

Sobre SCEMBLIX®

Image



Image





- Objetivos de tratamiento
- Resistencia e intolerancia
- Perfiles de pacientes
- Indicación de Scemblix®



Objetivos de tratamiento y efectos fuera de diana

Gracias a la aparición de los ITKs, la **mayoría de los pacientes** con LMC-FC ahora tienen una **esperanza de vida similar a la población general, una supervivencia enormemente mejorada y una remisión de la enfermedad prolongada^{1,2}**.

Es por ello por lo que los **objetivos del tratamiento han evolucionado**. Ya no buscan solo mejorar la supervivencia, prevenir la progresión y reducir la toxicidad

relacionada con el tratamiento, sino que se centran en la **remisión libre de tratamiento**³, siendo una **buena calidad de vida** uno de estos objetivos¹.

Los tratamientos ahora disponibles, los ITKs convencionales, son terapias muy prometedoras en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, **no son completamente específicos** y pueden producir efectos fuera de diana, como acontecimientos adversos⁴.

FC: fase crónica; **ITK:** inhibidor tirosina cinasa; **LMC:** leucemia mieloide crónica.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario.

Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. PVLn Scemblix 20 mg 60 comprimidos 5.369 €. PVLn Scemblix 40 mg 60 comprimidos 5.369€

[Ficha técnica Scemblix®](#)

