

Asciminib

en leucemia mieloide crónica *Ph+*

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org.

Resumen

Asciminib es un nuevo inhibidor potente de la tirosina cinasa BCR-ABL no competitivo con ATP que inhibe selectivamente la actividad tirosina cinasa ABL1 de la proteína de fusión (constitutivamente activada en la patología oncológica) al dirigirse específicamente al bolsillo de miristoilo de la ABL. Ese efecto se traduce en la inhibición de la fosforilación de proteínas diana implicadas en numerosas vías de señalización bioquímica esenciales para las células malignas: su principal consecuencia es la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células Filadelfia positivas (*Ph+*), o sea, promueve la autodestrucción de las células neoplásicas. Con base en este mecanismo, el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC *Ph+*) previamente tratados con 2 o más inhibidores de tirosina cinasa (ITC).

Su aprobación se sustentó en los resultados de un estudio pivotal de fase 3 todavía en marcha, con un diseño multicéntrico, abierto y controlado por bosutinib, que ha incluido a 233 pacientes con LMC-FC *Ph+* que habían fracasado o eran intolerantes a ≥ 2 líneas de ITC previas. Su variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta molecular mayor (RMM), entendida como expresión de BCR-ABL1 $< 0,1$ % a las 24 semanas en pacientes que no habían fracasado ni discontinuado el tratamiento.

Los resultados del estudio pivotal indican que un tratamiento continuado con asciminib mejora sustancialmente la tasa de RMM a las 24 semanas respecto a bosutinib (26 % vs. 13 %). Esa mayor eficacia de asciminib fue sostenida en el tiempo (tasa de RMM a las 96 semanas de 38 % vs. 16 % con bosutinib), con independencia de factores

Fernández Moriano C. Asciminib (▼Scemblix®) en leucemia mieloide crónica *Ph+*. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(473): 480-490

demográficos y clínicos, como el número de líneas de ITC previas (la tasa de RMM a 6 meses fue del 29 % vs. 20 % en 3ª línea, 25 % vs. 14 % en 4ª línea y 16 % vs. 0 % en 5ª línea o posteriores).

En el perfil toxicológico del nuevo fármaco destaca una elevada frecuencia de eventos adversos, pero parece mejor tolerado que otros ITC. En comparación con bosutinib, las reacciones adversas son en general menos incidentes (56 % vs. 68 %) y de menor gravedad (la tasa de discontinuación por eventos adversos fue del 5 % vs. 21 %). Con asciminib preocupan en mayor medida los eventos adversos hematológicos, como la trombocitopenia y la neutropenia, pero se ve una menor toxicidad gastrointestinal y hepática.

En definitiva, asciminib representa una nueva alternativa para monoterapia en líneas avanzadas de tratamiento de la leucemia mieloide crónica, que, con un mecanismo de acción parcialmente innovador frente al resto de ITC, puede cubrir una necesidad médica no cubierta en pacientes que han recibido –y han fracasado o son intolerantes– al menos 2 ITC previos, contexto en que aporta un mayor beneficio que bosutinib. Así lo recogen organismos de países de nuestro entorno, como el NICE británico, que especifica que por ahora el uso del fármaco se restringe a pacientes sin la mutación *T315I*. A priori, tendrá un mejor perfil de seguridad que otras opciones, si bien esto aún debe confirmarse a largo plazo con los datos de los estudios en marcha. Sea como fuere, no va a suponer una cura de la enfermedad ni va a reemplazar por el momento a imatinib y otros ITC en las primeras líneas de terapia de la LMC, donde la mayoría de pacientes alcanzan el máximo beneficio clínico, por lo que tampoco va a suponer una modificación sustancial de la terapéutica estándar.

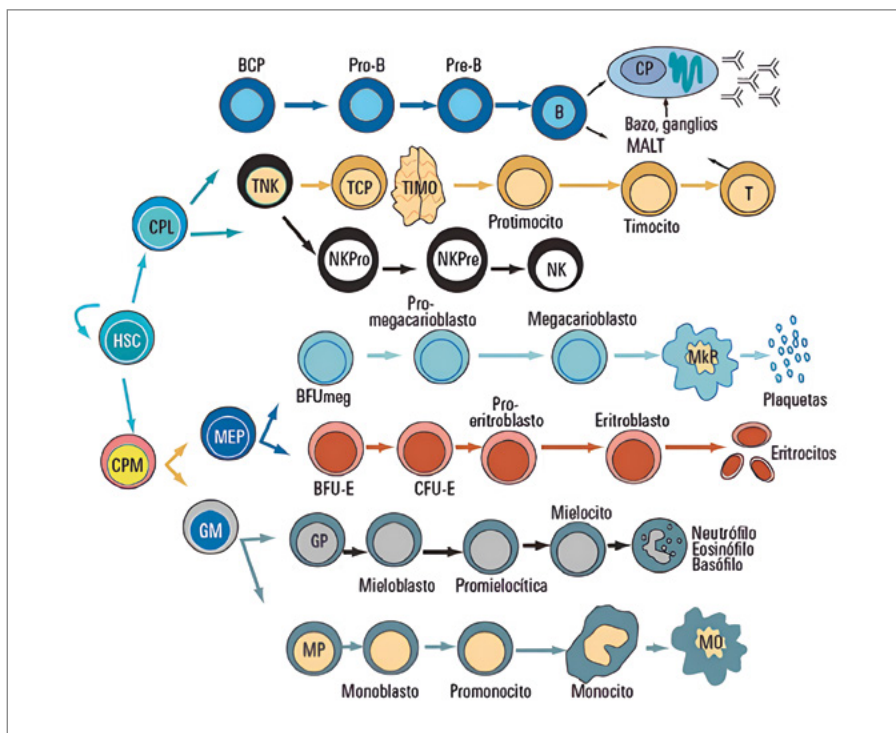
Aspectos fisiopatológicos

La médula ósea produce inicialmente células madre sanguíneas indiferenciadas o pluripotenciales que, posteriormente, se transforman en células sanguíneas maduras, tanto de tipo mieloide como linfoide. Mientras que las células linfoides inmaduras acaban produciendo diferentes estirpes de linfocitos, las mieloides se pueden transformar en eritrocitos, ciertos leucocitos y megacariocitos (precursores de las plaquetas) (Figura 1).

La **leucemia mieloide** (también denominada mielocítica o granulocítica) **crónica**, generalmente abreviada como **LMC**, es una neoplasia mieloproliferativa clonal causada por la transformación maligna de una célula madre pluripotencial. Su principal característica es una **producción anormalmente elevada de granulocitos**, generalmente en la médula ósea, aunque no son raras las localizaciones extramedulares, como el bazo o el hígado. A pesar del predominio de la sobreproducción de granulocitos, el clon neoplásico también incorpora eritrocitos, megacariocitos, monocitos e incluso linfocitos B y T. En la mayoría de los pacientes, el clon de la LMC progresa hacia una fase acelerada y una crisis blástica final en la que pueden aparecer tumores mieloblásticos en otras localizaciones extramedulares, como huesos, sistema nervioso central, ganglios linfáticos y piel. Se produce un gran aumento en la cifra total de leucocitos y granulocitos en el bazo, médula ósea y sangre, donde las células proliferantes presentan una anomalía citogenética adquirida, que se comentará a continuación.

