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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ASCIMINIBUM

INDICAȚIE: în tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în faza cronică (LMC-FC Ph+)

Data depunerii dosarului	**21.11.2025**
Numărul dosarului	**83527**

Actualizare protocol terapeutic – includere linii de tratament noi reprezentate de tratamentul pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în faza cronică (LMC-FC Ph+), nou diagnosticați sau tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozin kinază

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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ASCIMINIBUM

1.2. DC: Scemblix 20 mg comprimate filmate; Scemblix 40 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01EA06

1.4 Data eliberării APP: 25 august 2022

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	***comprimat filmat***	***comprimat filmat***
Concentrație	***20 mg***	***40 mg***
Calea de administrare	***orală***	***orală***
Mărimea ambalajului	***Cutie cu blist. PCTFE/ PVC/Al x 60 compr. film. (2 ani)***	***Cutie cu blist. PCTFE/ PVC/Al x 60 compr. film. (2 ani)***

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 79/02.02.2026:

Mărimea ambalajului	***Cutie cu blist. PCTFE/ PVC/Al x 60 compr. film. (2 ani)***	***Cutie cu blist. PCTFE/ PVC/Al x 60 compr. film. (2 ani)***
Concentrație	***20 mg***	***40 mg***
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	***22.693,52***	***22.693,52***
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	***378,22***	***378,22***

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Scemblix este indicat în tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în faza cronică (LMC-FC Ph+).

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea pacienților cu leucemie.

Doze

Doza zilnică totală recomandată de asciminib este de 80 mg. Asciminib poate fi administrat oral fie ca 80 mg o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, sau ca 40 mg de două ori pe zi la intervale de aproximativ 12 ore.

Pacienţii care trec de la administrarea dozei de 40 mg de două ori pe zi la doza de 80 mg cu utilizare o dată pe zi trebuie să înceapă să ia asciminib o dată pe zi la aproximativ 12 ore după ce au luat ultima doză din schema cu administrare de două ori pe zi şi apoi să continue cu 80 mg o dată pe zi.

Pacienţii care trec de la doza de 80 mg cu utilizare o dată pe zi la doza de 40 mg administrată de două ori pe zi trebuie să înceapă să ia asciminib de două ori pe zi la aproximativ 24 ore după ce au luat ultima doză din schema cu utilizare o dată pe zi şi apoi să continue cu doza de 40 mg de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore.

Decizia privind schema terapeutică adecvată este la discreția medicului prescriptor, după cum este necesar în beneficiul pacientului.

Doză omisă

Schema terapeutică cu administrare o dată pe zi:

- Dacă se omite o doză și au trecut mai puțin de 12 ore, aceasta trebuie administrată și doza următoare trebuie utilizată conform programului.
- Dacă o doză este omisă și au trecut mai mult de 12 ore, aceasta trebuie sărită și doza următoare trebuie administrată conform programului.

Schema terapeutică cu administrare de două ori pe zi:

- Dacă se omite o doză și au trecut mai puțin de 6 ore, aceasta trebuie administrată și doza următoare trebuie utilizată conform programului.
- Dacă o doză este omisă și au trecut mai mult de 6 ore, aceasta trebuie sărită și doza următoare trebuie administrată conform programului.

Durata tratamentului

Tratamentul cu asciminib trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu clinic sau până la apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Modificările dozei din cauza reacțiilor adverse

Doza inițială este de 80 mg o dată pe zi sau 40 mg de două ori pe zi, în timp ce doza redusă este de 40 mg o dată pe zi, respectiv 20 mg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală conform Tabelului 1. Administrarea asciminib trebuie întreruptă definitiv la pacienții care nu pot tolera o doză de 40 mg o dată pe zi sau 20 mg de două ori pe zi.

Tabelul 1: Programul de modificare a dozei de asciminib pentru gestionarea reacțiilor adverse

Reacție adversă	**Modificarea dozei**
Trombocitopenie și/sau neutropenie	

NAN<1,0 x 10^9/l și/sau numarul de trombocite <50 x 10^9/l	Se întrerupe administrarea asciminib până când NAN≥1 x 10^9/l și/sau numărul de trombocite≥50 x 10^9/l. Dacă se rezolvă: • În interval de 2 săptămâni: se reia la doza inițială. • După mai mult de 2 săptămâni: se reia la doză redusă. Pentru trombocitopenie și/sau neutropenie severe recurente, se oprește administrarea asciminib până la NAN≥1 x 10^9/l și trombocite≥50 x 10^9/l, apoi se reia la doză redusă.
Creșterea asimptomatică a amilazei și/sau lipazei	
Creștere >2,0 x LNS	Se întrerupe administrarea asciminib până când <1,5 x LNS. • Dacă se rezolvă: se reia la doză redusă. Dacă evenimentele reapar la doza redusă, se întrerupe definitiv. • Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv. Se efectuează teste de diagnosticare pentru a se exclude pancreatita.
Reacții adverse de natură non-hematologică	
Reacții adverse de gradul 3 sau peste[1]	Se întrerupe administrarea asciminib până se revine la gradul 1 sau sub acest grad. • Dacă se rezolvă: se reia la o doză redusă. • Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv.

NAN: număr absolut de neutrofile; PLT: trombocite; LNS: limita normală superioară
1 - Pe baza Criteriilor terminologice comune pentru reacții adverse ale Institutului Național pentru Cancer (NCI CTCAE) v 4.03.

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.

Mod de administrare

Scemblix este pentru administrare orală. Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, și nu trebuie rupte, sfărâmate sau mestecate.

Comprimatele trebuie administrate pe cale orală, fără alimente (vezi pct. 5.2). Consumul de alimente trebuie evitat minimum 2 ore înaintea și 1 oră după administrarea asciminib.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: agenți antineoplazici, inhibitori ai protein kinazelor.

Asciminib este un inhibitor potent al ABL/BCR::ABL1 tirozin kinazei. Asciminib inhibă activitatea ABL1 kinazei a proteinei de fuziune BCR::ABL1 țintind în mod specific componenta ABL myristoyl.

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

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu *DCI ASCIMINIBUM* și cu *DC: Scemblix 20 mg comprimate filmate și Scemblix 40 mg comprimate filmate*, pentru indicația terapeutică: *„Scemblix este indicat în tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în faza cronică (LMC-FC Ph+)”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv *„Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv *adăugarea unei noi linii de tratament*.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate*, actualizată, medicamentul cu **DCI ASCIMINIBUM** este inclus în *Sublista C, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*, *P3: Programul naţional de oncologie, la poziția 181, având adnotarea specifică „**”*, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii.

Protocolul terapeutic aferent tratamentului *pacienţilor adulţi cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) trataţi anterior cu doi sau mai mulţi inhibitori de tirozin kinază,* cu ***DCI ASCIMINIBUM*** aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 367 cod (L01EA06): DCI ASCIMINIBUM*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

I. Indicaţia terapeutică

Leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- Pacienţi adulţi cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) trataţi anterior cu doi sau mai mulţi inhibitori de tirozin kinază.

2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

III. Tratament

Doze

Doza recomandată este de 40 mg de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore.

Dacă se omite o doză cu mai puţin de 6 ore, aceasta trebuie administrată şi doza următoare trebuie administrată conform programului.

Dacă o doză este omisă timp de peste 6 ore, aceasta trebuie omisă şi doza următoare trebuie administrată conform programului.

Tratamentul cu asciminib trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu clinic sau până la apariţia unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Modificările dozei din cauza reacţiilor adverse

Doza iniţială este de 40 mg de două ori pe zi, în timp ce doza redusă este de 20 mg de două ori pe zi.

Doza poate fi modificată în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuală conform Tabelului 1.
Administrarea Asciminib trebuie întreruptă definitiv la pacienţii care nu pot tolera o doză de 20 mg de două ori pe zi.

Tabelul 1 - Programul de modificare a dozei de asciminib pentru gestionarea reacţiilor adverse

Reacţie adversă	***Modificarea dozei***
Trombocitopenie şi/sau neutropenie	
NAN<1,0 x 10^9/l şi/sau numarul de trombocite <50 x 10^9/l	*Se întrerupe administrarea asciminib până când NAN≥1 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite≥50 x 10^9/l.* *Dacă se rezolvă:* *- În interval de 2 săptămâni: se reia la doza iniţială.* *- După mai mult de 2 săptămâni: se reia la doză redusă.* *Pentru trombocitopenie şi/sau neutropenie severe recurente, se opreşte administrarea asciminib până la NAN ≥ 1 x 10^9/l şi trombocite ≥ 50 x 10^9/l, apoi se reia la doză redusă.*
Creşterea asimptomatică a amilazei şi/sau lipazei	
Creştere >2,0 x LNS	*Se întrerupe administrarea asciminib până când <1,5 x LNS.* *- Dacă se rezolvă: se reia la doză redusă. Dacă evenimentele reapar la doza redusă, se întrerupe definitiv.* *- Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv. Se efectuează teste de diagnosticare pentru a se exclude pancreatita.*
Reacţii adverse de natură non-hematologică	
Reacţii adverse de gradul 3 sau peste[1])	*Se întrerupe administrarea asciminib până se revine la gradul 1 sau sub acest grad.* *- Dacă se rezolvă: se reia la o doză redusă.* *- Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv.*

NAN: număr absolut de neutrofile; PLT: trombocite; LNS: limita normală superioară
[1]) Pe baza Criteriilor terminologice comune pentru reacţii adverse ale Institutului Naţional pentru Cancer (NCI CTCAE) v 4.03.

<u>Mielosupresie</u>
Trebuie efectuate hemoleucograme complete la intervale de două săptămâni în primele 3 luni de tratament şi apoi lunar sau după cum este clinic indicat. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome ale mielosupresiei.
În funcţie de severitatea trombocitopeniei şi/sau neutropeniei, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită definitiv conform Tabelului 1 .
<u>Toxicitate pancreatică</u>
Valorile lipazei şi amilazei serice trebuie evaluate lunar pe durata tratamentului cu asciminib sau după cum este indicat clinic.
Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome ale toxicităţii pancreatice.
Trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă la pacienţii cu pancreatită în antecedente.
Dacă creşterile valorilor lipazei şi amilazei serice sunt însoţite de simptome abdominale, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi trebuie avute în vedere teste adecvate de diagnosticare pentru a exclude pancreatita.
În funcţie de severitatea creşterilor valorilor lipazei şi amilazei serice, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv conform Tabelului 1.
<u>Prelungirea intervalului QT</u>
Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme înainte de începerea tratamentului cu asciminib şi monitorizarea în timpul tratamentului după cum este clinic indicat. Trebuie corectate hipokaliemia şi hipomagneziemia înainte de administrarea asciminib şi monitorizate în timpul tratamentului după cum este clinic indicat.
Trebuie procedat cu precauţie la administrarea asciminib concomitent cu medicamente cu risc cunoscut de inducere a torsadei vârfurilor .
<u>Hipertensiune arterială</u>
Hipertensiunea arterială şi alţi factori de risc cardiovascular trebuie monitorizaţi şi gestionaţi regulat, utilizând terapiile standard în timpul tratamentului cu asciminib.
<u>Reactivarea hepatitei B</u>
Pacienţii trebuie testaţi pentru identificarea infecţiei HBV înainte de începerea tratamentului cu asciminib.
Purtătorii HBV care necesită tratament cu asciminib trebuie atent monitorizaţi pentru identificarea semnelor şi simptomelor infecţiei active HBV pe întreaga durată a tratamentului şi timp de câteva luni după terminarea terapiei.
<u>Lactoză</u>

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Monitorizarea răspunsului

- Definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se fac conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

V. Criterii de întrerupere

- Intoleranţă la tratament;

- Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau, pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie desemnaţi.

Leucemie mieloidă cronică - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Leucemia mieloidă cronică (LMC), BCR-ABL1 pozitivă, este clasificată ca o neoplazie mieloproliferativă, caracterizată predominant prin proliferarea granulocitelor și asociată cu prezența cromozomului Philadelphia/ translocației t(9;22)(q34;q11.2). LMC afectează atât sângele periferic, cât și măduva osoasă**.**

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este o neoplazie mieloproliferativă caracterizată prin proliferarea necontrolată a granulocitelor mature și în curs de maturare din sângele periferic și măduva osoasă. LMC este determinată de o translocație reciprocă între cromozomii 9 și 22 (t(9;22)(q34;q11)), care generează gena de fuziune BCR::ABL1. Aceasta este tradusă într-o proteină kinazică constitutiv activă, care promovează creșterea și replicarea celulară prin activarea căilor de semnalizare intracelulară din aval, precum RAS, RAF, MYC și STAT.

Istoria naturală a LMC este caracterizată printr-o evoluție trifazică. La majoritatea pacienților, boala este diagnosticată în faza cronică (CP), caracterizată prin supraproducția și acumularea de celule mieloide imature și granulocite mature la nivelul splinei, măduvei osoase și sângelui periferic. Dacă LMC în fază cronică rămâne netratată sau nu este controlată prin terapiile disponibile, pacienții progresează către o fază intermediară, cunoscută sub denumirea de fază accelerată (AP), marcată prin prezența celulelor blastice primitive în măduva osoasă și sângele periferic. Majoritatea pacienților cu LMC-AP evoluează ulterior către faza blastică (BP), o condiție asemănătoare leucemiei acute, în care blaștii mieloizi sau limfoizi proliferează necontrolat. Pe baza experienței cu inhibitorii de tirozin-kinază (TKI), cea mai eficientă abordare pentru a preveni LMC avansată (LMC-AP/-BP) constă în prevenirea progresiei și menținerea pacienților în faza cronică bine controlată.

Prognosticul LMC s-a modificat semnificativ în ultimele două decenii, de la o boală cu o supraviețuire globală de numai 5–7 ani, la una în care pacienții care răspund la tratamentul cu TKI pot avea o speranță de viață aproape normală, cu o mortalitate asociată LMC de aproximativ 1%. Totuși, unii pacienți nu răspund la tratament (rezistență primară), își pierd răspunsul în timp (rezistență secundară) sau prezintă probleme de tolerabilitate. De asemenea, detectarea mutațiilor BCR-ABL1 în LMC-CP, în special mutația T315I, este asociată cu o probabilitate crescută de rezistență la tratamentul cu TKI și, implicit, de progresie a bolii.

Epidemiologie

Boala are o incidență anuală de unu până la două cazuri la 100.000 de locuitori, cu o vârstă mediană la diagnostic de 66 de ani. Prevalența este în creștere constantă, ca urmare a îmbunătățirii supraviețuirii.

Management și tratament

De la aprobarea imatinibului în 2001, ratele de supraviețuire la 10 ani pentru pacienții cu LMC au crescut de la aproximativ 20% la aproximativ 80–90%, iar terapia țintită cu inhibitori de tirozin-kinază (TKI) a devenit standardul de aur al tratamentului. În Uniunea Europeană sunt aprobate patru TKI pentru tratamentul LMC nou diagnosticate în fază cronică (generația I: imatinib; generația a II-a: nilotinib, dasatinib, bosutinib).

Cele două obiective principale ale tratamentului LMC sunt normalizarea supraviețuirii și obținerea unor răspunsuri moleculare profunde durabile (DMR, incluzând MR4 și MR4.5 menținute timp de 2–5+ ani), care să permită remisiunea fără tratament (TFR). Alegerea TKI depinde de:

1) vârsta și comorbiditățile pacientului;
2) profilul de risc al LMC;
3) costul și accesibilitatea TKI;
4) obiectivul terapeutic, având în vedere că imatinibul este considerat la fel de eficient ca TKI de generația a II-a în ceea ce privește prelungirea supraviețuirii.

Obținerea unui răspuns molecular profund poate fi mai rapidă cu TKI de generația a II-a, existând posibilitatea atingerii mai precoce a criteriilor pentru o tentativă de întrerupere a tratamentului în vederea obținerii TFR.

Conform ghidurilor clinice, atingerea unui răspuns molecular major (MMR, MR3.0, BCR-ABL1 ≤ 0,1%) este predictivă pentru supraviețuirea specifică LMC, deoarece progresia bolii este rară după atingerea acestui nivel de reducere tumorală.

Deciziile clinice în tratamentul de linia I și a II-a sunt ghidate de monitorizarea pragurilor (milestones) ale nivelurilor transcriptului BCR-ABL1 pe scala internațională (IS). *Un răspuns optim implică continuarea tratamentului, în timp ce eșecul terapeutic impune schimbarea tratamentului și o reevaluare atentă, ținând cont de obiectivele terapeutice, tolerabilitate și comorbidități.*

Un număr semnificativ de pacienți *nu reușesc să atingă sau să mențină răspunsuri moleculare profunde*, fie din cauza rezistenței primare sau secundare, fie din cauza problemelor de tolerabilitate la tratament. Secvența optimă a terapiei cu TKI rămâne controversată în ceea ce privește siguranța tratamentului pe termen lung, în special la pacienții cu comorbidități. Ponatinib este aprobat după tratament cu dasatinib sau nilotinib sau în prezența mutației T315I.