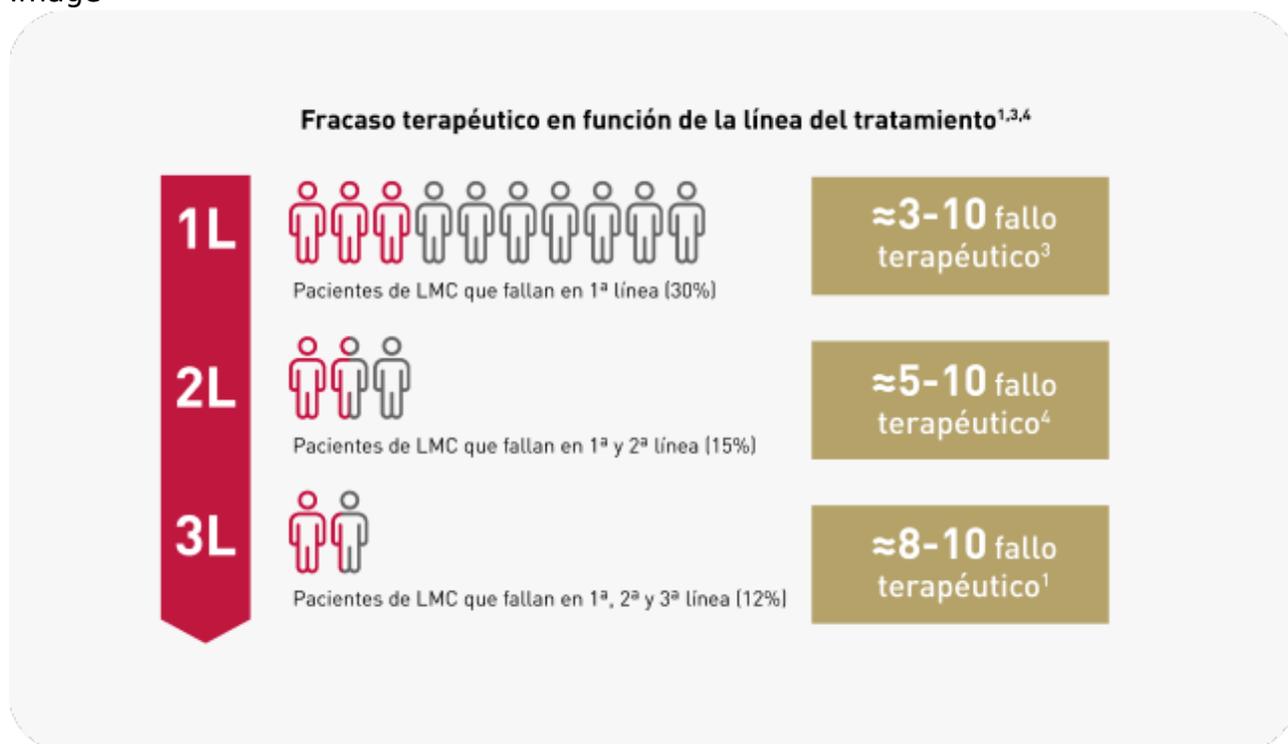
Referencias

1. Hochhaus A, *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966-984.
2. Steegmann JL, *et al.* Off -target effects of BCR – ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, December 2012; 53(12): 2351–2361.
3. Deininger MW, *et al.* Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Oct 1;18(10):1385-1415.
4. Wynn ML, *et al.* Kinase inhibitors can produce off-target effects and activate linked pathways by retroactivity. *BMC Syst Biol*. 2011 Oct 4:5:156.

Resistencia e intolerancia a los ITKs convencionales

La resistencia debido al uso secuencial de los ITKs convencionales conlleva pérdida de respuesta y una peor SG¹⁻⁵. Así, el riesgo de fallo terapéutico es significativo y se incrementa con cada línea de tratamiento^{1,2}.

Image



El uso secuencial de los ITKs convencionales también suele acompañarse de intolerancias, nuevas mutaciones emergentes y peor tolerabilidad y, consecuentemente, una peor supervivencia^{1-3,5-8}. La mayoría de pacientes de LMC en **≥3ª línea refieren historia de resistencias y/o intolerancias^{2,5}**.

Image



El **65%** de los pacientes en $\geq 3^{\text{a}}$ línea presentan **intolerancia** a los tratamientos previos^{2,5}



El **55%** de los pacientes en $\geq 3^{\text{a}}$ línea desarrollan **resistencia** durante el tratamiento⁵

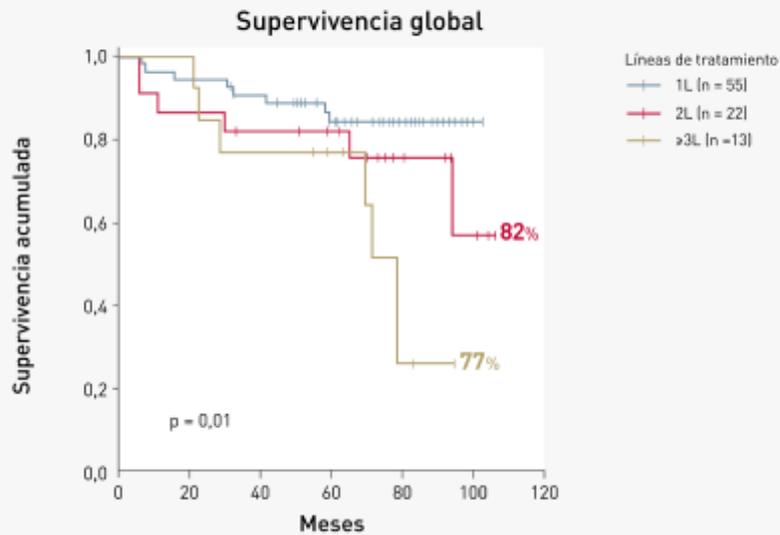
Todos los **pacientes** que **fallan** en **1L y 2L** ($\approx 15\%$) **tienen baja probabilidad de respuesta en 3L con un ITK**^{1,3,4}.

Resistencias a los ITKs convencionales

En un estudio retrospectivo con pacientes tratados con imatinib en 1L seguido de dasatinib o nilotinib, en pacientes que recibieron tratamiento en 2L y ≥ 3 L con ITK, la **SG** a los 5 años se **redujo** un **82%** y **77%**, respectivamente ($p = 0,01$)⁶.

