



# SCEMBLIX® TRAS 2 ITKs EN PACIENTES CON LMC

DESCUBRIR



Introducción  
a la LMC



Inhibidores  
de la tirosina  
cinasa



Criterios  
de respuesta



Desarrollo clínico  
de Scemblix®



Conclusiones

 **NOVARTIS**



 **SCEMBLIX®**  
(asciminib) comprimidos de 20 mg y 40 mg

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



# 1. INTRODUCCIÓN A LA LMC

## 1.1. Fisiopatología de la LMC

La **leucemia mieloide crónica (LMC)** es una **neoplasia** de una **célula madre hematopoyética anómala**, que produce la expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide, provocada por la **producción incontrolada** de una **proteína cinasa única BCR-ABL1 constitutivamente activa**. Esta proteína está codificada por el gen de fusión resultado de la **translocación recíproca** entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, t(9;22)(q34;q11), que origina un cromosoma 9 derivativo (9q+), con un brazo largo de mayor tamaño, y un pequeño cromosoma 22 (22q-) conocido como **cromosoma Filadelfia (Ph+)**.<sup>1,2</sup>

La proteína ABL1 es una tirosina cinasa que regula una gran cantidad de procesos celulares a través de la fosforilación de otras proteínas. En **condiciones normales**, la **actividad de ABL1 se autorregula** cuando su extremo N-terminal miristoilado se une al bolsillo miristoilo del dominio cinasa (figura 1).<sup>3-5</sup>

En el contexto de la LMC, la proteína BCR-ABL1 oncogénica carece de N-terminal y no se puede miristoilar. Como resultado, BCR-ABL1 adquiere una conformación constitutivamente activa (figura 1).<sup>5,6</sup>

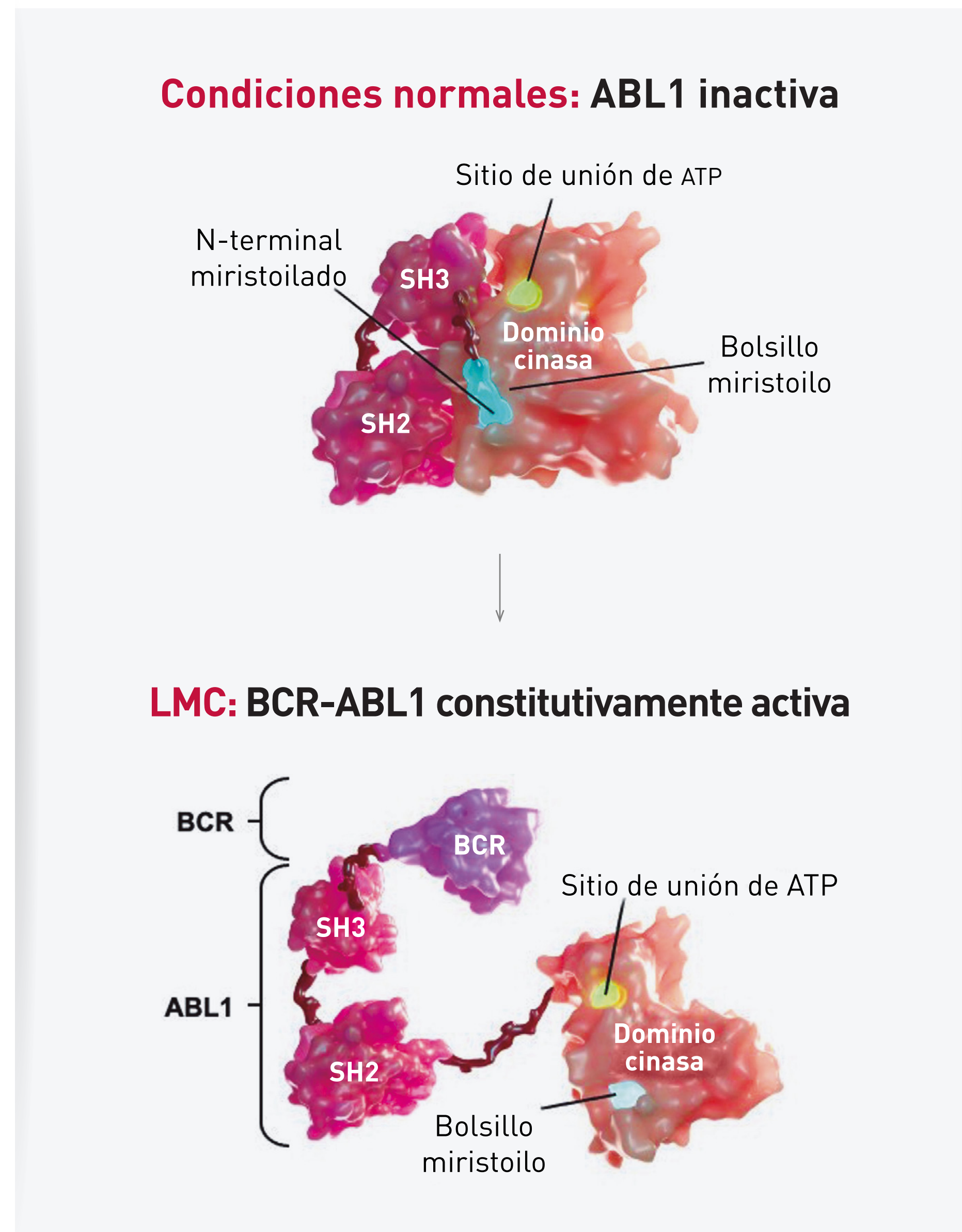


Figura 1. Comparativa entre la proteína ABL1 inactiva en condiciones normales frente a la proteína oncogénica BCR-ABL1 constitutivamente activa en el contexto de la LMC. Imagen elaborada a partir de la información extraída de Colicelli J, et al. 2013; Hughes TP, et al. 2019; Hantschel O. 2012 y Manley PW, et al. 2020.<sup>4-6</sup>

### Introducción a la LMC

### Inhibidores de la tirosina cinasa

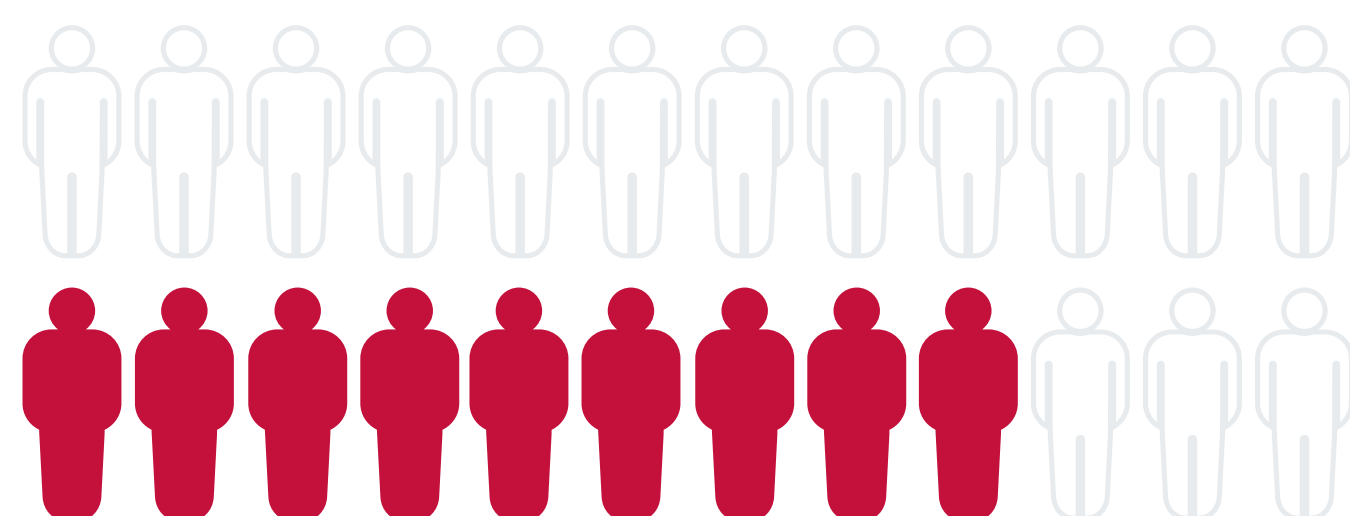
### Criterios de respuesta

### Desarrollo clínico de Scemblix®

### Conclusiones

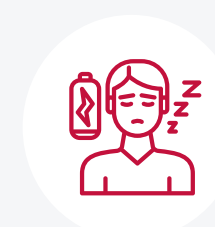
## 1. INTRODUCCIÓN A LA LMC

### 1.2. Signos y síntomas de la LMC

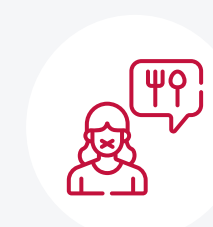


Aproximadamente la **mitad de los pacientes no presentan síntomas asociados a la leucemia** en el momento del diagnóstico.<sup>1</sup>

**50%** de los pacientes al diagnóstico **presentan síntomas leves o moderados como**<sup>1</sup>:



Astenia



Anorexia



Pérdida de peso



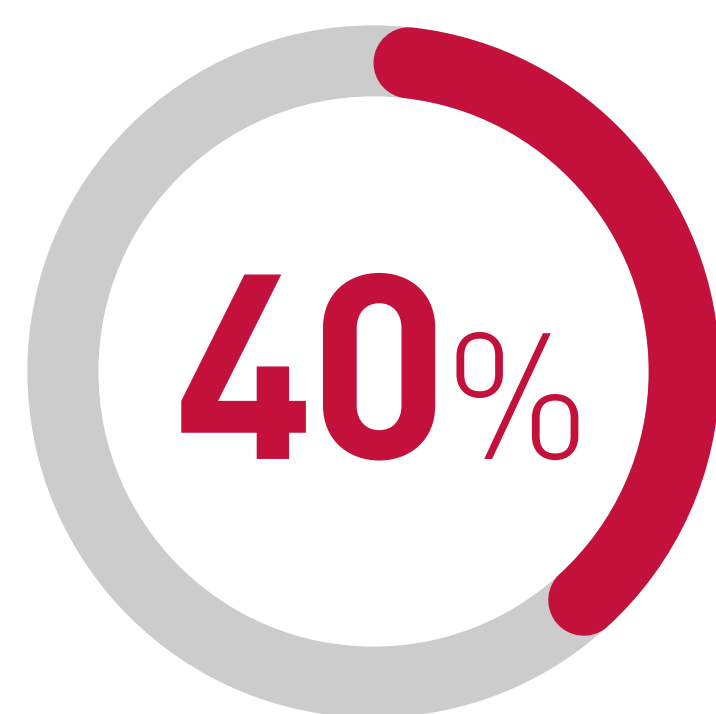
Sudoración nocturna



Aumento del tamaño del bazo



Anemia



**Diagnóstico casual** al realizar un hemograma durante un control analítico rutinario.<sup>1</sup>

### 1.3. Fases clínicas de la LMC

La LMC se caracteriza por una **evolución en dos o tres fases: la fase crónica (FC)** y las fases avanzadas, la **fase acelerada (FA)** y la **crisis blástica (CB)**, caracterizada por un aumento de blastos.<sup>1</sup> Sin tratamiento, los pacientes con LMC en FC progresan a FA y, finalmente, a CB. No obstante, en ocasiones, la progresión puede ir de FC a CB sin una fase intermedia.<sup>1,7-9</sup> Hoy en día **más del 95% de los pacientes se diagnostican en FC.**<sup>1</sup>



Introducción a la LMC



Inhibidores de la tirosina cinasa



Criterios de respuesta



Desarrollo clínico de Scemblix®



Conclusiones



## 2. INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

La incorporación de los **inhibidores de la tirosina cinasa (ITK)** convencionales ha permitido que la mayoría de los pacientes permanezcan en **LMC-FC durante años sin progresar**, con una **supervivencia similar a la de la población general**.<sup>8,10-12</sup>

### 2.1. Resistencia e intolerancia a los ITKs convencionales

Actualmente, todos los **ITKs convencionales** utilizados para el tratamiento de la LMC (como imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib) tienen el **mismo mecanismo de acción; todos ellos se unen al bolsillo de unión a ATP** del dominio cinasa de la oncoproteína BCR-ABL1 para inhibir la actividad cinasa aberrante.<sup>3,13</sup>

 Debido a su mismo mecanismo de acción, **el uso secuencial de ITKs convencionales conlleva una pérdida de eficacia e intolerancias**<sup>14-16</sup> y, consecuentemente, una **peor supervivencia**.<sup>17,18</sup>

Para los pacientes con LMC en FC intolerantes o resistentes a  $\geq 2$  ITKs previos, las **opciones terapéuticas se vuelven limitadas** debido a:<sup>8,9,17</sup>



Mutaciones emergentes



Comorbilidades existentes



Toxicidad asociada con tratamientos previos

Con cada línea subsiguiente de tratamiento con ITKs, **aumentan las tasas de fracaso, incluido el riesgo de progresar a fases avanzadas de la enfermedad**.<sup>14,18,19</sup>

Además, los pacientes que requieren tratamiento con múltiples ITKs pueden experimentar **eventos adversos (EAs)** graves y/o irreversibles debido a los **efectos fuera de diana** y a la **falta de especificidad** de los ITKs competitivos de ATP.<sup>20,21</sup>



Introducción a la LMC



Inhibidores de la tirosina cinasa



Criterios de respuesta



Desarrollo clínico de Scemblix<sup>®</sup>



Conclusiones

## 2. INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

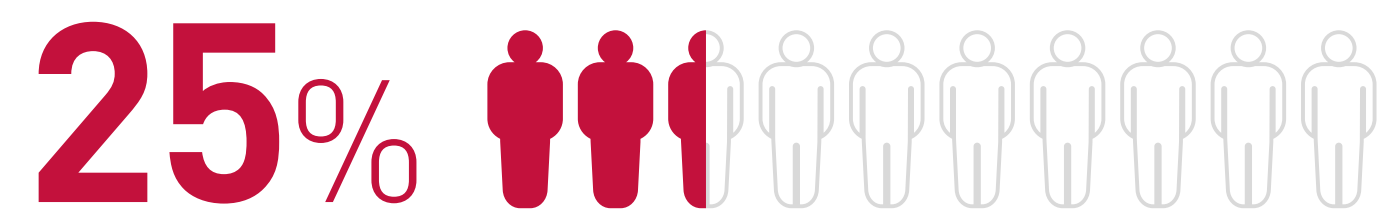
Aproximadamente



de las resistencias clínicas están asociadas con la **adquisición de mutaciones en el sitio de unión del ATP**, que dan lugar a cambios conformacionales que inactivan la acción de los ITKs.<sup>22</sup>

La **mutación T315I\***, presente en **aproximadamente el 20% de los pacientes con mutaciones**, es motivo de especial preocupación porque está **asociada con la resistencia a todos los ITKs competitivos de ATP**, excepto ponatinib, aunque éste se asocia a eventos vasculares que pueden limitar su uso.<sup>6</sup>

\*Scemblix® no está financiado por el Sistema Nacional de Salud para pacientes con LMC con la mutación T315I.



Los **efectos secundarios inaceptables** de los ITKs también ocurren en **aproximadamente el 25% de los pacientes**, y cada vez se reconoce más que los pacientes que reciben un ITKs de segunda y tercera generación tienen riesgo de efectos tóxicos vasculares y pulmonares.<sup>6</sup>

### 2.2. Scemblix® (asciminib)

Scemblix® (asciminib) es el primer y único **inhibidor STAMP** (*Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*) que se une específicamente al bolsillo miristoilo del dominio cinasa de ABL1 para restaurar la inhibición de la actividad cinasa de ABL1 (figura 2).<sup>3</sup>

Su especificidad permite **reducir los efectos fuera de diana** en comparación con los ITKs convencionales, ya que no existen muchas proteínas con un dominio análogo. Además, es **activo contra la mayoría de las mutaciones** del dominio cinasa de ABL1 que confieren resistencia a los ITKs convencionales.<sup>3,6,24,25</sup>

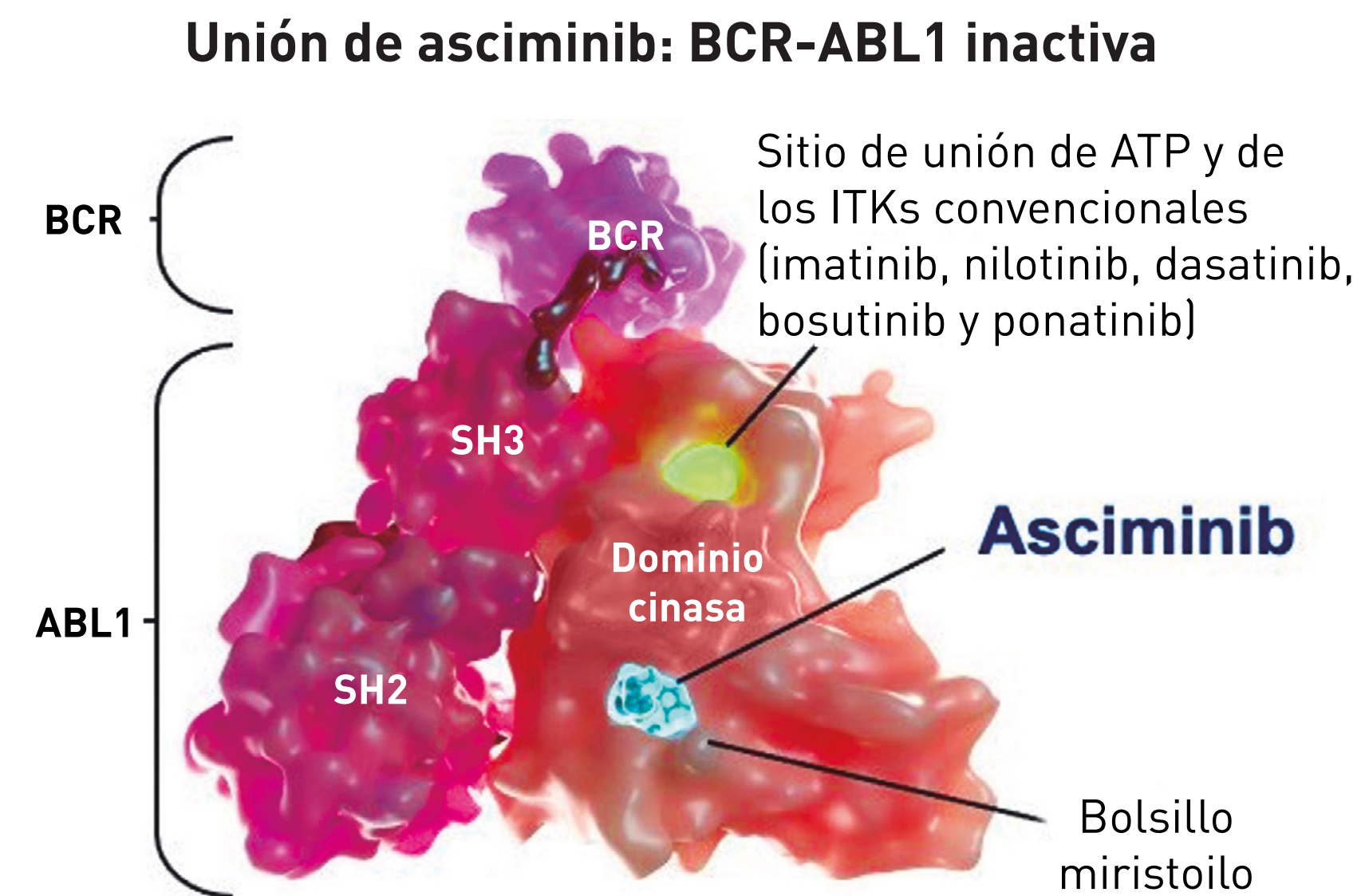


Figura 2. Unión de asciminib al bolsillo miristoilo de la cinasa ABL1 para restaurar su inhibición. Imagen extraída de Manley PW, et al. *Leuk Res.* 2020;98:106458.<sup>3</sup>

Introducción a la LMC

Inhibidores de la tirosina cinasa

Criterios de respuesta

Desarrollo clínico de Scemblix®

Conclusiones



### 3. CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta a los ITKs es el factor pronóstico más importante para los pacientes con LMC.<sup>8,26</sup>

Para valorar la respuesta al tratamiento con ITKs en pacientes con LMC existen diferentes guías de recomendaciones, siendo las más utilizadas las de la **European LeukemiaNet (ELN)** y el Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con LMC del Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC). En estas guías, se definen unos criterios para **valorar si la respuesta al tratamiento es óptima, está en alarma o en fallo**. Estos criterios son muy similares en ambas guías.<sup>1,8,26</sup>



#### Óptima

Se asocia con el **mejor resultado a largo plazo**, es decir, con una supervivencia comparable con la de la población general, lo que nos sugiere que no hay indicación para cambiar de tratamiento.<sup>8,26</sup>



#### Alarma

Las características de la enfermedad y la respuesta al tratamiento **requieren un seguimiento más frecuente** para permitir los cambios oportunos en la terapia en caso de fallo del tratamiento.<sup>8,26</sup>



#### Fallo

Indica que el paciente debe **recibir un tratamiento diferente** para limitar el riesgo de progresión y muerte.<sup>8,26</sup>



#### Introducción a la LMC



#### Inhibidores de la tirosina cinasa



#### Criterios de respuesta



#### Desarrollo clínico de Scemblix®



#### Conclusiones

### 3. CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En la siguiente tabla, se indican los **critérios que sigue la ELN 2020 para definir la respuesta al tratamiento** con los ITKs en primera línea (1L) y en segunda línea (2L) (tabla 1) según el tiempo desde el inicio del tratamiento.<sup>1</sup>

**Tabla 1. Criterios de respuesta al tratamiento de la LMC según la ELN, expresados como BCR-ABL1 en la escala internacional (BCR-ABL1<sup>EI</sup>).**

Para los pacientes que buscan remisión libre de tratamiento (RLT), la respuesta óptima (en cualquier momento) es BCR-ABL1 < 0,01 % (MR4). Se puede considerar un cambio de tratamiento si no se alcanza la RMM entre los 36 y 48 meses. NA no aplicable, anomalías cromosómicas adicionales ACA en células Ph+, puntuación de supervivencia a largo plazo ELTS EUTOS.

<sup>a</sup>La pérdida de RMM (BCR-ABL1 > 0,1 %) indica fallo después de la RLT.

Tabla extraída de Hochhaus A, et al. *Leukemia*. 2020;34:966-84<sup>8</sup>

	Óptimo	Alarma	Fallo
<b>Valor basal</b>	NA	Riesgo alto ACA o alto riesgo puntuación ELTS	NA
<b>3 meses</b>	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> ≤ 10 %	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> > 10 %	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> > 10 % si se confirma dentro de 1-3 meses
<b>6 meses</b>	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> ≤ 1 %	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> > 1-10 %	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> > 10 %
<b>12 meses</b>	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> > 0,1-1 %	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> > 1 %
<b>A continuación, y en cualquier momento</b>	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> > 0,1-1 % Pérdida de ≤ 0,1 % (RMM) <sup>a</sup>	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> > 1 %, mutaciones de resistencia, alto riesgo ACA

Por otro lado, se muestran los **critérios de consenso sobre la respuesta a los ITKs según el Manual del GELMC** (tabla 2).<sup>8</sup>

**Tabla 2. Definiciones de los criterios de respuesta según el Manual del GELMC.**

ACC: alteraciones citogenéticas clonales; EI: escala internacional; RCC: respuesta citogenética completa; RMM: respuesta molecular mayor.

<sup>a</sup>Recomendaciones que difieren de la ELN. <sup>b</sup>En caso de marcarse como objetivo una RM4.5 para posibilitar la discontinuación del tratamiento, la respuesta óptima será la de BCR-ABL1<sup>EI</sup> < 1 %. <sup>c</sup>Respuestas de mayor profundidad parecen que puedan beneficiar a largo plazo en términos de SLE y posibilitar la discontinuación del tratamiento.

Tabla extraída del Manual del Grupo Español de LMC. Ed. 2020.<sup>1</sup>

	Óptimo	Alarma	Fallo
<b>3 meses</b>	Ph < 95 % <sup>a</sup> y BCR-ABL1 <sup>EI</sup> < 10 % <sup>b</sup>		BCR-ABL1 <sup>EI</sup> > 10 % y/o Ph > 95 %
<b>6 meses</b>	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> < 1 % y/o RCC	Ph 1-35 % y/o BCR-ABL1 <sup>EI</sup> 1-10 %	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> > 10 % y/o Ph > 35 %
<b>12 meses</b>	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> < 0,1 %	BCR-ABL1 <sup>EI</sup> 0,1-1 %	BCR-ABL1 > 1 % y/o Ph > 0%
<b>Posterior a los 12 meses</b>	RMM <sup>c</sup>	Pérdida de RMM ACC/Ph-	Pérdida de RCC, mutaciones, ACC/Ph



#### Introducción a la LMC



#### Inhibidores de la tirosina cinasa



#### Criterios de respuesta



#### Desarrollo clínico de Scemblix®



#### Conclusiones





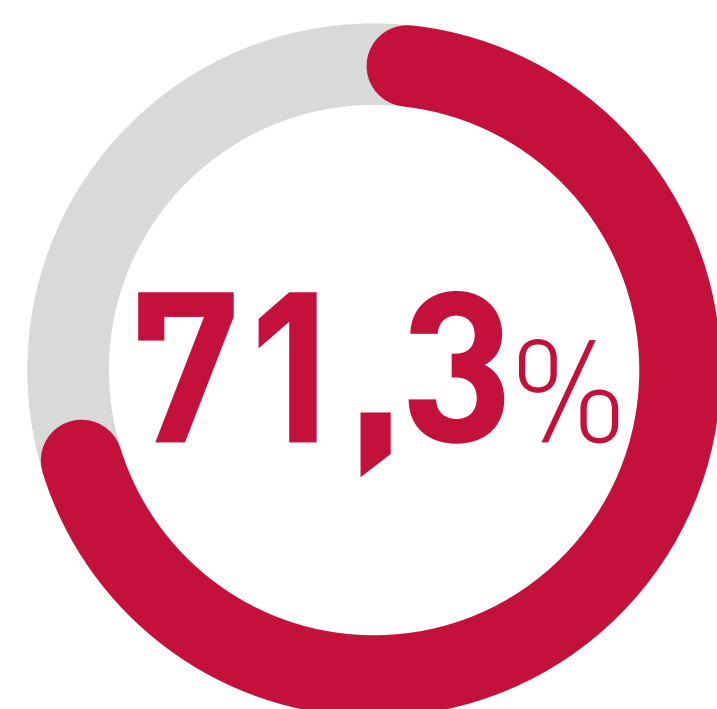
## 4. DESARROLLO CLÍNICO DE SCEMBLIX®

En base a los resultados del estudio de fase I para determinar la dosis<sup>6</sup> y del estudio pivotal de fase III (ASCEMBL)<sup>23</sup>, asciminib se ha aprobado para el **tratamiento de pacientes adultos con LMC-FC Ph+ previamente tratados con dos o más ITKs.**<sup>27</sup>

### 4.1. Estudio de fase I

Para determinar la dosis, se realizó un ensayo clínico de fase I no aleatorizado y abierto en **115** pacientes adultos con LMC en FC **anteriormente tratados con  $\geq 2$  ITKs y sin mutación T315I.**<sup>28</sup>

Los pacientes incluidos **tratados con varias líneas de tratamiento previas:**



habían recibido  $\geq 3$  ITKs previos.<sup>28</sup>

Exposición al tratamiento  
Mediana

5,9 años<sup>34</sup>

El **objetivo primario** del estudio fue determinar la **dosis máxima tolerada y/o la expansión de dosis de asciminib en monoterapia**, y los **principales objetivos secundarios** fueron la evaluación de la **seguridad, tolerabilidad y actividad antileucémica** de la monoterapia con asciminib con los pacientes seleccionados.<sup>28</sup> Respecto a los **resultados del objetivo primario, la dosis máxima tolerada no fue alcanzada.**<sup>6</sup> En cuanto a los resultados de los objetivos secundarios a 8 años, se evaluaron con una dosis de **40 mg de asciminib dos veces al día.**<sup>28</sup>



Introducción  
a la LMC



Inhibidores  
de la tirosina  
cinasa



Criterios  
de respuesta



Desarrollo clínico  
de Scemblix®



Conclusiones



## 4. DESARROLLO CLÍNICO DE SCEMBLIX®

### 4.1.1 Resultados de eficacia a 8 años del estudio de fase I

Una proporción significativa de pacientes logró respuestas moleculares mayores. La tasa acumulada siguió aumentando, con más pacientes que lograron respuestas incluso 3 años después del inicio de tratamiento.<sup>28</sup>

#### RMM

72%

El **72%** de los pacientes alcanzaron la **respuesta molecular mayor (RMM)** en el corte de datos.<sup>34</sup>



#### BCR-ABL1<sup>EI</sup> ≤ 1%

80%

El ratio de **BCR-ABL1<sup>EI</sup> ≤ 1%** se incrementa con el tiempo hasta alcanzar un **80%** de respuesta acumulada a los 8 años.<sup>34</sup>



#### Respuestas moleculares profundas

1/3

**Casi 1/3** de los pacientes **alcanzaron respuestas moleculares profundas** (33,7% RM<sup>4</sup> y 30,5% RM<sup>4.5</sup>). La mayoría de las respuestas se alcanzaron en la **semana 24**.<sup>28,34</sup>



Estos resultados muestran que las **respuestas parecen alcanzarse antes con asciminib**. Por otro lado, las RM alcanzadas confirman **su beneficio en esta población tratada con varias líneas de tratamiento previas**, para la que las opciones son muy limitadas.<sup>28,34</sup>



Introducción a la LMC



Inhibidores de la tirosina cinasa



Criterios de respuesta



Desarrollo clínico de Scemblix®



Conclusiones



## 4.1.2. Resultados de seguridad a 8 años del estudio de fase I

En este estudio, asciminib demostró ser un **fármaco seguro y bien tolerado**, con **respuestas moleculares duraderas a largo plazo**: aproximadamente el **70%** de los pacientes **siguieron en tratamiento** después de una duración media de tratamiento de aproximadamente **8 años**.<sup>28</sup> Además, **la mayoría de los EAs se produjeron durante el primer año**, siendo baja la probabilidad posterior de nuevos EAs.<sup>23,28</sup>

Los **resultados del ensayo fase I a 8 años se complementan con los del estudio ASCEMBL**.<sup>23,28,34,35</sup>

Categorías de información sobre seguridad (≥10% de los pacientes), n (%) <sup>a</sup>	Todos los pacientes (N=115)	
	Todos los grados	Grado ≥ 3
<b>Acontecimientos gastrointestinales</b>	85 (73,9)	6 (5,2)
<b>Hipersensibilidad<sup>b</sup></b>	56 (48,7)	4 (3,5)
<b>Pancreatitis/pancreatitis aguda</b>	8 (7,0)	4 (3,5)
<b>Elevación de las enzimas pancreáticas<sup>c</sup></b>	54 (47,0)	32 (27,8)
<b>Mielosupresión<sup>d</sup></b>	42 (36,5)	23 (20,0)
<b>Edema y retención de líquidos</b>	35 (30,4)	5 (4,3)
<b>Hepatotoxicidad (eventos clínicos y de laboratorio)</b>	36 (31,3)	6 (5,2)
<b>Acontecimientos clínicos<sup>e</sup></b>	5 (4,3)	1 (0,9)
<b>Hemorragia</b>	27 (23,5)	5 (4,3)
<b>Eventos oclusivos arteriales<sup>f</sup></b>	14 (12,2)	7 (6,1)

No surgieron nuevas señales de seguridad en esta población de pacientes

**Tabla 3. Información de seguridad clínicamente importante. Independientemente de la relación con el fármaco del estudio (≥10% de los pacientes).**

<sup>a</sup>Un paciente con múltiples grados de gravedad para un EA solo se contó en el grado máximo. <sup>b</sup>Incluye conjuntivitis alérgica, edema periorbitario, lengua hinchada, hinchazón de labios, edema facial, hinchazón facial, hipersensibilidad al fármaco, erupción pustulosa, rinitis alérgica, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria, erupción maculopapular, dermatitis, erupción pruriginosa, eczema, dermatitis acneiforme, erupción folicular, dermatitis bullosa y colapso circulatorio. <sup>c</sup>Incluye aumento de lipasa y aumento de amilasa. <sup>d</sup>Incluye anemia, leucopenia, trombocitopenia y citopenia que afecta >1 linaje. <sup>e</sup>Incluye ascitis, trastorno hepático, lesión hepatocelular, esteatosis hepática y lesión hepática. <sup>f</sup>Esta categoría se incluyó, a pesar de no alcanzar el umbral del 10%, debido al interés científico y médico debido a los riesgos de clase de otros ITKs. Tabla adaptada de Mauro MJ, et al. *Leukemia*. 2023 May;37(5):1048-1059.<sup>28,34</sup>