Asciminib este în prezent aprobat în *Uniunea Europeană atât pentru tratamentul pacienților adulți nou diagnosticați cât și pentru cei după tratament cu unul sau mai mulți TKI și este recomandat de ghidul National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025 și de European LeukemiaNet 2025.*

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

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populaţional nou, modificarea liniei de tratament,* ***includerea unei noi linii de tratament*** *pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	*Criterii*	*Detalii*
1.	***Crearea adresabilităţii pentru pacienţi***	*Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianţa la tratament a unor categorii de pacienţi, segmente populaţionale sau stadii de boală.*
2.	***Dovada compensării în ţările UE şi Marea Britanie***	*Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puţin trei state membre ale Uniunii Europene şi Marea Britanie şi menţinerea unei abordări unitare.*
3.	***Analiza de impact financiar***	*Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.*

Notă:

1. „Pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiaşi indicaţii cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situaţiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentraţia sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale."

2. „În vederea emiterii deciziei de ***adăugare*** *în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populaţional nou/pentru modificarea liniei de tratament/****includerea unei noi linii de tratament*** *pentru medicamentul cu o DCI compensată,* ***trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr. 1****, iar pentru situaţia descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1."*

În concluzie, în cazul medicamentului cu ***DCI ASCIMINIBUM***, adăugarea ***unei noi linii de tratament*** presupune îndeplinirea primelor 2 criterii din tabelul nr. 1, respectiv ***crearea adresabilităţii pentru pacienţi şi dovada compensării în ţările UE şi Marea Britanie.***

Precizăm că în prezent medicamentul cu ***DCI ASCIMINIBUM*** este rambursat în regim de compensare 100% pentru indicația terapeutică*: „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", pentru concentrațiile de 20 mg și 40 mg și forma farmaceutică de comprimat filmat.

Medicamentul cu *DCI ASCIMINIBUM* și cu *DC: Scemblix 20 mg comprimate filmate și Scemblix 40 mg comprimate filmate* a fost evaluat de către SETS pentru indicația terapeutică *„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"*, cu decizie de ***includere necondiționată*** (*Decizie nr. 384/19.04.2023*) în *Listă*.

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Leucemia mieloidă cronică (LMC), BCR-ABL1 pozitivă, este clasificată ca o **neoplazie mieloproliferativă**, caracterizată predominant prin proliferarea granulocitelor și determinată de prezența **cromozomului Philadelphia**, rezultat al translocației **t(9;22)(q34;q11.2).**

LMC afectează atât **sângele periferic**, cât și **măduva osoasă**.

S-a observat o incidență crescută a LMC în rândul supraviețuitorilor bombardamentelor atomice; totuși, factorii de risc predispozanți nu sunt pe deplin cunoscuți.

Această activitate revizuiește **fiziopatologia, evaluarea și managementul LMC** și explică rolul **echipei interdisciplinare** în îngrijirea pacienților cu această afecțiune.

Boala evoluează, în mod tipic, în **trei faze**: faza cronică (LMC-CP), faza accelerată (LMC-AP) și faza blastică (LMC-BP).

Majoritatea pacienților sunt diagnosticați în **faza cronică** și pot fi fie **asimptomatici** (diagnosticul fiind stabilit în urma unei hemoleucograme de rutină care evidențiază leucocitoză), fie pot prezenta simptome precum **oboseală, anemie, scădere ponderală, transpirații nocturne sau splenomegalie.**

Deși **transplantul alogenic de măduvă osoasă** este considerat singura opțiune terapeutică curativă, prognosticul pacienților s-a îmbunătățit dramatic odată cu dezvoltarea țintită a **imatinib**.

Cele două obiective principale ale tratamentului LMC în fază cronică sunt **normalizarea supraviețuirii** și obținerea unor **remisiuni moleculare profunde și durabile** (DMR, incluzând MR4 și MR4.5 menținute timp de 2–5 sau mai mulți ani), care **să permită remisiunea fără tratament** (TFR).

În Uniunea Europeană sunt aprobate **patru inhibitori de tirozin-kinază** pentru tratamentul LMC-CP nou diagnosticate: **imatinib**, ca reprezentant al generației I, respectiv **nilotinib, dasatinib și bosutinib**, ca reprezentanți ai generației a II-a.

Asciminib (ABL001), administrat oral, este un inhibitor alosteric potent al tirozin-kinazei ABL/BCR-ABL1, care acționează prin țintirea specifică a buzunarului miristoil ABL (mecanism STAMP). Asciminib a fost aprobat în Uniunea Europeană pentru pacienții adulți după tratament cu două sau mai multe TKI la data de 25 august 2022.

Alegerea inhibitorului de tirozin-kinază depinde de *vârsta pacientului și de comorbidități, de profilul de risc al LMC, de costul și accesibilitatea tratamentului, precum și de obiectivul terapeutic*. Imatinib este considerat la fel de eficient ca inhibitorii de generația a II-a în ceea ce privește prelungirea supraviețuirii. Totuși, obținerea unei remisiuni moleculare profunde este posibil mai rapidă cu inhibitorii de generația a II-a, ceea ce poate permite atingerea mai timpurie a criteriilor pentru întreruperea tratamentului în contextul remisiunii fără tratament.

Un număr semnificativ de pacienți ***nu reușesc să atingă sau să mențină remisiuni profunde din cauza rezistenței primare sau secundare ori întâmpină dificultăți legate de tolerabilitatea tratamentului***.