Image

Supervivencia acumulada en pacientes con LMC, estratificados por número de líneas de tratamiento⁶

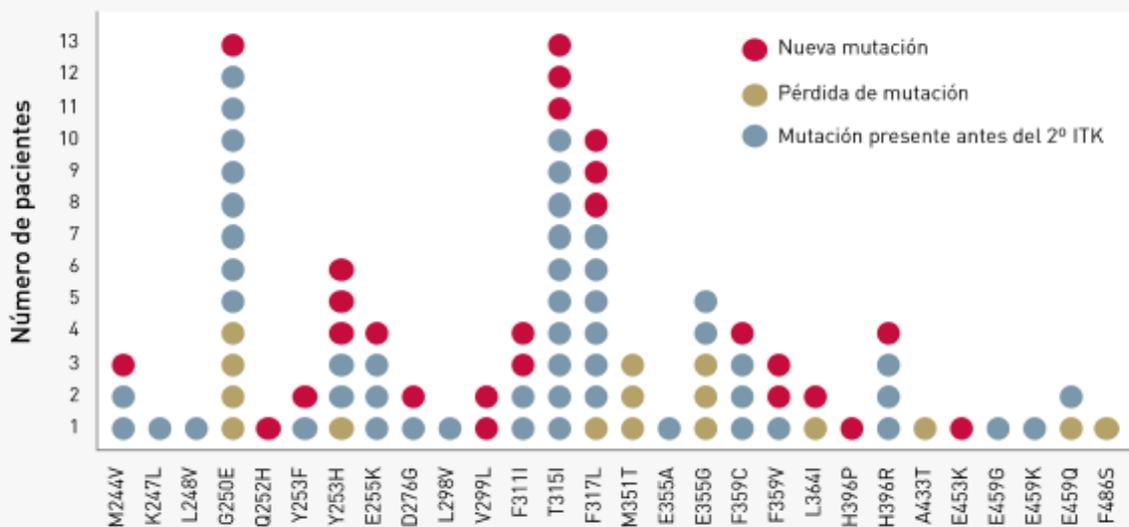


Adaptado de Bosi GR, et al. Hematol. Transfus Cell Ther. 2019⁶.

Así, los pacientes que desarrollan nuevas mutaciones en líneas de tratamiento posteriores tienen **menos opciones de tratamiento** debido a la **limitada sensibilidad de los ITKs restantes**⁹.

Image

Mutaciones en el dominio cinasa tras el tratamiento con un 2º ITK⁹



Adaptado a partir de Cortes J, et al. Blood 2007⁹.

- En este estudio, se analizaron las mutaciones tras el fracaso de imatinib y durante los **tratamientos de 2L y 3L con ITK de 2a generación**⁹.
- **24 de los 61 pacientes** desarrollaron **≥1 nueva mutación** en el dominio cinasa y **11 pacientes perdieron ≥1 mutación** en el dominio cinasa durante el 2º ITK⁹.
- De los **18 pacientes** tratados con un **3^{er} ITK**, **5 desarrollaron una mutación** en el dominio cinasa y **4 perdieron una mutación** en el dominio cinasa⁹.

Intolerancias a los ITKs convencionales

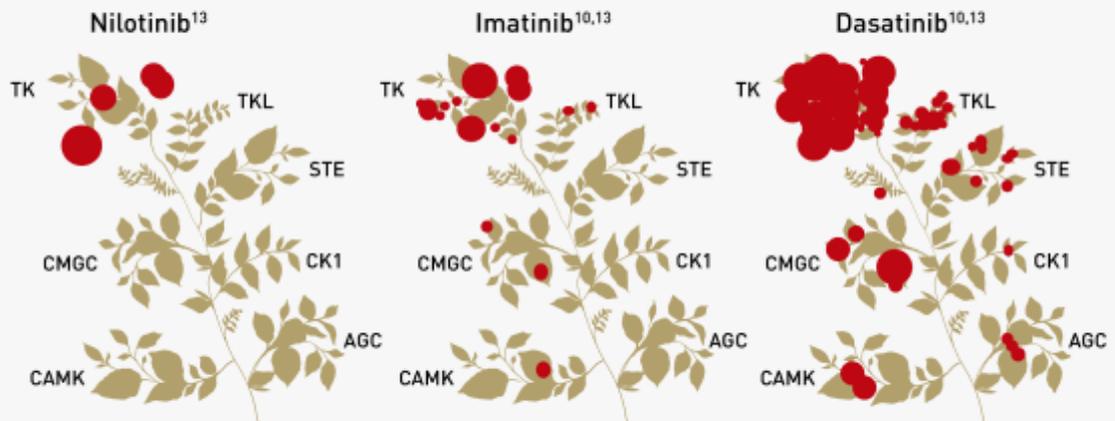
Las proteínas cinasas se relacionan con muchas enfermedades (como el cáncer y la inflamación) y su inhibición es un objetivo importante para el desarrollo de fármacos. La mayoría de los ITKs actúan sobre la región de unión del ATP, con la potencial intolerancia cruzada^{10,11}.

