



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PONATINIBUM

INDICAȚIA:

- LEUCEMIE MIELOIDĂ CRONICĂ
- LEUCEMIE LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ CU CROMOZOM PHILADELPHIA POZITIV

Data depunerii dosarului

10.08.2016

Numărul dosarului

4394

PUNCTAJ: 80





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale
Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PONATINIBUM

1.2. DC: ICLUSIG ▼

1.3 Cod ATC: L01XE24

1.4. Data eliberării APP: 01/07/2013

1.5. Deținătorul de APP: ARIAD PHARMA LTD

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate	
Concentrația	15 mg	45 mg
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	Flacon din PEID cu dop cu filet x 60 comprimate filmate	Flacon din PEID cu dop cu filet x 30 comprimate filmate

1.8.1. Preț(ron)- conform CANAMED 28 aprilie 2016

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u> (lei)	25941,86	25941,86
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u> (lei)	432,36	864,72





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Iclusig (EMA 08.09.2016)

Indicație terapeutică	Doza inițială Recomandată*	Doza zilnică standard*	Doza zilnică medie (DDD)	Durată medie a tratamentului conform RCP*
1. leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică (FC), în fază accelerată (FA) sau în fază blastică (FB), care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I 2. leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.	45mg o dată pe zi.	15mg, 30mg sau 45mg o dată pe zi	Nedeterminată	●Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile. ●În cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinib

*Ajustarea dozei este recomandată în cazuri de mielosupresie (neutropenie, trombocitopenie), ocluzie vasculară, pancreatită, insuficiență cardiacă congestivă, hemoragie, reactivarea hepatitei B; la grupe speciale de pacienți; datorită interacțiunilor medicamentoase cu inhibitori potenți ai citocromului P450 3A4 (claritromicin, indinavir, itraconazol, ritonavir, sachinavir, telitromicin sau voriconazol)

GENERALITĂȚI PRIVIND LEUCEMIE MIELOIDĂ CRONICĂ ȘI LEUCEMIA LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ CU CROMOZOM PHILADELPHIA POZITIV

●LEUCEMIE MIELOIDĂ CRONICĂ (LMC)

Leucemia granulocitară/ mieloidă cronică (LMC) este o boală clonală a celulei stem pluripotente, caracterizată prin prezența cromozomului Philadelphia (Ph) și/sau a rearanjamentului BCR-ABL. LMC este primul cancer asociat cu o mutație genetică, care apare la nivelul celulei stem hematopoietice pluripotente, mutație necesară și suficientă pentru transformarea celulară. În urma translocăției reciproce 9, 22 se generează o oncogenă de fuziune, BCR-ABL, care la rândul ei codează o proteină cu acțiune tirozin-kinazică.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

LMC se caracterizează prin leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare, bazofilie, anemie, frecvent trombocitoză și splenomegalie. Cromozomul Ph implicat în patogeneza bolii, este prezent la 95% dintre pacienți.

Evoluția naturală a bolii cuprinde 2 sau 3 faze clinice distincte: ●o **fază cronică (FC)**, de durată, caracterizată prin proliferare marcată hematopoietică, dar cu diferențiere încă păstrată, cu trecere în timp spre ●**faza accelerată (FA)**, urmată de ●**faza blastică (FB)** în care diferențierea hematopoietică este oprită și blastii imaturi se acumulează în măduva osoasă și sangele periferic.

LMC este prima boală malignă hematologică în care s-au obținut rezultate spectaculare în tratamentul cu medicamente cu acțiune țintită moleculară antitirozinază. Introducerea inhibitorilor de tirozinază (ITK) în tratamentul LMC a redus considerabil mortalitatea și a crescut durata bolii. Apariția ulterioară a mecanismelor de rezistență, dintre care cele mai frecvente și mai profund studiate fiind mutațiile domeniului ABL care participă la eșecul terapeutic. Peste 100 mutații au fost puse în evidență, iar frecvența lor este în creștere. Dintre mutațiile cunoscute, mutația T315I conferă rezistență la imatinib mesylate, nilotinib, dasatinib, bosutinib.

În comparație cu incidența altor cancere, LMC nu este comună. În Uniunea Europeană (UE) sunt diagnosticate anual 1-2 cazuri la 100 000 de persoane. LMC este foarte rară la copii, dar frecvența crește odată cu vârsta. 60 de ani este în medie vârsta pacienților diagnosticați cu LMC. Nu există diferențe geografice în privința numărului de cazuri nou diagnosticate. Incidența LMC poate fi ușor mai mare în cazul bărbaților decât în cazul femeilor (LMC Ghid pentru pacienți).

Majoritatea pacienților sunt diagnosticați în FC. În lipsa tratamentului pacienții vor progresa la FA în 3-5 ani. Pacienții diagnosticați în FA au o rată medie de supraviețuire de 4-6 luni care se reduce la 2-4 luni în cazul pacienților în criza blastică netratați.

●LEUCEMIE LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ CU CROMOZOM PHILADELPHIA POZITIV (LLA Ph+)

Leucemie limfoblastică acută este o afecțiune hematologică severă determinată de proliferarea medulară necontrolată a limfoblastilor. LLA este frecventă la copii, dar poate apărea și la adulți.

Clasificare după tipul markerilor celulari:

●LLA B: pe suprafața celulelor există markeri celulari specifici liniei B, 75% din cazuri încadrându-se în acest tip

●LLA T: se caracterizează prin prezența pe suprafața celulelor a markerilor specifici liniei T și constituie restul de 25% din cazuri.

Clasificare după mutațiile genetice:

●LLA cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) caracterizată prin existența translocăției reciproce între cromozomii 9, 22 (genele BCR și respective ABL), amintite și în cazul LMC anterior. LLA Ph+ este mai frecvent întâlnită la vârstnici (deși practic poate apărea la orice vârstă). Răspunsul la chimioterapia convențională este nesatisfăcător, dar medicația recentă mult mai specifică în blocarea formării proteinei anormale a îmbunătățit considerabil prognosticul acestei forme de leucemie. În unele situații LLA Ph+





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

constituie și etapa finală a unei forme de leucemie, leucemia granulocitară cronică. Cromozomul Ph+ este prezent la unii dintre pacienții LLA cât și la majoritatea pacienților cu LMC.

- LLA Burkitt (LLA matur) se caracterizează prin prezența unui schimb de material genetic între cromozomii 8 și 14 și reprezintă 5% din totalitatea cazurilor de LLA cu un răspuns la tratament în general bun spre deosebite de cazul precedent (Ghidul pacientului cu LLA)

Incidența globală a LLA în Europa este 1,28 la 100 000 de persoane anual cu variații în funcție de vârstă (0,53 la 45–54 ani, ~1,0 la 55–74 ani și 1,45 la 75–99 ani). Aceste cifre clasifică LLA drept o patologie rară la adulți.

PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Iclusig a primit statutul de orfan atât pentru LMC (EU/3/09/716) cât și pentru LLA (EU/3/09/715) în februarie 2010.

La momentul acestei decizii, în UE (cele 27 state membre, Norvegia, Islanda și Liechtenstein) cu o populație de 506 300 000 (Eurostat 2010) numărul pacienților afectați de LMC era de 0,8 la 10 000 de persoane, echivalentul unui număr de 41 000 respectiv 50 000 pacienți cu LLA, în ambele cazuri sub nivelul de 5 pacienți din 10 000 de persoane, unul din criteriile necesare pentru acordarea statutului alături de gravitatea bolii și beneficiul semnificativ pe care Iclusig îl prezintă pentru pacienții cu LMC și LLA Ph+, mai ales cei care au eșuat în urma tratamentelor precedente.

În februarie 2010, principale terapii pentru LMC erau chimioterapia și transplantul medular. În cazul terapiilor pentru LLA Ph+ opțiunile erau chimioterapia urmată de sau combinată cu radioterapie, cât și transplantul medular.

Iclusig a fost autorizat la nivel centralizat în EU în iulie 2013, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al agenției a hotărât că beneficiile Iclusig sunt mai mari decât riscurile asociate și a recomandat aprobarea utilizării sale în UE. CHMP a remarcat că Iclusig s-a dovedit a fi un tratament eficient pentru pacienții cu LMC sau cu LLA Ph+ care au opțiuni limitate de tratament. În ceea ce privește siguranța, efectele secundare asociate cu Iclusig au fost în mare parte similare cu cele ale altor inhibitori ai tirozinkinazei, putând fi în mare parte gestionate prin reducerea sau amânarea dozei. Riscul de probleme (inclusiv atacuri de cord și accidente vasculare cerebrale) cauzate de cheaguri de sânge sau de blocaje ale arterelor sau venelor a putut fi redus prin depistarea și tratarea afecțiunilor care contribuie la acestea, precum tensiune arterială mare și valori mari ale colesterolului, atât înainte, cât și în timpul tratamentului.

RECOMANDĂRILE GHIDRILOR CLINICE EUROPENE PRIVIND TRATAMENTUL LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE
European LeukemiaNet (ELN) 2016-grup de experți internaționali din Europa, SUA, Canada, Korea și Australia publică la fiecare trei ani recomandări despre managementul și evitarea reacțiilor adverse în tratamentul cronic pentru LMC.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Majoritatea rapoartelor despre tratamentul LMC cu inhibitori de tirozin kinaza (ITKs) se concentrează pe eficacitate, în special răspunsul molecular și rezultatul clinic. Reacțiile adverse (RA) menționate adesea ca minore, tolerabile sunt din ce în ce mai importante în cazul acestei terapii de lungă durată și în prezența unei varietăți crescute de ITK disponibili. Cele cinci concluzii ale raportului sunt:

1. Primul scop al tratamentului LMC este efectul antileucemic; tratarea suboptimală a RA nu trebuie să compromită acest prim obiectiv;
2. Cei mai mulți dintre pacienți vor prezenta RA în general devreme, cele mai multe fiind moderate și care se vor rezolva de la sine sau care pot fi controlate prin mijloace simple;
3. Reducerea și întreruperea tratamentului poate avea loc numai în cazul în care tratarea optimă a RA nu poate fi atinsă în alt fel fiind necesară monitorizarea adiacentă pentru o rezolvare rapidă a RA;
4. Trebuie acordată atenție comorbidităților, interacțiilor medicamentoase cât și noilor reacții nelegate de ITK, inevitabile pe perioada unui tratament atât de îndelungat.
5. Unele RA legate de ITK, neanticipate și nedetectate în studiile precedente au fost posibil omise anterior. În general, imatinib a demonstrat un bun profil de siguranță pe termen lung cu toate că studii recente sugerează o subestimare a simptomelor de către medici. Generația a 2a și a 3a de ITK au demonstrat rate mai mari de răspuns, dar au fost asociate cu probleme neașteptate unele dintre care ar putea fi ireversibile.

Reacții vasculare ce conduc la boala cardiovasculară ischemică, ischemii cerebrovasculare sau boală arterială periferică ocluzivă sunt un nou tip de toxicitate ce apare la pacienții cu LMC tratați cu ponatinib sau cu nilotinib. În tratamentul cu ponatinib intensitatea dozei este de o importanță majoră pentru apariția RA vasculare, care spre deosebire de nilotinib, include și risc crescut de tromboză venoasă. Reacțiile vasculare cauzate de ponatinib par a fi mai comune și calitativ diferite de cele întâlnite cu nilotinib iar o terapie secvențială cu aceste două medicamente poate conferi cel mai mare risc. Studiile disponibile nu indică un risc crescut de RA arteriale la pacienții tratați cu imatinib, bosutinib sau dasatinib în nici unul din studiile de fază 3 ale acestor medicamente.

Riscul de boală arterială periferică ocluzivă este cel mai mare cu ponatinib, urmat de nilotinib, fiind aproape neglijabil cu restul ITK, necuantificabil însă din designul studiului. Atât în cazul ponatinib, cât și cel al nilotinib doze mai mari sunt asociate cu un risc mai mare. Pacienții cu riscuri cardiovasculare dezvoltă mai des (dar nu exclusiv) boală arterială periferică ocluzivă. La marea majoritate a cazurilor raportate boala arterială periferică ocluzivă se manifestă în primele 48 luni ale terapiei într-un interval cuprins între 4 luni și 5 ani.

Măsuri preventive: deoarece boala arterială periferică ocluzivă poate fi ireversibilă prevenția și diagnosticarea incipientă este importantă. Scorul riscului cardiovascular înainte și în timpul terapiei cu ITK trebuie bine documentat pe baza ghidurilor naționale și internaționale și trebuie să includă palparea pulsului periferic. Se recomandă indexul gleznă-brat (ABI) sau ultrasonografia duplex pentru pacienții asimptomatici la toți cei nou diagnosticați cu LMC cu vârsta >65 ani și la pacienții tineri ce prezintă factori



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

de risc cardio vascular sau simptome sugestive sau claudicație. Se recomandă obținerea parametrilor de bază glucoza a jeun, hemoglobina glicozilată, colesterol, lipoproteine (LDL, HDL), trigliceride, creatinina cu repetarea acestor parametri la fiecare 6-12 luni când se alege o schemă de terapie ce include ponatinib și nilotinib. Se recomandă repetarea la 6-12 luni a ABI sau ultrasonografia duplex la pacienții în tratament cu ponatinib sau nilotinib, dacă este necesar sub îndrumarea unui chirurg vascular sau a unui specialist omolog. Statinele și aspirina în doze mici ar trebui administrate numai în cazul unei indicații cardiovasculare clasice.

Alegerea ITK în funcție de riscurile cardiovasculare: cu cât stadiul bolii este mai avansat cu atât mai important este eficacitatea tratamentului cu ITK. În prima linie de tratament la pacienții cu LMC cu risc cardiovascular foarte mare imatinib sau dasatinib sunt opțiunile preferate. La pacienții cu boala arterială periferică ocluzivă înainte de terapia cu ITK se folosește clasificarea Rutherford care definește un nivel ușor, moderat sau sever al bolii. Ponatinib nu este indicat în nici unul din stadiile Rutherford, iar nilotinib este contraindicat dacă anterior terapiei pacientul se afla în stadiul Rutherford sever. În toate cazurile o corectie a factorilor de risc cardio vasculari este recomandată chiar dacă aceasta nu este o dovadă certă de diminuare a riscului indus de ponatinib sau nilotinib.

Pentru tratarea problemelor vasculare se recomandă luarea în considerare a răspunsului, a mutației BCR-ABL1 (de exemplu prezenta mutației T315I) și gradul de severitate cât și istoricul bolii arteriale periferice ocluzive cât și prezenta altor afecțiuni cardiovasculare în antecedente.

Tratamentul bolii arteriale periferice ocluzive aparute în timpul tratamentului cu ITK.

La pacienții cu o ușoară boală arterială periferică ocluzivă în timpul tratamentului cu ponatinib sau nilotinib, este recomandată schimbarea tratamentului cu ITK alternativ în funcție de răspunsul pacientului și de comorbidități. Dacă forma bolii arteriale periferice ocluzive este moderată sau severă schimbarea tratamentului trebuie să fie neîntârziată, iar tratamentul medical și invaziv al bolii trebuie să respecte recomandările locale.

În ceea ce privește **funcția cardiacă**, în timpul tratamentului cu ponatinib s-a raportat o incidență de 8% a insuficienței cardiace. Ponatinib în doze de 45 mg prelungeste intervalul QT cu 3.3 ms de aceea o monitorizare a funcției cardiace este obligatorie cu monitorizare EKG la interval de 3-6 luni dacă se observă o prelungire >30ms față de linia de bază, QTc > 440ms; în cazul unei prelungiri >50ms de la linia de bază, sau QTc >500ms se recomandă întreruperea tratamentului cât și sfatul cardiologului.

Alte probleme cardiace și hipertensiune. La pacienții tratați cu ponatinib hipertensiunea arterială trebuie tratată în mod activ acești pacienți raportând în primele 12 luni o incidență de 9% HTA, în 2% cazuri aceasta fiind severă.

RA hepatobiliare determinate de creșterea transaminazelor (alanin și aspartat aminotransferaze) variază în funcție de ITK, ponatinib prezintă o hepatotoxicitate (incidență 56%) suficient de înaltă comparativ cu alți ITK.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Reactii mielosupresive. Ponatinib 45mg pe zi a prezentat trombocitopenie (31,8%), neutropenie(17.8%), anemie (5.9%). S-au raportat sangerari la 11% din pacienti si cele mai multe nu au fost direct legate de medicament. Nici un deces datorat infectiilor nu a fost raportat cu ponatinib.

Pentru tratarea citopeniilor se recomanda, in cazul adminstrarii ponatinib 45 mg pe zi , in LMC, LLA (Ph+), FC, FA, FB, la un numar de neutrofile absolute $< 1,0 \times 10^9/l$ si /sau plachete $< 50 \times 10^9/l$, la aparitia:

Primei reactii	se opreste tratamentul cu ponatinib pana ce numarul de neutrofile absolute $>1.5 \times 10^9/l$ si plachetele $>75 \times 10^9/l$	se reincepe cu 45 mg / zi
Celei de-a 2a reactii		se reincepe cu 30 mg / zi
Celei de-a 3a reactii		se reincepe cu 15 mg / zi

Probleme pancreatice. La pacientii in tratament cu ponatinib in FC, in linia a 2a terapeutica si mai departe au fost raportate valori crescute ale lipazei la 20% din pacienti (10% gradul 3-4). Pancreatita a aparut la 7% din pacienti cu un debut relativ rapid (mediana la 14 zile cu 60% din cazuri aparute in prima luna si 17% in cea de-a 2a luna) si a fost reversibila, majoritatea cazurilor fiind rezolvate intr-o saptamana. Toti pacientii au reluat tratamentul cu ponatinib, trei prezentand reactii recurente (reactii multiple au aparut la acelasi pacient), si doar un singur pacient a interupt tratamentul din cauza pancreatitei.

Conduita de urmat in cazul tratamentului cu ponatinib, folosit de obicei cand alte optiuni terapeutice sunt ineficace sau contraindicate ar fi intreruperea si reluarea sa la o doza inferioara. In cazul pancreatitei de grad 4 este obligatorie intreruperea oricarui tratament indiferent de ITK.

Efecte cutanate: incidenta pruritului a fost de 34% in studiul PACE si 32 % in studiul de faza I, in 3-4% fiind de grad sever, raportat in general ca reactie incipient.

Probleme oftalmologice: tromboze sau ocluzii pot aparea pe venele retiniene cu incetoșarea vederii, uscarea ochilor si edem periobital.

La pacienții care sunt purtători cronici ai virusului hepatitei B (VHB) au apărut cazuri de reactivare a VHB după ce li s-au administrat inhibitori de tirozin-kinază (ITK) BCR-ABL. Unele cazuri de reactivare a VHB au avut ca rezultat insuficiență hepatică acută sau hepatită fulminantă, care au determinat fie transplantul hepatic, fie decesul (extras din Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății, ANMDM martie 2016). In aceste conditii se recomandă:

- testarea pentru infecția cu VHB înainte de inițierea tratamentului cu ITK BCR-ABL;
- consultarea specialistilor in boli hepatice în tratamentul infecției cu VHB înaintea începerii tratamentului la pacienții cu serologie pozitivă pentru VHB (inclusiv cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă rezultate pozitive la testele pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului;
- monitorizarea atentă a purtătorilor de VHB care necesită tratament cu ITK BCR-ABL pentru depistarea semnelor și simptomelor infecției active cu VHB pe întreaga durată a tratamentului și timp de câteva luni după terminarea acestuia.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Ghidul european revizuit al recomandărilor ELN 2013 (Baccarani M., 2015) ia în considerare • administrarea celor cinci ITK disponibili, • evaluarea răspunsului citogenetic și molecular cât și • strategia de tratament. Astfel, se recomandă:

- prima linie de tratament: imatinib, nilotinib, dasatinib
- a doua linie de tratament: bosutinib și **ponatinib** (în special indicat în cazul mutației T315I)
- obținerea unui răspuns optim nu numai pentru supraviețuire ci și pentru un tratament profund stabil, lipsit de remisii necesită un nivel al transcriptelor BCR-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni, $\leq 1\%$ la 6 luni, $\leq 0.1\%$ la 1 an, și $\leq 0.01\%$ mai tâziu.
- monitorizarea la nivel molecular trebuie să includă analiza mutațională în fiecare caz de eșec terapeutic.
- un tratament cu succes al FA, FB necesită ITK și în multe din cazuri și un transplant alogenic de celule stem.

La momentul diagnosticării o mică dar nu irelevantă proporție a pacienților cu LMC se află în fază în FA sau chiar în FB. Alții după eșecul terapeutic cu ITK progresează la FB. Recomandările terapeutice sunt diferite în FA sau FB înainte de orice tratament versus în timpul tratamentului FC.

Faza	Definiție (după ELN)
Accelerată (FA)	15 - 29 % blasti* sau 30 - 49 % blasti + promielocite în sânge sau măduva sau Numărul de plachete $< 100 \times 10^9/L$ independent de tratament sau Anomalii cromozomiale clonale în celulele Ph+ (CCA/Ph+)
Blastica (FB)	Numărul de blasti $\geq 30\%$ * în sânge sau în măduva sau Infiltrarea blastilor în țesuturi diferite de cele hematopoietice, cu excepția ficatului și a splinei

*Spre deosebire de ELN, WHO consideră în FA numărul de blasti: 15 - 19 %; iar în FB $\geq 30\%$

Pacienții în FA răspund bine și ar trebui tratați mai bine cu a 2-a generație (mai potentă) de ITK, fiind eligibili pentru transplant alogenic de celule stem doar dacă nu ating un răspuns terapeutic optimal.

Pacienții în FB prezintă de asemenea un răspuns bun la tratamentul cu ITK, dar riscul de recădere este important, de aceea toți acești pacienți ar trebui să fie considerați pentru transplantul de celule stem.

Pacienții a căror patologie evoluează de la FC la FA și FB sunt mai puțin sensibili la orice tratament consecutiv, ar trebui tratați cu ITK și ar trebui toți luați în considerare pentru transplantul de celule stem.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Definirea ELN a răspunsului la terapia de primă intenție cu inhibitori de tirozin kinază

Durata administrării (luni)	Optim	Atentionare	Esec
Înainte de tratament	Nu este cazul	Risc crescut sau CCA/Ph+, calea majoră	Nu este cazul
3	BCR/ABL1 ≤ 10% sau Ph+ ≤ 35 %	BCR-ABL1 > 10 % sau Ph+ 36–95 %	Non CHR sau Ph+ > 95 %
6	BCR-ABL1 ≤ 1% sau Ph+ 0 (CCyR)	BCR-ABL1 1–10 % sau Ph+ 1–35% (PCyR)	BCR-ABL1 > 10 % sau Ph+ > 35 %
12	BCR-ABL1 ≤ 0.1 % (MMR)	BCR-ABL1 0.1–1 %	BCR-ABL1 > 1 % sau Ph+ ≥ 1 %

CCA/Ph+=anomalii cromozomiale clonale în celulele Ph+; CCyR=răspuns citogenetic complet; PCyR= răspuns citogenetic parțial; MMR=răspuns molecular major; CHR= răspuns hematologic complet;

- **Optim:** continuarea tratamentului, există predicții pentru un rezultat terapeutic excelent și o supraviețuire aproape normală ca durată.
- **Esec:** tratamentul trebuie schimbat, deoarece pacientul risca ca boala să progreseze și să moară. Esecul poate fi primar sau secundar.
- **Atentionare:** categorie intermediară ce atrage atenția asupra faptului că răspunsul poate fi mai bun

Prezența riscului crescut sau a anomaliilor cromozomiale clonale în celulele Ph+ (CCA/Ph+) sunt predictorii ai unui răspuns slab la tratamentul cu ITK și ai unui rezultat terapeutic slab. Acești pacienți trebuie monitorizați mai îndeaproape, ei fiind candidați pentru terapiile experimentale. Există trei scoruri de risc validate: Sokal (Sokal JE, 1984), EURO (Hasford J, 1998), și EUTOS (Hasford J, 2011).

Evaluarea și monitorizarea răspunsului

ELN recomandă folosirea în acest scop atât a citogeneticii convenționale (CBA: analiză prin bandare cromozomială, a cel puțin a 20 celule medulare metafazate) cât și a RT-Q-PCR (reacția cantitativă de polimerizare în lanț cu revers transcripție). Analize de citogenetică trebuie repetate la 3, 6 și 12 luni până la obținerea unui răspuns citogenetic complet (CCyR). CBA poate fi înlocuită cu FISH (hibridizare fluorescentă in situ) a cel puțin 200 de nuclei de celule sanguine, numai când CCyR a fost atins. RT-Q-PCR trebuie realizată pe fracțiunea anticoagulantă a unui esantion la fiecare 3 luni. ELN menționează faptul că în cazul unei standardizări a metodologiei RT-Q-PCR și a unei exprimări a rezultatelor conform sistemului internațional (SI) în BCR-ABL1% răspunsul ar putea fi evaluat prin RT-Q-PCR nu numai după atingerea CCyR, ci chiar de la început, datorită sensibilității crescute a RT-Q-PCR și a faptului că nu necesită esantion medular. La atingerea unui MMR (BCR-ABL1 ≤ 0.1% ^{SI}), RT-Q-PCR poate fi repetată la fiecare 3-6 luni în funcție de categoria de risc, nivelul transcriptelor sau de variația nivelurilor transcriptelor. La pacienții care întrerup tratamentul după un răspuns molecular stabil și profund, monitorizarea moleculară va avea loc luna timp de un an și cel puțin odată la 3 luni după aceea. Folosirea combinată a testelor moleculare și citogenetice este recomandată în special în cazurile în care răspunsul este la limită sau fluctuează.

Analiza mutațională este recomandată în FA și în FB înainte și în cursul tratamentului, iar în FC este obligatorie numai în caz de esec, și recomandată în caz de atentionare. Analiza mutațională în scoruri clinice se va realiza cu o tehnică de secvențiere Sanger, cu sensibilitate redusă (poate detecta o mutație



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

numai daca clona mutanta se afla intr-o proportie $\geq 15 - 20 \%$ din toate celulele Ph+). In viitor se preconizeaza detectarea pe scara larga si a mutatiilor compuse (clone Ph+ cu mai multe mutatii).

Lista celor mai critice mutatii BCR-ABL1:

Mutatia BCR-ABL1	Sensibilitate scazuta la	Rezistent la
G250E	Bosutinib	
Q252H	Dasatinib	
Y253H	Nilotinib	
E255K/V	Bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	
T315I		Bosutinib, dasatinib, nilotinib
F317L	Dasatinib	
F355V	Nilotinib	
H396R	Ponatinib	

Managementul LMC, evolutia obiectivelor si strategiile

Recomandarile curente au ca scop un raspuns molecular major impreuna cu o calitate a vietii si o durată a supravietuirii cât mai apropiate de normal. Totusi acest scenariu este dinamic si se indreaptă spre un tratament curativ. Următorul pas ar fi atingerea unei condiții de tratament fără remisii.

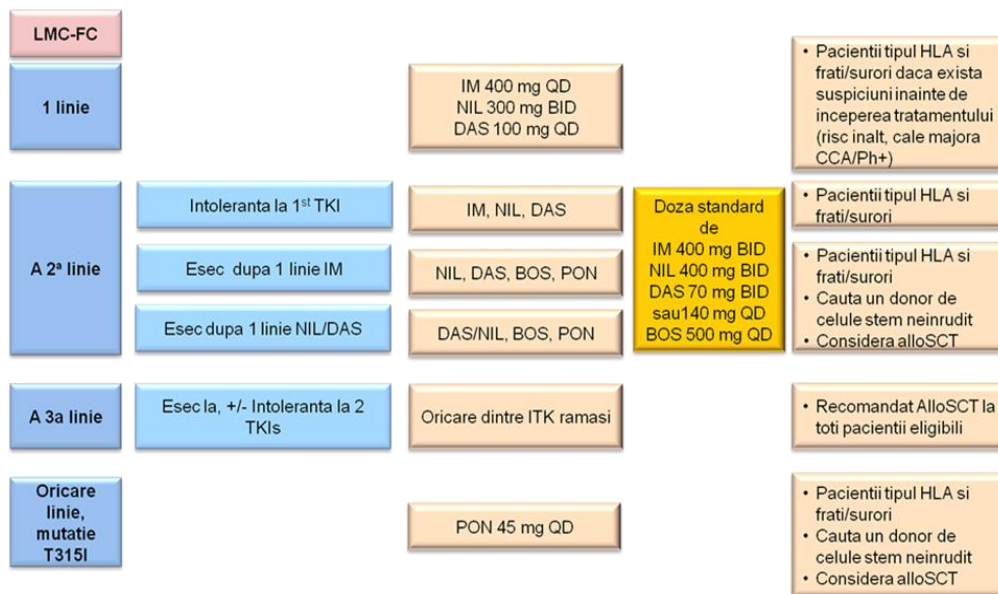




MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

Sumarul recomandarilor terapeutice FC-LMC (ELN 2013)



alloSCT=transplant alogenic de celule stem; BID= de doua ori pe zi; BOS=bosutinib; CCA/Ph+= anomalii cromozomiale clonale; DAS=dasatinib; FC = faza cronica; IM=imatinib; LMC=leucemie mieloidă cronică; NIL=nilotinib; PON=ponatinib ;QD= odata pe zi;

Definirea raspunsurilor pentru oricare din ITK de linia 1 si a2a, in caz de intoleranta, intereseaza toti pacientii (FC, FA, FB) (Baccarani et al, Blood 2013)

Momentul	Optim	Attentionare	Esec
Baseline		High risk Major route CCA/Ph+	
3 mos.	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ ≤35% (PCyR)	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ 36-95%	No CHR* Ph+ >95%
6 mos.	BCR-ABL ^{IS} <1%* Ph+ 0% (CCyR)	BCR-ABL ^{IS} 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >35%
12 mos.	BCR-ABL ^{IS} ≤0.1%* (MMR)	BCR-ABL ^{IS} 0.1-1%*	BCR-ABL ^{IS} >1%* Ph+ >0%
Then, and at any time	MMR or better	CCA/Ph- (-7, or 7q-)	Loss of CHR Loss of CCyR Loss of MMR, confirmed** Mutations CCA/Ph+

*and/or

**in 2 consecutive tests, of which one ≥1%

IS: BCR-ABL on International Scale



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

Recomandari terapeutice

Line	Event		TKI, standard dosage ¹					Transplantation				
Chronic phase												
			Imatinib 400 mg/qd	Nilotinib 300 mg/bid	Dasatinib 100 mg/qd	Bosutinib 500 mg/qd	Ponatinib 45 mg/qd	Search for		alloSCT		Chemotherapy
								HLA type + sibs	unrelated donor	consider	recommended	
1 st	Baseline		X	X	X			X ²				
2 nd	Intolerance to 1 st TKI		Any other TKI approved 1 st line									
	Failure 1 st line of	imatinib		X ⁸	X	X	X	X				
		nilotinib			X	X	X	X	X	X		
		dasatinib		X ⁸		X	X	X	X	X		
3 rd	Intolerance to/failure of two TKI		Any remaining TKI								X	
Any	T315I mutation						X	X	X	X		
Accelerated or blast phase												
In newly diagnosed, TKI naïve patients	start with		X ³		X ⁴			X	X			
	no optimal response, BP										X ⁷	X ⁵
TKI pre-treated patients			Any other TKI				X ⁶				X ⁷	X ⁵

¹choice of the TKI consider tolerability and safety, and patient characteristics (age, comorbidities), ²only in case of baseline warnings (high risk, major route CCA/Ph+), ³400 mg/bid, ⁴70 mg/bid or 140 mg/qd, ⁵may be required before SCT to control disease and to make patients eligible to alloSCT, ⁶in case of T315I mutation, ⁷only patients who are eligible for alloSCT, not in case of uncontrolled, resistant BP, ⁸400 mg bid in failure setting
 qd: Once daily bid: Twice daily

Alte definitii

CCA	Clonal chromosome abnormalities
CCA/Ph+	CCA in Ph+ cells which define failure if newly arisen
CHR	Complete hematologic response: Platelet count < 450 x 10 ⁹ /L; WBC count <10 x 10 ⁹ /L; Differential: no immature granulocytes, basophils <5%; no palpable spleen
High risk	Evaluated by Sokal-Score (>1.2), Euro-Score (>1,480) or EUTOS-Score (>87)
Major route CCA/Ph+	Major route CCA/Ph+ are trisomy 8, 2 nd Ph+ [+der(22)t(9;22)(q34;q11)], isochromosome 17 [i(17)(q10)], trisomy 19, and ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11)
Mutations	BCR-ABL kinase domain point mutations (not to be confused with ABL1 polymorphisms), Mutational analysis by conventional Sanger sequencing is recommended in case of progression, failure and warning.

Momentul monitorizarii citogenetice si moleculare

At diagnosis	CBA, FISH in case of Ph- (for cryptic or variant translocations), qualitative PCR (transcript type)
During treatment	RQ-PCR every 3 months until MMR has been achieved, then every 3 to 6 months and/or CBA at 3, 6, and 12 months until CCyR has been achieved, then every 12 months . Once CCyR is achieved, FISH on blood cells can be used.
Failure, progression	RQ-PCR, mutational analysis, and CBA. Immunophenotyping in blast phase.
Warning	Molecular and cytogenetic tests more frequently . CBA in case of myelodysplasia or CCA/Ph-

CBA: Chromosome banding analysis of marrow cell metaphases at least 20 metaphases analysed



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Definirea raspunsurilor liniei a2a in caz de esec cu imatinib (folosire temporara)
a NU se folosi pentru raspunsul liniei a3a de tratament

Momentul	Optim	Atentionare	Esec
Baseline		No CHR Loss of CHR on imatinib Lack of CyR to 1 st line TKI High risk	
3 mos.	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ <65%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ 65-95%	No CHR, or Ph+ >95%, or New mutations
6 mos.	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ <35% (PCyR)	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ 35-65%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >65%* New mutations
12 mos.	BCR-ABL ^{IS} <1%* Ph+ 0 (CCyR)	BCR-ABL ^{IS} 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >35%* New mutations
Then, and at any time	MMR or better	CCA/Ph- (-7 or 7q-) or BCR-ABL ^{IS} >0.1%	Loss of CHR, or Loss of CCyR or PCyR New mutations Loss of MMR** CCA/Ph+

*and/or **in 2 consecutive tests, of which one ≥1% IS: BCR-ABL on International Scale

RECOMANDĂRILE GHIDRILOR CLINICE EUROPENE PRIVIND LEUCEMIA LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ CU CROMOZOM PHILADELPHIA POZITIV (LLA Ph+)

Din ghidul societății europene pentru oncologie medicală privind LLA Ph+ publicat în 2016 ([ESMO 2016 LLA Ph+](#)) reținem câteva referințe. În ceea ce privește strategia de diagnostic în LLA Ph+ care se bazează pe studiul morfologic imunofenotipic, genetic/citogenetic și genomic al celulei și pentru aceasta se face trimitere la clasificarea WHO din 2008 reluată în ([Campo E. 2011](#)).

Se recomandă ca testarea (toate testele necesare rezumate în tabelul 1 al prezentului ghid) să aibă loc în 1-2 zile înainte a oricărei chimioterapii pentru a ●confirma diagnosticul LLA, ●distinge precursorul celulei B LLA (BCP) de precursorul celulei T LLA (T-LLA), ●distinge LLA Burkitt (B-LLA) de BCP-LLA, ●diferențiază cromozomul Ph+ de Ph-, și pentru a ●scurta durata până la debutul tratamentului.

Rezultatele citogenetice, genetice, genomice, sunt recomandate ulterior pentru a permite diferențierea unora dintre simptomele LLA cu implicații asupra pronosticului și a terapiei de urmat ([Inaba H., 2013](#)). Tehnici standard precum FISH and RT-PCR sunt folosite pentru a confirma diagnosticul LLA Ph+ și pentru a identifica alte cariotipuri sau rearanjări genice.

Este necesară îmbunătățirea rezultatelor terapeutice obținute doar prin chimioterapie/SCT la pacienții adulți și varstnici diagnosticați cu LLA. Aceasta se poate realiza la pacienții LLA Ph+ prin administrarea de ITK.

Adăugarea imatinib la schemele de chimioterapie standard a îmbunătățit remisia completă cu 20% sau mai mult iar rezultatul terapeutic pe termen scurt a fost mai bun după cum a fost raportat în studii mai mici nerandomizate. Aceste îmbunătățiri au fost ulterior raportate și pe termen lung, cu creșterea ratei de



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

supraviețuire cu ~ 30%, ceea ce a condus la adoptarea combinației imatinib/ chimioterapie ca standard de tratament în LLA Ph+. După un studiu prospectiv realizat de GRAALL (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) transplantul alogenic de celule stem este în continuare asociat cu o mai bună supraviețuire fără remisii la pacienții tineri cu LLA Ph+.

În general terapia ITK este inițiată ca terapie de primă linie în combinație cu chimioterapie. O expunere continuă la ITK ar trebui favorizată chiar dacă catave săptămâni de întrerupere ar fi necesare pentru a limita imunosupresia. Nu este încă disponibil nici un studiu care să evalueze a 2-a generație de ITK (nilotinib, dasatinib) versus imatinib ca primă linie de tratament. Utilizarea nilotinib, dasatinib poate determina un rezultat MRD mai rapid ce poate fi de interes înainte de SCT. Pe de altă parte, ITK mai potenți pot induce o incidență crescută de mutații rezistente, așa cum s-a observat în cazul mutației T315I la pacienții mai în vârstă în recădere ce primeau dasatinib ca tratament. Combinarea ITK cu chimioterapia cu doză redusă ar fi de preferat comparativ cu chimioterapia de intensitate standard/ITK. Odată ce este atins CR transplantul autolog cu celule stem poate constitui o opțiune bună cel puțin pentru pacienții care prezintă un răspuns MRD bun sau pentru cei care nu tolerează transplantul alogenic cu celule stem. La pacienții cu MRD persistent sau patologie progresivă recomandarea este de a schimba cu un alt ITK, în paralel cu screeningul pentru detectarea mutațiilor rezistente la ITK pentru ca apoi să se adopte o alegere în funcție de profilul de rezistență. Ponatinib, ITK de generația a 3-a este singura opțiune pentru pacienții care progresează și prezintă mutația T315I.

Recomandarile pentru combinațiile chimioterapie/ITK la pacienții adulți cu LLA Ph+	Recomandare
Adulții cu LLA Ph+ ar trebui tratați în primă linie cu o combinație de imatinib / ITK a 2-a generație + chimioterapie	Oligatoriu
Chimioterapie de intensitate redusă ar putea fi folosită în combinație cu ITK în timpul primului ciclu de tratament, pentru a minimiza toxicitatea incipientă și mortalitatea	Recomandat
ITK ar trebui administrat cât se poate în mod continuu, ținând cont de toleranța hematologică	Recomandat
Nu există un tratament standard post-remisie la pacienții care nu primesc transplant alogenic cu celule stem din cauza lipsei de donator sau a vârstei înaintate. Ar trebui aplicată o administrare prelungită cu imatinib/chimioterapie de consolidare urmată de menținerea imatinib.	Recomandat
SCT alogenic în primă remisie completă cu o condiționare mieloablative standard rămâne probabil cea mai bună opțiune post remisie la pacienții tineri cu donator. Rolul condiționării de intensitate redusă a SCT alogenic rămâne a fi evaluat în acest grup	Recomandat
Menținerea imatinib post SCT este recomandată pe o durată de 1-2 ani	Recomandat
Este recomandată o monitorizare prelungită a nivelului BCR-ABL1 MRD, asociată cu screeningul mutației rezistente la pacienții la care se detectează în mod persistent persist MRD sau nivelul MRD crește. Rezultatele ar trebui folosite pentru a oferi informații asupra schimbării tratamentului cu a 2-a sau a 3-a ITK la acești pacienți cu risc crescut.	Recomandat

TKI inhibitori de tirozin kinază; Ph+ cromozom Philadelphia-pozitiv; CR remisie completă; MRD boala reziduală minimală; SCT: transplant cu celule stem



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Sumarul recomandarilor pentru pacientii adulti cu LLA

Diagnostic work-up of ALL

- Morphology, immunophenotype and cytogenetics to confirm the diagnosis and ALL subsets are mandatory
- New genetics and molecular genetics are recommended to detect rare subtypes, such as Ph-like ALL, ETP ALL
- Targets for therapy with TKIs or antibodies have to be identified
- Minimal residual disease by immunophenotype or molecular probe at diagnosis, for MRD-based risk classification and treatment algorithm, mandatory

Risk assessment and prognostic factors

- It is essential to stratify patients as standard-risk or high-risk patients
- Risk stratification is currently determined by a combination of prognostic factors at diagnosis and treatment-related parameters, preferentially MRD
- MRD during therapy is now the most relevant prognostic parameter for treatment decisions

Treatment

Treatment algorithm

- Chemotherapy includes induction therapy 1–2 months, consolidation cycles (alternating) 6–8 months and maintenance therapy 2–2.5 years
- Ongoing chemotherapy protocols for AYAs use paediatric-type regimens
- Prophylactic treatment to prevent CNS relapse is mandatory

Antibody therapy

- Anti-CD20 rituximab in combination with a chemotherapy is strongly recommended for Burkitt leukaemia/lymphoma
- Anti-CD22 immunoconjugates directed against CD22 currently under investigation
- Anti-CD19; activation of patients' own T cells directed against CD19
- Bispecific (CD3/CD19) blinatumomab under investigation
- Chimaeric antigen receptor-modified T cells directed against CD19 in early phase

Targeted therapy with TKIs in Ph+ ALL

- A TKI should be combined with chemotherapy in front-line therapy
- The TKI imatinib (400–800 mg/day) should be administered continuously, also post-SCT
- Prolonged monitoring of *BCR-ABL-1* MRD is recommended, as well as resistance mutation screening. In case of persisting MRD, increasing MRD level, or resistance mutation, switch to a second- or third-generation TKI

SCT

- AlloSCT in CR1 significantly improves OS and EFS in high-risk patients/MRD+ patients and is the best post-remission option for Ph+ ALL and *MLL*-rearranged ALL
- Conditioning regimens are age-adapted with full allo versus RIC for elderly patients or patients unfit for full conditioning
- The role of autoSCT should be investigated for MRD-negative patients, in the setting of clinical trials
- All patients in CR ≥ 2 are candidates for alloSCT

Approach for relapsed/ refractory ALL

- Full diagnostic work-up necessary to exclude/reveal clonal aberrations, and to provide bases for targeted therapies
- Different treatment for patients with short versus long first remission duration ($>18/24$ months) where re-induction is considered
- Treatment; there is no standard re-induction therapy established, most often used new drugs

ALL, acute lymphoblastic leukaemia; Ph, Philadelphia; ETP, early T-cell precursor; MRD, minimal residual disease; AYAs, adolescents and young adults; CNS, central nervous system; TKI, tyrosine kinase inhibitor; Ph+, Philadelphia-positive; SCT, stem-cell transplantation; alloSCT, allogeneic SCT; CR1, first complete remission; OS, overall survival; EFS, event-free survival; RIC, reduced-intensity conditioning; autoSCT, autologous SCT; CR ≥ 2 , second or later complete remission.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a depus dovezi de rambursare pentru 16 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Suedia, Spania, Slovenia.

DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Conform RCP, doza inițială recomandată de Ponatinib este 45 mg o dată pe zi. Pentru doza standard de 45 mg o dată pe zi, sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg și de 15mg. Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile.

În aceste condiții, costul anual al terapiei cu Ponatinib (45 mg), timp de 1 an (52 săptămâni) este de **314 761,72 lei** (864,73 lei PVA/UT x 1 comprimat x 52 săptămâni x 7 zile), iar costul terapiei cu Ponatinib (15 mg) timp de 1 an (52 săptămâni) este de **472 137,12 lei** (432,36 lei PVA/UT x 3 comprimate x 52 săptămâni x 7 zile).

PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
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 nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această afecțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 state	25
TOTAL PUNCTAJ	80

CONCLUZII

Conform OMS. 387/2015 care modifică și completează OMS. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Ponatinibum 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.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RECOMANDARI

Este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI Ponatinibum indicat pentru • *leucemie mieloidă cronică în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I* • *leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.*

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