La LMC comprende aproximadamente el 15 % de las leucemias del adulto. La media de edad de presentación se sitúa en la sexta década de la vida (50-60 años), aunque algunos autores han descrito una mediana de presentación de

Figura 1. Modelo general de hematopoyesis.
BCP: células progenitoras de linfocitos B; BFU: unidad formadora de brotes; CFU: unidad formadora de colonias; CPL: células progenitoras linfoides; CPM: células precursoras de granulocitos y macrófagos; GP: células precursoras de granulocitos; HSC: células madre pluripotenciales; MEP: células progenitoras de megacariocitos y eritrocitos; Mkp: megacariocito; MO: macrófago; MP: células precursoras de monocitos; NKPre: células precursoras de células NK; NKPro: células progenitoras de células NK; TCP: células progenitoras de linfocitos T; TNK: células progenitoras de linfocitos T y NK.



67 años. Puede aparecer en ambos sexos, aunque es ligeramente más frecuente en los hombres que en las mujeres (1,4:1) e infrecuente antes de los 10 años de edad (apenas un 2-3 % de las leucemias infantiles son LMC). Su incidencia ronda los 1-1,5 casos por cada 100 000 habitantes/año, habiendo aumentado en gran medida su prevalencia en los últimos años por el aumento de la supervivencia, desde una expectativa de 5-7 años de supervivencia hasta la actual expectativa de vida casi normal gracias a los nuevos tratamientos. En cualquier caso, se ha descrito que, en adolescentes y jóvenes, la enfermedad muestra un comportamiento más agresivo, aunque la mortalidad mayor se registra en mayores de 80 años¹.

En líneas generales, la enfermedad ocurre en 3 fases:

- **Fase crónica (FC):** alrededor del 85 % de los pacientes suelen ser diagnosticados en la fase proliferativa crónica de la LMC, mientras que el 15 % restante se diagnostican con enfermedad avanzada. En la mitad de los casos, la presentación clínica es asintomática; de hecho, una proporción no desdeñable (hasta un 15 %) de diagnósticos se realizan de modo casual, generalmente a partir un hemograma esporádico. Los síntomas y signos más frecuentes en el momento de la presentación en la FC son muy inespecíficos, aunque mayoritariamente de tipo hipermetabólico (astenia, debilidad, anorexia, pérdida de peso, fiebre,

1 Para ilustrar su impacto sanitario, se puede aludir a las cifras divulgadas según las que se estima que, en 2020, en EE.UU. se diagnosticaron aproximadamente 8500 casos de LMC y fallecieron por la enfermedad en torno a 1130 personas durante el año 2020.

sudación nocturna o sensación de plenitud abdominal), con aumento progresivo de proliferación de la serie blanca, como los granulocitos, y aparición de células inmaduras en médula ósea y sangre periférica; es común también la hemorragia. Su instauración suele ser paulatina y es frecuente una esplenomegalia, de carácter gigante en el 60-70 % de los casos. La mediana de supervivencia en pacientes con LMC en fase crónica (LMC-FC) no tratados es de unos 5 años.

- **Fase acelerada (FA):** su definición es vaga, ya que consiste en cualquier situación clínica no habitual en la FC. En general, el cansancio, el dolor abdominal y la pérdida de peso se hacen cada vez más frecuentes e intensos, y surgen síntomas más graves como infección o sangrado frecuentes. A nivel celular, más células leucémicas desarrollan nuevas mutaciones, y las células blásticas proliferan de forma descontrolada, más parecido a una leucemia aguda. El 20 % de los pacientes fallece durante esta fase, siendo la mediana de supervivencia de 1-2 años sin tratamiento.
- **Fase blástica (FB):** es definida por la presencia de más de un 30 % de formas blásticas o inmaduras en sangre periférica o médula ósea. Su inicio puede ser totalmente silente, con la aparición paulatina de síntomas inespecíficos como fiebre, pérdida de peso, sudación profusa, manifestaciones hemorrágicas, dolor óseo o esplénico. En ocasiones aparecen infiltrados leucémicos de partes blandas (sarcomas granulocíticos), y en otros casos se encuentra infiltración ósea, progresando a un cuadro generalizado de mielofibrosis en el 10 a 15 % de los casos. La supervivencia a la FB es inferior a 6 meses; de hecho, el 80 % de las muertes en pacientes con LMC se produce por complicaciones en esta fase.

La LMC se considera una enfermedad adquirida, aunque por el momento no

se han identificado factores predisponentes hacia ella. No obstante, la práctica totalidad de los pacientes (> 95 %) presentan en el momento del diagnóstico una alteración citogenética denominada **cromosoma Filadelfia** (Ph-positivo o Ph+) en gran parte de las metafases medulares, consistente en un cromosoma 22 al que le falta aproximadamente el 50 % del material genético de su brazo largo como consecuencia de una translocación recíproca con el cromosoma 9. En la proporción restante –minoritaria– de pacientes o bien existen diferentes tipos de traslocaciones, simples o complejas, con el 22 y otros cromosomas, o bien no se detecta el cromosoma Ph+ (son los casos conocidos como Ph- o Ph-negativos) y muestran un cariotipo normal o con otros tipos de alteraciones citogenéticas que no afectan a los cromosomas 9 o 22.

La principal consecuencia de la alteración citogenética Ph+ en la LMC es la formación del gen denominado **BCR/ABL**, resultado de la fusión cabeza-cola de los genes BCR del cromosoma 22 (en la banda q11) y el gen murino de leucemia Abelson (ABL). Este último es un protooncogén que está localizado en el brazo largo del cromosoma 9 de todas las células normales (en la banda q34) y es responsable de codificación de una proteína de 140 kDa (p140) que se expresa en todas las células y tiene una actividad *tirosin fosfocinasa* débil, cuya función fisiológica se desconoce todavía. Por su parte, el producto del gen BCR (*Breakpoint Cluster Region*) normal es una proteína *tirosina cinasa* anormal que desempeña un papel fundamental en la patogenia de la LMC y concretamente para el desarrollo de la alteración funcional de las células hemopoyéticas normales, al inhibir la apoptosis y, por lo tanto, facilitar la expansión del clon leucémico en la LMC. El gen producto de fusión BCR-ABL juega, al parecer, un papel central en el desarrollo de la LMC.

El objetivo actual del **tratamiento** en la LMC es el de eliminar las células leucémicas que tienen la mutación

BCR-ABL, siendo un objetivo más inmediato y factible el de reducir el recuento elevado de leucocitos, controlando los síntomas de los pacientes y evitando la progresión a las fases avanzadas de la enfermedad (FA y FB).

La eficacia del tratamiento en LMC puede medirse a nivel hematológico, citogenético y molecular. Los parámetros hematológicos consisten en la variación que se alcanza en las cantidades relativas de leucocitos y, de forma específica, del porcentaje de células sanguíneas inmaduras (blastos). Por su parte, el análisis citogenético indica el porcentaje de células Ph+ presentes, mientras que, a nivel molecular, se determina el número de células que poseen la mutación BCR-ABL. En general, las tasas de respuesta en la LMC se determinan según la adecuada respuesta hematológica en las fases avanzadas de la enfermedad y una respuesta citogenética en la fase crónica. Más concretamente, una *respuesta hematológica* implica la presencia de menos células mieloides inmaduras de la sangre periférica, lo que viene indicado por una reducción de los leucocitos a los valores normales; dicha respuesta será completa si no se detectan células inmaduras (< 5 % de blastos) y los recuentos son normales en sangre periférica, mientras que se considera parcial si se detecta < 50 % de células inmaduras y de plaquetas con relación al estado basal previo al tratamiento. Igualmente, una *respuesta citogenética* puede ser mayor [0-34 % de células Ph+: completa (0 % células Ph+) o parcial (1-34 %)] o menor (35-65 % de células Ph+). Finalmente, la *respuesta molecular* indica la presencia de menos células de la médula ósea o de sangre periférica con la mutación BCR-ABL, y también puede clasificarse en: mayor (reducción de 3-log de los transcritos de BCR-ABL de un valor basal estandarizado) o completa (sin transcritos de BCR-ABL). En general, la respuesta molecular es la más difícil de alcanzar y, de hecho, no se ha alcanzado una respuesta completa con las opciones terapéuticas actualmente disponibles en clínica.

Según se ha sugerido, los niveles más elevados de respuesta se asocian a un mejor pronóstico. La consecución de una respuesta citogenética mayor es un indicador importante para predecir la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en pacientes con LMC. Sin embargo, la mayoría de los pacientes en remisión citogenética completa siguen teniendo enfermedad residual, a través de mecanismos patogénicos todavía desconocidos. Por ello, cada vez cobra más importancia terapéutica la respuesta molecular como indicador pronóstico fiable y se estima que podría convertirse en el objetivo del tratamiento de la LMC en el futuro. La rapidez en el tiempo de respuesta al tratamiento parece ser también un factor de pronóstico favorable.

El tratamiento clásico de la LMC ha involucrado el uso de fármacos como la **hidroxicarbamida** (hidroxiurea) y otros mielodepresores como el **busulfán**, que permiten que el paciente permanezca asintomático durante periodos prolongados de tiempo al mantener el recuento leucocitario total por debajo de 10 000 leucocitos/ μ l, pero no se alcanzan auténticas remisiones. Ambos pueden administrarse de forma oral y logran un buen control de la enfermedad, con remisiones hematológicas en el 70-80 % de los pacientes en fase crónica (es excepcional la desaparición transitoria de metafases con Ph+, siendo raras las respuestas citogenéticas), pero no previenen la progresión de la LMC ni prolongan significativamente la supervivencia; si bien el busulfán se relaciona con una respuesta más duradera, presenta mayor toxicidad. De forma similar, el **interferón alfa**, administrado de forma aislada o en combinación con otros agentes, como la **citarabina**, se ha empleado por su capacidad de producir respuestas completas hematológicas en el 70-80 % de los pacientes en fase crónica, que pueden mantenerse varios años; en su caso, la remisión hematológica

si se acompaña de la desaparición (respuesta completa) de las células Ph+ en la médula ósea en el 20-25 % de los pacientes, y una reducción a < 35 % (respuesta mayor) en otro 30-40 % de los pacientes. A pesar de ello, en una mayoría (90 %) de pacientes en respuesta citogenética completa se detecta el reordenamiento de BCR/ABL, lo que implica una inadecuada respuesta molecular.

En la actualidad, el estándar de tratamiento en primera línea de los casos de LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico se aborda con **inhibidores de tirosina cinasa** (en adelante ITC), administrados por vía oral. Cabe recordar que las tirosina cinasas son un conjunto de enzimas acopladas a multitud de receptores celulares e implicadas en numerosas vías de señalización bioquímica, tanto en circunstancias fisiológicas como en procesos neoplásicos.

Imatinib, quizá el más usado a día de hoy en pacientes con LMC en fase crónica, fue el primer representante de los ITC usado en clínica. Inhibe selectivamente a las *tirosina cinasas* codificadas por el gen ABL, incluyendo también los receptores derivados del BCR/ABL (presente en el cromosoma Filadelfia): la principal consecuencia de ello es la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células Ph+, lo cual promueve la autodestrucción de las células neoplásicas. Imatinib es también un potente inhibidor del receptor *tirosina cinasa* para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y del factor de células troncales. Su eficacia en pacientes en la fase crónica de la LMC ha sido sobradamente probada en clínica, durante periodos prolongados. Presenta una superioridad significativa en todos los indicadores estándar de la enfermedad frente a interferón solo o asociado a citarabina. Por ejemplo, a 5 años, la tasa estimada de recaída

en pacientes es de solo el 15-20 %, entre los que el 5-10 % progresa a la fase acelerada o a crisis blástica. No obstante, la tasa de SG estimada a los 5 años ronda el 90 % y era superior que la registrada con cualquier otro tratamiento frente a LMC disponible hasta el momento de su introducción en clínica (2002). Por todo ello, se ha convertido en el tratamiento de referencia de la enfermedad.

Aunque la incorporación del imatinib mejoró sustancialmente la supervivencia en la forma crónica de la LMC², no ha habido mucha mejoría para los pacientes que se encuentran en una fase avanzada: la supervivencia media con imatinib es de aproximadamente 18 meses en la fase acelerada y de unos 7 meses en la fase blástica. Además, casi un tercio de los pacientes acaba abandonando el tratamiento, en parte por falta de respuesta (resistencia primaria), en parte por motivos de toxicidad (intolerancia). El problema de las resistencias adquiridas al fármaco tampoco es menor: la mayor parte de los casos son debidos a la recuperación de la actividad de la *tirosina cinasa* BCR/ABL, como consecuencia de mutaciones del dominio *cinasa* que impiden la unión eficaz del imatinib; se asocia la aparición de resistencia con la amplificación genómica o adquisición de cromosomas Filadelfia adicionales. Por otro lado, el imatinib consigue la erradicación completa de la LMC solo en casos excepcionales y, en la inmensa mayoría, persisten progenitores hematopoyéticos BCR/ABL positivos que son resistentes. Este comportamiento celular implica una especie de reservorio de la enfermedad, a partir del cual se puede manifestar una sustancial resistencia.

En términos generales, se define como **resistencia al tratamiento** no alcanzar una respuesta citogenética completa (desaparición del cromosoma Ph) o mostrar una respuesta molecular > 1 % de BCR-ABL tras 12 meses

2 La tasa de supervivencia a 10 años ha mejorado desde aproximadamente el 20 % hasta el 80-90 % tras la aprobación de imatinib en 2001.

de tratamiento. Precisamente, para luchar contra esa forma de resistencia se empezaron a desarrollar nuevos fármacos ITC de 2ª generación.

El siguiente en incorporarse al arsenal terapéutico fue **dasatinib** (2007), el cual presenta un mecanismo inhibidor de la *tirosina cinasa* BCR/ABL más selectivo y potente que el del imatinib, siendo más eficaz sobre los clones celulares de LMC resistentes a imatinib. Dasatinib puede unirse tanto a la conformación activa como a la inactiva de la *tirosina cinasa* BCR-ABL incluso a bajas concentraciones, mientras que imatinib es incapaz de unirse a BCR-ABL en la forma activa. Así, es eficaz para tratar todas las fases de la LMC Ph+, obteniéndose respuestas hematológicas y citogenéticas tanto en pacientes resistentes como en intolerantes a imatinib en todas las fases de la enfermedad: es capaz de producir una respuesta hematológica sustancial de más del 90 % en pacientes con LMC en fase crónica que son resistentes o intolerantes a imatinib, y también permite obtener una respuesta hematológica completa en un porcentaje importante de pacientes con LMC en otras fases: acelerada (25-33 %), blástica mieloide (17-35 %) y blástica linfocítica (26 %). Además, puede inducir una respuesta citogenética amplia, gracias a la cual más de la mitad de los pacientes en fase crónica obtienen una respuesta citogenética mayor, e incluso completa, pero que difiere en gran medida según sean pacientes intolerantes a imatinib (respuesta mayor en el 73 % y completa en el 56 %) o resistentes a éste (31 % y 22 %, respectivamente).

Pese a todo, todavía sigue sin obtenerse una óptima respuesta con dasatinib frente a ciertos clones

multirresistentes, como aquellos que incluyen la mutación T315I (presente en el 15-20 % de los pacientes resistentes a imatinib) ante el que es ineficaz. Algo similar ocurre con nilotinib (2008), otro potente inhibidor de BCR-ABL (10-30 veces más potente que imatinib) que ha mostrado actividad *in vitro* frente a numerosos mutantes de BCR-ABL resistentes a imatinib. Nilotinib inhibe la actividad de esa *tirosina cinasa* bloqueando el proceso de fosforilación. En términos clínicos, produce una respuesta citogenética mayor en el 49 % de los pacientes con LMC en fase crónica a lo largo de un año, mientras que en aquellos en fase acelerada la respuesta hematológica completa llega hasta el 42 % durante una media de 7 meses. Los efectos obtenidos son similares entre los pacientes que habían mostrado intolerancia o resistencia tumoral al imatinib, pero hay datos que sugieren que una importante fracción de pacientes en fase acelerada con resistencia a nilotinib responde al tratamiento con dasatinib.

El último ITC de 2ª generación aprobado en LMC ha sido **bosutinib** (2013), un nuevo agente antitumoral del grupo que tiene indicación en el tratamiento de pacientes adultos con LMC Ph+, bien de recién diagnóstico en fase crónica (1ª línea) o bien en cualquier fase de evolución que han sido tratados previamente con uno o más ITC y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento (2ª línea). Bosutinib compite con el ATP por el lugar de unión del ATP en la *tirosina cinasa* codificada por el BCR-ABL (y otras proteína cinasas, pues es también un inhibidor potente de las cinasas *Src* y *Abl*) impidiendo la activación o la sobreexpresión de diversas vías bioquímicas esenciales para las células malignas, a

través del bloqueo del proceso de fosforilación³: inhibe la mayoría de los mutantes clínicamente relevantes de BCR-ABL que conducen a la resistencia a imatinib, no siendo tampoco eficaz contra el mutante T315I.

Por último, **ponatinib** (2017) está aprobado para el tratamiento de la LMC en cualquier fase en pacientes que sean resistentes a dasatinib o nilotinib, intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsecuente con imatinib, o que presenten la mutación T315I. En su ensayo pivotal, un estudio de fase 2 abierto y de un solo brazo, se observaron respuestas clínicamente relevantes en todos los grupos de pacientes estudiados, tanto a nivel citogenético, como hematológico y molecular. En concreto, en fase crónica se obtuvo una respuesta citogenética importante en el 51 % de los pacientes con resistencia a inhibidores de *tirosina cinasa* (dasatinib, nilotinib) y de un 70 % en pacientes con mutación T315I; en fase acelerada se alcanzó una tasa de respuesta hematológica del 57 %, mientras que en aquellos pacientes en fase blástica se quedó en el entorno del 30 %. En línea con otros ITC, ponatinib presenta un perfil toxicológico importante⁴, pero en general manejable con ajustes posológicos (necesarios en casi el 70 % de los pacientes).

En resumen, a día de hoy, la mayoría de los pacientes con LMC responden a la primera línea de tratamiento sistémico con ITC (frecuentemente con imatinib) pero, si se produce intolerancia o fracaso a esa 1ª línea, lo cual ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes, se recurre a los ITC de 2ª generación (dasatinib, nilotinib o busitinib) o ponatinib en función del primer tratamiento,

3 El tratamiento con bosutinib inhibe la actividad de BCR-ABL, incluyendo la fosforilación de BCR-ABL, la fosforilación de la familia de cinasas *Src* como la *cinasa Lyn*, junto con la fosforilación de proteínas efectoras descendentes tales como *CrkL* y *Stat5* a concentraciones comparables a las necesarias para inhibir la proliferación de la línea celular de la leucemia mieloide crónica. A diferencia de otros inhibidores de la *cinasa Abl*, bosutinib tiene una actividad mínima contra el receptor *tirosina cinasa c-Kit* y el receptor de *PDGF*.

4 Su uso se ha asociado a la incidencia de numerosos eventos adversos, entre los que destacan: erupción, artralgia, dolor abdominal, fatiga, estreñimiento, dolor de cabeza, piel seca, edema, disfunción hepática, hipertensión, pirexia, náuseas, hemorragia, pancreatitis, eventos oclusivos arteriales, diarrea, neuropatía y mialgia.

la fase de la enfermedad, el motivo de fracaso terapéutico (resistencia o intolerancia) y/o la presencia de mutaciones del dominio cinasa (en particular, T315I donde el único fármaco autorizado es ponatinib). La secuencia de uso de los ITC en 2ª línea y posteriores es compleja, en el contexto de una terapia a largo plazo donde también deben tenerse en cuenta las comorbilidades del paciente y el perfil de seguridad de cada fármaco. Es más, en 2ª o 3ª línea las tasas de fracaso crecen hasta el 60-70 %, y esos pacientes en tratamiento a partir de una 3ª línea siguen representando una importante necesidad médica no cubierta.

Por tanto, en los pacientes que presentan una respuesta subóptima (respuesta molecular BCR-ABL > 1 % o citogenética Ph+ > 0 %) tras 2 o más ITC, debe valorarse el **trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos** a partir de un donante HLA-compatible, que es el único tratamiento potencialmente curativo de la LMC. Esta opción terapéutica puede aportar resultados de periodos libres de enfermedad prolongados y desaparición permanente del clon Ph+ (en hasta el 60 % de los pacientes), aunque pierde eficacia cuando se realiza durante la fase acelerada o de crisis blástica. Además, tiene una elevada morbimortalidad e impacto en calidad de vida y, desgraciadamente, solo un 10-15 % de los pacientes son elegibles para esta técnica terapéutica por edad y/o comorbilidades. Otras opciones residuales de tratamiento son la radioterapia y la esplenectomía⁵.

Por tanto, en los pacientes que presentan una respuesta subóptima (respuesta molecular BCR-ABL > 1 % o citogenética Ph+ > 0 %) tras 2 o más ITC, debe valorarse el **trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos** a partir de un donante HLA-compatible, que es el único tratamiento potencialmente curativo de la LMC. Esta opción terapéutica puede aportar resultados de periodos libres de enfermedad prolongados y desaparición permanente del clon Ph+ (en hasta el 60 % de los pacientes), aunque pierde eficacia cuando se realiza durante la fase acelerada o de crisis blástica. Además, tiene una elevada morbimortalidad e impacto en calidad de vida y, desgraciadamente, solo un 10-15 % de los pacientes son elegibles para esta técnica terapéutica por edad y/o comorbilidades. Otras opciones residuales de tratamiento son la radioterapia y la esplenectomía⁵.

Acción y mecanismo

Asciminib es un nuevo inhibidor potente de la tirosina cinasa BCR-ABL no competitivo con ATP que inhibe selectivamente la actividad tirosina cinasa ABL1 de la proteína de fusión (constitutivamente activada en la patología oncológica) al dirigirse específicamente al bolsillo de miristoilo de la ABL (inhibidor STAMP). Ese efecto se traduce en la inhibición de la fosforilación de proteínas diana implicadas en numerosas vías de señalización bioquímica esenciales para las células malignas: su principal consecuencia es la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células Ph+, o sea, promueve la autodestrucción de las células neoplásicas. Con base en este mecanismo, el medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma

Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+) previamente tratados con 2 o más ITC.

Dado el diferente mecanismo de acción de asciminib respecto al resto de ITC disponibles frente a LMC, que actúan en el sitio de unión del ATP en la tirosina cinasa ABL1, se ha postulado que las mutaciones en los clones neoplásicos que comúnmente confieren resistencia farmacológica vía ATP no afectarían al nuevo fármaco, incluyendo la T315I. En cambio, pueden aparecer mutaciones en los dominios SH1 (fuera del dominio cinasa) o SH3 que podrían conferir resistencia a asciminib, no así a los otros ITC competitivos con ATP (AEMPS, 2023).

Los ensayos *in vitro* de la fase preclínica de su desarrollo han demostrado que el fármaco inhibe la actividad tirosina cinasa del ABL1 con valores de CI50 menores de 3 nM en prome-

dio. De igual modo, en ensayos en células derivadas de cáncer de pacientes, asciminib inhibe específicamente la proliferación de células con fusión BCR/ABL con valores de CI50 que se sitúan entre 1 y 25 nanomolar. También en el rango nanomolar están los valores promedio de CI50 para su inhibición del crecimiento de células que expresan la mutación T315I de BCR/ABL (CI50 = 7,6 nM). En esa línea, los ensayos *in vivo* en modelo murino reflejaron la inhibición –e incluso reversión– dosis-dependiente del crecimiento de tumores por el fármaco, tanto de tipo salvaje como en los que expresan la citada mutación (AEMPS, 2022).

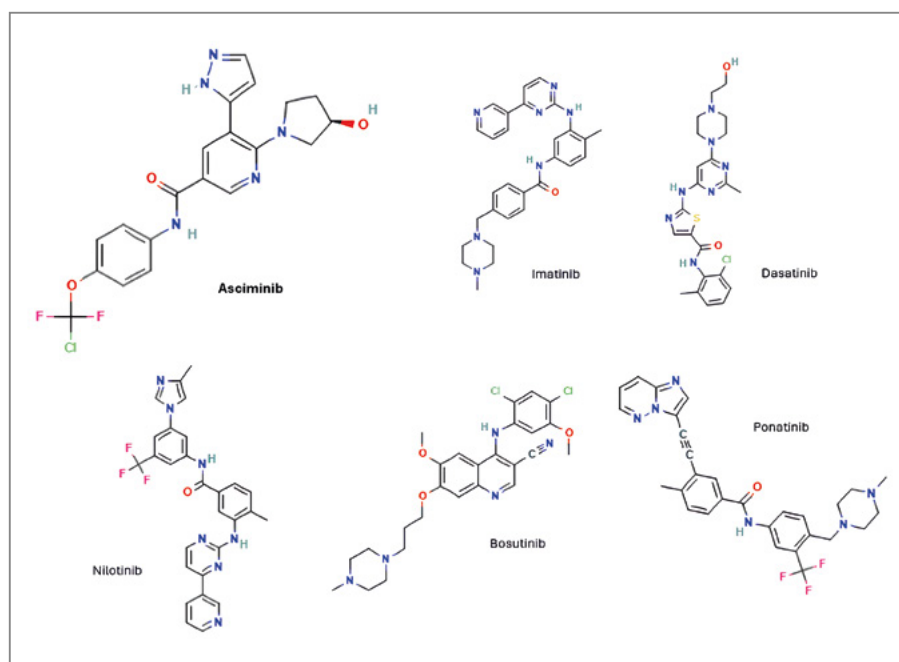
5 La radioterapia focalizada sobre el bazo puede ser útil en los casos refractarios de LMC o en pacientes terminales con esplenomegalia gigante, pero la respuesta generalmente es muy baja. La esplenectomía puede aliviar las molestias abdominales, mejorar la trombocitopenia y disminuir las necesidades transfusionales cuando la esplenomegalia no puede controlarse con quimiorradioterapia.

Aspectos moleculares

Asciminib es un ITC de molécula pequeña (**Figura 2**), activo por vía oral, que tiene por nombre químico el N-[4-(clorodifluorometoxi)fenil]-6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-5-(1H-pirazol-3-il) piridina-3-carboxamida hidroclicloruro; se corresponde con la fórmula molecular $C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3 \cdot HCl$ y un peso molecular de 486,3 g/mol. El principio activo se presenta en forma de polvo de color blanco a ligeramente amarillo, escasamente soluble en agua, etanol e isopropanol, soluble en metanol, y prácticamente insoluble en acetona. La molécula exhibe estereoisomería por contener un centro quiral, siendo la forma activa el enantiómero R.

Imatinib y sus sucesores se enmarcan en la amplia familia de inhibidores de tirosina cinasas (ITC), en que se encuadran un gran número de principios activos comercializados en España, resultantes de la optimización funcional mediante modelización molecular a partir de una serie de 2-fenilaminopirimidinas, de donde surgió precisamente el imatinib, cabeza de serie del grupo. Aunque se aprecia una diversidad estructural importante en el grupo, todos presentan heterociclos nitrogenados y guardan –en mayor o menor grado– una familiaridad química con la molécula de ATP (o, en su

Figura 2. Estructuras químicas de los inhibidores de tirosina cinasa disponibles en España para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.



caso, con la de GTP, como sucede en las cinasas MAPK), con la que algunos de los principios activos compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente. Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo de fármacos y, en todos los casos, las interacciones estéricas y electrostáticas han demostrado ser determinantes para el efecto inhibitorio sobre la tirosina cinasa.