Introducción a la LMC



Inhibidores de la tirosina cinasa



Criterios de respuesta



Desarrollo clínico de Scemblix®

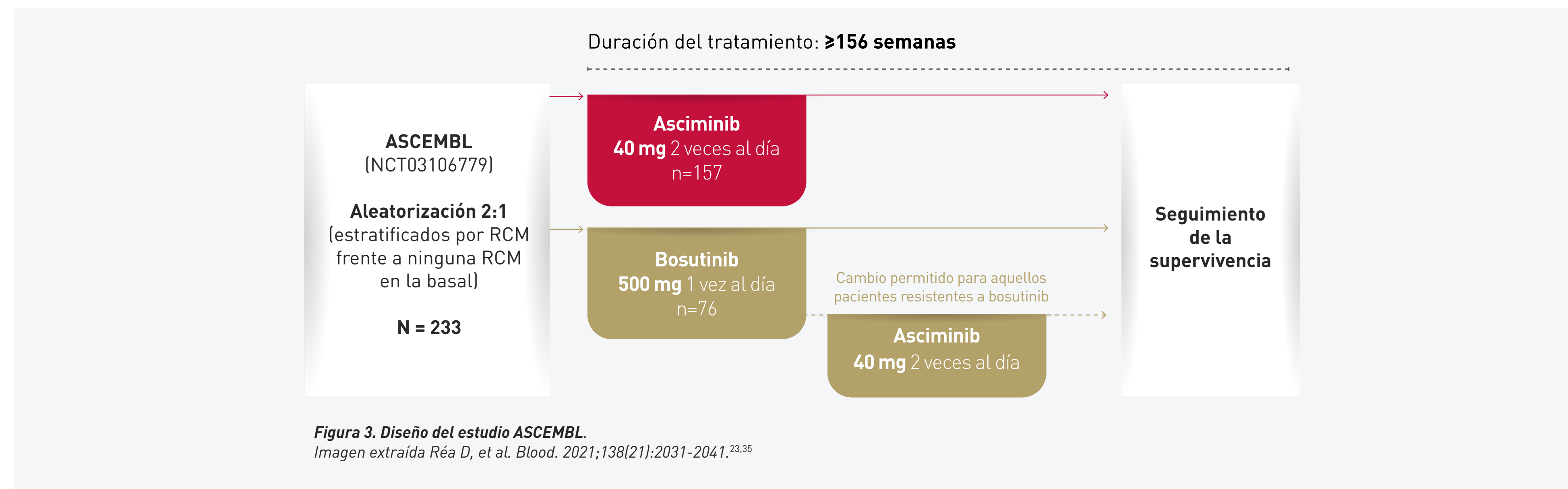


Conclusiones



## 4.2. Estudio ASCEMBL

El ensayo fase III ASCEMBL es un estudio **multicéntrico, abierto y con comparador directo (bosutinib)** en el que los pacientes con **LMC-FC tratados previamente con ≥2 ITKs** fueron aleatorizados (2:1) a recibir asciminib 40 mg dos veces al día o bosutinib 500 mg una vez al día. La aleatorización se estratificó según el estado de respuesta citogenética mayor (RCM) al inicio (figura 3).<sup>23</sup> Los pacientes debían haber experimentado un **fracaso del tratamiento** (falta de eficacia) como se define en las recomendaciones de la ELN de 2013 para pacientes que reciben una 2L de un ITK<sup>26</sup> o **intolerancia a la terapia ITK más reciente**. Por otro lado, los niveles de transcritos de BCR-ABL1 en la escala internacional (BCR-ABL1<sup>EI</sup>) debían ser ≥1%. Para los pacientes con intolerancia al ITK más reciente debían tener niveles de BCR-ABL1<sup>EI</sup> >0,1%. Los pacientes con mutaciones en BCR-ABL1 resistentes a bosutinib (T315I o V299L) detectadas en cualquier momento antes del ingreso al estudio no fueron elegibles.<sup>23</sup>



Según el protocolo, los pacientes que cumplan con los **criterios de falta de eficacia**, basados en las recomendaciones del ELN de 2013 para la terapia con ITKs de 2L<sup>26</sup>, deben **suspender permanentemente el tratamiento** del estudio. Tras una modificación del protocolo, se ofreció la posibilidad de cambiar a asciminib a aquellos pacientes que fracasaron en el tratamiento con bosutinib por falta de eficacia. No obstante, a aquellos que interrumpieron el tratamiento con bosutinib debido a intolerancia (o por cualquier otro motivo que no sea la falta de eficacia) no se les permitió cambiar a asciminib (figura 3).<sup>23</sup>





### 4.2. Estudio ASCSEMBL



El **objetivo principal** del estudio fue evaluar si asciminib es superior a bosutinib en pacientes con LMC-FC tratados previamente con  $\geq 2$  ITKs.<sup>23</sup>

**RMM  
24 sem**

La **variable principal** del estudio fue la tasa de **RMM a las 24 semanas**; para definirse como RMM los pacientes debían presentar niveles de **BCR-ABL1<sup>EI</sup>  $\leq 0,1\%$**  en la semana 24 y **no cumplir ningún criterio de fracaso** al tratamiento (falta de eficacia o interrupción del tratamiento por cualquier motivo) antes de la semana 24.<sup>23</sup>

**RMM  
156 sem**

La **variable secundaria clave** fue la **tasa de RMM a las 156 semanas**. Otras variables secundarias fueron las respuestas citogenéticas, el tiempo hasta y duración de la RMM y la respuesta citogenética completa (RCC), el tiempo hasta el fallo de tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), la seguridad y la tolerabilidad.<sup>29,35</sup>

Como se comentó anteriormente, los pacientes fueron aleatorizados en función de si presentaban o no RCM. En este sentido, al inicio del estudio, 68 pacientes (29,2%) estaban en RCM: 46 (29,3%) en el brazo de asciminib y 22 (28,9%) en el brazo de bosutinib.<sup>23</sup>

En cuanto a la **duración media del seguimiento**, ésta fue de **casi 3 años** (156 semanas).<sup>29,35</sup> En la semana 24, el tratamiento seguía en curso en 97 (61,8 %) y 22 (28,9 %) pacientes que recibían asciminib y bosutinib, respectivamente, mientras que 59 (37,6 %) y 54 (71,1 %) pacientes, respectivamente, interrumpieron el tratamiento.<sup>23</sup> En la semana 96, el tratamiento estaba en curso en 84 (53,5 %) y 15 (19,7 %) pacientes asignados a asciminib y bosutinib, respectivamente, y 72 (45,9 %) y 61 (80,3 %) pacientes habían interrumpido el tratamiento (figura 4).<sup>29,31</sup>



**Introducción  
a la LMC**



**Inhibidores  
de la tirosina  
cinasa**



**Criterios  
de respuesta**



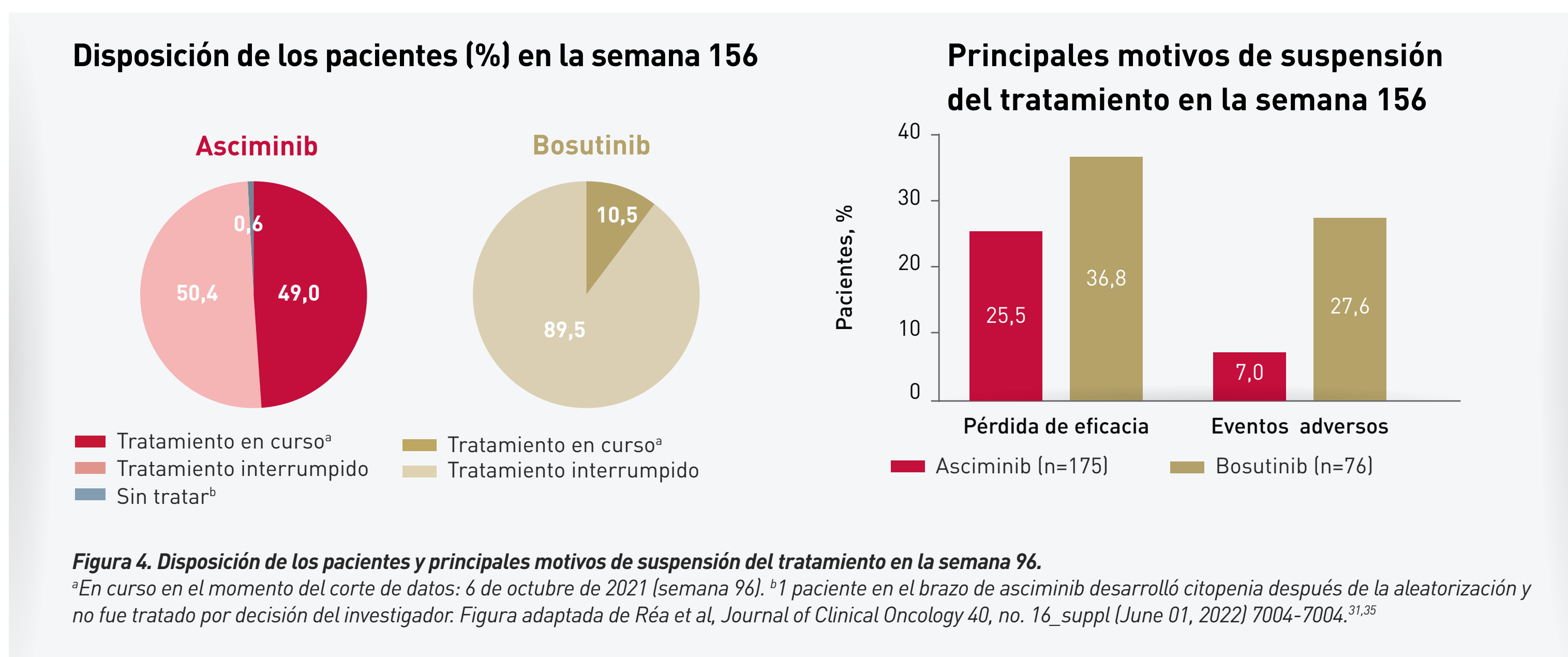
**Desarrollo clínico  
de Scemblix®**



**Conclusiones**



## 4.2. Estudio ASCSEMBL



En ambos momentos del corte de datos, la **falta de eficacia** fue la razón más común para la interrupción del tratamiento, seguida de los **eventos adversos** (figura 4).<sup>23,29</sup>

### 4.2.1. Resultados de eficacia de asciminib

Los resultados del estudio ASCSEMBL muestran cómo la **RMM con asciminib se incrementa consistentemente a lo largo del tiempo** sugiriendo su beneficio a largo plazo.<sup>26,28</sup> Además, la tasa de RMM fue **siempre mayor con asciminib** que con bosutinib, independientemente de la línea de tratamiento, y en aquellos pacientes que habían interrumpido su tratamiento previo con ITKs por falta de eficacia.<sup>23,29</sup>

**RMM**  
 La tasa de **RMM en la semana 24** fue del 25,5% con asciminib frente al 13,2% con bosutinib, cumpliendo el **objetivo principal** del estudio.<sup>23</sup> Después de 1 año de seguimiento (semana 48), el grupo tratado con asciminib continuó mostrando una tasa de RMM superior al grupo tratado con bosutinib (29,3% vs. 13,2%, respectivamente).<sup>30</sup> A la **semana 96**, la tasa de RMM fue más del doble con asciminib que con bosutinib (37,6% vs. 15,8%, respectivamente), cumpliendo el objetivo secundario clave.<sup>29,31</sup> En la **semana 156**, esta tasa de RMM mejoró con asciminib en comparación con bosutinib (33,8% vs. 10,5%, respectivamente) (figura 5).<sup>34</sup>



Introducción a la LMC

Inhibidores de la tirosina cinasa

Criterios de respuesta

Desarrollo clínico de Scemblix®

Conclusiones



## 4. DESARROLLO CLÍNICO DE SCEMBLIX®

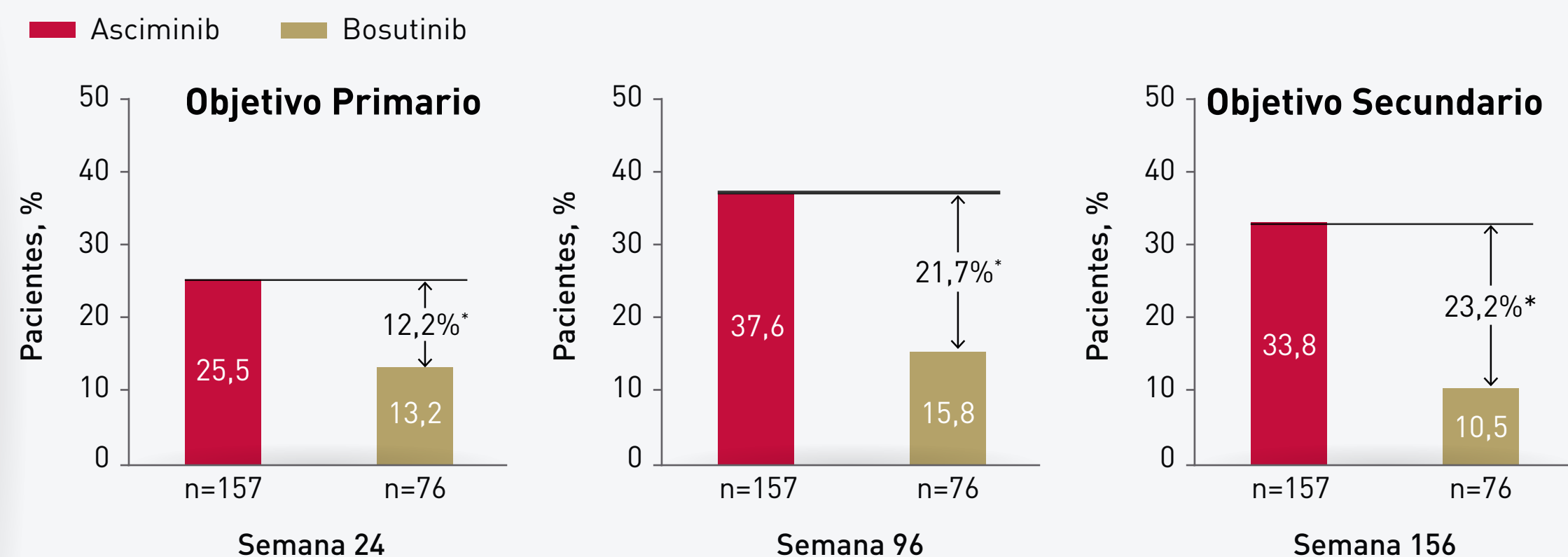
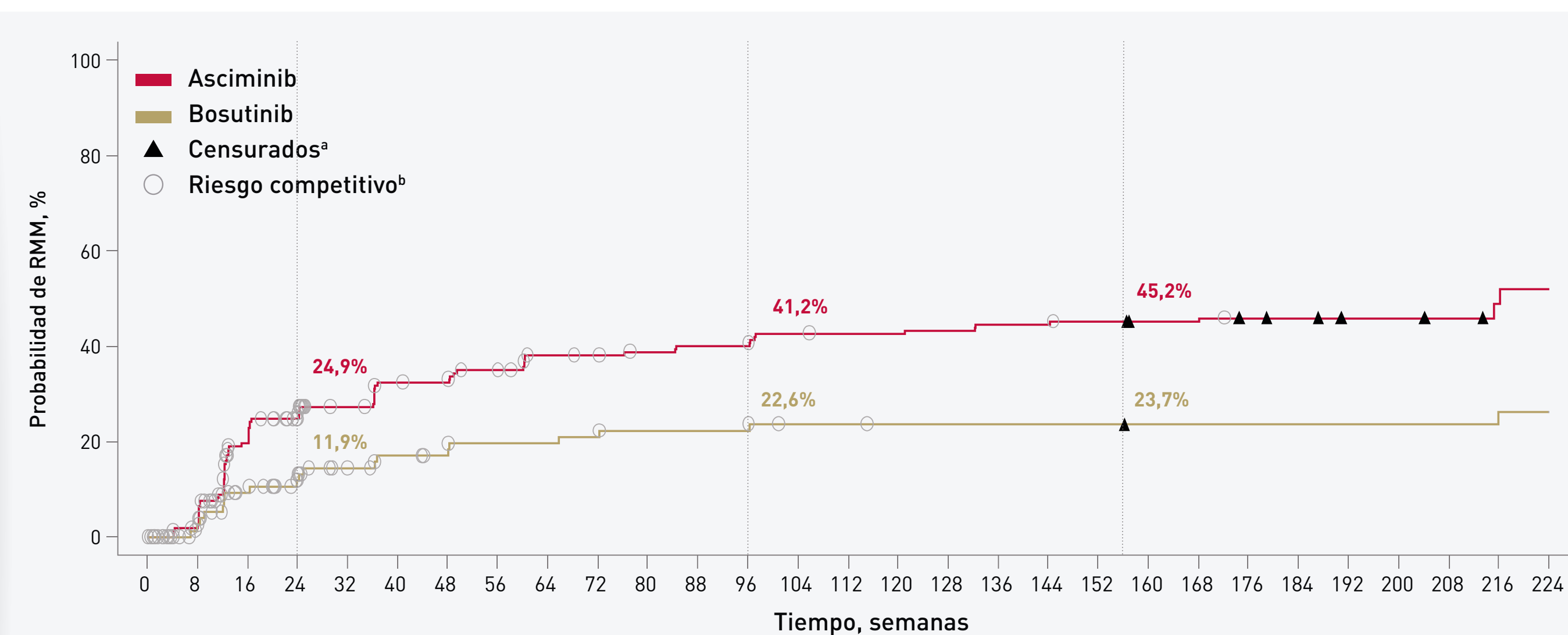
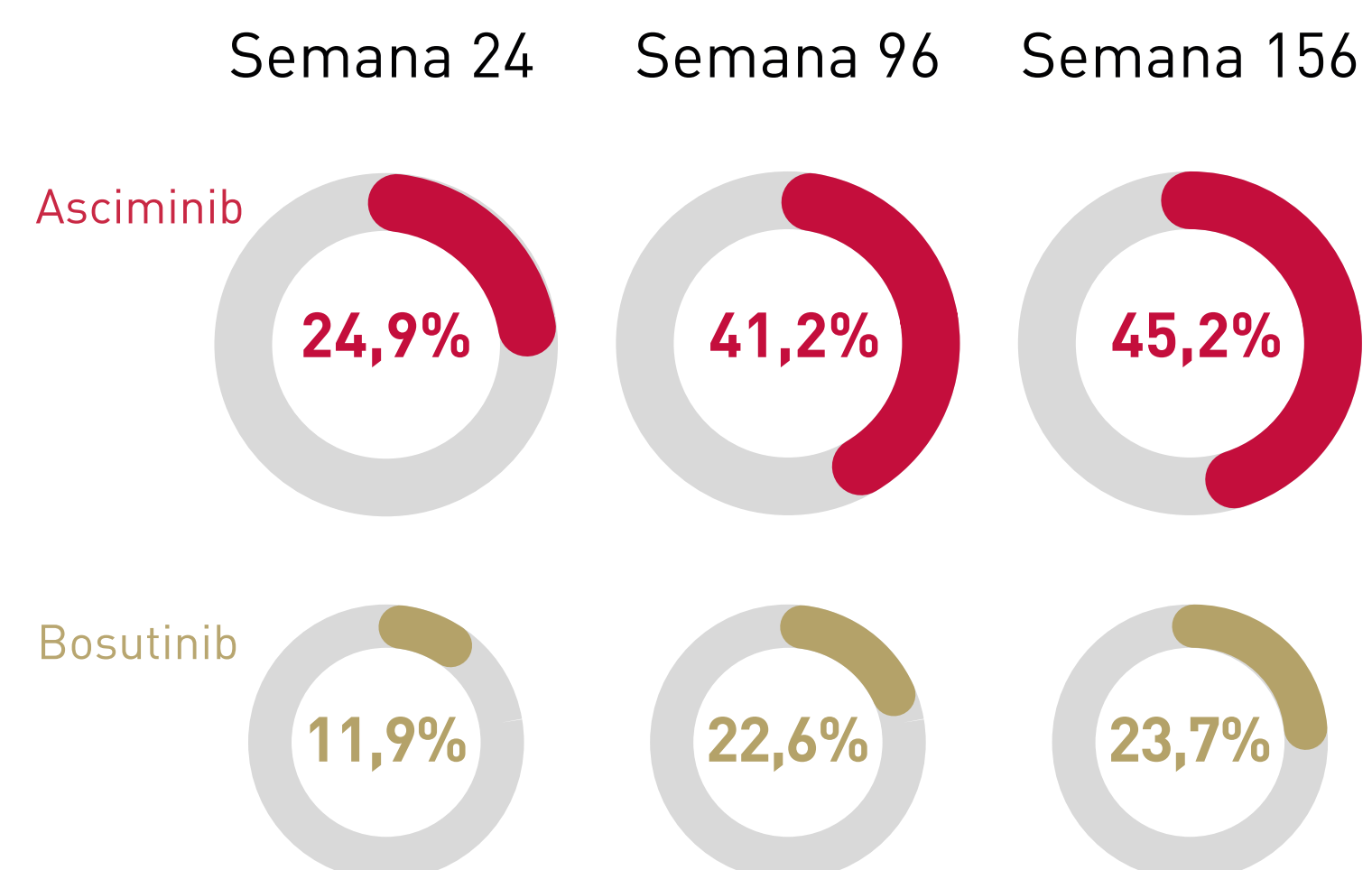


Figura 5. RMM con asciminib vs. bosutinib a lo largo del tiempo.

\*La diferencia de tratamiento después del ajuste para el estado basal de la RMM fue del 12,24% (IC del 95%, 2,19 %-22,30%; p=0,029) en la semana 24, 16,09% (IC del 95%, 5,69%-26,49%; p=0,007) en la semana 48 y 21,74% (IC 95%: 10,53%-32,95 %; p= 0,001) en la semana 96. Figura adaptada de Réa et al, Journal of Clinical Oncology 40, no. 16\_suppl (June 01, 2022) 7004-7004.<sup>31,35</sup>

### Probabilidad de alcanzar la RMM<sup>29,35</sup>



N.º de pacientes que están todavía en riesgo

Asciminib	157	145	99	82	57	47	46	38	29	28	25	23	23	18	17	17	16	14	14	12	10	9	7	6	4	4	3	1	0
Bosutinib	76	65	49	34	18	14	11	9	9	8	6	6	6	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0

N.º acumulado de riesgos competitivos

Asciminib	0	8	27	36	57	59	60	64	68	69	71	71	71	72	73	73	73	73	73	74	74	74	75	75	75	75	75	75	75
Bosutinib	0	9	20	33	47	49	51	52	52	52	53	53	53	55	55	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56

Figura 6. Incidencia acumulada de RMM a lo largo del estudio ASCEMBL.

<sup>a</sup>Los no respondedores fueron censurados en la fecha de su última evaluación molecular. <sup>b</sup>La interrupción permanente del tratamiento por cualquier motivo, sin haber alcanzado anteriormente la RMM, se considera un riesgo competitivo. Figura adaptada de Hochhaus A, et al. Leukemia. 2023 Mar;37(3):617-626.<sup>29,35</sup>

La incidencia acumulada de RMM aumentó en ambos brazos a lo largo del tiempo, sin embargo, el aumento fue mayor con asciminib.<sup>29</sup> De hecho, la RMM se alcanzó de manera más temprana con asciminib y la diferencia en la incidencia acumulada de RMM entre los dos brazos fue evidente en la semana 12 (figura 6).<sup>29</sup>

## Introducción a la LMC



## Inhibidores de la tirosina cinasa



## Criterios de respuesta



## Desarrollo clínico de Scemblix®



## Conclusiones





## 4. DESARROLLO CLÍNICO DE SCEMLIX®

Por otro lado, la **incidencia acumulada de BCR-ABL1<sup>EI</sup> ≤1%** en la semana 96 fue mayor con asciminib (53,7%) que con bosutinib (33,7%), mostrando diferencias evidentes desde la semana 8.<sup>29</sup>

### Respuesta molecular profunda

En cuanto a las **tasas de respuesta molecular profunda** (MR<sup>4</sup>, BCR-ABL1<sup>EI</sup> ≤0,01% y MR<sup>4.5</sup>, BCR-ABL1<sup>EI</sup> ≤0,0032%) fueron **superiores con asciminib** que con bosutinib.<sup>23,29</sup> En la semana 24, los resultados mostraron una MR<sup>4</sup> de 10,8% con asciminib y de 5,3% con bosutinib, así como una MR<sup>4.5</sup> de 8,9% y 1,3%, respectivamente.<sup>23</sup> En la semana 96, las tasas de respuesta molecular profunda, MR<sup>4</sup> y MR<sup>4.5</sup>, fueron consistentemente más elevadas con asciminib (17,2% vs. 10,8%, respectivamente) que con bosutinib (10,5% vs. 5,3%, respectivamente).<sup>29,31</sup> En la semana 156, las tasas de respuesta molecular profunda MR<sup>4</sup> y MR<sup>4.5</sup> fueron más elevadas con asciminib (19,1% vs. 8,9%, respectivamente) con respecto a bosutinib (6,6% vs. 5,3%, respectivamente) (figura 7).<sup>35</sup>

### RCC

Respecto a la RCC, aproximadamente el **doble de pacientes con asciminib alcanzaron RCC** a la semana 24 y 48,<sup>23,30</sup> y **más del doble en la semana 96** comparado con bosutinib (39,8% vs. 23,9%, respectivamente) (figura 8).<sup>29,31</sup>

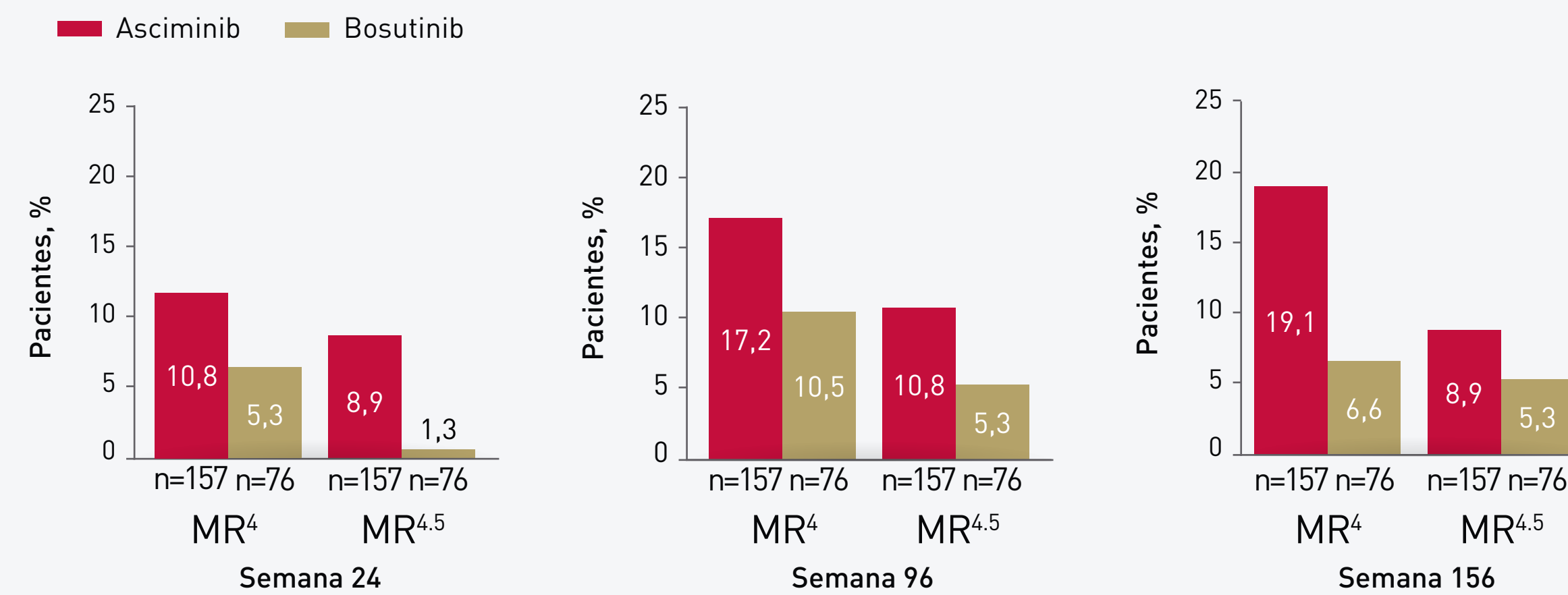


Figura 7. Tasas de respuesta molecular profunda (MR<sup>4</sup> y MR<sup>4.5</sup>) en las semanas 24, 96 y 156. Figura adaptada de Réa et al, Journal of Clinical Oncology 40, no. 16\_suppl (June 01, 2022) 7004-7004.<sup>31,35</sup>

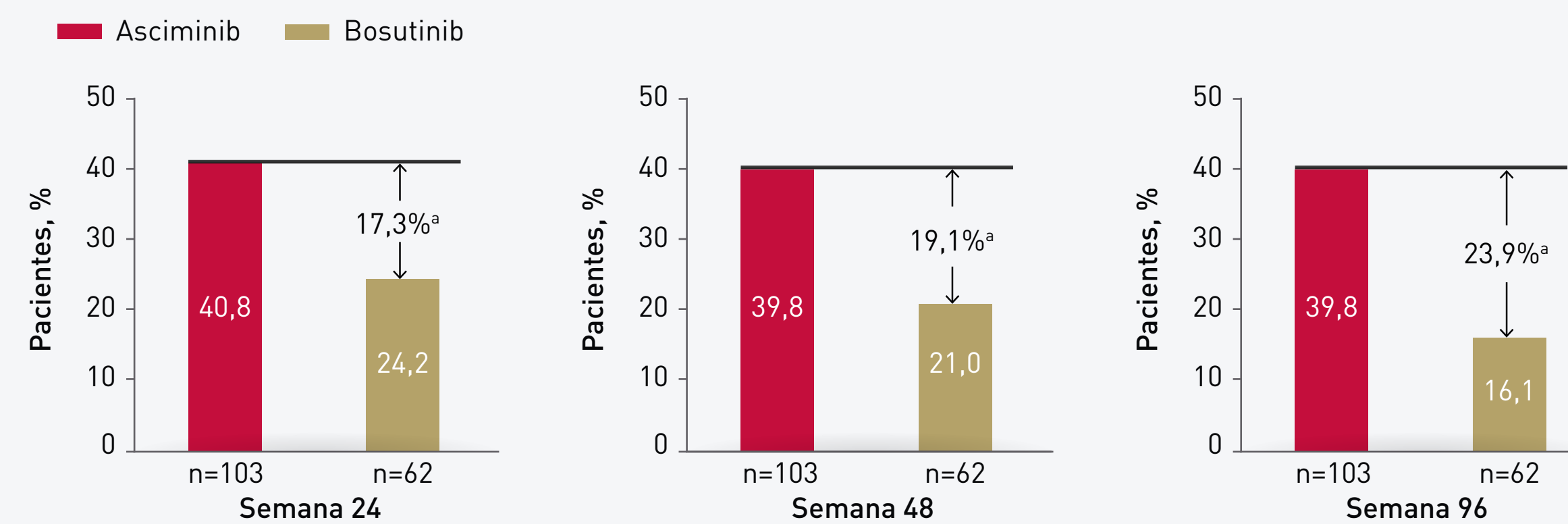


Figura 8. RCC en las semanas 24, 48 y 96 con asciminib vs. bosutinib. <sup>a</sup>La diferencia de tratamiento después del ajuste para el estado basal de la RCC fue 17,30% (IC 95%, 3,62%-30,9%) en la semana 24, 19,05% (IC 95%, 4,87%-33,24%) en la semana 48 y 23,87% (IC 95%, 10,30%-37,43%) en la semana 96. Figura adaptada de Rea et al, Journal of Clinical Oncology 40, no. 16\_suppl (June 01, 2022) 7004-7004.<sup>31</sup>



## 4. DESARROLLO CLÍNICO DE SCEMBLIX®

La mediana de **tiempo hasta el fracaso del tratamiento\*** fue mucho mayor con asciminib (24 meses) que con bosutinib (6 meses).<sup>29</sup>



\*Fracaso del tratamiento, definido como falta de eficacia según las recomendaciones de 2013 de la European LeukemiaNet o interrupción del tratamiento por cualquier motivo.<sup>29</sup>

En relación con la presencia de mutaciones, entre los pacientes que interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia o progresión de la enfermedad, **la mayoría no presentaron mutaciones en BCR-ABL1 en su visita de finalización** del tratamiento en ambos brazos: 56,4% con asciminib y 66,7% con bosutinib.<sup>29</sup>

Por otro lado, la **tasa estimada de SLP a 2 años** (IC 95%) fue del 94,4% (88,6%-97,3%) con asciminib y del 91,1% (79,5%-96,3%) con bosutinib.<sup>29</sup>

### 4.2.2. Seguridad y tolerabilidad de asciminib

**Asciminib muestra menor tasa de EAs de todos los grados y EAs de grado  $\geq 3$**  comparado con bosutinib hasta la semana 156.<sup>29,31,35</sup>

A pesar de la **mayor duración de la exposición a asciminib** frente a bosutinib (103,1 vs. 30,5 semanas, respectivamente) y, por lo tanto, de una mayor posibilidad de notificación de EAs, los resultados del estudio ASCSEMBL a largo plazo muestran que los **pacientes que recibieron asciminib experimentaron menos EAs de todos los grados** (91,0% frente al 97,4%) **y EAs de grado  $\geq 3$**  (56,4 % frente al 68,4 %) (figura 9).<sup>29,31</sup> De hecho, los resultados de seguridad y tolerabilidad a largo plazo son consistentes con los observados en el análisis primario o en el ensayo de fase I, sin hallazgos de seguridad nuevos o que empeoraran.<sup>6,23,29,35</sup>

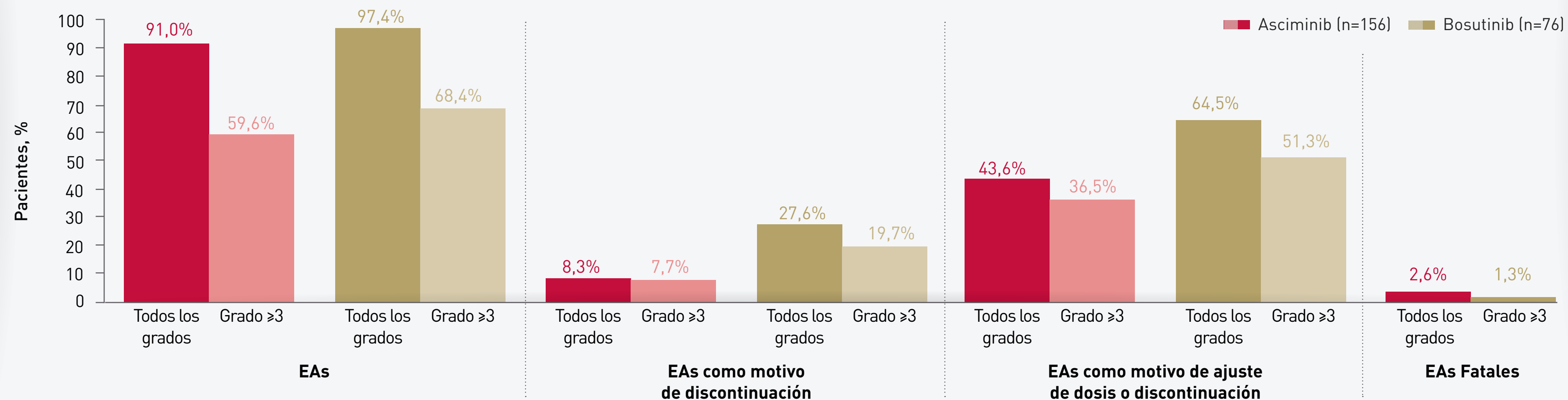


Figura 9. Comparación de los efectos adversos de asciminib vs. bosutinib hasta la semana 96. Figura adaptada de Rea et al, Journal of Clinical Oncology 40, no. 16\_suppl (June 01, 2022) 7004-7004.<sup>31,35</sup>





## 4. DESARROLLO CLÍNICO DE SCEMBLIX®

Los **EAs que llevaron a la interrupción del tratamiento** se presentaron en menor frecuencia en los pacientes que recibieron **asciminib (8,3%)** que en los que recibieron **bosutinib (27,6%)** (figura 9).<sup>29,35</sup>

Los EAs de grado  $\geq 3$  más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento con asciminib incluyeron trombocitopenia (22,4%) y neutropenia (18,6%) y con bosutinib incluyeron neutropenia (14,5%), diarrea (10,5%) y aumento de la ALT (14,5%) (figura 10).<sup>29,35</sup>

Por otro lado, los **EAs que llevaron al ajuste de la dosis y/o la interrupción** se mantuvieron **más bajos con asciminib** que con bosutinib (43,6% vs. 64,5%, respectivamente) (figura 9).<sup>29,35</sup>

Los **EAs de grado  $\geq 3$  más comunes ( $\geq 10\%$ )** fueron (figura 10):<sup>29,35</sup>

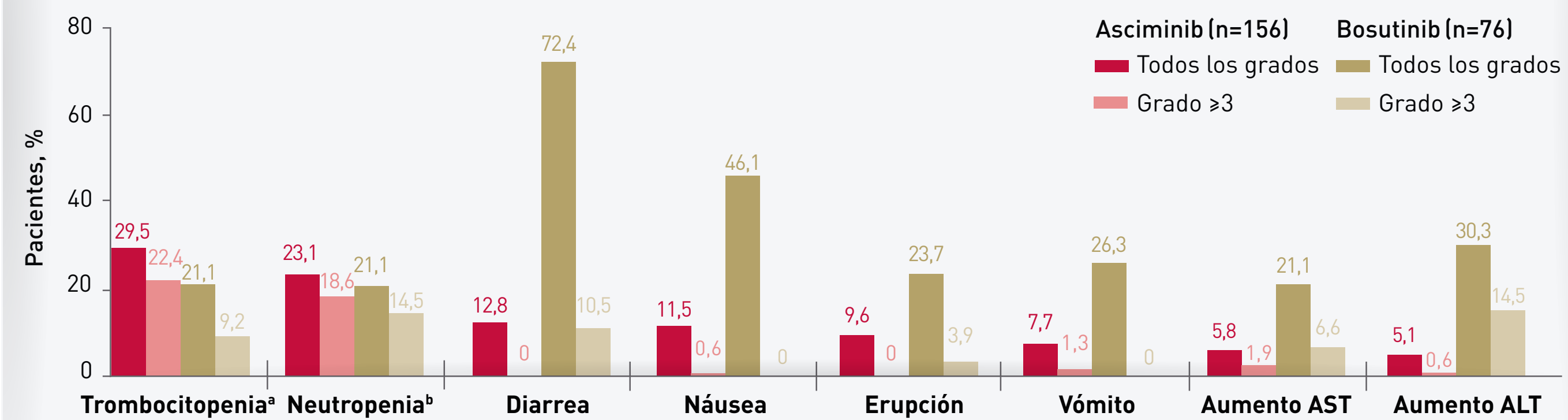
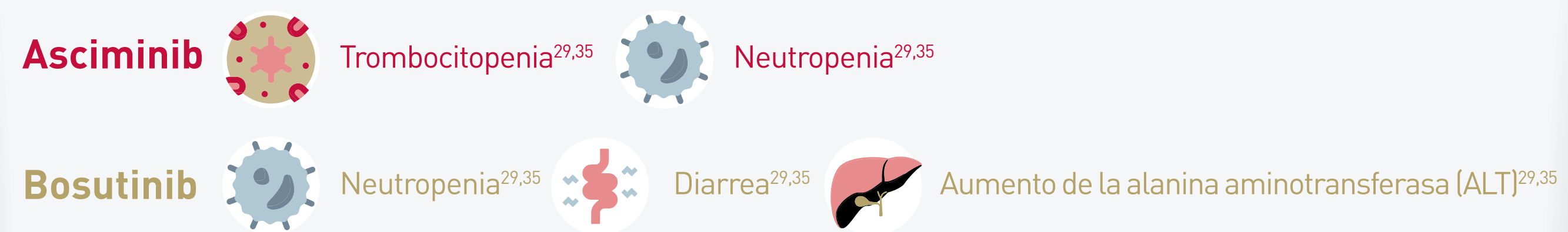


Figura 10. Efectos adversos más frecuentes hasta la semana 156 del estudio ASCEMBL.

AST: aspartato aminotransferasa.

Figura adaptada de Rea et al, Journal of Clinical Oncology 40, no. 16\_suppl (June 01, 2022) 7004-7004.<sup>31,35</sup>

La **mayoría de los EAs** que experimentaron los pacientes tratados **con asciminib**, tanto los hematológicos como los no hematológicos, se presentaron dentro de los **primeros 6 meses de tratamiento**. De hecho, pocos pacientes experimentaron un primer EA hematológico después de los primeros 6 meses, y los EAs recurrentes o persistentes se resolvieron con el tiempo. Por otro lado, la incidencia y prevalencia de los EAs no hematológicos a lo largo del tiempo fue similar, con pocos eventos persistentes o recurrentes más allá del período de tiempo inicial de presentación.<sup>29,35</sup>



## 4. DESARROLLO CLÍNICO DE SCEMBLIX®

En cuanto a la **frecuencia de eventos arteriales oclusivos (EAOs)**, pocos pacientes (**5,1%**) experimentaron EAOs con asciminib.<sup>29</sup> Los resultados del seguimiento a largo plazo han demostrado que el riesgo de experimentar EAOs **no aumenta con el tiempo de exposición** al fármaco.<sup>23,29</sup>

### 4.2.3. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes tratados con asciminib

La **calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)** es clave para **comprender el beneficio y el impacto del tratamiento** en la vida de los pacientes con LMC-FC. Esta se vuelve cada vez más importante a medida que aumenta la esperanza de vida de los pacientes y requieren tratamiento a largo plazo.<sup>32</sup>

#### Cuestionarios de calidad de vida

En el estudio ASCEMBL los pacientes completaron diferentes **cuestionarios para evaluar diferentes aspectos de la CVRS** y la experiencia del tratamiento tanto al inicio como en las visitas de seguimiento. Entre ellos el **cuestionario MDASI-CML** (del inglés, *M.D. Anderson Symptom Inventory – CML*) para **evaluar los síntomas de la LMC y la interferencia en su vida diaria.**<sup>23</sup>

En este sentido, el análisis realizado por Réa D *et al*, en 2023 tenía el objetivo de evaluar el impacto a largo plazo sobre los **síntomas específicos de la LMC, así como la CVRS y la productividad laboral** en los pacientes incluidos en el estudio ASCEMBL, comparando los tratados con asciminib con los tratados con bosutinib, hasta las 48 semanas de tratamiento.<sup>32</sup>



Los resultados de este análisis mostraron que los **síntomas de la LMC y la CVRS se mantuvieron estables** durante las 48 semanas con asciminib, con una **tendencia general de disminución de la gravedad** de todos los síntomas de la LMC.<sup>32</sup>





## 4. DESARROLLO CLÍNICO DE SCEMBLIX®

### Puntuación de gravedad de los síntomas MDSAI-LMC

En relación con los cambios desde el inicio en la **puntuación de gravedad de los síntomas MDSAI-LMC**, en los pacientes tratados con asciminib se observó una mejoría poco después del inicio del tratamiento que **se mantuvo a lo largo de las 48 semanas** (figura 11).<sup>32</sup> Las disminuciones más notables se observaron en la gravedad de los síntomas de la **fatiga** y la **sequedad de la boca**. Por otro lado, en los pacientes tratados con bosutinib, aunque las puntuaciones de la gravedad de los síntomas se mantuvieron estables para la mayoría de los síntomas durante las 48 semanas (figura 11), se observó un aumento de la gravedad de los síntomas de diarrea, náuseas y vómitos.<sup>32</sup>

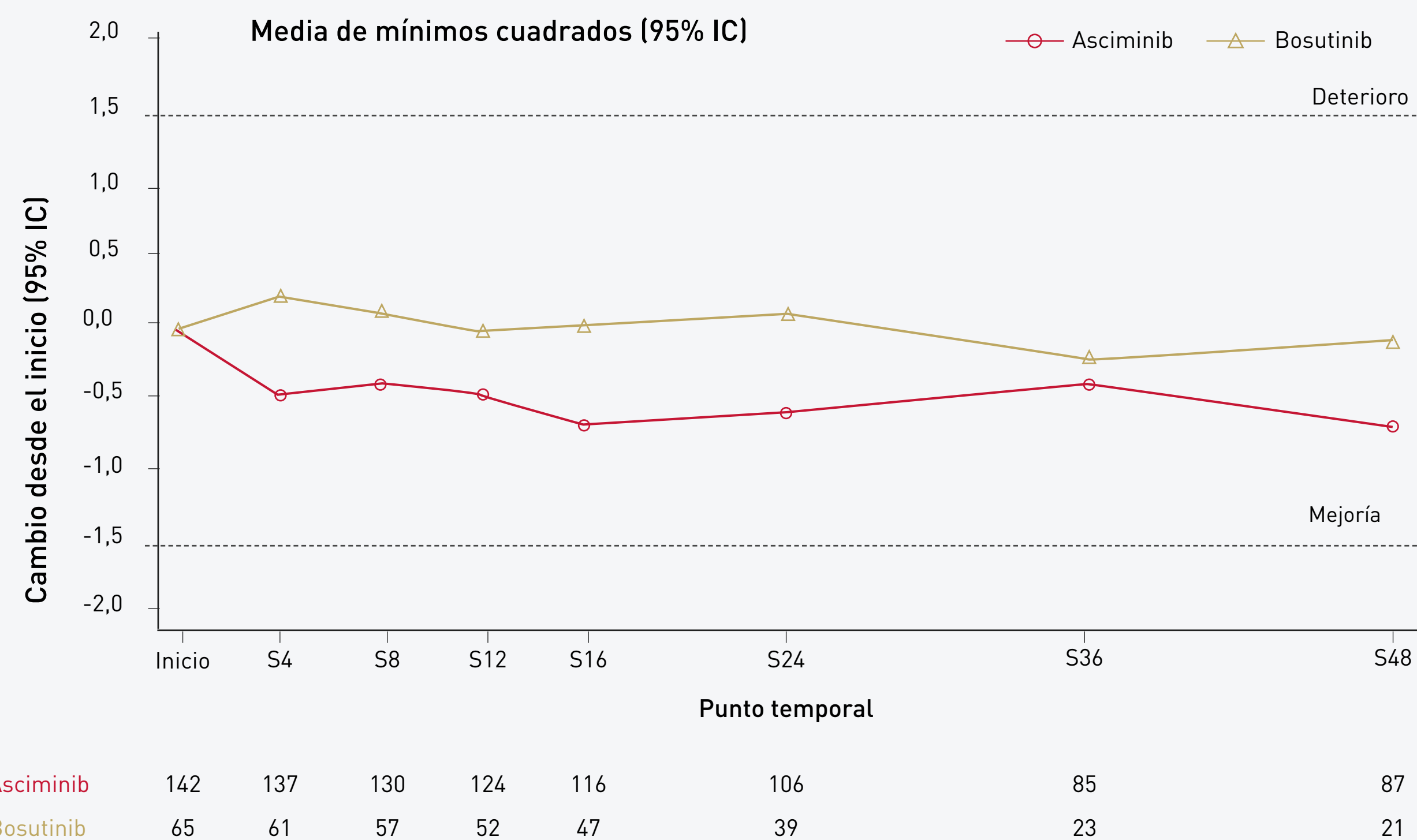


Figura 11. Cambio desde el inicio en la puntuación de gravedad de los síntomas MDSAI-LMC. Figura adaptada de Réa D, et al. Leukemia. 2023 May;37(5):1060-1067.<sup>32</sup>

Los resultados del análisis también mostraron diferencias entre los tratamientos, a favor de asciminib, en la CVRS general de los pacientes, su impresión en el cambio de los síntomas de la LMC y en los cambios en la productividad laboral y en el deterioro de la actividad.<sup>32</sup>

Los hallazgos de este análisis son consistentes con los datos clínicos, que respaldan una **mejor seguridad y tolerabilidad** en el brazo de tratamiento con asciminib.<sup>23,30</sup>



## 5. CONCLUSIONES

En el estudio de fase III ASCSEMBL, **asciminib mostró una eficacia mayor** en comparación con bosutinib en pacientes con LMC-FC tratados con  $\geq 2$  ITKs previos.<sup>23,29,35</sup>



Más pacientes con asciminib lograron **respuestas clínicamente relevantes y altamente duraderas** (BCR-ABL1<sup>EI</sup>  $\leq 1\%$  y RMM) con un efecto más pronunciado en la semana 156 que en la semana 24, lo que respalda el **mayor beneficio de asciminib a largo plazo**.<sup>23,29,35</sup>

- Con asciminib se consiguen **tasas de RMM más altas tanto en pacientes resistentes como intolerantes** a los ITKs convencionales, aunque con un **efecto más favorable en los pacientes resistentes**.<sup>23,29,35</sup>
- **Alcanzar la RMM** se ha asociado con un **riesgo muy bajo de progresión** de la enfermedad, una alta probabilidad de **respuestas posteriores más profundas y una mayor supervivencia**.<sup>33</sup>
- Los resultados del estudio ASCSEMBL respaldan que se puedan **alcanzar respuestas moleculares más allá de la terapia de 2L** y demuestran el **valor del tratamiento prolongado** con asciminib.<sup>23,29,35</sup>



Los pacientes que recibieron **asciminib experimentaron menos EAs** que los que recibieron bosutinib.<sup>23,29,35</sup> Pese a que la exposición a asciminib fue tres veces más larga, **el riesgo de EAs no aumentó con el tiempo**.<sup>29,35</sup>

Tanto los resultados del estudio ASCSEMBL como los datos de seguridad y respuesta del ensayo de fase I a 8 años, demuestran una **eficacia superior** y una **seguridad y tolerabilidad favorable con asciminib en comparación con bosutinib**.<sup>23,28,29,34,35</sup>



Introducción a la LMC



Inhibidores de la tirosina cinasa



Criterios de respuesta

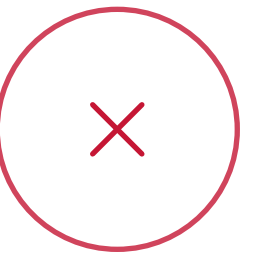


Desarrollo clínico de Scemblix®



Conclusiones





## Abreviaturas

**1L:** 1ª línea de tratamiento; **2L:** 2º línea de tratamiento; **3L:** 3º línea de tratamiento; **ABL:** tirosina cinasa Abelson; **ALT:** alanina aminotransferasa; **AST:** aspartato aminotransferasa; **ATP:** adenosín trifosfato; **BCR:** región de concurrencia de fracturas; **CB:** crisis blástica; **CVRS:** calidad de vida relacionada con la salud; **EA:** efecto adverso; **ELN:** *European LeukemiaNet*, del inglés; **EA0:** eventos arteriales oclusivos; **EI:** escala internacional; **FA:** fase acelerada; **FC:** fase crónica; **GELMC:** grupo español de leucemia mieloide crónica; **IC:** intervalo de confianza; **ITK:** inhibidor de la tirosina cinasa; **LMC:** leucemia mieloide crónica; **MDASI-CML:** *Anderson Symptom Inventory-chronic myeloid leukaemia*, del inglés; **RMM:** respuesta molecular mayor; **RM4:** respuestamolecular BCR-ABL1<sup>EI</sup> ≤0,01%; **RM4.5:** respuesta molecular BCR-ABL1EI ≤0,0032%; **RCM:** respuesta citogenética mayor; **RCC:** respuesta citogenética completa; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **STAMP:** *specifically targeting the ABL myristoyl Pocket*, del inglés.





## Referencias

1. Manual del Grupo Español de LMC. Ed. 2020.
2. Faderl S, et al. N Engl J Med. 1999;341(3):164-172.
3. Manley PW, et al. Leuk Res. 2020;98:106458.
4. Colicelli J. Sci Signal. 2010;3(139):re6.
5. Hantschel O. Genes Cancer. 2012;3(5-6):436-446.
6. Hughes TP, et al. N Engl J Med. 2019;381(24):2315-2326.
7. Baccarani M, et al. Ann Oncol. 2009;20(suppl 4):iv105-iv107.
8. Hochhaus A, et al. Leukemia. 2020;34:966-84.
9. Hochhaus A, et al. N Engl J Med. 2017;376:917-927.
10. Chopade P, Akard LP. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(11):710-723.
11. Cortes J, Rea D, Lipton JH. Am J Hematol. 2019;94(3):346-357.
12. Sasaki K, et al. Lancet Haematol. 2015;2(5):e186-e193.
13. Goldman JM. Lancet. 2000 Mar 25;355(9209):1031-2.
14. Akard et al. Clin Adv Hematol Oncol. 2013;11(7):421-432.
15. Ibrahim et al. Blood. 2010;116(25):5497-5500.
16. Khoury et al. Blood. 2012; 119(15): 3403-3412.
17. Cortes et al. Hematol Oncol. 2021;14:44.
18. Bosi et al. Hematol Transfusion Cell Ther. 2019;41(3):222-228.
19. Soverini S, Bassan R, Lion T. J Hematol Oncol. 2019;12:39.
20. Karaman MW, et al. Nat Biotechnol. 2008;26:127-132.
21. Lang JD, et al. Clin Cancer Res. 2018;24:1932-1943.
22. Cortes J, et al. Blood. 2007;4005-4011.
23. Réa D, et al. Blood. 2021;138(21):2031-2041.
24. Schoepfer J, et al. J Med Chem. 2018;61(18):8120-8135.
25. Wylie AA, et al. Nature. 2017;543(7647):733-737.
26. Baccarani M, et al. Blood. 2013 Aug 8;122(6):872-84.
27. Ficha técnica Asciminib. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221670004/FT\\_1221670004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221670004/FT_1221670004.html). Accedido en junio 2024.
28. Mauro MJ, et al. Leukemia. 2023 May;37(5):1048-1059.
29. Hochhaus A, et al. Leukemia. 2023 Mar;37(3):617-626.
30. Mauro M, et al. 63rd ASH Annual Meeting & Exposition. Atlanta, GA; 2021. Abstract 310.
31. Réa D, et al, Journal of Clinical Oncology 40, no. 16\_suppl (June 01, 2022) 7004-7004.
32. Réa D, et al. Leukemia. 2023 May;37(5):1060-1067.
33. Saussele S, et al. Leukemia. 2018 May;32(5):1222-1228.
34. Hochhaus A. et al. 65th ASH Annual Meeting & Exposition. San Diego, California & virtual; 2023. Abstract 450.
35. Mauro M, et al. 65th ASH Annual Meeting & Exposition. San Diego, California & virtual; 2023. Abstract 4536.





Escanea el QR o haz clic para acceder a la **Ficha Técnica de SCEMBLIX®**

## **PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

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 €.

