

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-188/VI/16102023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de asciminib (Scemblix®) en leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+) previamente tratado con dos o más inhibidores de la tirosina cinasa

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Asciminib (Scemblix®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Diseño.....	3
Población.....	3
Variables de resultados.....	4
Resultados.....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	6
Evaluaciones por otros organismos.....	6
Seguridad.....	7
Valoración del beneficio clínico.....	9
Discusión.....	9
Conclusión.....	10
Grupo de expertos.....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	16

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por hiperplasia mieloide con un gran aumento en la cifra total de leucocitos y granulocitos en el bazo, médula ósea y sangre, donde las células proliferantes presentan una anomalía citogenética adquirida (cromosoma Filadelfia (Ph) y/o el reordenamiento BCR-ABL) que resulta en un gen de fusión codificante de una oncoproteína con un dominio tirosin cinasa activo de forma constitutiva (1).



Es una enfermedad rara, con una incidencia de 1-1,5 casos por cada 100.000 habitantes/año. La edad media de los pacientes es de 50-60 años. Aunque la afectación a edades más tempranas es más rara, se ha descrito que su comportamiento es más agresivo en adolescentes y jóvenes (2,3,4,5). La prevalencia ha aumentado en los últimos años debido al incremento espectacular de la supervivencia - de 5-7 años a una expectativa de vida casi normal - gracias al tratamiento con los denominados inhibidores de tirosin cinasa (ITC) (1).

El curso natural de la enfermedad se caracteriza por tres fases: una fase inicial crónica (FC) indolente, seguida por una fase acelerada (FA) y una fase blástica (FB). La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la FC donde se produce un aumento progresivo de proliferación de la serie blanca acompañada de aparición de células inmaduras en sangre periférica. Si la LMC-FC no se trata o no se consigue controlar con las terapias disponibles, los pacientes progresan a la FA, marcada por la presencia de células blásticas en médula ósea y sangre periférica. La mayoría de esos pacientes progresarán a la FB, cuando dichas células blásticas proliferan de forma descontrolada, de manera similar a una leucemia aguda (1).

El objetivo actual del tratamiento con ITC es evitar la progresión a las fases avanzadas (FA y FB) manteniendo a los pacientes en la FC (1). Sin embargo, algunos pacientes no responden al tratamiento (resistencia primaria), pierden la respuesta (resistencia secundaria) o presentan intolerancia. Algunas mutaciones BCR-ABL, en particular la mutación T315I, se asocian con una mayor probabilidad de resistencia al tratamiento con ITC y la consiguiente progresión de la enfermedad (6). La eficacia del tratamiento se mide mediante la reducción del porcentaje de metafases Ph positivas en la reevaluación de médula ósea tras inicio de tratamiento (respuesta citogenética) y/o la disminución del porcentaje de transcritos de BCR-ABL medida en sangre periférica (respuesta molecular) (7,8).

Para el tratamiento de la LMC-FC de nuevo diagnóstico están disponibles 4 ITC (imatinib y los ITC de segunda generación nilotinib, dasatinib y bosutinib), siendo imatinib el más usado (7,9). En términos generales, se define resistencia al tratamiento no alcanzar una respuesta citogenética completa (RCC) (desaparición del cromosoma Ph) o mostrar una respuesta molecular >1% de BCR-ABL, tras 12 meses de tratamiento (7).

Tras intolerancia o fracaso a primera línea (que ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes), se usan ITC de segunda generación o ponatinib en función del tratamiento recibido en primera línea, la fase de la enfermedad, el motivo de fracaso terapéutico (resistencia o intolerancia) y/o la presencia de mutaciones del dominio cinasa (en particular T315I donde el único medicamento eficaz autorizado es ponatinib) (7). Así la secuencia de uso de los ITC en estas líneas es compleja, en el contexto de una terapia a largo plazo donde también deben tenerse en cuenta las comorbilidades del paciente y el perfil de seguridad de cada ITC (1,7,10). Las tasas de fracaso en segundas/terceras líneas se sitúan en 60-70% y en los pacientes que presentan una respuesta subóptima (respuesta molecular BCR-ABL>1% o citogenética Ph+>0%) tras 2 o más ITC, debe valorarse el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (el único tratamiento curativo, pero con elevada morbimortalidad y no siendo una opción en muchos casos por edad y/o comorbilidades de los pacientes) (7,8).

Por tanto, los pacientes tratados en tercera línea y posteriores presentan una importante necesidad terapéutica no cubierta. La Tabla 1 del anexo muestra las alternativas similares a asciminib (para terceras líneas y posteriores).

Asciminib (Scemblix®)

Asciminib ha sido autorizado en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+) previamente tratado con dos o más inhibidores de la tirosina cinasa, indicación en la que ha sido designado como medicamento huérfano (1).

La dosis recomendada es 40 mg dos veces al día, con un intervalo de 12 horas aproximadamente.

Farmacología (11)

Asciminib es un inhibidor potente de la tirosina cinasa BCR-ABL1 al dirigirse específicamente al bolsillo de miristoilo de ABL (inhibidor STAMP) (en contraste con el resto de ITC disponibles actualmente, que se dirigen al dominio de unión del ATP) (1). Dado el diferente mecanismo de acción de asciminib, las mutaciones que confieren resistencia vía ATP no le afectarían, incluyendo la T315I. En cambio, pueden aparecer mutaciones en los dominios SH1 (fuera del dominio cinasa) o SH3 que podrían conferir resistencia a asciminib pero no a los inhibidores competitivos de ATP15 (8).

Se debe tener precaución durante la administración concomitante de asciminib con inductores potentes de CYP3A4 o sustratos conocidos de CYP3A4 o CYP2C9 que tienen un estrecho margen terapéutico. Se ha de prestar precaución cuando se administre asciminib con otros medicamentos con riesgo conocido de torsades de pointes.