Asciminib está relacionado desde el punto de vista farmacológico con ellos, no tanto estructuralmente (lo que explica la diferencia en el mecanismo de acción referida al sitio de unión al enzima), pero comparte la presencia de heterociclos nitrogenados y una ramificación con átomos de halógenos (como nilotinib o ponatinib).

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de asciminib en su indicación y pauta aprobadas han sido contrastadas fundamentalmente en un ensayo pivotal aleatorizado de fase 3, de diseño multicéntrico, abierto, controlado con comparador activo y de grupos paralelos. El citado

estudio ASCSEMBL, aún en marcha, ha enrolado a 233 pacientes con LMC en fase crónica y con cromosoma Filadelfia positivo que habían fracasado⁶ o mostrado intolerancia⁷ al tratamiento previo con al menos 2 inhibidores de tirosina cinasa, quienes fueron asig-

nados al azar (2:1), con estratificación según estado de respuesta citogenética mayor, a recibir por vía oral bien asciminib en una pauta de 40 mg/12 h (n= 157) o bien bosutinib 500 mg/día (n= 76) hasta fin de beneficio clínico o aparición de toxicidad inaceptable.

6 Se definió **fracaso** o **resistencia** al tratamiento con ITC como: i) fracaso en lograr una respuesta hematológica o citogenética a los 3 meses; ii) nivel de expresión de BCR/ABL1 de > 10 % más allá de los 6 meses; iii) presencia de > 65 % metafases con cromosoma Ph+ a los 6 meses o de > 35 % tras al menos 12 meses; iv) pérdida de respuesta hematológica completa, respuesta citogenética parcial o completa, o respuesta molecular mayor en cualquier momento; o v) aparición de nuevas mutaciones de BCR/ABL1 que potencialmente provocarían resistencia al fármaco o evolución clonal en metafases Ph+ en cualquier momento.

7 La **intolerancia** al último ITC se definió como la toxicidad no hematológica que no responde al manejo óptimo o como toxicidad hematológica recurrente tras la reducción de la dosis a la dosis más baja recomendada.

Debe tenerse en cuenta que el estudio excluyó a pacientes con mutaciones conocidas T315I y/o V299L de forma previa al inicio. Las características demográficas más relevantes de los pacientes, parcialmente desequilibradas entre los grupos de tratamiento⁸, fueron: edad mediana de 52 años (rango 19-83, un 19 % mayores de 65 años), en torno a la mitad mujeres (52 %), una mayoría de raza blanca (75 %; 14 % asiáticos) y la práctica totalidad con buen estado funcional (99 % con ECOG 0-1). Si bien solo una pequeña parte (sobre un 13 %) presentaban al inicio alguna mutación de BCR/ABL, todos los pacientes eran altamente pretra-

tados –casi la mitad (48 %) en 3ª línea de tratamiento y la otra mitad en 4ª o posteriores (31 %, 15 % y 6 % en 4ª, 5ª y 6ª línea, respectivamente)–, y habían sido elegidos por falta de eficacia (64 %) o de tolerabilidad al último fármaco ITC (35 %).

La variable primaria del estudio fue la tasa de *respuesta molecular mayor* (en adelante, RMM, entendida como expresión de BCR-ABL1 < 0,1 %) a las 24 semanas en pacientes que no habían fracasado ni discontinuado el tratamiento. Entre las variables secundarias se midió la RMM a las 96 semanas de tratamiento, así como la *respuesta ci-*

togenética completa (en adelante, RCC, definida como ausencia de metafases Ph+ en médula ósea) en distintos puntos temporales –24, 48 y 96 semanas–, el tiempo hasta RMM o RCC, la duración de las respuestas y otras variables de supervivencia (SLP y SG).

Habiéndose alcanzado una mediana de tratamiento de 103 semanas –casi 2 años– con el nuevo fármaco (vs. 31 semanas en el grupo de bosutinib), los resultados de eficacia más relevantes del análisis primario y un seguimiento posterior del estudio se recogen en la **Tabla 1** (Réa *et al.*, 2021; Hochhaus *et al.*, 2023).

Tabla 1. Principales resultados de eficacia en el ensayo pivotal con asciminib.

Brazo de tratamiento	Asciminib (40 mg/12 h)	Bosutinib (500 mg/día)	Diferencia entre tratamientos
Nº de pacientes	157	76	
Tasa de RMM a 24 semanas – % (IC _{95%})	25,5 % (18,4 - 33,0)	13,2 % (6,5 - 22,9)	+12,2 p.p. (IC _{95%} 2,2 - 22,3) p= 0,029
Tasa de RMM a 96 semanas – % (IC _{95%})	37,6 % (29,9 - 45,7)	15,8 % (8,4 - 25,9)	+21,7 p.p. (IC _{95%} 10,5 - 32,9) p= 0,001
Tasa de RCC* a 24 semanas – % (IC _{95%})	40,8 % (31,2 - 50,9)	24,2 % (14,2 - 36,7)	+17,3 p.p. (IC _{95%} 3,6 - 30,9) p= no probada formalmente
Tasa de RCC* a 96 semanas – % (IC _{95%})	39,8 % (30,3 - 49,9)	16,1 % (8,0 - 27,7)	+23,9 p.p. (IC _{95%} 10,3 - 37,4) p= no probada formalmente

p.p.: puntos porcentuales; RMM: respuesta molecular mayor (expresión de BCR-ABL1 < 0,1 %); RCC: respuesta citogenética completa (ausencia de metafases Ph+ en médula ósea).

* La RCC se analizó sobre los pacientes que no fueron RCC al inicio (n= 103 y n= 62, respectivamente).

Los análisis por subgrupos realizados evidencian la consistencia de la eficacia del nuevo fármaco con independencia de factores demográficos, como sexo, raza o edad, u otros clínicos como la respuesta citogenética completa al inicio, el número de líneas de terapia previas, la presencia basal de mutaciones de BCR/ABL o los niveles de transcripción de esa proteína. Así, por ejemplo, se vio una tasa de RMM al nuevo fármaco a los 6 meses del 35 % en pacientes con mutación de BCR/ABL y del 25 % en los que

no presentaban mutaciones (vs. 25 % y 11 %, respectivamente, con bosutinib). Como podría ser esperable, la eficacia del fármaco era menor conforme mayor era el número de líneas de tratamiento que habían recibido los pacientes con anterioridad, pero en todos los casos significativamente mayor que la de bosutinib: la RMM a los 6 meses fue del 29 %, 25 % y 16 % en 3ª, 4ª y 5ª o posterior línea, respectivamente, con asciminib (vs. 20 %, 14 % y 0 %, respectivamente, con bosutinib).

Los resultados de otras variables secundarias revelan que el beneficio con asciminib apareció de forma más rápida que con bosutinib, con medianas de tiempo hasta RMM de 16 y 24 semanas, respectivamente. Asimismo, fue más duradero: de entre quienes respondieron, una mayor proporción de pacientes mantuvo la RMM hasta 48 semanas (96 % vs. 90 %) y 72 semanas (97 %). Algo similar se observó con respecto a la RCC. Además, con una mediana de tiempo hasta fallo del tratamiento de 2

8 Entre grupos difirió la proporción de hombres (mayor en el brazo de asciminib) y de pacientes latinos (más abundantes en el grupo de bosutinib). Desde el punto de vista clínico, también hubo cierto desequilibrio en la proporción de pacientes con 2 líneas previas (52% vs. 40 % con bosutinib) o los que habían recibido nilotinib (63 % vs. 74 %) y ponatinib (15 % vs. 24 %). No se observó ningún sesgo por estos desequilibrios.

años con asciminib (vs. 6 meses con bosutinib), se calculó un riesgo de fracaso del tratamiento un 56 % menor con el nuevo fármaco (HR= 0,44; $p < 0,0001$). Por todo ello, se comprende que la tasa de discontinuación por falta de eficacia fuera menor para el tratamiento con asciminib respecto a bosutinib (21 % vs. 32 %), de modo que más de la mitad de los pacientes tratados con el nuevo fármaco seguían con el tratamiento a la semana 96 (54 % vs. 20 %).

Cumplida una mediana de seguimiento de casi 2 años en el brazo de asciminib (vs. 1,1 en el de bosutinib), se estimó que la tasa de SLP a 2 años era del 94,4 % con asciminib y del 91,1 % con bosutinib; de forma similar, la SG a 2 años ascendía hasta el 97,3 % con asciminib y el 98,6 % con bosutinib. Pero los datos de supervivencia se consideraron inmaduros por la escasez de eventos registrados y no se pueden sacar conclusiones sólidas al respecto (AEMPS, 2022; AEMPS, 2023).

De manera interesante, se dispone de los datos de un estudio de soporte de fase 1 que corroboran la eficacia de

asciminib (Hughes *et al.*, 2019). En él, solo 30 pacientes de un subgrupo con LMC-FC sin mutación T315I recibieron el fármaco en la pauta autorizada, pero, con una duración mayor de tratamiento (por encima de las 180 semanas), se pudo apreciar una tasa de RMM a las 24 semanas del 23,3 %, una mediana de tiempo hasta RMM de 38 semanas y un mantenimiento de la respuesta de casi 1 año (48 semanas) en prácticamente todos los pacientes respondedores (96 %).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, se tienen datos de hasta 356 pacientes con LMC cromosoma Filadelfia+ que han recibido el fármaco, siempre a partir de una tercera línea de tratamiento, en el estudio pivotal y en el citado fase 1 de escalado de dosis, con una mediana de duración de la exposición a asciminib superior a 2 años (116 semanas). En el marco de una patología oncológica crónica, la incidencia de eventos adversos fue alta, aunque los de grado ≥ 3 afectaron a largo plazo a una menor proporción de los pacientes tratados con asciminib frente a bosutinib (56 % vs 68 %), incluso a pesar de que la mediana de exposición fue 3 veces

mayor con el primero; ello determinó una menor tasa de discontinuación por motivos de toxicidad (5 % vs. 21 %).

En términos de frecuencia (≥ 20 %), sobresalen los siguientes eventos adversos: dolor musculoesquelético (37 %), infecciones respiratorias de vías altas (28 %), trombocitopenia⁹ (28 %), fatiga (27 %), dolor de cabeza (24 %), artralgia (22 %), elevación de enzimas pancreáticas (21 %), dolor abdominal (21 %), diarrea (21 %) y náuseas (20 %). No obstante, la mayoría fueron leves-moderadas en severidad, destacando entre las de grado ≥ 3 las relativas a citopenias (16-19 %), alteraciones pancreáticas (12 %), hipertensión (9 %) y anemia (5 %). Las consideradas graves no fueron demasiado frecuentes (12,4 %) y muy pocas superaron el 1 % de incidencia: derrame pleural (2,5 %), infecciones respiratorias de vías bajas (2,2 %), trombocitopenia (1,7 %), pirexia (1,4 %), pancreatitis (1,1 %), dolor torácico (1,1 %) y vómitos (1,1 %). Ninguna de las muertes en pacientes tratados con asciminib (un total de 4, frente a 1 con bosutinib) se consideraron relacionadas con el tratamiento.

Aspectos innovadores

Asciminib es un nuevo inhibidor alostérico de la tirosina cinasa BCR-ABL, que se diferencia de otros fármacos del grupo de inhibidores de tirosina cinasa (ITC) por no competir con ATP por la unión al enzima, pero ejerce un mismo efecto terapéutico: bloquea de forma potente la actividad tirosina cinasa ABL1 de la proteína de fusión e impide la fosforilación y activación de proteínas diana implicadas en numerosas vías de señalización bioquímica esenciales en el cáncer, inhibiendo selectivamente su proliferación e induciéndolas a la apoptosis. Por esa capacidad de promover la

autodestrucción de células neoplásicas que expresan el cromosoma Filadelfia, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento diario por vía oral de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+) previamente tratados con 2 o más ITC.

Su aprobación como medicamento huérfano se sustentó en los resultados del estudio pivotal ASCSEMBL, un fase 3 todavía en marcha, con un diseño multicéntrico, abierto¹⁰ y controlado por bosutinib, que ha incluido a 233

pacientes con LMC-FC Ph+ que habían fracasado o eran intolerantes a ≥ 2 líneas de ITC previas.

Sus hallazgos apuntan a una eficacia significativamente superior de asciminib sobre bosutinib. Así, un tratamiento continuado con asciminib demostró mejorar sustancialmente la tasa de RMM a las 24 semanas (variable principal), prácticamente duplicándola respecto a bosutinib (26 % vs. 13 %). Esa mayor eficacia de asciminib fue sostenida en el tiempo, e incluso se incrementó hasta 1 año de tratamiento (tasa de RMM a

9 Las citopenias por mielosupresión han sido consideradas como eventos de especial interés con el uso de asciminib. Afectan en torno a uno de cada tres pacientes tratados, en igual proporción que bosutinib salvo por la mayor incidencia de trombocitopenia (30 % vs. 20 %); esta, en cualquier caso, fue manejable con ajustes posológicos y no se tradujo en un riesgo mayor de hemorragias. La trombocitopenia apareció en el 19 % y la anemia en el 13 % de los pacientes que recibieron el nuevo fármaco.

10 El diseño abierto se justificó por la dificultad de cegamiento dadas las diferencias en la administración de los fármacos: asciminib debe tomarse en ayunas mientras que bosutinib debe administrarse junto con alimentos.

las 96 semanas de 38 % vs. 16 % con bosutinib), mostrándose independiente de determinados factores demográficos y clínicos, como puede ser el número de líneas de ITC previas (la tasa de RMM a 6 meses fue del 29 % vs. 20 % en 3ª línea, 25 % vs. 14 % en 4ª línea y 16 % vs. 0 % en 5ª línea o posteriores). El número de pacientes a tratar para que un paciente alcance RMM a la semana 96 es de 5.

Adicionalmente, se apreció una mejoría en la tasa de RCC, que a la semana 96 de tratamiento alcanza un 40 % con el nuevo fármaco frente al 16 % con bosutinib (aumento de 24 puntos porcentuales). La respuesta antitumoral con asciminib también fue más rápida, con una mediana de tiempo hasta RMM de 16 semanas (vs. 24 semanas con bosutinib), y duradera, pues casi todos los respondedores (97 %) mantienen el beneficio durante al menos 1 año y 5 meses, reduciendo en más de la mitad el riesgo de fracaso del tratamiento frente a bosutinib (mediana de tiempo hasta fracaso de 2 años vs. 6 meses; HR= 0,44; p< 0,0001). A pesar de que los datos de supervivencia –la variable más robusta en oncología– son muy prometedores (tasa de SG a 2 años > 97 %), aún son inmaduros y no se pueden extraer conclusiones sólidas al respecto.

Por otro lado, el perfil toxicológico del nuevo fármaco parece bien caracterizado: es importante, con eventos adversos frecuentes, pero clínicamente manejables con ajustes posológicos, y parece mejor tolerado que otros ITC. Así, en comparación con bosutinib, las reacciones adversas son en general menos incidentes (56 % vs. 68 %) y de menor gravedad (la tasa de discontinuación por eventos adversos fue del 5 % vs. 21 %). En la seguridad de nuevo fármaco preocupan en mayor medida los eventos adversos hematológicos, como la trombocitopenia (más frecuente que con bosutinib) y la neutropenia, pero se ve una menor toxicidad gastrointestinal y hepática; los efectos relacionados con

la mielosupresión, como infecciones (40 %) y hemorragia (10 %), fueron generalmente manejables y reversibles. En cualquier caso, en el contexto de un cáncer hematológico crónico, se esperan datos de seguridad a más largo plazo que permitan profundizar sobre el balance beneficio-riesgo.

Las principales limitaciones de la evidencia, además de las inherentes al hecho de ser un estudio aún en marcha (determina que los datos sean provisionales y, como en el caso de la supervivencia, no maduros), se refieren a la elección del comparador y su dosis. De hecho, en la actualidad bosutinib es considerado por las principales guías clínicas como fármaco de elección en caso de pacientes intolerantes a ITC de 2ª línea, pero se considera ponatinib como el preferente en los pacientes resistentes o con mutación T315I (en quienes alcanza tasas de RMM del 70 %); se justificó que no se usara ponatinib por que en el momento de inicio del estudio se estaba todavía evaluando la dosis óptima a la vista de los eventos vasculares detectados poscomercialización (afectan hasta al 30 % de los pacientes y limitan su uso, no recomendándose en pacientes con factores de riesgo cardiovascular). Asimismo, la dosis de bosutinib estudiada (500 mg/día) no se considera actualmente la más eficaz, sino que se prefieren menores dosis, que serán mejor toleradas y permitirán una mayor continuidad del tratamiento (AEMPS, 2023).

Desde el punto de vista de su posicionamiento, todavía no se dispone de comparaciones directas de asciminib frente a otros ITC que se pueden usar en 3ª línea (nilotinib, dasatinib o ponatinib) y persisten incertidumbres en su comparativa. Conviene subrayar que para ellos se tienen datos de respuesta antitumoral sobre todo en 2ª línea (tasas de RMM entre 40 y 52 %), pero no más allá de la 3ª línea. Se ha postulado que las mutaciones en los clones neoplásicos

que comúnmente confieren resistencia farmacológica vía ATP a esos ITC no afectarían al nuevo fármaco, incluyendo la T315I, pero asciminib no se ha estudiado específicamente en pacientes con esa mutación. También es teórica la ventaja que podría aportar el fármaco en términos de tolerabilidad frente a los otros ITC, al no presentar actividad inhibitoria de otras cinasas *off target*, que podría situarlo como preferente ante la aparición de eventos adversos típicamente relacionados con ellos (por ejemplo, derrame pleural con dasatinib, diarrea y toxicidad hepática con bosutinib o eventos cardiovasculares con nilotinib y ponatinib).

En definitiva, por todo lo comentado anteriormente, estamos ante una nueva alternativa para monoterapia en líneas avanzadas de tratamiento de la leucemia mieloide crónica, que, con un mecanismo de acción parcialmente innovador frente al resto de ITC, puede cubrir una necesidad médica no cubierta en pacientes que han recibido –y han fracasado o son intolerantes– al menos 2 ITC previos, contexto en que aporta un mayor beneficio que bosutinib. Así lo recogen otros organismos sanitarios de países de nuestro entorno, como el NICE británico, que especifica que por ahora el uso del fármaco se restringe a pacientes sin la mutación T315I. A priori, tendrá un mejor perfil de seguridad que otras opciones, si bien esto aún debe confirmarse a largo plazo con los datos de los estudios en marcha. Sea como fuere, no va a suponer una cura de la enfermedad ni va a reemplazar por el momento a imatinib y otros ITC en las primeras líneas de terapia de la LMC, donde la mayoría de pacientes alcanzan el máximo beneficio clínico, por lo que tampoco va a suponer una modificación sustancial de la terapéutica estándar.

Valoración

Asciminib

▼ **SCSEMBLIX® (NOVARTIS)**

Grupo Terapéutico (ATC): L01EA06. INHIBIDORES DE LA TIROSINQUINASA BCR-ABL.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+) previamente tratado con dos o más inhibidores de la tirosina cinasa.

INNOVACIÓN MODERADA ()**

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Imatinib	Glivec	Novartis	2002
Dasatinib	Sprycel	Bristol Myers Squibb	2007
Nilotinib	Tasigna	Novartis	2008
Bosutinib	Bosulif	Pfizer	2017
Ponatinib	Iclusig	Incyte	2017

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Scemblix® (asciminib). 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221670002/FT_1221670002.html.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de asciminib (Scemblix®) en leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+) previamente tratado con dos o más inhibidores de la tirosina cinasa. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-188-Scemblix-Asciminib-leucemia-mieloide-cronica.pdf>.

Cuéllar Rodríguez S. Ponatinib (Iclusig®) en leucemia linfocítica crónica y leucemia linfoblástica aguda. *Panorama Actual Med.* 2017; 41(407): 862-71.

European Medicines Agency (EMA). Scemblix®. European Public Assessment Report (EPAR). 2022. EMA/CHMP/634238/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scemblix-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Patologías neuromusculares: avances farmacoterapéuticos recientes. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(438): 1186-213.

Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia.* 2023; 37(3): 617-26. DOI: 10.1038/s41375-023-01829-9.

Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med.* 2019; 381(24): 2315-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1902328.

Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood.* 2021; 138(21): 2031-41. DOI: 10.1182/blood.2020009984.