Así, los ITKs convencionales (competitivos de ATP) aprobados para el tratamiento de la LMC se unen a otras cinasas de forma no específica además de a las dianas predeterminadas^{10,11}.

Los efectos fuera de diana (off target) pueden modular vías biológicas inintencionadas y causar toxicidad¹².

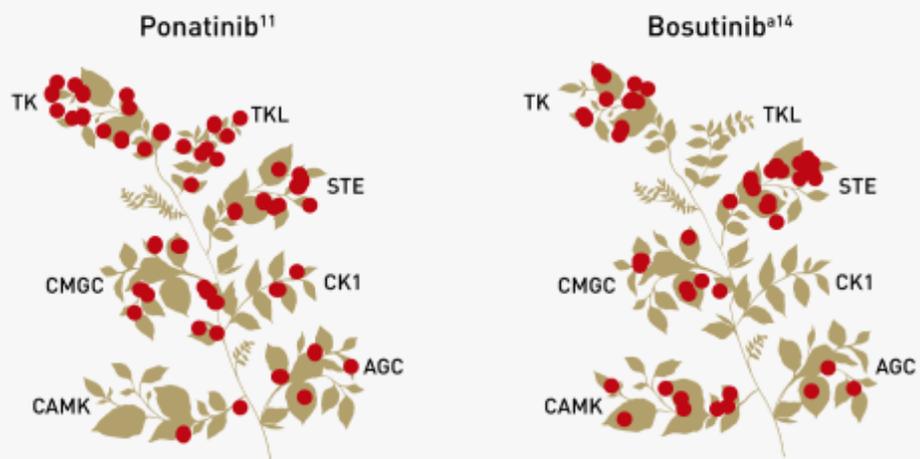
Image

Selectividad de los inhibidores de cinasa: las cinasas unidas por los ITKs que compiten con el ATP se indican en círculos rojos^{10,11,13,14}



Adaptado de Steegmann JL, et al. Leuk Lymphoma. 2012¹³; Karaman MW, et al. Nat Biotechnol. 2010¹⁰.

