



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ASCIMINIB

INDICAȚIA: *tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) tratați anterior cu doi sau mai mulți inhibitori de tirozin kinază*

Data depunerii dosarului

16.12.2022

Număr dosar

18624

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ASCIMINIB

1.2. 1. DC: Scemblix 20 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Scemblix 40 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01EA06

1.4. Data eliberării APP: 25.08.2022

1.5. Deținătorul APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate	
Concentrație	20 mg	40 mg
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PCTFE/PVC/Al x 60 compr. film.	Cutie cu blist. PCTFE/PVC/Al x 60 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 actualizat, pentru Scemblix:

Medicament	Scemblix 20 mg comprimate filmate	Scemblix 40 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	23.770,52	23.770,52
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	396,18	396,18

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Scemblix(1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Scemblix este indicat în tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) tratați anterior cu doi sau mai mulți inhibitori de tirozin kinază.	Doza recomandată este de 40 mg de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore.	Tratamentul cu asciminib trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu clinic sau până la apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

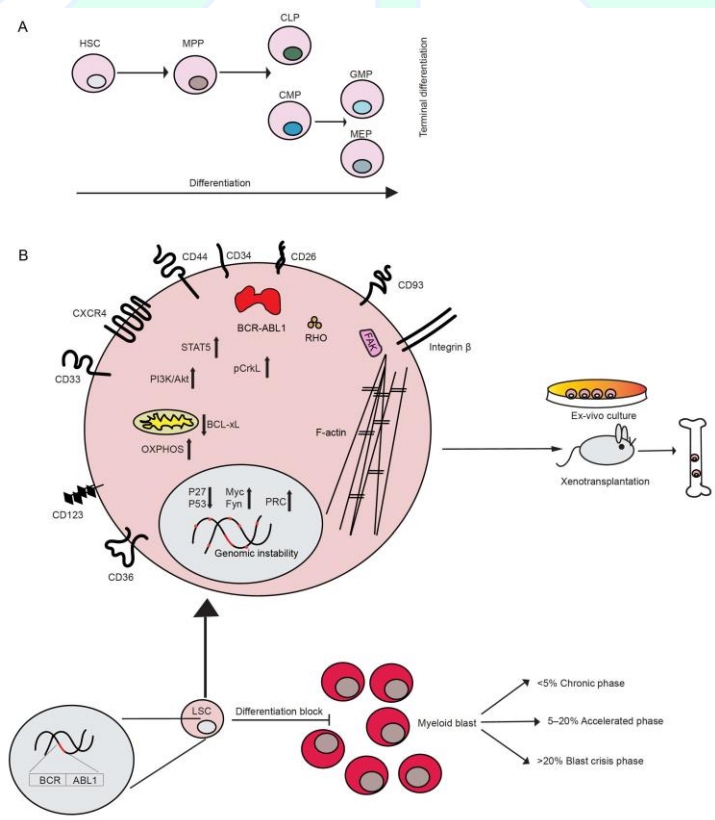
Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Scemblix la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA LEUCEMIE MIELOIDĂ CRONICĂ

LMC aparține grupului de neoplasme mieloproliferative (NMP) caracterizate prin creșterea necontrolată a celulelor mioide în diferite stadii de maturare. Pacienții se pot prezenta în trei faze ale bolii : fază cronică (FC), fază accelerată (FA) și fază blastică (FB) sau criză blastică (CB), care se caracterizează printr-un procent din ce în ce mai mare de blasti mieloid, limfoid sau mixt/nediferențiat, cu BC mieloid care apare la 70%, aproximativ de două ori mai frecvent decât BC limfoid. Conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, prezenta a 10–19% blasti in sângele periferic sau din măduva osoasă sunt considerate ca PA, în timp ce > 20% blaste sunt considerate un criteriu pentru CB (2) (Figura 1).

Figura 1. Schemă ilustrând ierarhia hematopoiezei normale în interiorul măduvei osoase și diagramă care cu caracteristicile, proprietățile și căile de semnalizare în urma transformării celulelor stem hematopoietice în celule stem de leucemie mieloidă cronică (LMC)(3).



Celulele stem hematopoietice se află în vârful ierarhiei. În timpul diferențierii, celulele se angajează ulterior în diferite linii care se termină în diferențierea lor terminală. Celulele din linia hematopoietică normală sunt prezentate ca cercuri cu nucleii colorați diferențial reprezentând diferite stări de maturare sau linii.

(B) Diagramă care ilustrează caracteristicile, proprietățile și căile de semnalizare în urma transformării celulelor stem hematopoietice în celule stem de leucemie mieloidă cronică (LMC). Cercul mai mic din partea de jos arată LSC, iar deasupra este imaginea mărită a LSC care arată receptorii relevanți de suprafață celulară, componentele citoscheletului (linii negre alungite - F-actina), proteine adaptatoare citoplasmice, mitocondrii (galben) și transcripție. Sunt prezentați și factorii asociați cu celulele stem LMC (într-un cerc gri reprezentând nucleul din interiorul LSC). HSC = celula stem hematopoietică ; MPP = celula progenitoare multipotentă, CLP = celula progenitoare limfoidă comună ; CMP = celula progenitoare mieloidă comună; GMP = celula progenitoare granulocite-macrofage; MEP



= celula progenitoare megacariocite-eritrocite; LSC = celulă stem leucemică; PI3K = fosfoinozimid 3-kinaza; PRC = complex de receptor polycomb; CXCR4 = receptor de chemokine CXC tip 4; STAT5 = traductor de semnal și activator al transcripției 5.

Majoritatea pacienților se află în fază cronică, dar, dacă nu sunt tratați, ei vor progresa către FA și apoi către CB. O mică parte a pacienților poate evolua direct către CB. Simptomele LMC sunt nespecifice și pot include febră, oboseală și scădere în greutate, adesea ca urmare a anemiei și splenomegaliei. Odată cu progresia către BC, simptomele pot deveni mai severe și pot include dureri osoase și sângerări. Cu toate acestea, jumătate dintre pacienții cu LMC FC nu prezintă simptome și pot fi diagnosticați numai după teste de sânge de rutină.

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este cauzată de o translocare reciprocă [t(9;22)(q34;q11.2)] care duce la fuziunea secvențelor genei ABL1 (9q34) în aval de secvențele genei BCR (22q11) și este vizibil citogenetic ca cromozom Philadelphia (Ph). Proteina himerică BCR/ABL1 rezultată este o tirozin kinază activă constitutiv care activează căi multiple de semnalizare, care duc la transformarea malignă.

În timpul fazei timpurii (cronice) a LMC (LMC-FC), compartimentul celulelor mieloides este extins, iar diferențierea este menținută. Fără o terapie eficientă, LMC-FC progresează invariabil la faza blastică (BP-CML), o leucemie acută cu fenotip mieloid sau limfoid.

Incidența globală a leucemiei mieloides cronice (LMC) în 2017 a fost de 34.179, cu un total de 24.054 de decese legate de LMC(4).

Simptomele leucemiei mieloides cronice (LMC) includ pierderea în greutate, pierderea apetitului, splenomegalie (mărirea splinei), erupții cutanate, anemie, transpirații, somnolență, plenitudine abdominală, tulburări de somn, mușchi durere, crampe musculare și pierderi de memorie.

Deși LMC este cauzată de un mecanism comun, formarea genei de fuziune BCR/ABL1, caracteristicile clinice ale acestei boli variază foarte mult. Progresele recente în caracterizarea moleculară au clarificat diversitatea clinică a LMC, rezistența la medicamente și progresia bolii. Leucemia mieloidă cronică (LMC) a înregistrat progrese dramatice în ceea ce privește rezultatele sale, în primul rând datorită introducerii inhibitorilor tirozin kinazei (TKI) în utilizarea clinică. Majoritatea pacienților diagnosticați în faza cronică a bolii sunt bine controlați folosind TKI. Astfel, pacienții pot atinge o speranță de viață rezonabilă atâta timp cât rămân sănătoși. În același timp, medicii sunt mai profund responsabili pentru căutarea unui management optim pentru a maximiza rezultatele pacientului (5).

Apariția inhibitorilor tirozin kinazei (TKI) a schimbat semnificativ peisajul tratamentului, îmbunătățind rezultatele la pacienții cu LMC, transformând LMC într-o boală cronică, astfel, mulți pacienți ating o speranță de viață apropiată de cea a populației generale; Tratamentul cu TKI de prima generație (imatinib) a îmbunătățit rata de supraviețuire globală la 8 ani de la 20 la 87%.

Șase TKI sunt utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul LMC: TKI de prima generație (imatinib); TKI de a doua generație (2G) dasatinib, nilotinib și bosutinib; TKI a treia generație ponatinib; și TKI de primă clasă care vizează în mod specific buzunarul de miristoil ABL (inhibitor STAMP), asciminib (6 – 10). Cu TKI-urile disponibile și emergente în



prezent, pacienții cu LMC pot avea o speranță medie de viață apropiată de cea a populației generale (11, 12), iar acest lucru a crescut semnificativ prevalența generală, în ciuda ratei de incidență relativ scăzută (13). Deși provine din aceeași clasă de medicamente, fiecare TKI diferă în ceea ce privește eficacitatea, evenimentele adverse (AE) și eficacitatea împotriva mutațiilor BCR-ABL. Prin urmare, atunci când se decide terapia TKI ideală, mulți factori trebuie să fie luați în considerare de către clinicieni și pacienți.

Dezvoltarea inhibitorilor de tirozin kinaza (TKI) BCR-AB1 a revoluționat tratamentul LMC și a declanșat începutul unei noi ere în oncologie. Cu trei generații de TKI BCR/ABL1 aprobate astăzi, majoritatea pacienților cu LMC se bucură de remisiuni pe termen lung și de o speranță de viață aproape normală. Cu toate acestea, doar o minoritate de pacienți mențin remisiunea după întreruperea tratamentului cu TKI, un statut numit remisiune fără tratament (TFR). Din păcate, 5-10% dintre pacienți nu reușesc cu TKI din cauza rezistenței și sunt expuși riscului de progres la BP-LMC, care este vindecabilă numai cu transplant de celule stem hematopoietice. Depășirea rezistenței la TKI, creșterea prognosticului BP-LMC și dezvoltarea ratelor TFR sunt domenii de cercetare activă în LMC. Studii mai recente au încercat să răspundă la noi întrebări care au apărut în era TKI, cum ar fi bazele citogenetice și moleculare ale eșecului tratamentului și progresiei bolii, impactul clinic al aberațiilor genetice în celulele pozitive și Ph negative ale cromozomului Philadelphia (Ph) și semnificația biologică a Ph-ului dobândită secundar în timpul terapiei altor neoplasme hematologice.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

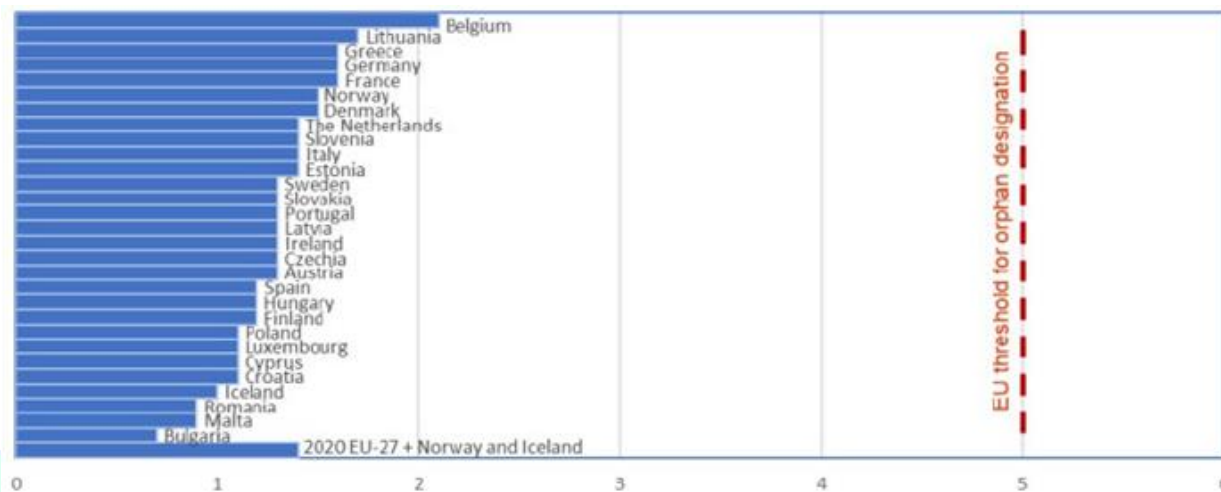
La data de 24.03.2020, produsul medicamentos "Asciminib" a fost desemnat ca produs medicamentos orfan pentru indicația: *Tratamentul leucemiei mieloide cronice*. A fost înregistrat în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/20/2261 (14).

La 23 iunie 2022, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a acordat un aviz pozitiv, care recomandă acordarea unei autorizații de introducere pe piață pentru medicamentul Scemblix, cu indicația: *"tratamentului pacienților adulți cu mieloid cronic cu cromozom Philadelphia pozitiv leucemie în fază cronică care au fost tratați anterior cu doi sau mai mulți inhibitori ai tirozin kinazei"*(15).

Scemblix a primit o autorizație de introducere pe piață valabilă în întreaga UE la 25 august 2022.

Conform datelor prezentate în *Raportul de evaluare a menținerii desemnării orfane* din data de 25 august 2022 pentru leucemia mieloidă cronică prevalența totală estimată în 2020 din cele 27 state ale UE plus Islanda și Norvegia a fost de 1,3 la 10.000. Printre țările europene individuale, care prezintă variații sunt: Bulgaria cu valori de 0,7 la 10.000 și Belgia cu 2,0 la 10.000. Ca urmare a unei cereri din partea COMP, sponsorul a furnizat o estimare revizuită a prevalenței de 1,4 la 10.000, pe baza datelor populației și datelor din registrele de cancer și a datelor ECIS actualizate. A fost prezentat, de asemenea, un grafic care compară prevalența afecțiunii între state membre din Europa (Figura 2).

Figura 2. Estimare completă a prevalenței LMC în 2020 UE-27 plus Islanda și Norvegia



4. LOCUL SCEMLIX ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU LEUCEMIE MIELOIDĂ CRONICĂ, CU CROMOZOM PHILADELPHIA, ÎN FAZA CRONICĂ (LMC-FC Ph+)

În ciuda faptului că, în ultimii ani, speranța de viață a pacienților cu leucemie mieloidă cronică (LMC) a atins cea a populației normale, o proporție semnificativă a pacienților cu LMC este probabil să eșueze tratamentul cu inhibitori de tirozin kinază de prima sau a doua generație (TKI-uri). Eșecul tratamentului de primă linie se datorează de obicei rezistenței moleculare sau toxicității insuportabile. Noi compuși specifici sunt testați în acest cadru pentru a îndeplini această nevoie clinică nesatisfăcută în LMC; dintre acestea, asciminibul a demonstrat eficacitate pe baza inhibării alosterice care permite depășirea rezistenței și a toxicității în afara țintei.

Asciminibul este un nou inhibitor STAMP de primă clasă, care este eficient împotriva mutației T315I rezistente la multi-TKI (16). Asciminib leagă un situs miristoil al proteinei BCR-ABL1, blocând BCR-ABL1 într-o conformație inactivă printr-un mecanism distinct de cel al tuturor celorlalți inhibitori ai kinazei ABL. Asciminib vizează atât BCR-ABL1 nativ, cât și cel mutant, inclusiv mutantul T315I gatekeeper(17).

Inhibitorii STAMP (care vizează în mod specific buzunarul de miristoil ABL) modulează reglarea alosterică a BCR/ABL1, un motor semnificativ al LMC. Inhibitorul STAMP vizează un situs diferit de legare pe molecula de tirozin kinază și, prin urmare, este capabil să depășească rezistența TKI.

Asciminib, a demonstrat eficacitate și siguranță favorabile la pacienții care au răspuns slab sau care au fost intoleranți la terapia TKI. De asemenea, sunt în curs de desfășurare studii clinice pentru a testa eficacitatea și siguranța asciminibului în combinație cu TKI și a terapiei de primă linie cu asciminib(6).

Eficacitatea asciminibului la pacienții care au avut anterior ≥ 2 TKI a fost demonstrată în studiul de fază 3 ASCSEMBL (18); pacienții tratați cu asciminib (două doze de 40 mg pe zi) au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a RMM la 24 de săptămâni în comparație cu bosutinib (25,5% vs. 13,2%, P pe 2 părți = 0,029), trombocitopenia și neutropenia fiind cele mai frecvente evenimente adverse asociate cu asciminib. De asemenea,



hipertensiunea arterială a fost observată la o rată mai mare la pacienții tratați cu asciminib comparativ cu bosutinib (11,5% față de 3,9%) și cinci pacienți (3,2%) tratați cu asciminib au prezentat evenimente arteriale ocluzive (doi - letale) comparativ cu un pacient tratat cu bosutinib (1,3%) (18). Mutațiile care conferă rezistență la asciminib s-au dezvoltat rar în timpul testării *in vivo*; în plus, asciminib în combinație cu TKI care vizează domeniul ATPază al BCR-ABL1 s-a dovedit că ajută la suprimarea apariției rezistenței (19 –20) și justifică investigații suplimentare. De asemenea, asciminib nu pare să fie eficient împotriva anumitor mutații BCR-ABL T315I și BCR-ABL F359I ca agent unic; prin urmare, terapia combinată poate fi necesară pentru unii pacienți (19).

5. PRECIZARI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul cu documentația Scemblix transmis pentru evaluare.

Solicitantul a prezentat pentru medicamentul cu DCI ASCIMINIB și DC Scemblix *autorizația inițială pentru desfasurarea studiului clinic CABL001A2301*, emisă de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România cu nr. 3666E/05.02.2019. Acesta este un studiu de fază III, multi-centru, open-label, studiu randomizat de ABL001 orală, (ascetinib) comparativ cu bosutinib la pacienții cu leucemie mieloidă cronică în faza cronică CML-CP) tratați anterior cu 2 sau mai mulți inhibitori de tiroxin kinază. Instituțiile din țara noastră în care s-a aprobat desfășurarea acestui studiu sunt: Institutul Clinic Fundeni, Spitalul Clinic Municipal Filantropia Craiova, Spitalul Universitar de Urgență București, Spitalul Clinic Colțea, Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara și Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță". Ulterior a fost adăugat și Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș.

Studiul CABL001A2301 (denumit în continuare „Studiul”) are data estimată de finalizare: 18 decembrie 2024, motiv pentru care, la acest moment, nu este disponibil raportul final de studiu. Cu toate acestea, rezultatele intermediare din acest studiu au stat la baza aprobării de comercializare pe teritoriul Europei de către Agenția Europeană a Medicamentului.

De asemenea, a fost prezentate în cadrul documentației rapoartele intermediare ale studiului (*raport studiu clinic - analiza primară a obiectivelor finale din săptămâna 24; raport suplimentar al studiului clinic pentru a sprijini actualizarea eficacității și siguranței la 30 zile Ascetinib/ABL001 și raport studiu clinic - analiza obiectivelor secundare cheie la săptămâna 96*).

Totodată, acest studiu a fost unul dintre elementele esențiale care au stat la baza menținerii statutului de medicament orfan, pentru Scemblix, în cadrul evaluării din 25 august 2022. Scopul studiului pivot a fost de a compara eficacitatea asciminibului (ABL001) cu cea a bosutinibului în tratamentul pacienților cu LMC-CP care au fost tratați anterior cu cel puțin două TKI anterioare ale situsului de legare a ATP. (21).

6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> c) [...]	10
TOTAL PUNCTAJ	80

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI ASCIMINIB** pentru indicația: “ *tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) tratați anterior cu doi sau mai mulți inhibitori de tirozin kinază* ”, întrunește punctajul de admitere **necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate **SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.**

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ASCIMINIB** pentru indicația: “*tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) tratați anterior cu doi sau mai mulți inhibitori de tirozin kinază*”

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency.** Summary of Product Characteristics Scemblis 40 mg/ml, respectiv 100 mg/ml soluție injectabilă, respectiv soluție injectabilă, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200428147607/anx_147607_ro.pdf, accesat martie 2023];
2. **Arber, DA; Orazi, A.; Hasserjian, R.; Thiele, J.; Borowitz, MJ; Le Beau, MM; Bloomfield, CD; Cazzola, M.; Vardiman, JW** Revizuirea din 2016 a clasificării Organizației Mondiale a Sănătății a neoplasmelor mieloido și a leucemiei acute. Blood 2016 , 127 , 2391–2405.
3. **Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS.**Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. Cells. 2021 Jan 10;10(1):117. doi: 10.3390/cells10010117.
4. **Lin Q, Mao L, Shao L, Zhu L, Han Q, Zhu H și colab.** Povara globală, regională și națională a leucemiei mieloido cronice, 1990–2017: o analiză sistematică pentru studiul povara globală a bolii 2017. Front Oncol. 2020; 10 :580759. doi: 10.3389/fonc.2020.580759.



5. **Iriyama N**, Chronic myeloid leukemia: the cutting-edge evidence and things we should know, *Int J Hematol*. 2023 ian;117(1):1-2. doi: 10.1007/s12185-022-03511-9. Epub 2022 8 decembrie.PMID: 36481960
6. **ARIAD Pharmaceuticals** . *Iclusig (ponatinib) [prescribing information]* Cambridge: ARIAD Pharmaceuticals Inc; 2022.
7. **Novartis Pharmaceuticals** . *Tasigna (nilotinib) [prescribing information]* East Hanover: Novartis Pharmaceuticals, Inc.; 2021.
8. **Bristol Myers Squibb** . *Sprycel (dasatinib) [prescribing information]* Princeton: Bristol Myers Squibb; 2021.
9. **Pfizer Inc** . *Bosulif (bosutinib) [prescribing information]* New York: Pfizer Inc; 2021.
10. **Novartis Pharmaceuticals** . *Gleevec (imatinib) [prescribing information]* East Hanover: Novartis Pharmaceuticals, Inc.; 2020.
11. **Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, Hoglund M, Lambert PC, Andersson TM**. *Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population*. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851–2857. doi: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
12. **Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Konopleva M, et al**. *Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials*. *Lancet Haematol*. 2015;2(5):e186–e193. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4.
13. **Delord M, Foulon S, Cayuela JM, Rousselot P, Bonastre J**. *The rising prevalence of chronic myeloid leukemia in France*. *Leuk Res*. 2018;69:94–99. doi: 10.1016/j.leukres.2018.04.008.
14. **Decizia Comisiei C(2020)1934/24.3.2020** privind desemnarea produsului "Asciminib" ca produs medicamentos orfan, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200324147598/dec_147598_ro.pdf, accesat martie 2023;
15. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, Summary of opinion EMA/CHMP/587767/2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-scemblix_en.pdf, accesat martie 2023;
16. **Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al**. *Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure*. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315–2326. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
17. **Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, Breccia M, Goh YT, Talpaz M, Hochhaus A, le Coutre P, Ottmann O, Heinrich MC, Steegmann JL, Deininger MWN, Janssen JJWM, Mahon FX, Minami Y, Yeung D, Ross DM, Tallman MS, Park JH, Druker BJ, Hynds D, Duan Y, Meille C, Hourcade-Potelleret F, Vanasse KG, Lang F, Kim DW**. *Asciminib în leucemia mieloidă cronică după insuficiența inhibitorului kinazei ABL*. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2315–2326. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
18. **Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al**. *A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs*. *Blood*. 2021;138(21):2031–2041. doi: 10.1182/blood.2020009984.
19. **Mauro M, Kim D-W, Cortes J, Réa D, Hughes T, Minami H, et al**. *Combination of asciminib plus nilotinib (nil) or dasatinib (das) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (cml): results from a phase 1 study*. *European Hematology Association 2019*. June 15, 2019:Oral presentation S884.
20. **Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P, et al**. *The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1*. *Nature*. 2017;543(7647):733–737. doi: 10.1038/nature21702. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. **Osman AEG, Deininger MW**. *Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions*. *Blood Rev*. 2021 Sep;49:100825. doi: 10.1016/j.blre.2021.100825. Epub 2021 Mar 16.
22. **Clinical Trials.gov**, *Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106779>, accesat martie 2023
23. **Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs - hypophosphatasia** Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=162&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=162&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple), accesat martie 2023;
24. **European Medicines Agency**. **Scemblix EPAR** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/scemblix>, accesat martie 2023;
25. **Ordinul emis de Ministerul Sănătății nr. 861*) din 23 iulie 2014** "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac", precum și a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în *M.Of.*, inclusiv cele prevăzute în: *O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020*.

Raport finalizat în data de:19.04.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu