



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BOSUTINIBUM

INDICAȚIE: *tratamentul pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (LMC Ph+) în fază cronică (FC) nou diagnosticată.*

Data depunerii dosarului

03.11.2021

Număr dosar

18947

Actualizare protocol terapeutic - adăugarea unei noi concentrații





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Bosutinibum
1.2. DC: Bosulif 400 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: L01XE14
1.4. Data eliberării APP: 02 aprilie 2013
1.5. Deținătorul APP: Pfizer Europe MA EEIG, Belgia
1.6. Tip DCI: cunoscut cu concentrație nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	400 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere PVC/ PCTFE/ PVC x 28 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	cutie x 28 cpr.film.
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	10730,85
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)	383,24

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Bosulif (1)

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Bosulif este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (LMC Ph+) în fază cronică (FC) nou diagnosticată Doze și mod de administrare	Doza recomandată este de 400 mg bosutinib, o dată pe zi. Doza zilnică maximă: 600 mg/zi.	Pacienții trebuie tratați până la apariția progresiei bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile atât timp cât se înregistrează beneficiu terapeutic.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici: (≥ 65 ani)

Nu este necesară o recomandare specifică privind doza la vârstnici. Deoarece la vârstnici există informații limitate trebuie manifestată precauție la acești pacienți.

Insuficiență renală

Pacienții cu concentrații plasmatice ale creatininei > 1,5 x LSVN au fost excluși din studiile clinic privind LMC. În timpul studiilor a fost observată o creștere a expunerii (aria de sub curbă [ASC]) la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă.



LMC Ph+ în FC nou diagnosticată

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei [CLCr] între 30 și 50 ml/min, calculat pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic administrată cu alimente.

La pacienții cu insuficiență renală severă (CLCr <30 ml/min, calculat pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 200 mg zilnic, administrată cu alimente.

Creșterea dozei la 400 mg o dată pe zi, administrată cu alimente, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau la 300 mg o dată pe zi, la pacienții cu insuficiență renală severă, poate fi luată în considerare în cazul pacienților care nu au prezentat reacții adverse severe sau de intensitate moderată, persistente și dacă nu au obținut un răspuns hematologic, citogenetic sau molecular adecvat.

Tulburări cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace necontrolate terapeutic sau semnificative din punct de vedere clinic (de exemplu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă sau angină instabilă) au fost excluși din studiile clinice. Trebuie manifestată precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante

Tulburare gastro-intestinală recentă sau în curs de desfășurare, semnificativă din punct de vedere clinic

Pacienții cu tulburări gastro-intestinale recente sau în curs de desfășurare, semnificative din punct de vedere clinic (de exemplu vărsături severe și/sau diaree) au fost excluși din studiile clinice. Trebuie manifestată precauție la pacienții cu tulburări gastro-intestinale recente sau în curs de desfășurare, semnificative din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea bosutinib la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare*, medicamentul cu DCI Bosutinib este în prezent rambursat necondiționat, menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie - medicament inclus la poziția 97 din lista, notat cu semnul „**”, specific medicamentelor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

În conformitate cu Ghidurile de practică clinică ESMO (European Society for Medical Oncology) în terapia LMC incidența leucemiei mieloide cronice (LMC) variază între 10 și 15 cazuri/106/an fără diferențe majore geografice sau etnice(2). Vârsta medie la diagnosticare variază între 60 și 65 de ani în Europa, dar este considerabil mai mică în țările cu o populație mai tânără. Prevalența LMC este în creștere constantă datorită prelungirii substanțiale a supraviețuirii care a fost atinsă cu terapia țintită(3). LMC la copii este rară; biologia și strategiile de tratament la copii și adolescenți relevă aspecte specifice (4).

Recomandarea ESMO (European Society for Medical Oncology) în terapia de primă intenție a LMC este tratamentul cu un inhibitor de tirozinkinaza (TKI). Obiectivele terapiei trebuie discutate cu pacientul și definite înainte de selectarea medicamentului de primă linie. Rezultatele recente ale unui studiu randomizat



(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02130557) sugerează utilizarea alternativă a bosutinib 400 mg/zi ca terapie de primă linie pentru pacienții cu LMC CP(5). Alte molecule, precum interferonul și hidroxiureea, au în prezent un rol limitat în terapia de linia I.

Studiile citate în literatura de specialitate confirmă faptul că tratamentul cu inhibitori de tirozin kinază al pacienților cu LMC poate rezulta într-o supraviețuire apropiată de speranța de viață normală. Profilul de reacții adverse al inhibitorilor de tirozinkinază (TKI) poate impacta negativ aderența la tratament, precum și calitatea vieții pacienților, influențând astfel speranța de viață(6).

Apariția efectelor secundare severe poate duce la întreruperea tratamentului medicamentos, determinând recidiva sau progresia LMC(7). Gestionarea comorbidităților și minimizarea reacțiilor adverse asociate tratamentului sunt aspecte importante în managementul LMC.

Unul dintre elementele cheie în managementul LMC este monitorizarea continuă a bolii pentru a evalua rata de răspuns terapeutic. Răspunsul hematologic, răspunsul citogenetic, răspunsul molecular precum și timpul în care acestea sunt obținute, reprezintă indicatori ai prognosticului(8, 9,10, 11). Rezultatele obținute cu TKI de generația II s-au dovedit a fi frecvent mai rapide decât cele obținute cu imatinib. Pe măsură ce terapiile și modalitățile de evaluare ale acestora au evoluat, și obiectivele terapeutice s-au îmbunătățit(12). Răspunsul molecular major (RMM) este considerat în prezent cel mai relevant indicator de control al bolii(13). Rata cumulată de răspuns molecular este considerabil superioară în rândul inhibitorilor de generația II în studii efectuate pe dasatinib și nilotinib (între 42% și 54%) versus imatinib (între 31% și 33%)(7, 14). De asemenea studiile citate în literatura de specialitate demonstrează și faptul că răspunsul molecular complet se atinge cu inhibitorii de generația mai nouă de aproximativ două ori mai rapid decât în cazul utilizării imatinibului(12).

Deși LMC este, în general, o boală cu multiple opțiuni terapeutice, variantele actuale de tratament sunt considerate inadecvate anumitor subpopulații de pacienți(15); preocupările privind siguranța, inclusiv efectele secundare cardiovasculare și pulmonare, reprezintă în continuare o provocare și pot avea un impact negativ asupra complianței și progresiei bolii(16). Studiile ENEST și DASISION au raportat semnificativ mai multe evenimente adverse de tip artero-oclusiv cu TKI de generația a doua nilotinib și dasatinib, însă acest risc asociat tratamentului cu bosutinib pare să nu fie semnificativ statistic(7, 14).

Evenimentele adverse de ordin cardio-vascular și pulmonar au avut demonstrată o incidență mai mare mai ales în populația de pacienți cu factori de risc (ex. hipertensiune, diabet, dislipidemii)(12). La această categorie de pacienți este posibil ca managementul suboptimal al patologiilor preexistente să ducă și la creșterea riscului la asocierea cu inhibitorii de tirozinkinază. O evaluare în studii clinice randomizate favorizează utilizarea TKI de generația a doua comparativ cu generația întâi cu câteva excepții punctuale (efuziunea pleurală în asociere cu dasatinib, hiperglicemie în asociere cu nilotinib și diaree în asociere cu bosutinib)(7, 14,16) . De asemenea, există și riscuri care par a fi fost subestimate în cazul utilizării imatinibului, precum scăderea ratei de filtrare glomerulară(17).

Mai mult decât atât, existența posibilității de a scurta tratamentul prin obținerea unui răspuns molecular și citogenetic mai rapid și mai profund care ar putea tinde către o remisie completă, ar duce la expunerea limitată la tratamentul cu TKI de generația a doua(18).

Life after Stopping TKIs (LAST; NCT02269267) este un studiu, non-randomizat, prospectiv, longitudinal din Statele Unite ale Americii, care a observat recurența moleculară și rezultatele raportate de pacienți (N= 173) în rândul celor cu LMC FC care au întrerupt TKI pe baza criteriilor NCCN(19). După cel puțin 6 luni de la întreruperea tratamentului (mediană 12,3 luni), 66% dintre pacienți au fost în remisie fără tratament. Într-un studiu similar în rândul pacienților din Italia (N = 293), remisia fără tratament a fost observată la 62% dintre pacienți, cu o durată mediană de urmărire de 34 de luni(20).

Studiul multicentric, deschis, de fază 3 BFORE (ClinicalTrials.gov, NCT02130557) raportează eficacitatea și siguranța bosutinibului la pacienții cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică nou diagnosticată, după cinci ani de urmărire. Pacienții au fost randomizați la 400 mg bosutinib o dată pe zi (n = 268) sau imatinib (n = 268; trei netratați). La finalizarea studiului, 59,7% dintre pacienții tratați cu bosutinib și 58,1% dintre pacienții tratați cu imatinib au rămas sub tratamentul din studiu. Analiză finală a studiului BFORE a demonstrat eficacitatea și siguranța pe termen lung a bosutinibului la pacienții cu LMC CP nou diagnosticat. Rata cumulativă a răspunsului molecular major (RMM) după 5 ani a fost mai mare cu bosutinib față de imatinib (73,9% față de 64,6%; odds ratio, 1,57 [95% CI, 1,08–2,28]), la fel ca MR cumulativ 4 (58,2% vs. 48,1%; 1,50 [1,07–2,12]) și MR 4,5(47,4% vs. 36,6%; 1,57 [1,11–2,22]) rate. Evenimentele adverse apărute în urma tratamentului (TEAE) au fost în concordanță cu datele de 12 luni. După 5 ani de urmărire, a existat o creștere a incidenței TEAE cardiace, revărsate, renale și vasculare la pacienții tratați cu bosutinib și imatinib, dar în general, nu au fost identificate noi semnale de siguranță. (21)

2. Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate – adăugarea unei noi concentrații pentru DCI rambursat

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, **adăugarea** este definită ca includerea în cadrul aceleiași indicații **a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional 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[...]** Pentru situațiile de **adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adaugare impactul este negativ sau neutru.** În acest caz, **comparatorul** este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți: adăugarea concentrației de 400 mg, necesară pentru mărirea complianței pacienților la tratament;

Studiul clinic BFORE a stat la baza aprobării indicației Bosulif în tratamentul de primă linie al LMC, susținut de date colectate într-un studiu anterior (BELA)13. Alegerea dozei de 400 mg/zi a fost justificată de evaluarea unei tolerabilități superioare, menținând eficacitatea similară cu doza de 500 mg/zi.

Reacțiile adverse la tratament pot influența în mod negativ complianța pacienților și/sau cauza întreruperea medicației, împiedicând astfel atingerea rezultatelor terapeutice. Prin profilul său de siguranță, Bosulif poate adresa nevoia de creștere a complianței la tratament, în special pentru pacienții cu afecțiuni cronice de tip pulmonar și cardiovascular. Mai mult decât atât, datorită noii concentrației de 400 de mg, se poate administra pacientului un singur comprimat filmat în locul a patru comprimate filmate a câte 100 de mg fiecare, acesta fiind un argument în susținerea aderenței și complianței la tratament, în indicația de Linia I. În concluzie, datele prezentate susțin creșterea adresabilității Bosulif pentru tratamentul de primă linie al pacienților care suferă de leucemie mieloidă cronică.

2.2. Nivel de compensare similar

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008, la data prezentei evaluări, Bosulif (DCI Bosutinibum) este compensat în regim 100% pentru concentrațiile de 100 mg respectiv 500 mg, având poziția 97 în Programul Național de Oncologie P3 notat cu semnul „***”, tratamentul efectuându-se în baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul terapeutic în baza căruia se efectuează tratamentul cu Bosulif, conform OMS 564/499/2021, este prezentat mai jos.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 165, cod (L01XE14): DCI BOSUTINIBUM

I. Indicație:

Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv

II. Criterii de includere:

- pacienți adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinkinază și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică

IV. Tratament:



Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.
- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariție a eșecului terapeutic.

Ajustări sau modificări ale dozei:

- Manifestări toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) - reduceri de doză recomandate:

- dacă numărul absolut de neutrofile este $< 1000/\text{mmc}$ și/sau trombocite sub $50.000/\text{mmc}$: se oprește bosutinibul până la creșterea neutrofilelor peste $1000/\text{mmc}$ și a trombocitelor peste $50.000/\text{mmc}$.

- se reia tratamentul la aceeași doză dacă corecția acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului,

- dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.

- Manifestări toxice de cauză nehematologică:

- În cazul apariției unei toxicități non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariția toxicității. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic.

- Toxicitate hepatică;

- dacă transaminazele cresc la peste 5 x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5 x și poate fi reluat apoi la 400 mg.

- dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5 x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.

- de asemenea, dacă apar creșteri ale transaminazelor ≥ 3 x față de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie > 2 x limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2 x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.

- Diaree severă (grad 3 - 4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere și reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicității la un grad ≤ 1 .

- insuficiență renală moderată (valoarea CrCL între 30 și 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic

- insuficiență renală severă (valoarea CrCL < 30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

Monitorizarea tratamentului:



- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemiaQLQrg).

- monitorizare hepatică și renală;

- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea bosutinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

- Patologia gastrointestinală preexistentă poate interfera cu administrarea de bosutinib.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranța la tratament

2. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V. Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

2.3. Dovada compensării în țările UE

Solicitantul a depus la dosar declarația pe propria răspundere privind rambursarea tratamentului cu DCI Bosutinib pentru indicația de la punctul 1.9, în **8** țări membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Finlanda, Franța, Germania, Olanda și Suedia

2.4. Analiza de impact financiar

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1353/2020 ce modifică și completează OMS 861/2014 pentru calculul costurilor s-au luat în considerare prețurile cu amănuntul maximale cu TVA publicate în Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

NOTĂ: "Pentru situațiile de adăugare **pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică** aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, **raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru.** În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale".

Tabel nr. 2. Calculul costului terapiei

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost mediu lunar (lei)
Bosulif 100 mg	cutie x 2 blistere alb opac PVC-ACLAR-PVC/Al x 14 comprimate filmate	2.735,85	97,70	11.887,91
Bosulif 400 mg	Cutie cu blistere PVC/ PCTFE/ PVC x 28 comprimate filmate	10.730,85	383,24	11.656,88

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; PAM/UT – prețul cu amănuntul maximal cu TVA/unitate terapeutică

Calculul costului terapiei corespunzător dozei recomandate de 400 mg/zi, conform indicației depuse relevă faptul că terapia cu Bosulif 400 mg generează un impact bugetar neutru în valoare de **-1,94%** față de comparatorul Bosulif 100 mg

3. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Bosutinibum și DC Bosulif 400 mg** întrunește criteriile 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 asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Bosutinibum și DC Bosulif 300 mg 400 mg** pentru indicația: „tratamentul pacienților adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (LMC Ph+) în fază cronică (FC) nou diagnosticată.”.

Referințe bibliografice:

1. **Agency EM.** Rezumatul caracteristicilor produsului Bosutinibum https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220407155087/anx_155087_ro.pdf;
2. **Hehlmann R., Hochhaus A., Baccarani M.** *European LeukemiaNet*, Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007 Jul 28;370(9584):342-50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61165-9;
3. **Bower H., Björkholm M., Dickman P.W. et al.** Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 2851-2857;
4. **Hijiya N. Schultz K.R. Metzler M. et al.** Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016; 127: 392-399;
5. **A. Hochhaus, S. Saussele, G. Rosti, J. Richter, C. Buske,** Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, *Haematological Malignancies, Volume 28, Supplement 4, IV41-IV51, July 01, 2017, Doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219*;
6. **Bower, H., Björkholm, M., Dickman, P. W., Höglund, M., Lambert, P. C., & Andersson, T. M.-L.,** Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *Journal of Clinical Oncology* 2016, 34(24), 2851–2857;
7. **Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A.** Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2333-40;
8. **Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al.** Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009; 27(35):6041-6051;
9. **National Comprehensive Cancer Network® (NCCN).** *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).* Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2018-December 20, 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Accessed 21 December 2017;
10. **Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, et al.** Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4):iv41-iv51;
11. **Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al.** European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-884;
12. **Cortes, J. E.,** A second-generation TKI should always be used as initial therapy for CML. *Blood Advances*, 2018, 2(24), 3653–3655;
13. **von Bubnoff N, Duyster J.** Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107(7):114-121;
14. **Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorlhiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menssen HD, Kantarjian HM.** Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016 May; 30(5):1044-54;
15. **Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al.** Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009; 113(22):5401-5411;
16. **Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, Dyagil I, Glushko N, Milojkovic D, le Coutre P, Garcia-Gutierrez V, Reilly L, Jeynes-Ellis A, Leip E, Bardy-Bouxin N, Hochhaus A, Brummendorf TH.** Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 20;36(3):231-237;
17. **Yilmaz M, Lahoti A, O'Brien S, Nogueras-González GM, Burger J, Ferrajoli A, Borthakur G, Ravandi F, Pierce S, Jabbour E, Kantarjian H, Cortes JE.** Estimated glomerular filtration rate changes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer*. 2015 Nov 1;121(21):3894-904;
18. **Miranda MB, Laussek M, Kraus MP, Proetel U, Hanfstein B, Fabarius A, Baerlocher GM, Heim D, Hossfeld DK, Kolb HJ, Krause SW, Nerl C, Brummendorf TH, Verbeek W, Fauser AA, Prümmer O, Neben K, Hess U, Mahlberg R, Plöger C, Flasshove M, Rendenbach B,**



Hofmann WK, Müller MC, Pfirrmann M, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R, Sauße S. Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment: long-term observation in CML Study IV. *Leukemia*. 2016 Jun; 30(6):1255-62;

19. **Atallah E, Schiffer C, Radich J, et al.** Results from the U.S. Life after Stopping TKIs (Last) study. Paper presented at: American Society of Hematology (ASH) December 9-12, 2017; Atlanta, GA. ASH Abstract 2903;

20. **Fava C, Rege-Cambrin G, Dogliotti I, et al.** Observational study of CML Italian patients who discontinued TKIs. Paper presented at: American Society of Hematology (ASH) December 9-12, 2017; Atlanta, GA. ASH Abstract 1616;

21. **Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P, Garcia-Gutierrez V, Chuah C, Kota V, Lipton JH, Rousselot P, Mauro MJ, Hochhaus A, Hurtado Monroy R, Leip E, Purcell S, Yver A, Viqueira A, Deininger MW;** BFORE study investigators. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial *Leukemia* . 2022 May 28. doi: 10.1038/s41375-022-01589-y;

22. **HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008** „pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate,, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;

23. **ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021** „pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate,, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022.

Raport finalizat la data de: 23.06.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu