

Informe de Posición de la SEHH

Asciminib en leucemia mieloide crónica (LMC)

1. 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, donde las células proliferantes presentan el cromosoma Filadelfia (Ph) y/o el reordenamiento BCR::ABL[1].

Es una enfermedad rara, con una incidencia anual de 1-1.5 casos por cada 100.000 habitantes representando el 15-20% de todas las leucemias. Está presente por igual en todas las razas con un discreto predominio en varones. La edad mediana al diagnóstico se sitúa en torno a los 55 años, siendo infrecuente en la infancia. Debido al gran incremento de la supervivencia en las últimas décadas, la prevalencia de la LMC se ha incrementado notablemente en los últimos años [2].

La LMC fue la primera neoplasia en la que se descubrió la asociación con una anomalía citogenética adquirida. El estudio molecular de esta alteración citogenética permitió descubrir la base patogénica de la enfermedad, y diseñar la primera molécula enfocada a una diana molecular, el imatinib, que ha abierto una nueva era en la terapia antitumoral mediante los denominados inhibidores de tirosín cinasa (ITC). Gracias a la llegada de imatinib, y posteriormente a ITC de nueva generación, se estima que la supervivencia global (SG) es similar en la actualidad a la población general [3]. El 95% de los pacientes son diagnosticados en la fase crónica de la enfermedad. Hoy en día, únicamente un pequeño porcentaje de casos (alrededor del 5-7%) progresa a fases avanzadas (fase acelerada (FA) o crisis blástica (CB)) a pesar del tratamiento, lo que se caracteriza por un incremento de leucocitos (con formas inmaduras) y/o plaquetas en sangre, crecimiento del tamaño del bazo y aparición de síntomas constitucionales. La progresión a estas fases avanzadas implica un pronóstico infausto en esta enfermedad [4,5].

En la actualidad, disponemos de hasta 5 ITC aprobados para el manejo de la LMC: imatinib, los denominados ITC de segunda generación (ITC2G) (dasatinib, nilotinib y bosutinib) y ponatinib (tabla 1) [6].

Tabla 1. Fármacos aprobados por la EMA para el manejo de la LMC en el momento de la elaboración de este documento (6).

Primera línea	Segunda línea	Tercera línea	Fases avanzadas	Pendiente de aprobación
-Imatinib 400mg -Dasatinib 100mg -Nilotinib 300mg/12h -Bosutinib 400mg	-Dasatinib 100mg -Nilotinib 400 mg/12h -Bosutinib 500 mg ¹	-Dasatinib 100mg -Nilotinib 400 mg/12h -Bosutinib 500 mg -Ponatinib 45mg ²	Acelerada: -Imatinib 400mg -Dasatinib 140mg -Nilotinib 400mg/12h -Bosutinib 500mg -Ponatinib 45mg Blástica: -Imatinib 600mg -Dasatinib 140mg -Bosutinib 500mg -Ponatinib 45mg	Asciminib 40mg/12h ³
1. La indicación de bosutinib en segunda línea indica que puede utilizarse si nilotinib y dasatinib no se consideran opciones terapéuticas adecuadas. 2. La dosis inicial es 45mg, siendo necesaria la reducción de dosis una vez alcanzada una respuesta óptima. En caso de mutación T315I se considera fármaco de elección en cualquier línea. 3. Asciminib es efectivo en pacientes con la mutación T315I, siendo la dosis recomendada en estos casos de 200mg/12h				

Hasta el momento, los ITC aprobados para el tratamiento de diferentes neoplasias actúan mediante la inhibición del dominio de acción del ATP. Es importante conocer como estos fármacos no son selectivos frente BCR::ABL, inhibiendo muchas otras cinasas como Src, PDGFR, KIT y otras muchas. Esta actividad denominada “off target” se asocia habitualmente con un perfil negativo puesto que causa algunos de los efectos adversos (EAs) de los ITC. Estos EAs pueden ser comunes para todos los ITC y otros más específicos, marcando por tanto el perfil de tolerancia de los fármacos (tabla 2). Los EAs más significativos en el manejo de los ITC son la aparición del derrame pleural con dasatinib (que ocurre en aproximadamente el 30% de pacientes), diarrea y toxicidad hepática con bosutinib y aparición de eventos cardiovasculares en el caso de nilotinib (10-15% aproximadamente) y ponatinib (20% aproximadamente) [7–10]. Estos eventos cardiovasculares se han relacionado con la dosis recibida, y estudios recientes muestran como con adecuada selección de pacientes y reducción de dosis tras alcanzar respuesta deseada; esta toxicidad en el caso de ponatinib podría reducirse a 10% aproximadamente[11].

Tabla 2. Efectos adversos más frecuentes observados con los diferentes ITC.

Toxicity (any grade)	Dasatinib ¹⁴⁶ (100 mg once daily)	Nilotinib ¹⁴⁷ (400 mg twice daily)	Bosutinib ¹⁴⁹ (500 mg once daily)	Ponatinib ¹⁵¹ (45 mg once daily)	Asciminib (40 mg twice daily) ¹⁵⁴
Rash	33%	31%	28%	47%	7%
Headache	—	18%	27%	43%	16%
Fatigue	37%	21%	24%	30%	10%
Myalgias/Arthralgias	38%	11%	18%	24%/33%	9%
Pleural effusion	28%	—	17%	—	—
Hypertension	—	—	8%	37%	12%
Hemorrhage	26%	—	—	—	—
Diarrhea	42%	12%	83%	20%	12%
Constipation	—	13%	13%	41%	—
Nausea	27%	25%	48%	29%	12%
Vomiting		13%	38%	19%	7%
Increased blood creatinine	—	—	13%	—	—
Increased lipase	—	—	—	27%	—
Increased ALT/AST	—	—	15%	—	4%

A pesar de la gran eficacia de los distintos ITC en la LMC, no es infrecuente encontrar resistencias. Las mutaciones en el dominio cinasa son el mecanismo mejor conocido, pero no el único. Se han descrito más de 100 mutaciones in vitro que implican a diferentes subunidades estructurales del dominio cinasa, aunque solo unas pocas tienen bien documentado su papel en la resistencia clínica. El espectro de mutaciones resistentes es mucho más limitado para los ITC de segunda generación que para imatinib. Sin embargo, hay una mutación de especial preocupación, la T315I que afecta a un punto crítico de unión a imatinib, nilotinib, dasatinib y bosutinib lo cual le confiere resistencia absoluta a estos ITC, pero no a ponatinib. En pacientes muy tratados pueden aparecer mutaciones compuestas, lo cual puede causar resistencia incluso a ponatinib[4,5,8,12,13].

La eficacia del tratamiento en la LMC se mide mediante la reducción del porcentaje de metafases Ph positiva 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). En términos generales, se estima que un paciente presenta resistencia al tratamiento en caso de no alcanzar una respuesta citogenética completa (RCC) (desaparición del cromosoma Ph) o una respuesta molecular >1% de BCR::ABL, transcurridos los 12 meses de tratamiento[4,5,8].

El algoritmo terapéutico, según las recomendaciones de expertos y guías, se basa en inicio de tratamiento bien con imatinib o un ITC2G. En caso de fracaso terapéutico, el paciente será tratado con un ITC2G o ponatinib en función del tratamiento recibido en primera línea, la fase de la enfermedad en la que se encuentre, el motivo de fracaso terapéutico (resistencia o intolerancia) y/o la presencia de mutaciones del dominio cinasa. En términos generales, la “política terapéutica” más aceptada tras un fracaso terapéutico a un ITC2G es la de tratar con otro ITC2G (cuya elección será determinada en función de las comorbilidades del paciente) en caso de intolerancia, y tratamiento con ponatinib en caso de resistencia[5,14].

En la actualidad, se estima que aproximadamente un 50% de los pacientes fallarán a la primera línea de tratamiento. Tras un fracaso a primera línea, se estima que las tasas de fracaso terapéutico en segundas/terceras líneas se sitúan en 60-70% (siendo los motivos del fracaso terapéutico similares para resistencia e intolerancia). Si bien el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TAPH) fue considerado como el tratamiento de elección en pacientes con LMC, debido a su morbimortalidad, hoy en día es una opción reservada para un pequeño porcentaje de pacientes que fracasan a los ITC disponibles[15,16].

De esta forma, se considera que la aparición de nuevos fármacos para el manejo de pacientes con fracaso a los ITC disponibles es una necesidad terapéutica no cubierta.

2. ASCIMINIB

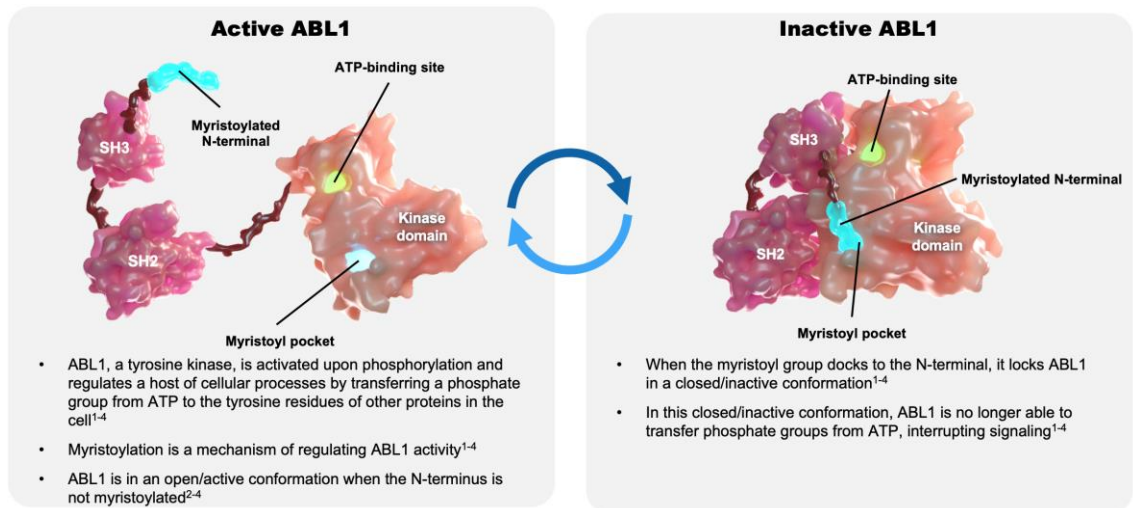
a. Farmacología:

Asciminib es un nuevo inhibidor (el primero en su clase) de BCR::ABL que se diferencia de los ITC anteriores en que no se une al sitio de unión de ATP. Por el contrario, asciminib actúa como un inhibidor alostérico que se dirige al sitio vacante del bolsillo comúnmente ocupado por el extremo N miristoilado de ABL1, produciendo una inhibición selectiva de las cinasas ABL1 y ABL2 al forzar un cambio en la conformación de la proteína al estado inactivo[17,18] (Figura 1). Dado que, como hemos mencionado, los EAs de los ITC están relacionados principalmente con la inhibición de cinasas no diana por parte de los ITC que se unen a ATP, asciminib proporcionaría una mejor tolerabilidad. De esta forma, no se observaron efectos sustanciales con asciminib en concentraciones $\leq 10 \mu\text{M}$ en la actividad de fosforilación de un panel de 335 cinasas no mutadas, todas las cuales tenían dominios catalíticos activos, lo que se ajustaba a su mecanismo de acción alostérico[19]. 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 ATP[20].

Uno de los aspectos más relevantes de asciminib es la posibilidad de terapia combinada con los llamados ITC convencionales. Así, estudios *in vitro* han mostrado efectos cooperativos cuando se combina asciminib con cualquiera de los ITC disponibles[21].

Asciminib se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo, con una concentración plasmática máxima alcanzada dentro de las 2-3 horas posteriores a la dosis. En general, la absorción estimada de asciminib es $\approx 100\%$ con una biodisponibilidad del 73% . El volumen aparente de distribución es de $\approx 89\text{ L}$. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es de $\approx 97\%$ con una semivida ($t_{1/2}$) de 7 a 15 h. Asciminib no atraviesa la barrera hematoencefálica en una medida significativa. Asciminib se elimina principalmente a través del metabolismo hepático y la eliminación biliar[17,22,23].

Figura 1. Binding of the Myristoyl Site of the BCR-ABL1 Protein by Asciminib.



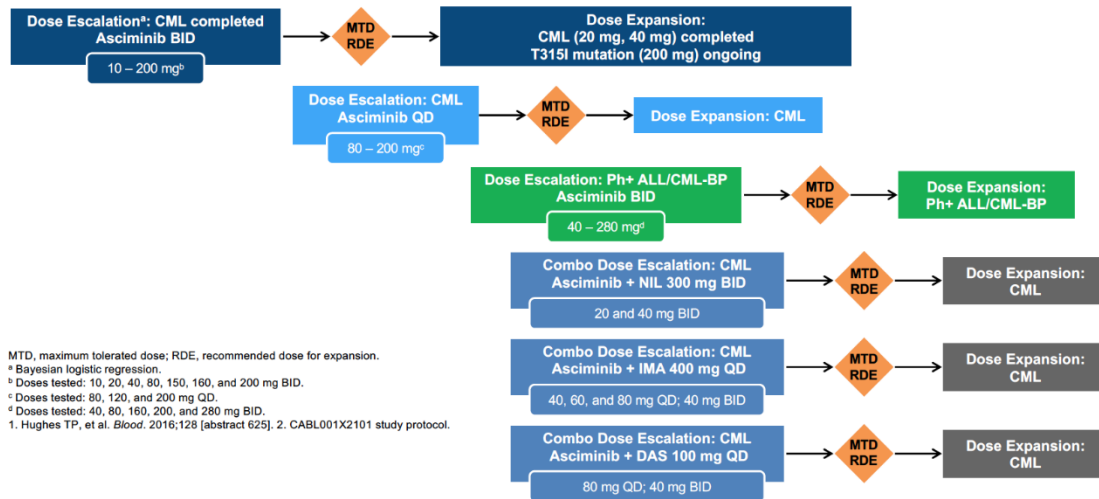
Binding of the Myristoyl Site of the BCR-ABL1 Protein by Asciminib. Autoinhibition of the ABL1 kinase occurs through engagement of the myristoyl-binding site by the myristoylated N-terminal—a negative regulatory motif that locks the ABL1 kinase in the inactive state. On fusion of ABL1 to BCR, the myristoylated N-terminal is lost and the ABL1 kinase is activated. By allosterically binding the myristoyl site, asciminib mimics myristate and restores inhibition of BCR-ABL1 kinase activity.

b. Resultados de ensayos clínicos:

i. Ensayo fase I:

Asciminib se probó por primera vez en humanos con un ensayo clínico fase 1 de escalada de dosis en busca de la mejor dosis tolerada que incluyó distintas cohortes, como pacientes con o sin la mutación T315I, pacientes en fase crónica (FC) y fases avanzadas, así como combinaciones con imatinib, nilotinib o dasatinib (figura 2). El objetivo principal del estudio fue identificar la dosis máxima tolerada, así como la dosis recomendada para los estudios de extensión y la seguridad del fármaco. Para la cohorte de pacientes en monoterapia, no se alcanzó una dosis máxima tolerada y la dosis recomendada para posteriores estudios fue la de 40 mg/12 horas y de 200 mg/12 horas para los pacientes con la mutación T315I.

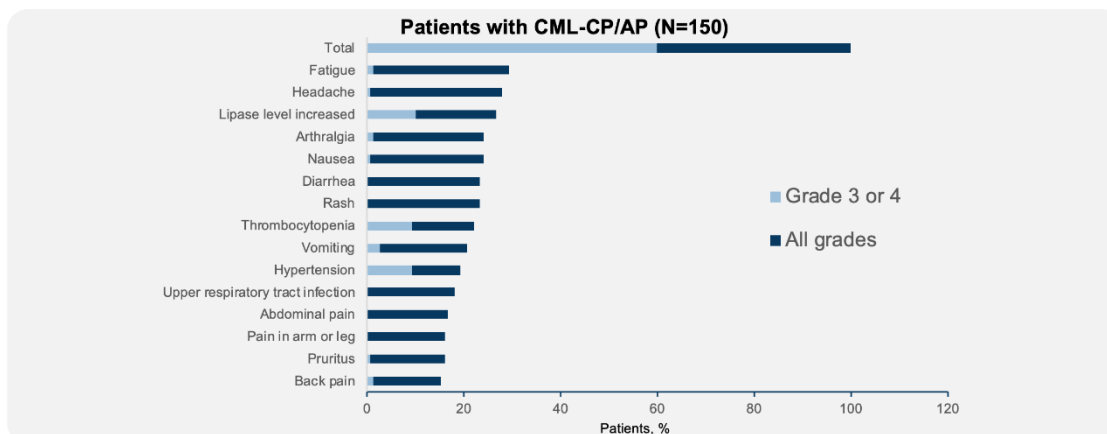
Figura 2. Phase 1 FIH study: single agent in CML/ALL and combinations in combinations in CML (CABL001X2101).



NIL = nilotinib; BID = twice a day; QD = once a day; MTD: maximum tolerated dose;; RDE: recommended dose for expansion.

Hasta el momento, los datos publicados han sido los de la cohorte de pacientes tratados en monoterapia, que incluyó a 141 pacientes en FC (de los cuales 28 presentaban la mutación T315I) y 9 pacientes en FA. Asciminib fue bien tolerado, siendo los EAs más frecuentes la elevación de lipasa asintomática grado 1-2, eritema y síntomas constitucionales (figura 3). Se documentó pancreatitis en un total de 5 pacientes (todos ellos con dosis superiores a 40 mg/ 12 horas), resolviéndose en su totalidad tras la suspensión del fármaco. De éstos, 3 pacientes habían sufrido pancreatitis previamente al inicio de asciminib. Se objetivó trombopenia en 22% de los pacientes (7% grado 3-4)[24].

Figura 3. Adverse events with asciminib monotherapy in the 3L setting in the phase I CABL001X2101 study.



3L, 3rd line; AE, adverse event; AP, advanced phase; CML, chronic myeloid leukemia; CP, chronic phase. Hughes TP, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:2315-2326.

Asciminib en monoterapia se mostró efectivo en pacientes poli tratados (>70% de los pacientes habían recibido más de 3 ITC previos al inicio de tratamiento). La eficacia del tratamiento se muestra en 3 grupos bien diferenciados:

- Pacientes en FC sin la mutación T315I: La probabilidad de alcanzar RCC en pacientes sin dicha respuesta previa al inicio de tratamiento fue del 54% (31/57), mientras que la probabilidad de alcanzar o mantener respuesta molecular mayor (RMM) tras 12 meses de seguimiento fue del 48% (44/91). Es importante señalar que estas respuestas estuvieron condicionadas por la respuesta previa al inicio de tratamiento, siendo del 75% (30/40) en aquellos pacientes con niveles de BCR-ABL $\leq 1\%$ y del 27% (14/51) para aquellos pacientes con niveles de BCR-ABL $\geq 1\%$.

- Pacientes con la mutación T315I: La probabilidad de alcanzar RCC y RMM, tras 12 meses de tratamiento, fue del 41% (9/21) y 24% (4/17) respectivamente. De los 5 pacientes que habían recibido previamente tratamiento con ponatinib 1 (20%) alcanzó RMM.

- Pacientes en FA: 9 de los 8 pacientes (88%) alcanzó respuesta hematológica completa (RHC) y 1 paciente (11%) RMM que la mantuvo durante más de 11 semanas.

Como se ha comentado, en este estudio se incluyeron cohortes en los que se combinó asciminib, a distintas dosis, con imatinib, nilotinib y dasatinib. En general, estas combinaciones fueron bien toleradas. Sin embargo, el número de discontinuaciones debido a EAs fue superior en comparación con asciminib en monoterapia, sin aparente beneficio en cuestión de eficacia[25][26]a.

ii. Estudio pivotal fase 3:

El ensayo pivotal fase 3 ASCSEMBL, es un estudio abierto en el que los pacientes con LMC-FC tratados previamente con ≥ 2 ITC y con criterios de resistencia o intolerancia fueron aleatorizados (2:1) a recibir asciminib 40 mg dos veces al día vs. bosutinib 500 mg una vez al día. La aleatorización se estratificó según el estado de respuesta citogenética mayor (RCM) al inicio, y el objetivo principal del estudio fue la tasa de RMM a las 24 semanas. Durante el transcurso del estudio se realizó una enmienda al protocolo, que permitió incluir a pacientes con criterios de intolerancia a los ITC con niveles de BCR-ABL1 $> 0,1\%$. Los pacientes con mutaciones resistentes a bosutinib no fueron elegibles (p. ej., T315I o V299L). Durante el estudio, a los pacientes con fracaso documentado del tratamiento (según las recomendaciones del ELN de 2013) con bosutinib se les permitió cambiar al brazo de asciminib según el criterio del investigador. En general, los resultados en cuanto a eficacia fueron significativamente superiores en el brazo de tratamiento con asciminib, cumpliéndose el objetivo principal del estudio. La incidencia acumulada de RMM en la semana 24 fue del 25 % con asciminib vs. 12% con bosutinib. Asciminib mostró igualmente superioridad sobre bosutinib en los objetivos secundarios de respuesta RCC, RMM, RM4 y RM4.5 a las 24 semanas (tabla 3) [27].

Tabla 3. Respuestas al tratamiento en el ensayo clínico ASCEMBL tras 24 semanas de seguimiento.

	Asciminib 40 mg/12h	Bosutinib 500 mg
RCC	40%	24%
RMM	25%	12%
RM4	10%	8%
RM4.5	5%	1%

RCC: Respuesta citogenética completa. RMM: Respuesta molecular mayor

RM4: Respuesta molecular grado 4; RM4.5: Respuesta molecular grado 4.5

Una actualización recientemente presentada mostró como, tras 96 semanas de seguimiento, la incidencia acumulada de RMM fue del 41% frente a 22% para asciminib y bosutinib respectivamente (figura 4). De igual forma, se observó como las tasas de RMM fueron superiores para asciminib en todos los grupos demográficos y de riesgo, sin alcanzar significación estadística en los pacientes tratados en 3ª línea, intolerantes, mutaciones BCR::ABL y aquellos con niveles de BCR::ABL basales <1% (figura 5) [28].

Figura 4. Incidencia acumulada de RMM en estudio ASCEMBL tras 96 semanas de seguimiento.

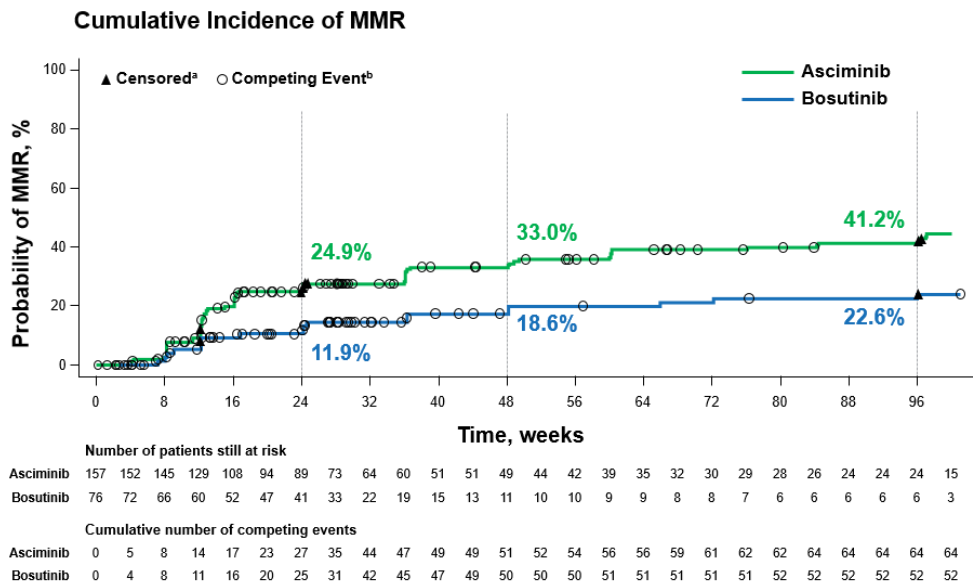
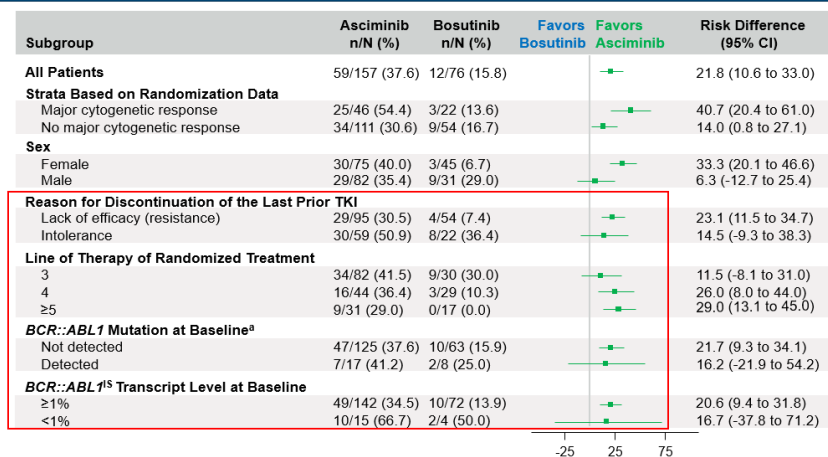


Figura 5. Análisis de eficacia en los distintos subgrupos epidemiológicos y pronóstico.

Subgroup Analyses for MMR at Week 96

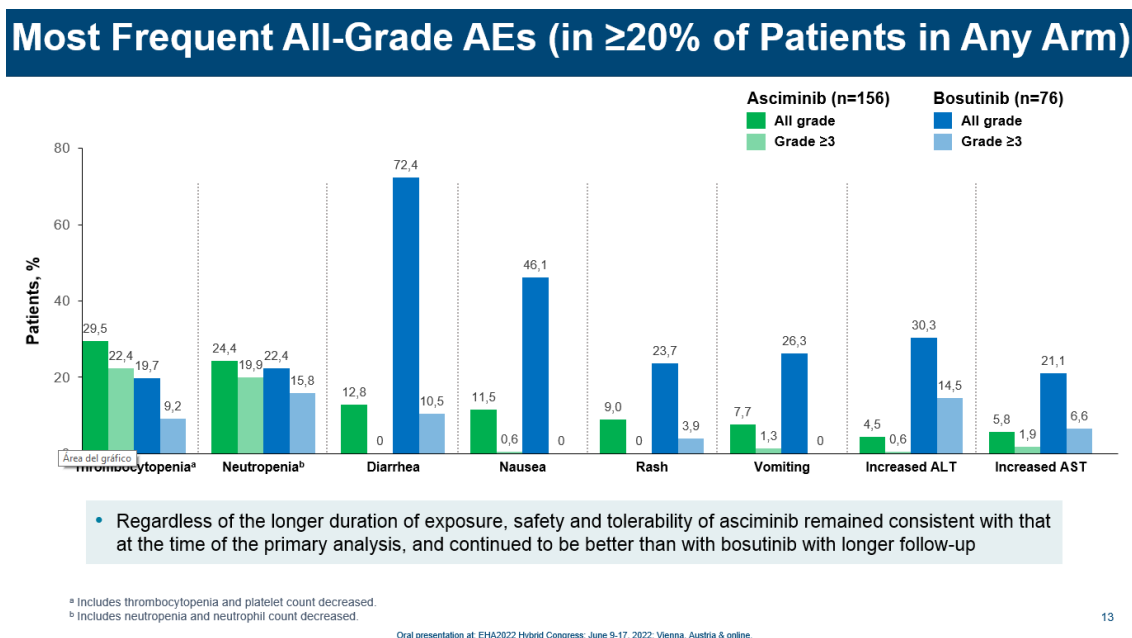


- The MMR rate at week 96 was consistently higher with asciminib than with bosutinib in all demographic and prognostic subgroups

^a Patients with T315I and V299L BCR-ABL1 mutations or a nonevaluable mutation assessment were excluded from the subgroup analysis. Mutations at baseline in the asciminib arm included G250E (n=2), Y253H (n=2), E255K (n=2), E255V (n=1), F317L (n=2), F359C (n=1), F359V (n=3), E459K (n=1), W478R (n=1), L248V/F317L (n=1), and Y253H/F486S (n=1) and in the bosutinib arm included E255V (n=1), F317L (n=2), M244V (n=2), Q252H (n=1), F359I (n=1), and R473Q (n=1).

En cuanto a la seguridad, asciminib fue mejor tolerado, con todos los EAs, a excepción de la trombopenia, más frecuente con bosutinib. Los EAs de más frecuentes (que ocurren en ≥20 % de los pacientes en cualquier brazo de tratamiento) tras 96 semanas de seguimiento se muestran en la figura 6.

Figura 6. Efectos adversos observados en el estudio ASCSEMBL.



Cabe destacar que la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a EAs fue significativamente menor con asciminib (7%) que con bosutinib (26%), a pesar de que la mediana de exposición al fármaco fue significativamente superior con asciminib (23 meses frente 7 meses). Los EAs más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento incluyeron trombocitopenia (3%) y neutropenia (2%) en el brazo de asciminib, y aumento de ALT (5%) y neutropenia (3%) en el brazo de bosutinib. La incidencia de eventos arteriales oclusivos (EAO) fue del 5.1% (n = 5) con asciminib y del 1,3 % (n = 1) con bosutinib. En este estudio, no se observó una mayor incidencia de pancreatitis con asciminib, probablemente condicionado a que la historia de pancreatitis previa fue criterio de exclusión del ensayo y a la no utilización de dosis mayores a 40mg BID. Con respecto a los pacientes que sufrieron estos EAO, 7 de 8 pacientes en el brazo de asciminib habían sido tratados previamente con nilotinib y 3 con ponatinib.

La probabilidad libre de evento (SLE), definiendo evento según las recomendaciones de la ELN2013 (progresión de la enfermedad, muerte o discontinuación por EAs) tras 2 años de seguimiento fue del 57% para asciminib frente 25% para bosutinib.

c. Experiencia de asciminib en estudios de vida real:

Desde la comunicación de los primeros datos del estudio fase I de asciminib, la farmacéutica Novartis abrió un programa de acceso al fármaco del que se han beneficiado miles de pacientes hasta el momento en todo el mundo. Algunos grupos ya han publicado/comunicado datos de eficacia y seguridad, siendo estos datos muy superponibles a los mostrados en los ensayos clínicos (tabla 4)[29–31].

Tabla 4. Experiencia asciminib en estudios de vida real:

	Pérez-Lamas L et al ²⁹	Turkina A et al ³⁰	Khadadah F et al ³¹
Pacientes (N)	52	32	22
Mediana seguimiento (meses)	11	7	16
Mutación T315I	3%	31%	18%
Respuestas al tratamiento			
- RCC	42%	27%	NR
- RMM			
- RMP	39%	24%	38%
	16%	12%	NR
Discontinuación de tratamiento	25%	12%	18%

RCC: Respuesta citogenética completa; RMM: Respuesta molecular mayor; RMP: respuesta molecular profunda; NR: no reportado.

3. ESTADO REGULATORIO DE ASCIMINIB Y ESTUDIOS EN MARCHA:

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) otorgó una aprobación acelerada para pacientes con LMC Ph+ en FC, tratados previamente con dos o más ITCs, y aprobó asciminib para pacientes adultos con LMC Ph+ en FC con la mutación T315I. Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado el uso de asciminib en Europa con estas mismas indicaciones.

Novartis está realizando actualmente varios ensayos clínicos para evaluar los resultados de uso de asciminib en diferentes entornos de LMC. El estudio de fase 2 ASC4MORE (NCT03578367) compara asciminib en dos dosis diferentes (40 mg y 60 mg diarios (QD)) en combinación con imatinib 400 mg QD vs. continuar con imatinib o nilotinib en sujetos tratados con imatinib de primera línea durante al menos un año que no han logrado una respuesta molecular profunda [32]. AIM4CML es un estudio aleatorizado, multicéntrico, fase 3b, abierto de asciminib en pacientes con LMC-FC tratados previamente con ≥ 2 TKI (sin la mutación T315I) o con ≥ 1 TKI (con la mutación T315I). El ensayo tiene como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la monoterapia con asciminib en una gran población de pacientes con LMC y explorar si es factible un régimen de dosificación QD más conveniente [33]. ASC4FIRST (NCT049712260) es un próximo estudio fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado de asciminib (80 mg una vez al día) frente a TKI seleccionado por el investigador en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada [34]. Finalmente, el estudio ASC4OPT (NCT04948333) [35] es un estudio fase IIIb, multicéntrico, abierto, de optimización del tratamiento de asciminib en pacientes con LMC-FC que fallaron ≥ 2 TKI en el que los pacientes se aleatorizaban a recibir asciminib 40 mg dos veces al día vs. 80 mg una vez al día, con el criterio principal de valoración de MMR. Se permitirá el aumento de la dosis a 200 mg una vez al día en pacientes que no alcancen una respuesta óptima.

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Los datos disponibles respaldan que asciminib es un fármaco eficaz y bien tolerado para el tratamiento de pacientes con LMC en FC que fracasan al menos a 2 ITCs [28].

Con respecto al posicionamiento del fármaco en el actual algoritmo terapéutico, la principal limitación del estudio pivotal con el que asciminib ha obtenido su indicación es relevante. Y es que podríamos considerar que el brazo comparador no es el tratamiento de elección (o comúnmente utilizado) en todos los pacientes con criterios de fracaso terapéutico a ITC2G. El fracaso terapéutico en la LMC se debe a dos posibles escenarios, como son la resistencia o la intolerancia a los ITCs previos (si bien esta clasificación no es siempre sencilla, y en ocasiones los pacientes pueden presentar ambas causas de fracaso). En la actualidad, las recomendaciones de expertos y guías de práctica clínica recomiendan bosutinib (o ITC2G alternativos) para pacientes intolerantes a ITC2G, y ponatinib para el manejo de pacientes resistentes[5,15].

Con respecto a los pacientes intolerantes, asciminib ha mostrado mayor eficacia que bosutinib en todas las respuestas analizadas (RCC, RMM o RM4.5). Además, asciminib mostró un mejor perfil de seguridad, siendo la mayoría de EAs menos frecuentes con asciminib. Por último, tanto las discontinuaciones por EAs, como los SLE fue significativamente superior para asciminib. Sin embargo, es importante señalar algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, si bien la dosis utilizada de bosutinib fue la aprobada para pacientes con fracaso terapéutico previo (500mg), estudios recientes han mostrado para pacientes intolerantes, que dosis menores de inicio pueden ser más eficaces al mejorar la tolerancia y por tanto las discontinuaciones de tratamiento por EAs. También cabe destacar que la última actualización del estudio no mostró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a alcanzar el objetivo principal del estudio (RMM) en el subgrupo de pacientes intolerantes. La aparición de EAO en pacientes tratados con asciminib, si bien no parece preocupante, hace necesario continuar con el estudio de la posible relación entre estos EAs y asciminib, especialmente en pacientes tratados previamente con nilotinib y/o ponatinib. Por último, señalar que en pacientes con toxicidad pancreática previa, el uso de asciminib podría facilitar la reaparición de dicha toxicidad.

Con respecto a los pacientes resistentes, la discusión es aún más compleja dado que asciminib no se ha comparado directamente, ni se prevé que se haga, frente a ponatinib. Si realizáramos una comparación indirecta entre los estudios pivotaes de asciminib (ASCEMBL) y ponatinib (PACE), los datos de eficacia pueden parecer similares. Sin embargo, debemos señalar que las poblaciones son bien diferentes, dado que el estudio PACE incluyó la práctica totalidad de pacientes resistentes mientras que, en el ASCEMBL, una buena parte de los paciente incluidos eran intolerantes [28,36]. Además, debemos tener en cuenta que las respuestas a asciminib en pacientes resistentes parecen estar influenciadas por la respuesta previa al inicio de tratamiento, siendo la probabilidad de alcanzar respuestas inferiores en pacientes con mayor carga de enfermedad (BCR-ABL >10%), en comparación con aquellos en mejor situación. El estado previo de la enfermedad, si bien no ha sido estudiado en detalle, no parece que sea tan relevante en pacientes tratados con ponatinib. Como se ha comentado, en la elección del tratamiento, es importante tener en cuenta las comorbilidades de los pacientes para poder evitar así complicaciones serias relacionadas con el tratamiento. En este sentido, a pesar de que estudios recientes han mostrado una disminución significativa de los EAs con un manejo adecuado de ponatinib, asciminib debe considerarse como una opción terapéutica más segura, especialmente en pacientes con comorbilidades vasculares o que han presentado intolerancias a ITCs previos[37,38].

5. POSICIONAMIENTO DE LA SEHH:

Por todo lo expuesto anteriormente, la SEHH considera que asciminib es una alternativa terapéutica eficaz y segura para el manejo de pacientes con LMC tras fallo a dos ITCs.

El beneficio de este fármaco se corresponde tanto en pacientes intolerantes como resistentes. El fármaco debe considerarse como:

- Alternativa terapéutica preferente en pacientes intolerantes a varios ITCs, si bien se tendrá que evaluar comorbilidades previas (siendo la más relevante para el uso de asciminib la historia previa de pancreatitis)
- Alternativa terapéutica en pacientes resistentes a ITC, sugiriendo un uso preferente frente a ponatinib en pacientes de alto riesgo cardiovascular, y/o hayan presentado intolerancias previas a los ITCs.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015; 385:1447–1459.
- [2] Baccarani M. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: floating between expectation and evidence. *Leukemia*. 2017; 31:1015–1016.
- [3] Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376:917–927.
- [4] Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv261.
- [5] Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34:966–984.
- [6] García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine Kinase Inhibitors Available for Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy and Safety. *Front Oncol*. 2019; 9:603.
- [7] Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30:1648–1671.
- [8] Steegmann JL. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Euromedice. 2014.
- [9] Caocci G, Mulas O, Annunziata M, et al. Long-term mortality rate for cardiovascular disease in 656 chronic myeloid leukaemia patients treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cardiol*. 2020;301:163–166.
- [10] Jain P, Kantarjian H, Boddu PC, et al. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv*. 2019;3:851–861.
- [11] Kantarjian HM, Jabbour E, Deininger M, et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2022.
- [12] Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol [Internet]*. 2019 [cited 2019 Aug 14];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6480772/>.

- [13] Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:1108–1135.
- [14] García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JCC. Current Treatment Options for Chronic Myeloid Leukemia Patients Failing Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9.
- [15] Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, et al. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2020.
- [16] Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol*. 2021;14:44.
- [17] Breccia M, Colafigli G, Scalzulli E, et al. Asciminib: an investigational agent for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021; 30:803–811.
- [18] Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. 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;98:106458.
- [19] Eadie LN, Saunders VA, Branford S, et al. The new allosteric inhibitor asciminib is susceptible to resistance mediated by ABCB1 and ABCG2 overexpression in vitro. *Oncotarget*. 2018; 9:13423–13437.
- [20] Eide CA, Zabriskie MS, Savage Stevens SL, et al. Combining the Allosteric Inhibitor Asciminib with Ponatinib Suppresses Emergence of and Restores Efficacy against Highly Resistant BCR-ABL1 Mutants. *Cancer Cell*. 2019; 36:431-443.e5.
- [21] Eide CA, Zabriskie MS, Savage Stevens SL, et al. Combining the Allosteric Inhibitor Asciminib with Ponatinib Suppresses Emergence of and Restores Efficacy against Highly Resistant BCR-ABL1 Mutants. *Cancer Cell*. 2019; 36:431-443.e5.
- [22] Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, et al. Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. *J Med Chem*. 2018; 61:8120–8135.
- [23] Menssen HD, Quinlan M, Kemp C, et al. Relative Bioavailability and Food Effect Evaluation for 2 Tablet Formulations of Asciminib in a 2-Arm, Crossover, Randomized, Open-Label Study in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019; 8:385–394.

- [24] Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019; 381:2315–2326.
- [25] Cortes JE, Lang F, Kim D-W, et al. Combination therapy using asciminib plus imatinib in patients with chronic myeloid leukemia: results from a phase 1 study. *HemaSphere*. 2018;2: S1, Abstract n. S883.
- [26] Mauro M, kim D-W, Cortes J, et al. Combination of asciminib plus nilotinib or dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia: results from a phase 1 study. *HemaSphere*. 2019;2: S1, Abstract n. S884.
- [27] Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, 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*. 2021; 138:2031–2041.
- [28] Rea, D, Hochhaus Andreas, Mauro, MJ. Efficacy and safety results from ASCEMBL a phase 3 study of asciminib vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after 1 \geq 2 prior tyrosin kinase inhibitors: wk 96 updated.
- [29] Luna A, Pérez-Lamas L, Boque C, et al. Real-life analysis on safety and efficacy of asciminib for ponatinib pretreated patients with chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2022.
- [30] Anna G Turkina, Oleg A. Shukhov, Elza Lomaia. The First Results of Asciminib Therapy in Highly Pretreated Chronic Myeloid Leukemia Patients Under the Managed Access Program (MAP) in Russian Federation. *Blood*. 2021;138 (Supplement 1): 1483.
- [31] Fatima, Anargyros Xenocostas, Lambert Busque. A Real-World Canadian Experience of Asciminib Use in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Failed Multiple Lines of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. *Blood*. 2021;138 (Supplement 1): 3610.
- [32] Study of Efficacy and Safety of Asciminib in Combination with Imatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03578367&cntry=&state=&city=&dist=>.
- [33] David Andorsky, Sarah Tomassetti, Yehuda E. Deutsch. Asciminib in Monotherapy 4 CML (AIM4CML), a Phase IIIb Study of Asciminib Monotherapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase without or with T315I Mutations. *Blood*. 2021;138 (Supplement 1): 3599.
- [34] Cortes J, Hochhaus Andreas, Takahashi Naoto. A Multicenter, Open Label, Randomized, Phase III Study of Asciminib (80 mg Once Daily) Vs Investigator-Selected TKI in Newly Diagnosed Adult Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Blood*. 138 (Supplement 1): 1478.



[35] Asciminib Treatment Optimization in \geq 3rd Line CML-CP. [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04948333&cntry=&state=&city=&dist=>.

[36] Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013; 369:1783–1796.

[37] Shanmuganathan N, Hughes TP. Asciminib for chronic myeloid leukaemia: Next questions. *Br J Haematol.* 2022.

[38] Yeung DT, Shanmuganathan N, Hughes TP. Asciminib: a new therapeutic option in chronic-phase CML with treatment failure. *Blood.* 2022;139:3474–3479.