Eficacia (1)

Los datos de eficacia de asciminib en LMC-FC Ph+ a partir de tercera línea provienen del análisis primario de un estudio fase 3 (NCT03106779 o ASCEMBL) (12) (en marcha) y datos de apoyo de un subgrupo de pacientes con LMC-FC sin la mutación T315I de un estudio fase 1 ([NCT02081378](#))(13).

Diseño

El estudio ASCEMBL es un ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto que estudia la eficacia de asciminib 40 mg dos veces al día versus bosutinib 500 mg una vez al día en pacientes con LMC-FC previamente tratados con 2 o más ITCs.

En total 233 pacientes fueron aleatorizados a recibir asciminib (n=157) o bosutinib (n=76) hasta fallo o intolerancia en una ratio 2:1 y la aleatorización fue estratificada por el estatus de respuesta citogenética basal (RCC o no).

Población

Adultos con LMC-FC que hubieran recibido al menos 2 ITC previos con fallo terapéutico según las guías ELN (European Leukemia Net) 2013 o fueran intolerantes al último ITC. Se excluyeron aquellos pacientes con las mutaciones T315I y V299L (frente a las cuales bosutinib es ineficaz).

Características basales

La edad mediana fue de 52 años (rango: 19-83), con un 18,9% mayores de 65 años. Aproximadamente la mitad fueron varones (48,5%). La mayoría fueron de raza blanca (74,7%) y casi todos (98,7%) tenían un ECOG 0-1.

Ambos brazos fueron balanceados, excepto respecto a la proporción de hombres (asciminib 52,2% vs bosutinib 40,8%) y de pacientes latinos (9,6% vs 22,4%), aunque no se observó un sesgo.

La población consistió en pacientes muy pretratados, con la mitad (48,1%) en tercera línea de tratamiento y la otra mitad en cuarta o posterior. La mayoría (64%) fueron elegibles por falta de eficacia del último ITC y el 35% por falta de tolerabilidad. Hubo ligeras diferencias entre el brazo de asciminib y el de bosutinib respecto al número de líneas de tratamiento anteriores (52,2% de pacientes con 2 ITCs previos vs 39,5%), discontinuación del anterior ITC por falta de eficacia (60% vs 71%) y la proporción de pacientes que habían recibido previamente nilotinib (66,2% vs 73,7%) y ponatinib (14,6% vs 23,7%), aunque nuevamente no se observó que esto sesgara los resultados.

La mediana de la intensidad de dosis fue de 79,8 mg/día para asciminib y de 478,6 mg/día para bosutinib (1).

VARIABLES DE RESULTADOS

La variable primaria fue la tasa de respuesta molecular mayor (RMM), esto es, BCR-ABL1 <0,10%, a las 24 semanas en pacientes que no habían presentado fallo del tratamiento (falta de eficacia o discontinuación por cualquier motivo). La RMM a las 96 semanas también se midió como variable secundaria clave.

Otras variables secundarias (sin análisis confirmatorio estadístico, sólo p nominales) fueron la respuesta citogenética completa (RCC) a las 24, 48 y 96 semanas; el tiempo hasta la RMM o hasta la RCC y su duración, el tiempo hasta fallo del tratamiento (falta de eficacia o discontinuación por cualquier motivo), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

También se midió la profundidad de la respuesta según la respuesta molecular grado 4 (RM4) y la respuesta molecular grado 4.5 (RM4.5) a las 24 semanas (exploratorias) (14).

RESULTADOS

Más pacientes alcanzaron la RMM a las 24 semanas con asciminib en comparación con bosutinib (25,4% vs 13,1%), alcanzando el objetivo primario. A las 96 semanas estos resultados mejoraron (37,5% vs 15,7%). Los principales resultados de eficacia se resumen en la tabla 1.

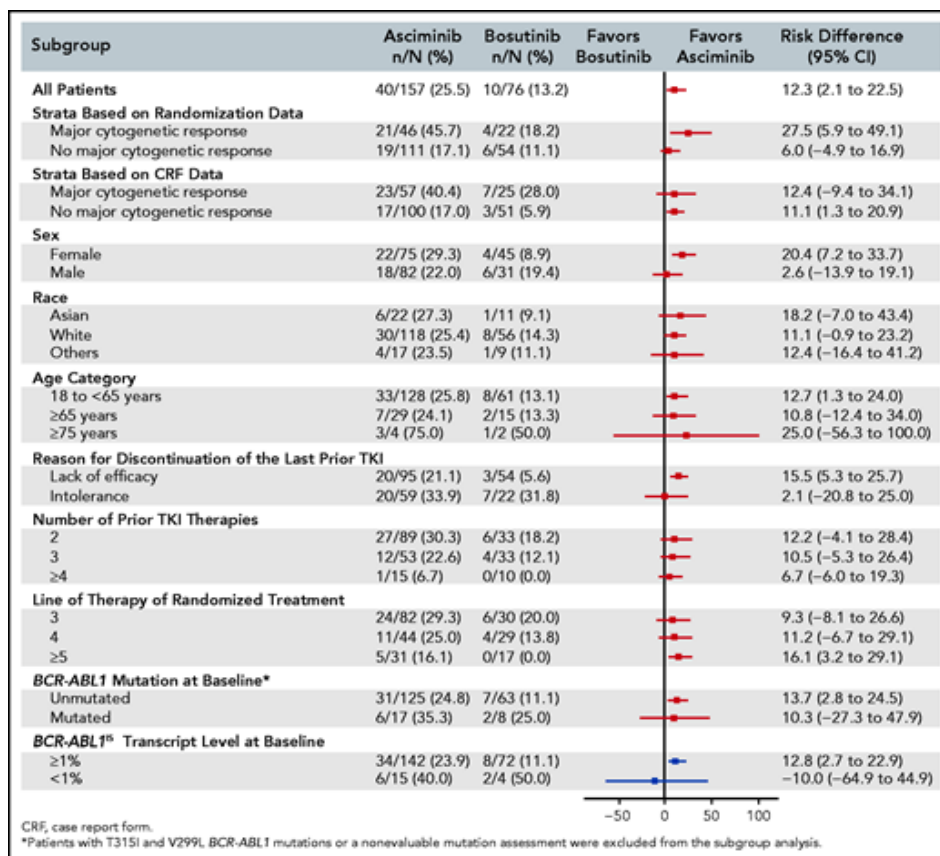
Tabla 1. Resultados de eficacia en ASCSEMBL.

	Asciminib 40 mg Dos veces al día N = 157	Bosutinib 500 mg Una vez al día N = 76	Diferencia (IC del 95 %)¹	Valor-p
Tasas de RMM, % (IC del 95 %) a 24 semanas	25,48 (18,87, 33,04)	13,16 (6,49, 22,87)	12,24 (2,19, 22,30)	0,029 ²
Tasas de RMM, % (IC del 95 %) a 96 semanas	37,58 (29,99, 45,65)	15,79 (8,43, 25,96)	21,74 (10,53, 32,95)	0,001 ²
Tasa de RCC, % (IC del 95 %) a 24 semanas	N = 103³ 40,78 (31,20, 50,90)	N = 62³ 24,19 (14,22, 36,74)	17,30 (3,62, 30,99)	No probado formalmente
Tasa de RCC, % (IC del 95 %) a 96 semanas	39,81 (30,29, 49,92)	16,13 (8,02, 27,67)	23,87 (10,3, 37,43)	No probado formalmente

¹ Sobre el ajuste para el estado de respuesta citogenética principal de referencia
² Prueba de dos colas Cochran Mantel Haenszel estratificada al inicio por estado de respuesta citogenética mayor
³ Análisis de RCC de pacientes que no fueron RCC al inicio

El análisis por subgrupos (Figura 1) (12) en general mostró una consistencia del efecto de asciminib en los grupos demográficos y pronósticos analizados (independientemente de la RCC basal, sexo, raza, edad, número de líneas previas de tratamiento, razón de discontinuación de tratamiento previo, mutación BCR::ABL o nivel de transcripción de BCR::ABL ≥1% basales) (1).

Tabla 2. Análisis por subgrupos en la semana 24.



Entre los pacientes que alcanzaron la RMM, la respuesta fue más rápida en los tratados con asciminib comparado con bosutinib (mediana de tiempo hasta RMM: 15,6 vs 24 semanas, respectivamente). Además, más pacientes mantuvieron la respuesta durante al menos 48 semanas en el brazo de asciminib (96,1% vs 90%) (1) y la mayoría (96,7%, IC del 95%: 87,4-99,2) de los que recibieron asciminib mantuvieron la RMM durante al menos 72 semanas (proporción estimada por Kaplan Meier (KM)) (11).

La tasa de consecución de RCC a las 24 y a las 96 semanas en los pacientes que no la tenían al inicio fue también mayor en el grupo de asciminib (tabla 1). En este caso la velocidad de respuesta fue similar (mediana de aproximadamente 24 semanas) aunque también mayor proporción de pacientes mantuvieron la respuesta durante al menos 72 semanas con asciminib (97,8% [IC del 95%: 85,6-99,7] vs 81,3% [41,5-95,2]).

En el último análisis de la semana 96, el riesgo de fallo de tratamiento fue un 56% menor con asciminib (HR=0,44, IC 95%: 0,3-0,6; p<0,0001), siendo la mediana de tiempo hasta fallo considerablemente mayor con asciminib (2 años vs 6 meses). La discontinuación del tratamiento fue menos frecuente en el grupo de asciminib (37,6% vs 69,7%), tanto por falta de eficacia (21 vs 31,6%) como por efectos adversos (5,1 vs 21%) (1). A la semana 96, el 53,5% de los pacientes del grupo asciminib continuaban recibiendo el tratamiento de estudio, frente a un 19,7% en el grupo bosutinib.

La profundidad de respuesta a las 24 semanas también fue mayor con asciminib, siendo la RM4 (transcritos de BCR-ABL1 ≤0.01%) de 10,8 vs 5,3% y la RM4.5 (BCR-ABL1 ≤0.0032%) de 8,9% vs 1,3%(12).

Los datos de SLP y SG todavía eran inmaduros, con pocos pacientes habiendo experimentado un evento y con una mediana de seguimiento de la SLP a la semana 96 de 1,8 años para asciminib y de 1,1 años para bosutinib. La SLP estimada a los 2 años por KM fue del 94,4% (IC 95%: 88,6-97,6) con asciminib y del 91,1% (IC 95%: 79,5-96,3) con bosutinib. La SG estimada a los 2 años por KM fue del 97,3% (IC 95%: 92,9-99) con asciminib y del 98,6% (IC 95%: 90,2-99,8) con bosutinib. Los resultados del subgrupo de pacientes con LMC-FC sin mutación T315I que fueron tratados con

asciminib en monoterapia en el ensayo fase I ([NCT02081378](#)) fueron similares (RMM a las 24 semanas del 23,3%, con mediana de tiempo hasta RMM de 38,3 semanas y mantenimiento de la respuesta por al menos 48 semanas en un 96%), y sirven de apoyo a los datos del ensayo fase 3 (particularmente debido a la mayor duración del tratamiento - 183,4 semanas - respecto al pivotal) aunque debe tenerse en cuenta que sólo 30 pacientes recibieron asciminib a la dosis finalmente autorizada (40 mg 2 veces al día).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Hubo diferencias entre los brazos del estudio ASCEMBL en las características de los pacientes incluidos (sexo, raza, número de líneas de tratamiento previas, motivo de discontinuación del tratamiento anterior, exposición previa a nilotinib o ponatinib). No obstante, el CHMP concluyó que no había evidencia de que estas diferencias produjeran sesgos (1).

Aunque las tasas de respuesta en la semana 24 pueden considerarse datos subrogados a muy corto plazo, fueron complementadas con los datos a las 96 semanas (15). Los datos maduros de SLP y SG aún no están disponibles al continuar el ensayo en marcha.

La primera limitación es la elección del comparador, ya que en la actualidad, las guías recomiendan bosutinib (u otros ITC) para pacientes intolerantes a los ITC de segunda línea pero ponatinib sería el estándar de elección para el manejo de pacientes resistentes (8). Se justificó la elección de bosutinib a dosis de 500 mg como comparador porque, en contraste con dasatinib y nilotinib, fue aprobado y evaluado específicamente en pacientes resistentes o intolerantes a 2 o más ITC. No se usó ponatinib porque en el momento del estudio, estaba siendo evaluada la dosis óptima debido a la ocurrencia de eventos arteriales oclusivos con la dosis aprobada (45 mg una vez al día) en el post-marketing (1).

Otra limitación es la alta tasa de discontinuación en el brazo de bosutinib, lo que pudo ser debido tanto por la baja tolerabilidad de la dosis elegida de 500 mg (ya que estudios recientes han mostrado que para pacientes intolerantes las dosis menores de inicio pueden ser más eficaces al mejorar la tolerancia y las discontinuaciones del tratamiento por eventos adversos) (8) o por el diseño abierto del estudio. El diseño abierto del estudio estaba justificado por las diferencias en la administración (asciminib debe tomarse en ayunas mientras que bosutinib debe tomarse con comida), que podrían haber conllevado errores de administración y/o dosificación. Además, el diseño abierto también fue usado en los ensayos de otros ITC en 2ª y posteriores líneas. Sin embargo, las comparaciones a largo plazo pueden estar afectadas por el hecho de que en el grupo bosutinib queden pocos pacientes (1).

Por último, en el ensayo de registro ASCEMBL asciminib no se ha evaluado en pacientes con la mutación T315I.

Evaluaciones por otros organismos

NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (16)

Recomiendan asciminib como una alternativa en tercera línea de LMC-FC Ph+ sin la mutación T315I. Asciminib es más eficaz que bosutinib según los datos del ensayo clínico en esta situación, aunque es incierta su eficacia comparativa con otros ITC.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania) (17)

El beneficio o valor terapéutico añadido está probado basado en el hecho de que se trata de un medicamento huérfano aprobado.

HAS (Haute Autorité de Santé)

Actualmente no está publicado el informe de evaluación.

Seguridad

Los datos de seguridad de asciminib en LMC-FC Ph+ a partir de tercera línea provienen del estudio fase 3 ASCEMBL (en marcha) (N=156, mediana de exposición de 23,7 meses) y datos de apoyo del estudio fase 1 (NCT02081378) (en marcha) (N=200), así como un análisis integrado de todos los pacientes con LMC-FC o FA tratados con asciminib en monoterapia independientemente de la mutación T315I (N=356, exposición mediana de 116 semanas) (11).

Además, los datos de seguridad procedentes de 22 pacientes que cambiaron el tratamiento de bosutinib a asciminib por fracaso terapéutico son consistentes (1).

En el estudio ASCEMBL, a pesar de que la mediana de exposición a asciminib fue 3 veces mayor (103,14 vs 30,5 semanas), la proporción de pacientes con reducciones e interrupciones de dosis (39,1% vs 46,1% y 53,2% vs 73,7%, respectivamente) y la incidencia de eventos adversos serios, grado ≥ 3 , fue menor con asciminib que con bosutinib (50,6% vs 60,5%). La discontinuación del tratamiento fue menos frecuente en el grupo de asciminib (37,6% vs 69,7%), tanto por falta de eficacia (21 vs 31,6%) como por efectos adversos (5,8 vs 21,1%) (1).

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) de cualquier grado con asciminib fueron dolor musculoesquelético (37,1%), infecciones respiratorias de vías altas (28,1%), trombocitopenia (27,5%), fatiga (27,2%), dolor de cabeza (24,2%), artralgia (21,6%), elevación de las enzimas pancreáticas (21,3%), dolor abdominal (21,3%), diarrea (20,5%) y náuseas (20,2%) (11).

Las RA más frecuentes de grado ≥ 3 (incidencia $\geq 5\%$) con asciminib fueron trombocitopenia (18,5%), neutropenia (15,7%), elevación de las enzimas pancreáticas (12,4%), hipertensión (8,7%) y anemia (5,3%). Las reacciones adversas graves (RAG) sucedieron en el 12,4% de los pacientes que recibieron asciminib. Las RAG más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) fueron derrame pleural (2,5%), infecciones respiratorias de vías bajas (2,2%), trombocitopenia (1,7%), pirexia (1,4%), pancreatitis (1,1%), dolor torácico no-cardíaco (1,1%) y vómitos (1,1%) (11).

A continuación, se describen algunas reacciones adversas de interés:

Mielosupresión

En el estudio ASCEMBL, la incidencia de eventos de mielosupresión fue comparable en ambos grupos (37,8% con asciminib vs 36,8% con bosutinib) con la excepción de la trombocitopenia, que fue más frecuente con asciminib (29,5% vs 19,7%), principalmente en grado ≥ 3 (21,8% vs 9,2%), aunque fue manejable con ajustes e interrupciones de dosis requiriendo discontinuación sólo en un pequeño porcentaje (3,2% vs 1,3%) y la incidencia de hemorragia fue similar en ambos grupos (10,3% vs 9,2%) (1).

En el análisis integrado, la neutropenia apareció en 19,4% requiriendo discontinuación permanente un 1,1% mientras que la anemia apareció en un 12,9% sin requerir en ningún caso discontinuación permanente (11).

Por todo ello, se deben realizar hemogramas completos cada dos semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego mensualmente, o si estuviera clínicamente indicado.

Toxicidad pancreática

Fue detectada en estudios preclínicos y es conocida para otros ITC. En general es leve, reversible y manejable con ajustes de dosis. Como indica la Ficha técnica, deben evaluarse mensualmente los niveles de amilasa y lipasa. Esta monitorización deberá ser más frecuente en pacientes con antecedentes de pancreatitis (1). La pancreatitis clínica aparece en el 2,5%, con reacciones de grado 3 en el 1,1% (todas en el estudio fase I NCT02081378). En el análisis integrado, aparecieron aumentos de lipasa sérica y de amilasa asintomáticas en el 21,3%, con reacciones de grado 3 y 4 notificadas en el 10,1% y 2,2%, respectivamente. Sólo el 2,2% interrumpieron de forma permanente asciminib (11). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la historia de pancreatitis previa fue criterio de exclusión del ensayo pivotal.

Reacciones de hipersensibilidad

Fueron menos frecuentes con asciminib (19,2% vs 34,2%), la mayoría cutáneas, leves/moderadas, transitorias y sin interrupción el tratamiento (1).

Hepatotoxicidad y toxicidad gastrointestinal

Fueron menos frecuentes y menos graves con asciminib (8,3% vs 30,3% y 31,4% vs 78,9%, respectivamente)(1).

Reactivación de la hepatitis B

La reactivación se produjo en un paciente (1). Antes de iniciar el tratamiento con asciminib los pacientes se deben someter a pruebas de VHB.

Toxicidad cardiovascular (eventos arteriales oclusivos)

Los datos disponibles no reflejan una asociación de asciminib con la producción de eventos arteriales oclusivos ya conocida para otros ITC (especialmente ponatinib). En general, la frecuencia de isquemia cardíaca o del SNC fue comparable con asciminib y bosutinib (6,4% vs 5,3%) (1). La mayoría de los pacientes en el grupo de asciminib con eventos arteriales oclusivos presentaban factores de riesgo cardiovascular junto con exposición previa a otros ITC como nilotinib y/o ponatinib (1).

Hipertensión

La hipertensión sucedió en el 18,5 % de los pacientes que reciben asciminib, con reacciones de grado 3 que aparecen en el 8,4 % y 0,3 % de los pacientes, respectivamente. Entre los pacientes que presentan hipertensión de grado ≥ 3 , la mediana de tiempo de la primera aparición fue de 14 semanas (rango: 0,1 a 156 semanas). El 0,8 % de los pacientes, interrumpieron de forma permanente asciminib debido a la reacción adversa.

Prolongación del QT

La prolongación en el electrocardiograma del intervalo QT fue dosis-dependiente y no fue considerada clínicamente relevante en la dosis terapéuticas (1), sucedió en el 0,8 % de los pacientes que reciben asciminib(11). La tasa de incidencia de arritmias fue similar entre el grupo de bosutinib y asciminib (1).

Edema periférico y derrame pleural

Se han reportado casos en pacientes tratados con asciminib, la mayoría leves-moderados, reversibles y sin requerir discontinuación del tratamiento (1).

Alteraciones de laboratorio

Ocurrieron en similar proporción en ambos grupos, salvo la hipertrigliceridemia (70,5% vs 53,9%), más frecuente con asciminib y el aumento del ácido úrico, grado ≥ 3 (6,4% vs 2,6%). La frecuencia de hiperglicemia fue mayor con asciminib, pero no se mantuvo en el tiempo dado que el empeoramiento de hemoglobina glucosilada fue similar en ambos grupos (4,9% vs 5,8%) (1)

Como alteración de laboratorio hubo una disminución de los niveles de fosfato en el 17,9 % (todos los grados) y 6,4 % (grado 3/4) de los 156 pacientes que recibieron 40 mg de asciminib dos veces al día (7).

Otros datos de seguridad

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años, con insuficiencia renal o hepática. Dado el potencial embriotóxico, solo puede ser usado en el embarazo si los beneficios superan los riesgos.

En el estudio ASCEMBL se produjeron en total 5 muertes: 4 la rama de asciminib (2,6%) y 1 en la de bosutinib (1,3%). Los fallecimientos en el período de tratamiento tuvieron una frecuencia similar en ambos grupos: 2 pacientes (1,3%) en el grupo de tratamiento con asciminib (en relación a eventos trombóticos) y 1 (1,3%) en el grupo de tratamiento con bosutinib (shock séptico). Aunque las muertes en el grupo de asciminib no fueron relacionadas con el tratamiento a criterio del investigador, no es posible descartar por completo el papel del asciminib en el desarrollo de estos eventos en el momento actual.

Valoración del beneficio clínico

La tasa de RMM a las 24 semanas fue casi el doble con asciminib que con bosutinib (25,5% vs 13,2%, efecto del tratamiento 12,2%), siendo tanto estadística como clínicamente significativa, más teniendo en cuenta que se trata de una población intensamente pretratada. Además, la mayor respuesta observada con asciminib es sostenida en los distintos momentos evaluados (48/60/96 semanas) y es independiente del número de líneas previas [3ª línea (29,3 vs 20%), 4ª línea (25 vs 13,8%) o 5ª línea (16,1 vs 0%).

En la Tabla 2 del anexo puede consultarse la magnitud del beneficio reportado según las variables primarias y secundarias en términos de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para asciminib.

Discusión

Aunque la mayoría de los pacientes con LMC responden a la primera línea de ITC, existe una necesidad terapéutica no cubierta para los pacientes que no pueden tolerar o presentan resistencias a los ITC disponibles. En estos pacientes el algoritmo terapéutico es complejo e individualizado. En la situación de 3ª línea, la mayoría de los pacientes serían candidatos a usar bosutinib salvo que presentaran resistencia o la mutación T315I en cuyo caso debería usarse ponatinib. Sin embargo, el uso de ponatinib está limitado por su toxicidad cardiovascular (hasta en un 30% de los pacientes), y las guías no lo recomiendan en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (7).

Asciminib 40 mg 2 veces al día ha demostrado mejoría frente a bosutinib 500 mg una vez al día en la tasa de RMM a las 24 semanas (25,5% vs 13,2%; $p=0,029$) en un ensayo clínico aleatorizado y abierto con 233 pacientes con fallo o intolerancia a al menos 2 ITC previos: estudio ASCEMBL. La eficacia se mantuvo a las 96 semanas (37,6% vs 15,8%) y fue independiente del número de líneas de ITC previos (3ª, 4ª o 5ª línea). La eficacia fue apoyada por los datos de los objetivos secundarios con una mediana de tiempo para RMM menor, mayor duración de la RMM, respuestas más profundas reflejadas por RM4 o mejor y una mayor tasa de respuesta citogenética completa en la semana 24. El estudio sigue en marcha y los resultados maduros de SLP y SG, variables más relevantes clínicamente, están pendientes.

El perfil de seguridad fue favorable en relación al de bosutinib dada la menor incidencia y gravedad de EA, salvo la trombocitopenia, con menor requerimiento de ajustes e interrupciones del tratamiento, aunque debe tenerse en cuenta que la dosis de bosutinib utilizada (500 mg), a pesar de ser la autorizada, puede presentar problemas de tolerabilidad siendo las reducciones de dosis necesarias y más eficaces en algunos pacientes al evitar la discontinuación (18,19). Por otro lado, debe considerarse que el tamaño de la base de datos de seguridad es limitado (N=356) y se esperan datos de seguridad a más largo plazo. Comparado con bosutinib, se reportaron menos EA gastrointestinales y hepatotoxicidad. El perfil de seguridad es dominado por los EA hematológicos (trombocitopenia – siendo esta más frecuente con asciminib- y neutropenia). Los efectos relacionados con la mielosupresión, como infección (39,7%) y hemorragia (10%), fueron generalmente reversibles y manejados con la interrupción temporal del tratamiento.

La definición de la variable principal (RMM a la semana 24) considera fallo al tratamiento la falta de eficacia y la discontinuación por cualquier motivo, de manera que las diferencias entre asciminib y bosutinib podrían haber sido a

expensas de una mayor proporción de discontinuaciones por motivos distintos a la falta de eficacia en el brazo de bosutinib. No obstante, el CHMP considera que la superioridad en eficacia de ascitinib frente a bosutinib queda demostrada con el resultado la variable secundaria clave (RMM a la semana 96) (1).

La eficacia de asciminib no se ha comparado directamente con otros ITC disponibles en 3ª línea (nilotinib, dasatinib o ponatinib). A diferencia de bosutinib y ponatinib, asciminib dispone de un ensayo clínico aleatorizado y controlado en la tercera línea y posteriores de la LMC.

Nilotinib 400 mg 2 veces al día mostró en un ensayo fase II, abierto, no controlado (N=232) en pacientes con resistencia o intolerancia a 1 ITC previo (imatinib) una RMM a los 6 meses del 40% (IC 95%: 33-46).

Dasatinib 100 mg una vez al día mostró en un ensayo fase III, abierto, aleatorizado en pacientes con resistencia o intolerancia a 1 ITC previo (imatinib) una RMM a los 6 meses del 51,8% (IC 95%: 45,4-58,2).

Ponatinib 45 mg al día mostró en un ensayo fase II, abierto, de un solo brazo (N=449) en pacientes resistentes o intolerantes a dasatinib, imatinib o nilotinib una RMM a los 6 meses del 54% (IC 95% 48-60) y del 70% (IC 95%: 58-81) en pacientes con la mutación T315I (N=64) (1).

Es especialmente relevante que, aunque teóricamente al unirse al bolsillo de miristoilo de ABL podría ser eficaz frente a mutaciones en el sitio de unión al ATP (en contraste con el resto de ITC disponibles actualmente, que se dirigen al dominio de acción del ATP), clínicamente no ha sido evaluado frente al estándar ponatinib en pacientes con LMC resistente a los ITC comunes ni tampoco ha sido evaluado en pacientes con la mutación T315I en el ensayo de registro ASCSEMBL (en el estudio fase I X2101 se incluyeron pacientes con la mutación T315I, que se trataron con una dosis de asciminib de 200 mg BID. Sin embargo, la EMA no tuvo en cuenta los resultados en estos pacientes para la evaluación de la eficacia del fármaco (1)).

Igualmente, de forma teórica, frente al resto de ITC aprobados – que no son selectivos frente BCR::ABL -, por su distinto mecanismo de acción, podría proporcionar mejor tolerabilidad al no presentar actividad “*off target*” inhibitoria de otras cinasas (como Src, PDGFR o KIT) y ser útil tras la ocurrencia de efectos adversos producidos por otros ITC (como el derrame pleural con dasatinib, la diarrea y toxicidad hepática con bosutinib o los eventos cardiovasculares con nilotinib y ponatinib) aunque debe tenerse en cuenta que muchos de estas complicaciones pueden evitarse con una adecuada selección de los pacientes y un manejo en la mínima dosis eficaz (8). Aunque no se han comparado directamente, el perfil de seguridad de asciminib se considera más favorable que el de ponatinib (1).

Por todo ello, asciminib puede cubrir una necesidad médica no cubierta en la indicación autorizada (tras fallo o intolerancia a 2 o más ITC previos).

Conclusión

Asciminib a dosis de 40 mg 2 veces al día ha demostrado respecto a bosutinib a las dosis aprobadas (500 mg/d), en pacientes con fallo o intolerancia a 2 o más ITCs, una diferencia de casi el doble en la tasa de respuesta mayor molecular a las 24 semanas (25,48% vs. 13,16%). Esta diferencia se hizo mayor a las 96 semanas (37,6% vs 15,8%). La eficacia fue apoyada por los datos de los objetivos secundarios con una mediana de tiempo para RMM menor, mayor duración de la RMM, respuestas más profundas reflejadas por RM4 o mejor y una mayor tasa de respuesta citogenética completa en la semana 24.

Además, presenta un perfil de seguridad más favorable que bosutinib, con una tasa menor de EA y discontinuación; predominando sus efectos de mielosupresión, principalmente trombocitopenia, que se consideran manejables. Por exclusión en el ensayo pivotal de pacientes con pancreatitis previa, se ha de tener en cuenta su posible toxicidad. Se esperan más datos de seguridad a largo plazo, ya que la incidencia de toxicidades como los eventos arteriales oclusivos o el derrame pleural podrían aparecer sólo tras el tratamiento prolongado.

Asciminib no se ha comparado directamente con otros ITC disponibles en 3ª línea (nilotinib, dasatinib o ponatinib).

De acuerdo a los resultados de superioridad del estudio ASCSEMBL, se considera que asciminib es una alternativa preferente al bosutinib en pacientes intolerantes a 2 o más ITC.

Aunque asciminib no se ha comparado directamente con ponatinib, y dado que el perfil de seguridad de este último se considera menos favorable, asciminib constituye una alternativa preferente en pacientes resistentes a 2 o más ITC que además presenten factores de riesgo cardiovascular o antecedentes de toxicidades relacionadas con el mecanismo de acción de unión al ATP de los ITC. No obstante, en aquellos pacientes que presentan la mutación T315I, ponatinib se mantiene como la alternativa preferente, al no existir suficientes datos relativos a la eficacia de asciminib en pacientes con dicha mutación.

Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis en los que está indicada la monitorización estrecha según Ficha Técnica.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Asociación Española de Enfermos de Leucemia Mieloide Crónica (AELEMIC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Alternativas similares en LMC-FC Ph+ previamente tratada con dos o más inhibidores de tirosina quinasa (ITC) (tercera línea).

Nombre	Asciminib (11)	Nilotinib (20)	Dasatinib (21)	Bosutinib (22)	Ponatinib (23)
Presentación	Comprimidos recubiertos 20 / 40 mg	Cápsulas duras 50 / 150 / 200 mg	Comprimidos recubiertos 20 / 50 / 70 / 80 / 100 / 140 mg	Comprimidos recubiertos 100 / 400 / 500 mg	Comprimidos recubiertos 15 / 30 / 45 mg
Posología	40mg/12h Aunque no ha sido autorizado en pacientes con la mutación T315I, hay datos preliminares de eficacia en el fase I pero con dosis muy superiores (200mg/12h).	400 mg / 12h	100 mg /24h	500 mg /24h	45 mg / 24h, siendo necesaria la reducción de dosis una vez alcanzada una respuesta óptima.
Indicación aprobada en FT o no	- adultos con LMC en fase crónica (FC) Ph+ previamente tratado con dos o más ITC.	- pacientes adultos y pediátricos con LMC-FC Ph+, de nuevo diagnóstico. - adultos con LMC Ph+ en FC y en fase acelerada (FA), con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo , incluido imatinib. No hay datos de eficacia en LMC en fase blástica (FB) - pediátricos con LMC-FC Ph+, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.	- En adultos y pediátricos con LMC-FC Ph+ de nuevo diagnóstico. - En adultos en LMC en FC, FA o FB, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. - En pediátricos en LMC-FC Ph+ con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.	- Adultos con LMC-FC Ph+ recién diagnosticada. - LMC Ph+ en FC, FA o FB tratados previamente con uno o más ITC y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.	- Adultos con LMC-FC, FA o FB que sean resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.
Efectos adversos	Dolor musculoesquelético, in-	Seguimiento de 24 meses:	Seguimiento a los 84 meses:	Seguimiento de 48 meses: dia-	PACE (60 meses de segui-

	fecciones respiratorias de vías altas, trombocitopenia, fatiga, dolor de cabeza, artralgia, elevación de enzimas pancreáticas, dolor abdominal, diarrea y náuseas.	Erupción, prurito, náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dolor de cabeza, fatiga, pirexia, artralgia, dolor en las extremidades, tos, nasofaringitis.	retención de líquidos, dolor de cabeza, diarrea, fatiga, disnea, dolor musculoesquelético.	rea, náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea, trombocitopenia, vómitos, anemia, fatiga, pirexia, tos, dolor de cabeza, aumento de ALT, edema.	miento): Erupción, artralgia, dolor abdominal, fatiga, estreñimiento, dolor de cabeza, piel seca, retención de líquidos y edema, disfunción hepática, hipertensión, pirexia, náuseas, hemorragia, pancreatitis/lipasa elevación, eventos oclusivos arteriales, diarrea, neuropatía y mialgia. Hasta 30% de eventos cardiovasculares, puede manejarse con desescalada de dosis a 15 mg / día una vez se alcance la RMM (8).
Utilización de recursos	La administración de asciminib es similar a los otros ITC y no se esperan ahorros ni costes adicionales en el uso de recursos sanitarios				
Otras características diferenciales	La evidencia proviene de pacientes con fallo o intolerancia a 2 o más ITC previos (1).	Toxicidad cardiovascular (eventos arteriales oclusivos) (aprox. 10-15%) (8) La evidencia de EECC proviene de pacientes con fallo o intolerancia a 1 ITC previo (imatinib) (1).	30% de derrame pleural (8) La evidencia de EECC proviene de pacientes con fallo o intolerancia a 1 ITC previo (imatinib) (1).	Diarrea y toxicidad hepática (8) La evidencia de EECC proviene de pacientes con fallo o intolerancia a 1 ITC previo (imatinib) o 2 o más ITC (1).	Único autorizado en la mutación T315I. La evidencia de EECC proviene de pacientes con fallo o intolerancia a 1, 2, 3 o más ITC previos (1).

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio A2301 (ASCEMBL).

Estudio A2301 (ASCEMBL)					
Variable evaluada en el estudio	Asciminib 40 mg 2 veces al día N=157	Bosutinib 500 mg una vez al día N=76	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Tasa RMM en la semana 24 ajustado por MCyR status basal Variable principal Presenta como limitación ser un resultado a corto plazo, indica velocidad de respuesta.	40/157 (25,5%)	10/76 (13,2%)	12,24% (IC95: 2,2% a 22,3%)	p=0,029	9 (5 a 50)
Tasa RMM en la semana 96 ajustado por MCyR status basal Variable secundaria Indica respuesta sostenida a largo plazo	59/157 (37,6%)	12/76 (15,8%)	21,74% (IC95: 10,5% a 33%)	p=0,001	5 (4 a 10)
De los que no fueron RCC al inicio:	N=103	N=62			
Respuesta citogenética completa en semana 24 Variable secundaria no ajustada por multiplicidad Datos inmaduros	40,8%	24,2%	17,30% (IC95: 3,62% a 30,99%)	No probado formalmente	NA
Respuesta citogenética completa en semana 96 Variable secundaria no ajustada por multiplicidad Datos más maduros	39,8%	16,1%	23,87% (IC95: 10,3 a 37,43%)	No probado formalmente	NA

Referencias

EA: Eventos adversos

ITC: Inhibidores de Tirocin-quinasa

LMC: Leucemia mieloide crónica

LMC-FC: Fase crónica

LMC-FA: Fase acelerada

LMC-FB: Fase blástica

Ph: Cromosoma Filadelfia

RA: Reacciones adversas

RAG: Reacciones adversas graves

RCC: Respuesta citogenética completa

RM: Respuesta molecular

RMM: Respuesta molecular mayor

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report. Scemblix® (asciminib). 23 de junio de 2022 [citado 23 de noviembre de 2022]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
2. Castagnetti F, Gugliotta G, Bacarani M, Breccia M, Specchia G, Levato L, et al. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 17 de mayo de 2023];26(1):185-92. Disponible en: <http://www.annalsofncology.org/article/S0923753419313328/fulltext>
3. Yassin MA, Abdulla MA-J, Chandra P, Aldapt MB, Hamad Y, Akiki SJ, et al. Chronic Myeloid Leukemia in Adolescents and Young Adults: A Single Institute Experience. *Blood* [Internet]. 13 de noviembre de 2019 [citado 17 de mayo de 2023];134(Supplement_1):5915-5915. Disponible en: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/5915/425954/Chronic-Myeloid-Leukemia-in-Adolescents-and-Young
4. Pemmaraju N, Kantarjian H, Shan J, Jabbour E, Quintas-Cardama A, Verstovsek S, et al. Analysis of outcomes in adolescents and young adults with chronic myelogenous leukemia treated with upfront tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* [Internet]. 1 de julio de 2012 [citado 17 de mayo de 2023];97(7):1029. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3396674/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22111111/)
5. Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* [Internet]. 28 de enero de 2016 [citado 17 de mayo de 2023];127(4):392-9. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/127/4/392/35042/Pediatric-chronic-myeloid-leukemia-is-a-unique>
6. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, Bassi S, Amabile M, Poerio A, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [citado 29 de noviembre de 2022];23(18):4100-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867198/>
7. Hochhaus A, Bacarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 29 de noviembre de 2022];34(4):966-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127639/>
8. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Informe de Posición de la SEHH Asciminib en leucemia mieloide crónica (LMC) [Internet]. 2022 [citado 29 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/informes-de-posicion-de-la-sehh-ips/125297-asciminib-en-leucemia-mieloide-cronica-lmc>
9. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2015 [citado 29 de noviembre de 2022];385(9976):1447-59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484026/>
10. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 29 de noviembre de 2022];18(10):1385-415. Disponible en: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/10/article-p1385.xml>

11. CHMP. Ficha Técnica de asciminib (Scemblix®).
12. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* [Internet]. 25 de noviembre de 2021 [citado 23 de noviembre de 2022];138(21):2031-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407542/>
13. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 12 de diciembre de 2019 [citado 29 de marzo de 2023];381(24):2315-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826340/>
14. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* [Internet]. 25 de noviembre de 2021 [citado 7 de diciembre de 2022];138(21):2031-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407542/>
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition Specific Guidance. Chronic Myeloid Leukemia. 2015 [citado 23 de noviembre de 2022]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf
16. NICE. Technology Appraisal Guidance [TA813]. Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors. 3 de agosto de 2022;
17. IQWiG. [G22-32] Asciminib (chronic myeloid leukaemia) - Assessment according to §35a (para. 1, sentence 11) Social Code Book V [Internet]. 2022 [citado 12 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/g22-32.html>
18. Kota V, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Lipton JH, Kim DW, An F, et al. Efficacy and safety following bosutinib dose reduction in patients with Philadelphia chromosome–positive leukemias. *Leuk Res* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 29 de marzo de 2023];111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34673442/>
19. Deininger MW, Brümmendorf TH, Milojkovic D, Cervantes F, Huguet F, Viqueira A, et al. Outcomes before and after dose reduction in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia receiving bosutinib or imatinib. https://doi.org/10.1200/JCO20213915_suppl7039. 28 de mayo de 2021;39(15_suppl):7039-7039
20. CHMP. Ficha Técnica de nilotinib (Tasigna®).
21. CHMP. Ficha Técnica de dasatinib (Sprycel®).
22. CHMP. Ficha Técnica de bosutinib (Bosulif®).
23. CHMP. Ficha Técnica de ponatinib (Iclusig®).