Extinderea indicației pentru a include tratamentul pacienților adulți cu **leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+ LMC)**, nou diagnosticată sau tratată anterior, în **faza cronică (CP)**, pentru **SCEMBLIX**, are la bază rezultatele analizei primare și a analizelor secundare cheie din studiul **CABL001J12301** (ASC4FIRST, J12301).

Acesta este un studiu de fază III, multicentric, deschis (open-label), randomizat, care evaluează **asciminib administrat oral (80 mg o dată pe zi – QD)** comparativ cu un **inhibitor de tirozin-kinază (TKI)** ales de investigator, la pacienți cu Ph+ LMC-CP nou diagnosticată.

Obiectivul primar și obiectivul secundar cheie sunt compararea ratelor de **răspuns molecular major (MMR)** la **Săptămâna 48**, respectiv la **Săptămâna 96**.

LMC-FC Ph+ recent diagnosticată

Eficacitatea clinică şi siguranţa asciminib în tratamentul pacienţilor cu leucemie mieloidă cu cromozom Philadelphia pozitiv nou diagnosticată în fază cronică (LMC-FC Ph+) au fost evaluate în studiul multicentric, randomizat, controlat activ şi deschis de fază III, ASC4FIRST.

În acest studiu, un număr total de 405 pacienţi au fost randomizaţi în raport de 1:1 pentru a li se administra fie asciminib, fie inhibitori de tirozin kinază selectaţi de investigator (ITK SI). Înainte de randomizare, investigatorul a selectat ITK (imatinib sau ITK de a doua generație [2G]) pentru a fi utilizat în cazul randomizării în brațul comparator, pe baza caracteristicilor și comorbidităților pacienților. Pacienţii au fost stratificaţi în funcţie de grupul de risc pentru supravieţuirea pe termen lung (ELTS) din cadrul Studiului European pentru Tratament şi Rezultate (EUTOS) (scăzut, intermediar, ridicat) şi de selecţia pre-randomizată a ITK (imatinib sau ITK 2G). Pacienţii au continuat tratamentul până la apariţia toxicităţii inacceptabile sau a eşecului terapeutic.

Pacienţii au fost 36,8% femei şi 63,2% bărbaţi, cu o vârstă mediană de 51 ani (interval: 18 până la 86 ani). Dintre cei 405 pacienți, 23,5% aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, în timp ce 6,2% aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. Pacienții au fost caucazieni (53,8%), asiatici (44,4%), de rasă neagră (1%) și 0,7% de rasă neunoscută. Caracteristicile demografice din cadrul brațelor imatinib (N=203) și ITK 2G (N=202) au fost următoarele:

- vârsta medie: 55 ani, respectiv 43 ani;
- grupul ELTS cu risc ridicat: 8,4%, respectiv 13,9%;

- grupul Framingham cu risc ridicat de tulburări cardiovasculare: 35,5%, respectiv 17,8%.

Caracteristicile demografice au fost echilibrate pentru asciminib și ITK SI, precum și pe cele două brațe din straturile imatinib și ITK 2G.

Dintre cei 405 pacienți, la 200 s-a administrat asciminib, iar la 201 s-au administrat ITK SI. Dintre cei 201 pacienți tratați cu ITK SI, 99 au fost tratați cu imatinib, 49 cu nilotinib, 42 cu dasatinib și 11 cu bosutinib. Patru pacienţi nu au primit niciun tratament.

Durata mediană a tratamentului randomizat a fost de 26,6 luni (interval: 0,16 până la 35,58 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat asciminib și de 25 luni (interval: 0,3 până la 34,53 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat ITK. Până la 96 săptăptămâni, 81,6% dintre pacienții tratați cu asciminib și 60,3% dintre pacienții tratați cu ITK SI încă erau în tratament.

Rezultate

Studiul a avut mai multe obiective principale de evaluare a răspunsului molecular major (RMM) la 48 săptămâni. Un obiectiv principal a fost evaluarea asciminib, comparativ cu ITK SI. Celălalt obiectiv principal a fost evaluarea asciminib, comparativ cu ITK SI din stratul imatinib. Obiectivul secundar cheie a evaluat RMM la 96 săptămâni pentru asciminib, comparativ atât cu ITK SI, cât şi cu ITK SI în cadrul stratului imatinib. Obiectivele secundare au evaluat RMM la 48 și 96 săptămâni pentru asciminib comparativ cu ITK SI în cadrul stratului ITK 2G.

Principalele rezultate privind eficacitatea în studiul ASC4FIRST sunt sintetizate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu LMC-FC Ph+ recent diagnosticați (ASC4FIRST)

Asciminib 80 mg o dată pe zi		**ITK SI[1] 100-400 mg o dată sau de două ori pe zi**			**Diferență (IÎ 95%)[2]**	**Valoare p**
		Toți pacienții (N=204)	**Strat imatinib (N=102)**	**Strat ITK 2G (N=102)**		
Rata RMM, % (IÎ 95%) la 48 săptămâni						
Toți pacienții (N=201)	67,66 (60,72, 74,07)	49,02 (41,97, 56,10)			18,88 (9,59, 28,17)	<0,001[3]
Strat imatinib (N=101)	69,31 (59,34, 78,10)		40,2 (30,61, 50,37)		29,55 (16,91, 42,18)	<0,001[4]
Strat ITK 2G (N=100)	66 (55,85, 75,18)			57,84 (47,66, 67,56)	8,17 (-5,14, 21,47)	Netestat formal
Rata RMM, % (IÎ 95%) la 96 săptămâni						
Toți pacienții (N=201)	74,13 (67,50, 80,03)	51,96 (44,87, 58,99)			22,42 (13,55, 31,29)	<0,001[3]
Strat imatinib (N=101)	76,24 (66,74, 84,14)		47,06 (37,10, 57,20)		29,68 (17,57, 41,79)	<0,001[4]
Strat ITK 2G (N=100)	72 (62,13, 80,52)			56,86 (46,68, 66,63)	15,14 (2,32, 27,95)	Netestat formal

