio 351, 611 i 605 dni w badaniu PACE. Żyłne reakcje zakrzepowo-zatorowe (częstości związane z leczeniem) wystąpiły u 6% pacjentów. W badaniu II fazy OPTIC z medianą obserwacji wynoszącą 31,1 miesiąca działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 4,3%, 2,1% i 3,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig® (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Łącznie 14 działania niepożądane w postaci niedrożności tętnic wystąpiły u 10% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig® (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg), przy czym u 4,3% pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Mediana czasu do wystąpienia pierwszych przypadków sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych i choroby zarostowej naczyń obwodowych wynosiła odpowiednio 295, 379 i 23 dni w badaniu OPTIC. Spośród 94 pacjentów w badaniu OPTIC (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg) u 1 pacjenta wystąpiła żylna reakcja zakrzepowo-zatorowa</p>

Iclusig® (ponatynib) [97]	
	<p style="text-align: center;"><u>Mielosupresja</u></p> <p>Mielosupresja była często obserwowana we wszystkich populacjach pacjentów. Częstość występowania małopłytkowości, neutropenii i niedokrwistości stopnia 3. lub 4. była większa u pacjentów z AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL, niż u pacjentów z CP-CML. Mielosupresja była obserwowana u pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wartościami laboratoryjnymi, jak również u pacjentów z uprzednio istniejącymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. Przerwanie leczenia z powodu mielosupresji zdarzało się rzadko (4% dla małopłytkowości, po < 1% dla neutropenii i niedokrwistości).</p> <p style="text-align: center;"><u>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</u></p> <p>Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)</u></p> <p>Ciężkie reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona) zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Należy powiadomić pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania podejrzewanych reakcji skórnych, w szczególności w przypadku występowania pęcherzy, łuszczenia się skóry, zmian błony śluzowej lub objawów ogólnoustrojowych.</p>
Specjalne środki oszczędności dotyczące przechowywania	Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem. Butelka zawiera jeden zapieczętowany pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie silyta molekularnego. Nie usuwać pojemnika z butelki.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Incyte Biosciences Distribution B.V. Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Holandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Iclusig® 15 mg tabletki powlekane EU/1/13/839/001 EU/1/13/839/002 EU/1/13/839/005 Iclusig® 30 mg tabletki powlekane EU/1/13/839/006 Iclusig® 45 mg tabletki powlekane EU/1/13/839/003 EU/1/13/839/004
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	1 lipca 2013

10.2. AKTUALNIE OBOWIĄZUJĄCY PROGRAM LEKOWY B.14 „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD 10 C92.1)”

Tabela 23. Program lekowy B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” [52].

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>1. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową dazatynibem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+); 2) wiek powyżej 18 roku życia; 3) stan ogólny 0-2 według WHO;</p> <p>4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczenia imatynibem:</p> <p>a) u których występuje oporność na imatynib z obecnością mutacji innej niż T315I, b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatynibem, c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% IS w 6 miesiącu leczenia imatynibem d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR - ABL > 1% IS po 12 miesiącach leczenia imatynibem, e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną lub większą molekularną – BCR-ABL>0,1% IS, f) ze stwierdzoną progresją choroby, g) nietolerujący imatynibu;</p> <p>5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczenia nilotynibem lub bosutynibem nietolerujący nilotynibu lub bosutynibu lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem lub bosutynibem 6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali dazatynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib lub bosutynib.</p> <p>W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.</p> <p>1.2. Kryteria wyłączenia</p> <p>1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na dazatynib; 2) toksyczność powyżej 2 według WHO, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny</p>	<p>1. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową dazatynibem</p> <p>Zalecana dawka początkowa dazatynibu w przewlekłej fazie PBSz wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie. Zalecana dawka początkowa dazatynibu w zaawansowanych fazach choroby wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie. Zaawansowane fazy PBSz obejmują fazę akceleracji, fazę przełomu blastycznego, który może być mieloblastyczny lub limfoblastyczny. Podobnie jest traktowana ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL). W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania dazatynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową dazatynibem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) badanie cytogenetyczne szpiku lub badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL, f) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie), g) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie).</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia dazatynibem</p> <p>Co dwa tygodnie - przez 12 tygodni, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina.</p> <p>Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR lub BCR-ABL<1% IS, a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni.</p>

Zakres świadczenia gwarantowanego		
<p>wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość); 3) stan sprawności 3-4 według WHO;</p> <p>4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku: – brak remisji hematologicznej, – brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);</p> <p>5) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach lub BCR-ABL > 1% IS;</p> <p>6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;</p> <p>7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Philadelphia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.</p> <p>8) toksyczność hematologiczna lub pozahematologiczna w stopniu 3 lub 4 - która przejawia się pomimo przerw w leczeniu.</p> <p>1.3. Określenie czasu leczenia dazatynibem w programie Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a pacjenci znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku.</p>		
<p>2. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nilotynibem</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+); 2) wiek powyżej 18 roku życia; 3) stan ogólny 0-2 według WHO;</p> <p>4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczenia imatinibem:</p> <p>a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I, b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem, c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL > 10% IS w 6 miesiącu leczenia imatinibem</p>	<p>2. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nilotynibem.</p> <p>Zaleca się podawanie dawki 800 mg nilotynibu na dobę, podawanej w dwóch dawkach po 400 mg co około 12 godzin.</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania nilotynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>2. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nilotynibem</p> <p>2.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) badanie cytogenetyczne szpiku lub badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL, f) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie), g) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie),</p>

Zakres świadczenia gwarantowanego

- d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR - ABL > 1% IS po 12 miesiącach leczenia imatynibem,
 - e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną lub większą molekularną – BCR-ABL>0,1% IS,
 - f) ze stwierdzoną progresją choroby,
 - g) nietolerujący imatynibu,
- 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczenia dazatynibem lub bosutynibem nietolerujący dazatynibu lub bosutynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem lub bosutynibem.
- W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.

2.2. Kryteria wyłączenia

- 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na nilotynib;
- 2) toksyczność powyżej 2 według WHO, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość);
- 3) stan sprawności 3-4 według WHO;
- 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku:
 - brak remisji hematologicznej,
 - brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);
- 5) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach lub BCR-ABL>1% IS;
- 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;
- 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Philadelphia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.

2.3. Określenie czasu leczenia nilotynibem w programie

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu.

2.2. Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem

Raz w miesiącu (po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej co 90 dni):

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AIAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina.

Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR lub BCR-ABL<1% IS, a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni.

2.3. Monitorowanie przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów z uzyskaną trwałą głęboką odpowiedzią molekularną w fazie odstawienia leczenia

U spełniających kryteria pacjentów, u których odstawiono leczenie nilotynibem konieczne jest monitorowanie:

- a) liczby kopii transkryptów BCR-ABL,
- b) morfologii krwi z rozmazem

Badania należy wykonywać nie rzadziej niż co 4 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy od odstawienia nilotynibu, następnie co 6 tygodni przez kolejne 6 miesięcy, a później co 12 tygodni.

Po ponownym włączeniu leczenia u pacjentów, którzy utracili większą odpowiedź molekularną (MMR) w trakcie fazy odstawienia leczenia nilotynibem konieczne jest monitorowanie:

- a) liczby kopii transkryptów BCR-ABL,
- b) morfologii krwi z rozmazem co 4 tygodnie do czasu odzyskania MMR, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące

Monitorowanie liczby i kopii transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego badania molekularnego*

2. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową bosutynibem

Zakres świadczenia gwarantowanego		
<p>Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a pacjenci znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku. Można rozważyć odstawienie leczenia u pacjentów, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (przynajmniej MR4.0) podczas leczenia nilotynibem, po wcześniejszym leczeniu imatynibem (pkt. 2.4).</p> <p>2.4. Kryteria odstawienia leczenia nilotynibem u pacjentów, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (przynajmniej MR4.0) oraz warunki wznowienia leczenia Można rozważyć zakończenie leczenia u pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+) spełniających łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w pierwszej linii leczenia stosowano imatynib 2) leczenie nilotynibem przez co najmniej 3 lata, 3) w tym głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed planowanym odstawieniem leczenia. <p>Pacjenci z utratą większej odpowiedzi molekularnej (MMR): BCR-ABL >0,1% [IS]* powinni wznowić leczenie nilotynibem w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty MMR.</p> <p>W przypadku, gdy pacjent nie toleruje procesu odstawienia leku, możliwy jest powrót do leczenia nilotynibem.</p>		<p>2.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AIAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) badanie cytogenetyczne szpiku (opcjonalnie) f) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie) g) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR- ABL, <p>2.2. Monitorowanie leczenia bosutynibem Raz w miesiącu (po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej co 90 dni):</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AIAT, c) kreatynina, d) bilirubina. <p>Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej CCyR lub BCR-ABL <1% [IS]*(MR²), a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni *</p>
<p>3. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową bosutynibem</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+); 2) wiek powyżej 18 roku życia; 3) stan ogólny 0-2 według WHO; 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej lub akceleracji dotychczas leczeni imatynibem: <ol style="list-style-type: none"> a) u których występuje oporność na imatynib z obecnością mutacji innej niż T315I, b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatynibem, c) u których brak jest częstotliwości odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% [IS]* (MR¹) w 6 miesiącu leczenia imatynibem 	<p>3. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową bosutynibem.</p> <p>Zaleca się podawanie dawki 500 mg bosutynibu raz na dobę. Zwiększenie dawki do 600 mg raz na dobę jest dozwolone u pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym w sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej do tygodnia 8; – nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej do tygodnia 12. <p>W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania bosutynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki zgodnie z zapisami zawartymi w ChPL leku Iclusig.</p>	<p>3. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej ponatynibem</p> <p>3.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AIAT, c) kreatynina, d) bilirubina, lipaza, trójglicerydy, cholesterol całkowity, cholesterol-HDL i -LDL e) badanie cytogenetyczne szpiku lub ilościowe badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL, f) badanie mutacji domeny kinazy ABL g) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie), h) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie),

Zakres świadczenia gwarantowanego

- d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >1% [IS]*(MR²) po 12 miesiącach leczenia imatynibem,
 - e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną lub większą odpowiedź molekularną - BCR-ABL >0,1% [IS]* (MR³)
 - f) ze stwierdzoną progresją choroby,
 - g) nietolerujący imatynibu,
 - 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których podczas leczenia nilotynibem lub dazatynibem, wystąpiła nietolerancja na nilotynib lub dazatynib lub nieodpowiadający na leczenie nilotynibem lub dazatynibem (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group),
 - 6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali bosutynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib -lub dazatynib (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group).
- W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib, nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.

3.2. Kryteria wyłączenia

- 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na bosutynib;
- 2) utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
- 3) stan sprawności 3-4 według WHO;
- 4) brak skuteczności leczenia po 3 miesiącach stosowania leku:
 - brak remisji hematologicznej,
 - brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są obecne komórki Ph (+), ale jest ich mniej niż 35 %);
- 5) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach lub BCR-ABL >1% [IS]* (MR²)
- 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;
- 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Philadelphia (Ph+)

3.3. Określenie czasu leczenia bosutynibem w programie

3.2. Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej ponatynibem

- Raz w miesiącu (po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej co 90 dni):
- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
 - b) AspAT, AIAT,
 - c) kreatynina,
 - d) bilirubina, lipaza,
 - e) trójglicerydy, cholesterol całkowity, cholesterol-HDL i -LDL - tylko u chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem
- Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR (BCR-ABL <1% [IS]*(MR²)) a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni.*

Zakres świadczenia gwarantowanego		
<p>Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla świadczeniobiorcy z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a świadczeniobiorcy znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku.</p> <p>W ramach programu lekowego nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji, jeśli stwierdza się oporność na te leki.</p> <p>W przypadku nietolerancji nilotynibu lub dazatynibu stosowanych w drugiej lub trzeciej linii leczenia można zastosować bosutynib jako kolejny inhibitor. W przypadku nietolerancji możliwe jest więc zastosowanie 3 inhibitorów drugiej generacji.</p>		
<p>4. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową ponatynibem</p> <p>4.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+); 2) wiek powyżej 18 roku życia; 3) stan ogólny 0-2 według WHO; 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których występuje oporność na imatynib związana z wykrytą mutacją T315I lub oporność albo nietolerancja leczenia innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub gdy zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej objętego refundacją w tych wskazaniach nie jest właściwe z powodów klinicznych. <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni ponatynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>4.2. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na ponatynib; 2) utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego 3) stan sprawności 3-4 według WHO; 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku: <ul style="list-style-type: none"> – brak remisji hematologicznej, – brak remisji cytogenetycznej (odsetek komórek Ph (+) w szpiku >95%) 	<p>4. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową ponatynibem</p> <p>Rozpoczęcie leczenia dawką 45 mg raz na dobę doustnie zaleca się u chorych z mutacją T315I, mutacjami złożonymi lub progresją PBSz do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia dawką 30 mg raz na dobę lub 15 mg raz na dobę zaleca się u chorych nietolerujących uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej lub z opornością i współistniejącym podwyższonym ryzykiem powikłań w układzie sercowo – naczyniowym.</p> <p>U świadczeniobiorców, którzy osiągnęli przynajmniej częściową odpowiedź cytogenetyczną (odsetek komórek Ph (+) w szpiku <35%) lub BCR-ABL <10% [IS]* (MR1) można zredukować dawkę ponatynibu do 30 mg lub 15 mg/d w zależności od głębokości odpowiedzi i tolerancji leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania ponatynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

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).



Zakres świadczenia gwarantowanego

- 5) brak częściowej remisji cytogenetycznej (odsetek komórek Ph (+) w szpiku >35%) po 6 miesiącach lub BCR-ABL >10% [IS]* (MR¹)
- 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;
- 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Philadelphia (Ph +) lub nowych mutacji ABL

4.3. Określenie czasu leczenia ponatynibem w programie

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla świadczeniobiorcy z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a świadczeniobiorcy znajdują się w odpowiednim wieku należy wszcząć procedurę kwalifikacji do leczenia przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

* Badania wykonywane wyłącznie w laboratoriach, które uzyskały certyfikat standaryzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez PALG (Polish Adult Leukemia Group) lub Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka

10.3. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

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).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	20.09.2022

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2 i Streszczenie
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odciążenia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 2.4.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i 2.7
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano, że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 4. i 10.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 4. i 10.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 4. i 10.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 4. i 10.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 4 oraz 2 (program lekowy).
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestrycyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i 4.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 4. oraz 2 (program lekowy).
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 3.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, <ul style="list-style-type: none"> • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejestry? 	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 5.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2. i 6.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 6