Image

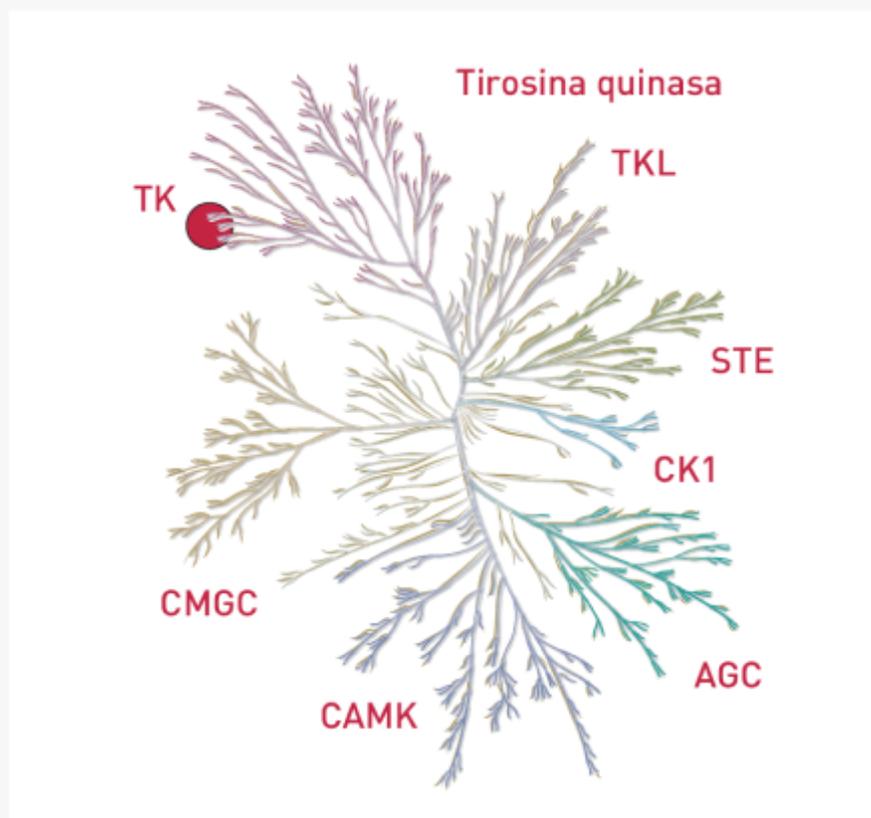


Adaptado a partir de Lang JD, et al. Clin Cancer Res. 2018¹¹; Adaptado a partir de Rix LLR, et al. Leukemia. 2009¹⁴.

La especificidad de SCEMBLIX® limita la actividad fuera de diana^{15,16}.

Image

SCEMBLIX®^{17,18}



Creado a partir de Knight JDR, et al. PLoS One. 2007¹⁷. Wylie AW, et al. Nature. 2017¹⁸.

^aBosutinib inhibe cinasas adicionales que no aparecen en el dendrograma.

1L: primera línea; **2L:** segunda línea; **3L:** tercera línea; **ATP:** adenosín trifosfato; **ITK:** inhibidor tirosina cinasa; **LMC:** leucemia mieloide crónica; **SG:** supervivencia global.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario.

Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. PVLn Scemblix 20 mg 60 comprimidos 5.369 €. PVLn Scemblix 40 mg 60 comprimidos 5.369€

Referencias

1. Akard LP, et al. The “Hit Hard and Hit Early” Approach to the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Implications of the Updated National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Routine Practice. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(7):421-432.
2. Ibrahim AR, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*. 2010 Dec 16; 116(25): 5497-5500.
3. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. Cortes and Lang. *J Hematol Oncol* (2021) 14:44.
4. Ribeiro BF, et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors – a single center experience. *Clinics* (Sao Paulo). 2015 Aug;

70(8): 550-555.

5. Khoury HJ, *et al.* Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012 Apr 12;119(15):3403-12.
6. Bosi GR, *et al.* What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019 Jul-Sep;41(3):222-228.
7. Pearson E, *et al.* Disease-related mortality exceeds treatment-related mortality in patients with chronic myeloid leukemia on second-line or later therapy. *Leuk Res*. 2016 Apr;43:1-8.
8. Cortes JE, *et al.* Evaluating the Impact of a Switch to Nilotinib on Imatinib-Related Chronic Low-Grade Adverse Events in Patients With CML-CP: The ENRICH Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 May;16(5):286-96.
9. Cortes J, *et al.* Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2007 Dec 1;110(12):4005-11.
10. Karaman MW, *et al.* A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity *Nat Biotechnol*. 2008 Jan;26(1):127-32.
11. Lang JD, *et al.* Ponatinib shows potent antitumor activity in small cell carcinoma of the ovary hypercalcemic type (SCCOHT) through multi-kinase inhibition. *Clin Cancer Res*. 2018 Apr 15;24(8):1932-1943.
12. Giri AK, *et al.* Genome-wide off-targets of drugs: risks and opportunities. *Cell Biol Toxicol*. 2019 Dec;35(6):485-487.
13. Steegmann JL, *et al.* Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012 Dec;53(12):2351-61.
14. Rix LLR, *et al.* Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia*. 2009 Mar;23(3):477-85.
15. Ficha Técnica de Scemblix®.
16. Manley PW, *et al.* The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its

interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res.* 2020 Nov;98:106458.

17. Knight JDR, *et al.* Conservation, Variability and the Modeling of Active Protein Kinases. *PLoS One.* 2007; 2(10): e982.

18. Wylie AW, *et al.* The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature.* 2017 Mar 30;543(7647):733-737.

Perfiles de pacientes

Pacientes que presentan una respuesta inadecuada después del tratamiento con 2 ITKs^{*1}

Image



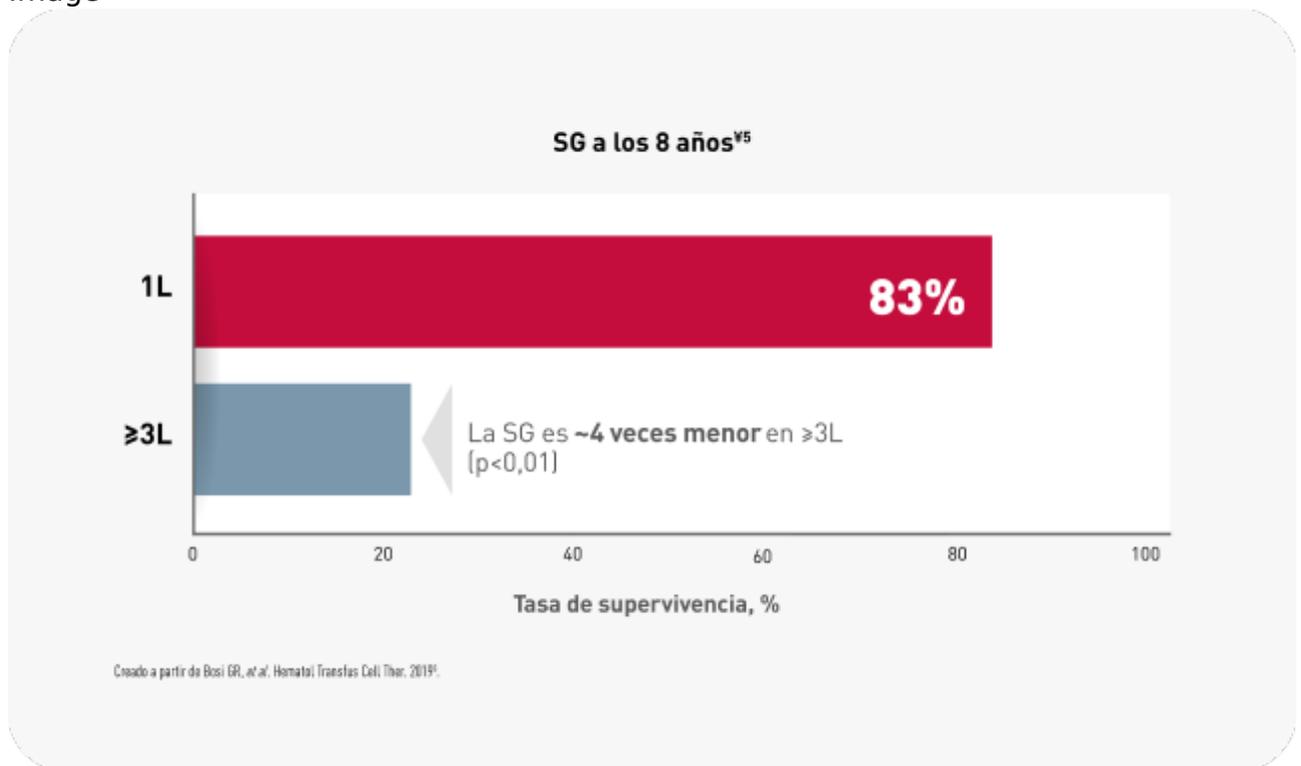
Los signos que pueden evidenciar **una respuesta subóptima son**^{2,3}:

- **Resistencia** primaria o adquirida²
- **No alcanzar o mantener** hitos a largo plazo³

Sin un **cambio terapéutico**, estos pacientes se encuentran en **riesgo de no alcanzar futuros objetivos**, así como de experimentar la progresión de su enfermedad³.

El tratamiento secuencial con ITKs competitivos de ATP puede conducir a que los pacientes no tengan respuestas completamente óptimas⁴.

Image



Pacientes que muestran una mala tolerabilidad al tratamiento y experimentan un deterioro en su CdV^{1,6}

Image



Los signos que evidencian **mala tolerabilidad** pueden incluir⁶:

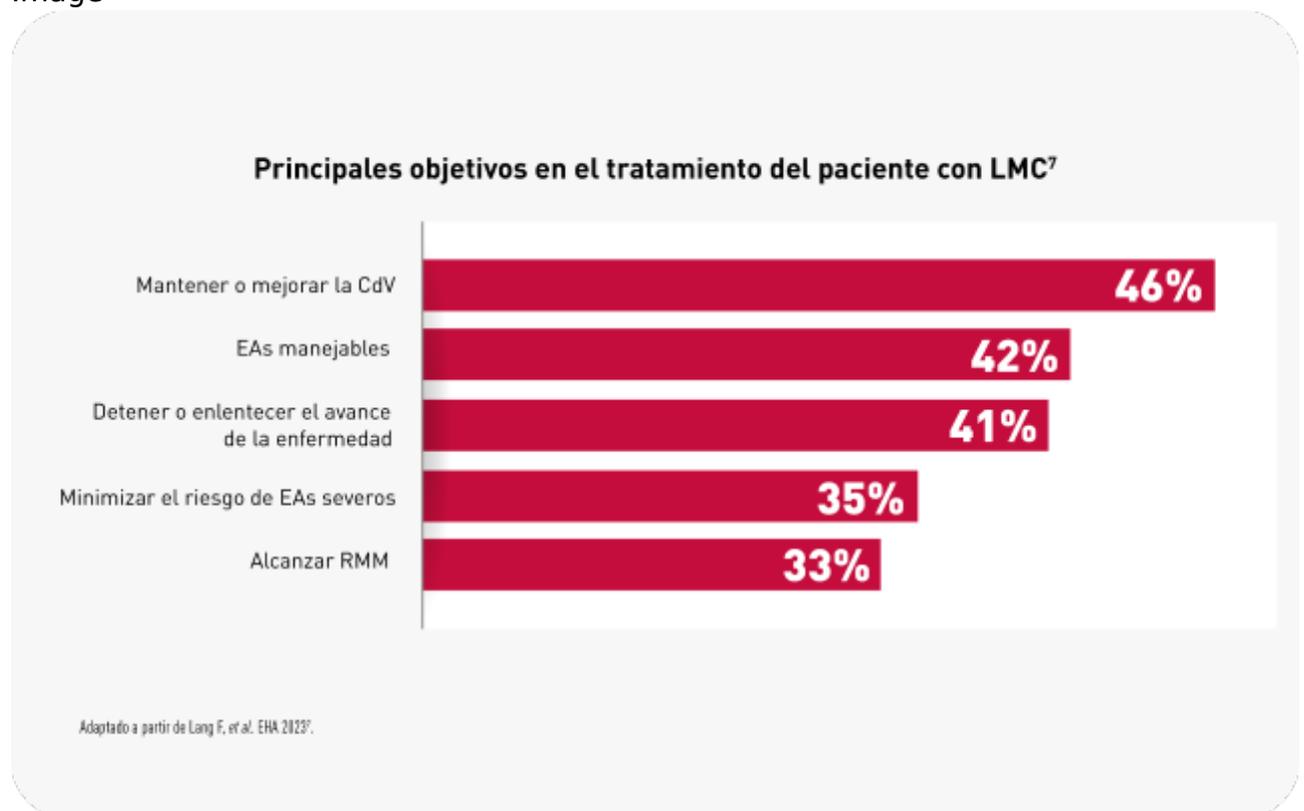
Presentar **EAs de grado 3 o 4**

Presentar **EAs leves** de forma **persistente**

Sin un **cambio terapéutico**, estos pacientes pueden seguir experimentando **problemas de seguridad y tolerabilidad**, que pueden conducir a ajustes de dosis, **deterioro de la CdV, discontinuación o interrupción del tratamiento, dosificación subóptima o falta de adherencia**⁶.

Una encuesta realizada a nivel mundial confirma la necesidad de enfocar de forma equilibrada el tratamiento después de 2 ITKs¹⁷

Image



El **tratamiento ideal** según los pacientes debería⁷:

- Parar/retrasar la progresión de la enfermedad.
- Mantener/mejorar la CdV.
- Minimizar/manejar los EAs.

*Asciminib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+) previamente tratados con dos o más inhibidores de la tirosina cinasa.

¥Datos de un análisis retrospectivo unicéntrico en pacientes con LMC que recibieron 1 o más líneas de ITKs competitivos del ATP. 55 pacientes recibieron 1 línea de tratamiento y 13 pacientes recibieron 3 o más líneas de tratamiento. La tasa de supervivencia global a los 8 años de los pacientes tratados con 3 o más líneas de tratamiento fue significativamente menor, comparada con aquellos que mantuvieron imatinib como primera línea de tratamiento (83% y 22%, respectivamente $p < 0,01$).

†Datos de CML SUN, una encuesta realizada a un total de 361 pacientes y 198 médicos (hematólogos y/o oncólogos) en 11 países (Australia, Brasil, Canadá, Francia, Alemania, Italia, Japón, Corea del Sur, España, Reino Unido y EE.UU). Los pacientes con LMC en fase crónica tenían ≥ 18 años de edad, de 1 a 3 tratamientos con ITKs previos y recibían actualmente un ITK de 2ª, 3ª o 4ª línea.

3L: tercera línea; **EA:** acontecimiento adverso; **ATP:** adenosín trifosfato; **CdV:** calidad de vida; **EE.UU:** Estados Unidos; **FC:** fase crónica; **ITK:** inhibidor tirosina cinasa; **LMC:** leucemia mieloide crónica; **Ph+:** cromosoma Filadelfia positivo; **RMM:** respuesta molecular mayor; **SG:** supervivencia global.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario.

Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. PVLn Scemblix 20 mg 60 comprimidos 5.369 €. PVLn Scemblix 40 mg 60 comprimidos 5.369€

[Ficha técnica Scemblix®](#)

Referencias

1. Ficha Técnica de SCEMBLIX®.
2. Soverini S, *et al.* Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009 Sep 3;114(10):2168-71.
3. Hochhaus A, *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966-984.
4. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. Cortes and Lang. *J Hematol Oncol* (2021) 14:44.
5. Bosi GR, *et al.* What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic

myeloid leukemia patients without access to clinical trials? *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Jul-Sep;41(3):222-228.

6. Kim D-W, *et al.* Outcomes of switching to dasatinib after imatinib-related low-grade adverse events in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: the DASPERSE study. *Ann Hematol.* 2018 Aug;97(8):1357-1367.
7. Lang F, *et al.* Chronic Myeloid Leukemia Survey on Unmet Needs (CML SUN): Balancing Tolerability and Efficacy Goals of Patients and Physicians Through Shared Treatment Decision-Making. Póster P668 presentado en el EHA 2023 Hybrid Congress. 8-11 de junio de 2023. Frankfurt, Alemania.

Indicación de Scemblix®

Image



Indicación en UE: asciminib está indicado en 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 cinasa¹.

Presentaciones¹

- SCEMBLIX® 20 mg comprimidos recubiertos con película.
- SCEMBLIX® 40 mg comprimidos recubiertos con película.

Posología¹

- **La dosis inicial es de 40 mg dos veces al día**, con un intervalo de 12 horas aproximadamente, mientras que la dosis reducida es de 20 mg dos veces al día.

La dosis se puede modificar en función de la seguridad y tolerabilidad de cada individuo.

- En los pacientes que **no toleren** una dosis de 20 mg dos veces al día se debe **interrumpir** SCEMBLIX® de forma permanente.
- Los comprimidos se deben tomar por **vía oral sin comida**. Se debe evitar el consumo de alimentos durante las 2 horas previas y 1 hora después de la toma de SCEMBLIX® (asciminib).

2L: segunda línea; **FC:** fase crónica; **LMC:** leucemia mieloide crónica; **Ph+:** cromosoma Filadelfia positivo.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario.

Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. PVLn Scemblix 20 mg 60 comprimidos 5.369 €. PVLn Scemblix 40 mg 60 comprimidos 5.369€

[Ficha técnica Scemblix®](#)

Referencia

1. Ficha Técnica de SCEMBLIX®.

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/es-es/hematopro/patologias/lmc/scemblixr/sobre-scemblixr>