Abrevieri: RMM, răspuns molecular major (BCR: ABL1IS ≤0,1%); ITK SI, inhibitori ai tirozin kinazei selecționați de investigator; ITK 2G, inhibitori ai tirozin kinazei de a doua generație; ITK PRS, selecție ITk prerandomizare.
1 - ITK SI includ imatinib (400 mg o dată pe zi) și ITK 2G, și anume nilotinib (300 mg de două ori pe zi), dasatinib (100 mg o dată pe zi) sau bosutinib (400 mg o dată pe zi).
2 - Estimată utilizând o diferență de risc comună stratificată în funcție de ITK PRS și grupurile de risc ELTS la momentul inițial.
3 - Valoare p ajustată utilizând un test Cochran-Mantel-Haenszel unistratificat, în funcție de ITK PRS și grupurile de risc ELTS la momentul inițial.
4 - Valoarea p ajustată utilizând un test Cochran-Mantel-Haenszel unistratificat în funcție de grupurile de risc ELTS la momentul inițial.

Timpul median până la RMM la pacienții cărora li s-a administrat asciminib, ITK SI, ITK SI în stratul imatinib și ITK SI în stratul 2G TKI a fost: 24,3 săptămâni (IÎ 95%: 24,1 până la 24,6 săptămâni), 36,4 săptămâni (IÎ 95%: 36,1 la 48,6 săptămâni), 48,6 săptămâni (IÎ 95%: 36 la 60,0 săptămâni) și 36,1 săptămâni (IÎ 95%: 24,4 la 48,1 săptămâni).

Ratele RMM la 96 săptămâni pentru grupul de risc ELTS la pacienții cărora li s-a administrat asciminib, ITK SI, ITK SI în stratul imatinib și ITK SI în stratul ITK 2G au fost: 80,3%, 64,8%, 62,5%, respectiv 67,2% pentru risc scăzut; 66,1%, 35,1%, 23,3%, respectiv 48,2% pentru risc intermediar; 60,9%, 22,7%, 12,5%, respectiv 28,6% pentru risc crescut.

Până la 96 de săptămâni, MR4.0 obținută de pacienții cărora li s-a administrat asciminib, ITK SI, ITK SI în cadrul stratului imatinib și ITK SI în cadrul stratului ITK 2G a fost: 52,7%, 34,3%, 28,4% respectiv 40,2%. Până la 96 săptămâni, MR4,5 obținut de pacienții cărora li s-a administrat asciminib, ITK SI, ITK SI în cadrul stratului imatinib și ITK SI în cadrul stratului ITK 2G a fost: 36,3%, 21,6%, 15,7% respectiv 27,5%.

Riscul relativ în ceea ce privește timpul până la întreruperea tratamentului de studiu din cauza evenimentelor adverse (TTDAE) la pacienţii trataţi cu asciminib, comparativ cu ITK 2G şi asciminib faţă de imatinib este de 0,46 (IÎ 95%: 0,215, 0,997), respectiv 0,38 (IÎ 95%: 0,178, 0,818).

Probabilitatea de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse (EA) în primele 24 luni de tratament a fost de 5,5% (IÎ 95%: 2,9, 9,3), 13,1% (IÎ 95%: 7,4, 20,6) și 12,7% (IÎ 95%: 7,1, 20) pentru pacienții care au primit asciminib, imatinib, respectiv ITK 2G.

Profilul de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (incidență ≥20%) la pacienții la care se administrează asciminib au fost durere musculo-scheletală (34,4%), trombocitopenie (28,1%), fatigabilitate (25,4%), infecții ale căilor respiratorii superioare (24,8%), cefalee (22,8%), neutropenie (21,8%), artralgie (20,7%) și diaree (20,7%).

Cele mai frecvente reacții adverse de ≥ grad 3 (incidență ≥5%) la pacienții la care se administrează asciminib au fost trombocitopenie (16,5%), neutropenie (13,8%), valori crescute ale enzimelor pancreatice (9,4%) și hipertensiune arterială (9,2%).

Reacții adverse grave au apărut la 9,9% dintre pacienții care administrează asciminib. Cele mai frecvente reacții adverse grave (incidență ≥1%) au fost efuzie pleurală (1,6%), infecții ale căilor respiratorii inferioare (1,6%), trombocitopenie (1,3%), pancreatită (1,1%) și pirexie (1,1%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul general de siguranță al asciminib a fost evaluat la 556 pacienți cu LMC Ph+, în fazele cronică (FC) și accelerată (FA) din studiul pivot de fază III A2301 (ASCEMBL) și studiul de fază I X2101 și cu LMC-FC Ph+ recent diagnosticată, în studiul pivot de fază III J12301 (ASC4FIRST). În ASCEMBL, pacientilor li s-a administrat asciminib în monoterapie, la o doză de 40 mg de două ori pe zi. În X2101, pacientilor li s-a administrat asciminib în monoterapie, la doze variind între 10 și 200 mg de două ori pe zi și 80 și 200 mg o dată pe zi. În ASC4FIRST, pacienților li s-a

administrat asciminib în monoterapie la o doză de 80 mg o dată pe zi. În setul de date centralizate, durata medie a expunerii la asciminib a fost de 123,29 săptămâni (interval: 0,1 la 439 săptămâni).

Reacțiile adverse din studiile clinice (Tabelul 3) sunt clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe și sisteme, reacțiile adverse sunt clasificate după frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 până la <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1 000 până la <1/100); rare (≥1/10 000 până la <1/1 000); foarte rare (<1/10 000).

Tabelul 3: Reacții adverse observate cu privire la asciminib în studii clinice

Aparate, organe și sisteme	Categoria de frecvență	Reacție adversă
Infecţii şi infestări	Foarte frecvente	Infecție a căilor respiratorii superioare[1]
	Frecvente	Infecție a căilor respiratorii inferioare[2], gripă
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie[3], neutropenie[4], anemie[5]
	Mai puțin frecvente	Neutropenie febrilă, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburari endocrine	Frecvente	Hipotiroidism[6]
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Dislipidemie[7]
	Frecvente	Apetit alimentar scăzut, hiperglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee, amețeli
Tulburări oculare	Frecvente	Xeroftalmie, vedere neclară
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială[8]
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Efuzie pleurală, dispnee, durere toracică non-cardiacă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Valori crescute ale enzimelor pancreatice[9], vărsături, diaree, greață, durere abdominală[10], constipație
	Frecvente	Pancreatită[11]
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice[12]
	Frecvente	Bilirubinemie crescută[13]
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii[14], prurit
	Frecvente	Urticarie
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere musculo-scheletala[15], artralgie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate[16]
	Frecvente	Edem[17], pirexie[18]
Investigaţii diagnostice	Frecvente	Valori crescute ale creatin-fosfokinazei
	Mai puțin frecvente	Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

1 - Infecție a căilor respiratorii superioare include: infecție a căilor respiratorii superioare, rinofaringită, faringită și rinită.
2 - Infecție a căilor respiratorii inferioare include: pneumonie, bronșită și traheobronșită.
3 - Trombocitopenie include: trombocitopenie și număr scăzut de trombocite.
4 - Neutropenie include: neutropenie și număr scăzut de neutrofile.
5 - Anemie include: anemie, hemoglobinemie scăzută și anemie normocitară.
6 - Hipotiroidism include: hipotiroidism, tiroidită autoimună, valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană, hipotiroidism autoimun și hipotiroidism primar.

7 - Dislipidemie include: hipertrigliceridemie, colesterolemie crescută, hipercolesterolemie, trigliceridemie crescută, hiperlipidemie și displipidemie.
8 - Hipertensiune arterială include: hipertensiune arterială și tensiune arterială crescută.
9 - Valori crescute ale enzimelor pancreatice includ: lipazemie crescută, amilazemie crescută și hiperlipazemie.
10 - Durere abdominală include: durere abdominală și durere în partea superioară a abdomenului.
11 - Pancreatită include: pancreatită și pancreatită acută.
12 - Valori crescute ale enzimelor hepatice includ: alanin aminotransferază crescută, aspartat aminotransferază crescută, gamma-glutamiltransferază crescută, transaminaze crescute și hipertransaminazemie.
13 - Bilirubinemie crescută include: bilirubinemie crescută, bilirubinemie conjugată crescută și hiperbilirubinemie.
14 - Erupție cutanată tranzitorie include: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară și erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă.
15 - Durere musculoscheletală include: durere la nivelul extremităților, dorsalgie, mialgie, durere la nivelul oaselor, durere musculo-scheletala durere cervicală, durere toracică musculo-scheletala și disconfort musculo-scheletala.
16 - Fatigabilitate include: fatigabilitate și astenie.
17 - Edem include: edem și edem periferic.
18 - Pirexie include: pirexie și temperatură crescută a corpului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Mielosupresie

Trombocitopenia a apărut la 28,1% dintre pacienții cărora li se administrează asciminib, cu reacții de grad 3 și 4, raportate la 7%, respectiv 9,5% dintre pacienți. Dintre pacienții cu trombocitopenie ≥ grad 3, timpul median până la prima apariție a reacției a fost de 6 săptămâni (interval: 0,14 – 64,14 săptămâni), cu durata mediană a oricărei reacții apărute de 1,57 săptămâni (IÎ 95%, interval: 1,14 - 2 săptămâni). 2% dintre pacienții la care s-a administrat asciminib au întrerupt definitiv administrarea din cauza trombocitopeniei, în timp ce asciminib a fost oprit temporar la 12,6% dintre pacienți din cauza reacției adverse.

Neutropenia a apărut la 21,8% dintre pacienții cărora li se administrează asciminib, cu reacții de grad 3 și 4, raportate la 7,6%, respectiv 6,3% dintre pacienți. Dintre pacienții cu neutropenie ≥ grad 3, timpul median până la prima apariție a reacțiilor a fost de 7,14 săptămâni (interval: 0,14 – 180,14 săptămâni), cu durata mediană a oricărei reacții apărute de 1,86 săptămâni (IÎ 95%, interval: 1,29 – 2 săptămâni). 1,3% dintre pacienți au întrerupt definitiv administrarea asciminib din cauza neutropeniei, în timp ce asciminib a fost oprit temporar la 9,4% dintre pacienți din cauza reacției adverse.

Anemia a apărut la 12,9% dintre pacienții cărora li se administrează asciminib, cu reacții de gradul 3 apărute la 4,1% dintre pacienți. Dintre pacienții cu anaemie ≥ grad 3, timpul median până la prima apariție a reacțiilor a fost de 24,14 săptămâni (interval: 0,14 - 207 săptămâni), cu durata mediană a oricărei reacții apărute de 0,86 săptămâni (IÎ 95%, interval: 0,29 – 1,71 săptămâni). Asciminib a fost oprit temporar la 0,5% dintre pacienți din cauza reacției adverse.

Toxicitate pancreatică

Pancreatita a apărut la 2% dintre pacienții carora li se administreaza asciminib, cu reacții de gradul 3 apărute la 1,1% dintre pacienți. 0,5% dintre pacienții la care s-a administrat asciminib au întrerupt definitiv administrarea din cauza pancreatitei, în timp ce asciminib a fost oprit temporar la 1,1% dintre pacienți din cauza reacției adverse. Creșteri asimptomatice ale lipazei si amilazei serice au apărut la 19,8% dintre pacienții la care se administrează

asciminib, cu reacții de grad 3 și 4 apărute la 7,4%, respectiv 2% dintre pacienți. Dintre pacienții cu valori crescute ale enzimelor pancreatice, asciminib a fost întrerupt definitiv la 2% dintre pacienți din cauza reacției adverse.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă a apărut la 0,9% dintre pacienții la care se administrează asciminib. În studiul clinic ASCEMBL, un pacient a prezentat o prelungire a intervalului QTcF mai mare de 500 milisecunde (ms) împreună cu o creștere de peste 60 ms a intervalului QTcF față de valoarea inițială și un pacient a prezentat prelungirea intervalului QTcF cu o creștere mai mare de 60 ms a intervalului QTcF față de valoarea inițială.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a apărut la 17,1% dintre pacienții la care se administrează asciminib, cu reacții de grad 3 și 4, raportate la 9%, respectiv 0,2% dintre pacienți. Dintre pacienții cu hipertensiune arterială ≥ grad 3, timpul median până la prima apariție a reacțiilor a fost 40,14 săptămâni (interval: 0,14 - 365 săptămâni). Asciminib a fost oprit temporar la 0,9% dintre pacienți din cauza reacției adverse.

Anomalii ale valorilor analizelor de laborator

În studiul ASCEMBL, ca anomalie a valorilor analizelor de laborator, a apărut scăderea valorilor fosfatemiei la 17,9% (toate gradele) și 7,1% (grad 3/4) din 156 pacienți carora li se administrează asciminib la o doză de 40 mg de două ori pe zi. În studiul ASC4FIRST, scăderea valorilor fosfatemiei, comparativ cu intervalul de valori normale, a apărut ca o modificare a testelor de laborator la 20,5% (toate gradele) din 200 pacienți care au utilizat asciminib la o doză de 80 mg o dată pe zi.

2. Dovada compensării în ţările UE şi Marea Britanie

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu *DCI ASCIMINIBUM și cu DC: Scemblix 20 mg comprimate filmate și Scemblix 40 mg comprimate filmate,* pentru indicația terapeutică: *„Scemblix este indicat în tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în faza cronică (LMC-FC Ph+)”,* este **rambursat în total în 3 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Germania și Grecia.

3. CONCLUZII

- Leucemia mieloidă cronică (LMC), BCR-ABL1 pozitivă, este clasificată ca o neoplazie mieloproliferativă, caracterizată predominant prin proliferarea granulocitelor și determinată de prezența cromozomului Philadelphia, rezultat al translocației t(9;22)(q34;q11.2).
- LMC afectează atât sângele periferic, cât și măduva osoasă.

- Majoritatea pacienților sunt diagnosticați în faza cronică și pot fi fie asimptomatici (diagnosticul fiind stabilit în urma unei hemoleucograme de rutină care evidențiază leucocitoză), fie pot prezenta simptome precum oboseală, anemie, scădere ponderală, transpirații nocturne sau splenomegalie.
- Boala are o incidență anuală de unu până la două cazuri la 100.000 de locuitori, cu o vârstă mediană la diagnostic de 66 de ani. Prevalența este în creștere constantă, ca urmare a îmbunătățirii supraviețuirii.
- Prognosticul LMC s-a modificat semnificativ în ultimele două decenii, de la o boală cu o supraviețuire globală de numai 5–7 ani, la una în care pacienții care răspund la tratamentul cu TKI pot avea o speranță de viață aproape normală, cu o mortalitate asociată LMC de aproximativ 1%.
- Totuși, unii pacienți nu răspund la tratament (rezistență primară), își pierd răspunsul în timp (rezistență secundară) sau prezintă probleme de tolerabilitate.
- Asciminib este în prezent aprobat în Uniunea Europeană atât pentru tratamentul pacienților adulți nou diagnosticați cât și pentru cei după tratament cu unul sau mai mulți TKI și este recomandat de ghidul National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025 și de European LeukemiaNet 2025.

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI ASCIMINIBUM** și cu **DC: Scemblix 20 mg comprimate filmate** și **Scemblix 40 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: *„Scemblix este indicat în tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în faza cronică (LMC-FC Ph+)”*, întrunește punctajul de ***adăugare*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P3: Programul naţional de oncologie.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ASCIMINIBUM** și cu **DC: Scemblix 20 mg comprimate filmate** și **Scemblix 40 mg comprimate filmate**, cu includerea ***unor noi linii de tratament*** reprezentate de *tratamentul pacienților adulți nou diagnosticați cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în faza cronică (LMC-FC Ph+)*, nou diagnosticați sau tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozin kinază, pentru indicația terapeutică: *„Scemblix este indicat în tratarea pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în faza cronică (LMC-FC Ph+)”.*

Referinţe bibliografice:

1. *RCP Scemblix (Scemblix, INN-asciminib)*
2. *EPAR Scemblix (Scemblix; INN-asciminib) (Scemblix, INN-asciminib)*
3. *https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-myelogenous-leukemia/symptoms-causes/syc-20352417*
4. *https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cml-treatment-pdq*
5. *https://www.orpha.net/en/disease/detail/521*
6. *https://rarediseases.org/rare-diseases/chronic-myelogenous-leukemia/*
7. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/*

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU