

En pacientes adultos con LMC que han fallado a un ITK 2G,\* ICLUSIG® ofrece datos, experiencia y la posibilidad de mejorar su futuro<sup>1-3†</sup>

# PORQUE EL MAÑANA SE DECIDE



## ¿CÓMO SON LOS PACIENTES PARA LOS QUE ICLUSIG® REPRESENTA UNA OPORTUNIDAD?



\*ICLUSIG® está indicado en pacientes adultos con LMC en FC, FA o FB que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I. ICLUSIG® también está indicado en pacientes con LLA Ph+ que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.<sup>1</sup> †En PACE: Se ha estimado que el 82% y el 59% de los respondedores con LMC en FC mantienen una RCM y una RMM a los 5 años, respectivamente (estimaciones de Kaplan-Meier).<sup>2</sup> En el caso de pacientes con LMC en FC, la probabilidad de supervivencia a los 2, 3, 4 y 5 años se estima en un 86,0%, 81,2%, 76,9% y 73,3%, respectivamente.<sup>1</sup> En OPTIC: El 48% de los pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 mg lograron una RCM a los 12 meses;<sup>1</sup> la pauta posológica basada en la respuesta generó un perfil de seguridad clínicamente controlable.<sup>3</sup>



**SOLVE  
ON.**

**ICLUSIG®**  
(ponatinib) comprimidos

# ICLUSIG® EN PACIENTES ALTAMENTE RESISTENTES



- Paciente que ha recibido un ITK de 2G y presenta niveles de BCR::ABL<sup>IS</sup> 11% sugestivos de fallo al tratamiento, a los 6 meses.
- Un análisis Sanger revela una mutación de resistencia, concretamente V299L



## ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA SOBRE ESTOS PACIENTES?

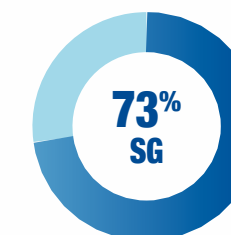
El **84%** de los pacientes con LMC FC incluidos en el estudio **PACE** y el **99%** de los incluidos en el **OPTIC** eran resistentes a ITKs previos<sup>2,3</sup>. Además, la población del estudio PACE no había alcanzado RCC al inicio del tratamiento con ICLUSIG®<sup>2</sup>

## RESPUESTA DURADERA

Se estimó que el **82%** de los pacientes que lograba la RCM en los primeros 12 meses con ICLUSIG® la mantenía a los 5 años<sup>2</sup>



Se estimó una SLP del 53% a los 5 años en pacientes con LMC FC<sup>2</sup>



Se estimó una SG del 73% a los 5 años en pacientes con LMC FC<sup>2</sup>

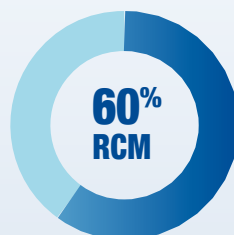
## RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO PACE (5 AÑOS DE SEGUIMIENTO)<sup>2</sup>

**Estudio Fase 2** en pacientes adultos con LMC en FC, FA o FB o LLA Ph+ resistentes o intolerantes a ITKs 2G o con la mutación T315I<sup>2</sup>



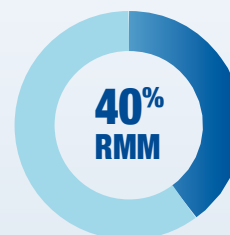
**270 pacientes con LMC FC<sup>2</sup>**  
**49%** (132) con **mutaciones en BCR::ABL<sup>2</sup>**  
 Dosis inicial: ponatinib **45 mg<sup>#2</sup>**

MEDIANA DE SEGUIMIENTO: **56,8 MESES** (RANGO 0,1– 73,1)<sup>2</sup>



El **60%** (159/267) de los pacientes con LMC FC alcanzó RCM con ICLUSIG® en algún momento del estudio<sup>2</sup>

Mediana de tiempo hasta la RCM: **2,8 meses** (rango 1,6 – 58,0)<sup>2</sup>



El **40%** (108/267) de los pacientes con LMC FC alcanzó RMM con ICLUSIG® en algún momento del estudio<sup>4</sup>

Mediana de tiempo hasta la RMM: **5,5 meses** (rango 1,8 – 55,4)<sup>2</sup>

## CONTROL MUTACIONAL

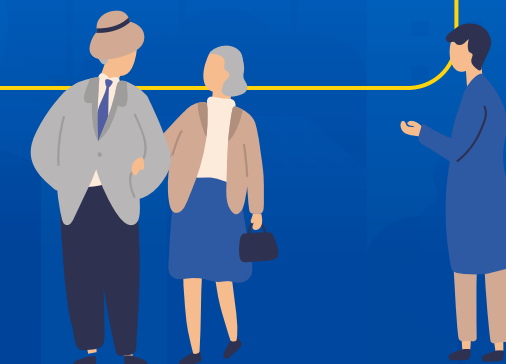


En el artículo de Deininger MW, *et al.* se hizo un seguimiento de 267 pacientes muy pretratados del PACE para identificar clones dominantes (por Sanger) y se constató que, durante una mediana de 30,1 meses, **no se habían desarrollado mutaciones únicas ni compuestas que confirieran resistencia primaria o secundaria a ICLUSIG®.**<sup>4</sup>

Por el contrario, el uso secuencial de ITKs de «espectro estrecho» (susceptibles a resistencia por mutaciones únicas) se relaciona con frecuencia con la aparición de mutaciones compuestas.<sup>5</sup>



<sup>#</sup>La dosis inicial de ponatinib fue de 45 mg. La dosis se redujo de 45 mg a 30 mg o 15 mg para controlar los EA, por protocolo, o se implementó de manera proactiva siguiendo las recomendaciones del patrocinador en octubre de 2013 para reducir el riesgo de EAO.



# ICLUSIG® EN PACIENTES PARCIALMENTE RESISTENTES



- Paciente que ha recibido tratamiento con 2 ITK previos y actualmente presenta niveles de BCR::ABL<sup>IS</sup> 0,7% confirmados a los 18 meses.
- No se dispone de confirmación de mutaciones de resistencia.



## ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA SOBRE ESTOS PACIENTES?

El **24,27%** (125) de los pacientes con LMC FC incluidos en el estudio **AIFA** se encontraban en un rango de respuesta BCR::ABL<sup>IS</sup> 0,1 – 1% cuando iniciaron el tratamiento con ponatinib<sup>6</sup>.

## RESULTADOS DEL ESTUDIO EN VIDA REAL AIFA<sup>6</sup>

Análisis retrospectivo de todos los pacientes que recibieron ponatinib en Italia entre febrero de 2015 y diciembre de 2020<sup>6</sup>



**515 pacientes con LMC FC<sup>6</sup>**  
**36%** (186) con BCR::ABL<sup>IS</sup> < 1 al inicio<sup>6</sup>  
**12%** (61) con BCR::ABL<sup>IS</sup> ≤ 0,1 al inicio<sup>6</sup>

## MEJOR RESPUESTA ESTRATIFICADA EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE BCR::ABL<sup>IS</sup> BASALES<sup>6</sup>

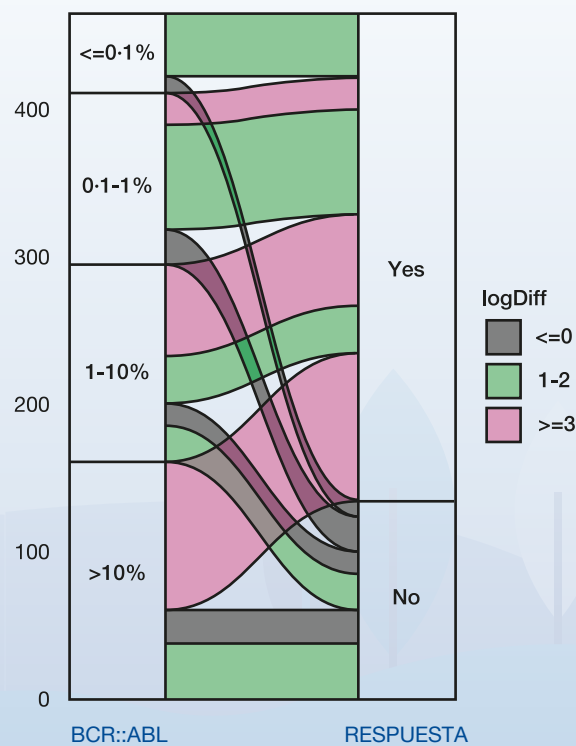
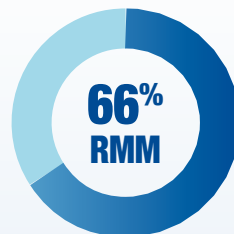
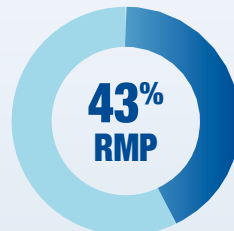


Gráfico extraído de Breccia M, et al. Br J Haematol. 2022.



El **66%** (338/515) de los pacientes con LMC FC alcanzó RMM (BCR::ABL<sup>IS</sup> ≤ 0,1%) con ICLUSIG<sup>®6</sup>



El **43%** (31/136) de los pacientes con LMC FC alcanzó RMP (BCR::ABL<sup>IS</sup> < 0,01%) con ICLUSIG<sup>®6</sup>



**RESPUESTA EN LOS PACIENTES CON BCR::ABL<sup>IS</sup> 0,1 – 1% AL INICIO DEL TRATAMIENTO**  
 La mayoría de los pacientes con este rango de respuesta al inicio alcanzó una respuesta más profunda con ICLUSIG<sup>®6</sup>

## RESULTADOS DEL ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE JABBOUR Y COLABORADORES<sup>7</sup>



Análisis de la eficacia de ICLUSIG<sup>®</sup> en 354 pacientes de los estudios PACE y OPTIC sin mutación T315I, tratados con ICLUSIG<sup>®</sup> u otros ITKs de 2G en 3L y emparejados mediante análisis de propensión<sup>7</sup>

### SLP A 3 AÑOS

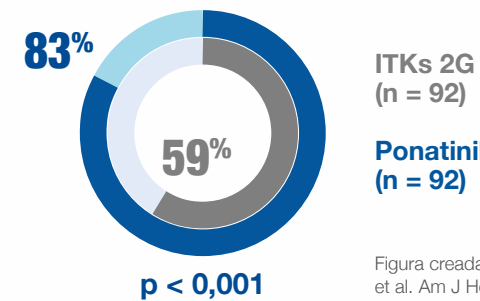


Figura creada de Jabbour E, et al. Am J Hematol. 2023.



### SUPERIORIDAD EN 3L

ICLUSIG<sup>®</sup> fue superior a otros ITKs de 2G en 3L en pacientes con LMC FC con fallo previo a 2 ITKs<sup>7</sup>

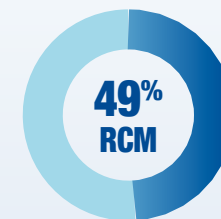


## ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA EN REFERENCIA AL ESTADO MUTACIONAL?

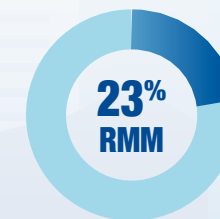
En el **51%** (136/267) de los pacientes con LMC FC incluidos en el estudio **PACE** no se identificaron mutaciones en BCR::ABL<sup>8</sup>

## RESULTADOS DEL ESTUDIO PACE<sup>8,9</sup>

MEDIANA DE SEGUIMIENTO: **15 MESES** (RANGO <1 – 25)<sup>8</sup>



El **49%** (66/136) de los pacientes con LMC FC sin mutaciones alcanzó RCM con ICLUSIG<sup>®8,9</sup>



El **23%** (31/136) de los pacientes con LMC FC sin mutaciones alcanzó RMM con ICLUSIG<sup>®8,9</sup>

En un análisis posterior realizado en 267 pacientes del PACE muy pretratados, se corroboró mediante NGS que **las respuestas citogenéticas y moleculares logradas con ICLUSIG<sup>®</sup> eran independientes del estado mutacional inicial<sup>4</sup>**

ADEMÁS, LAS GUÍAS ELN RECOMIENDAN QUE...

**En pacientes con resistencia a ITKs 2G sin mutaciones específicas es preferible el inicio de ponatinib frente a otro ITK de 2G<sup>\*10</sup>**

<sup>7</sup>Para comparar los pacientes tratados con ITKs 2G e ICLUSIG<sup>®</sup> se realizó un emparejamiento en base a sus características basales mediante análisis de propensión. Se tuvieron en cuenta la edad, sexo, raza, comorbilidades, tratamiento previo con ITKs, IMC, mejor respuesta a ITKs de primera y segunda línea, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, recuento de basófilos y blastos en sangre periférica y BCR::ABL<sup>IS</sup>. Se identificó a 96 pacientes sin diferencias significativas en las características basales en cada grupo (excepto para la carga de la enfermedad).<sup>7</sup>  
<sup>8</sup> Salvo si los factores de riesgo cardiovascular lo impiden.<sup>10</sup>

# ICLUSIG® EN PACIENTES INTOLERANTES



- Paciente que ha recibido dos ITK de 2G a los que ha presentado mala tolerabilidad gastrointestinal.
- Tiene, además, riesgo CV asociado a la presencia de hipertensión y dislipemia bien controladas con medicación.



## ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA SOBRE ESTOS PACIENTES?

El **60,2%** de los pacientes incluidos en el estudio **TOPASE** iniciaron ICLUSIG® debido a la mala tolerancia a tratamientos previos<sup>11</sup>.  
El **34%** (91/270) de los pacientes con LMC FC incluidos en el estudio **PACE** eran intolerantes a un ITK previo<sup>2</sup>.

## RESULTADOS DEL ESTUDIO DE VIDA REAL TOPASE<sup>11</sup>

Estudio observacional de vida real en 42 centros de Francia<sup>11</sup>



**120 pacientes con LMC tratados con ponatinib<sup>11</sup>**  
**49,2% en 3L; 14,2% en 2L<sup>11</sup>**  
**60,2% intolerantes a tratamientos previos<sup>11</sup>**

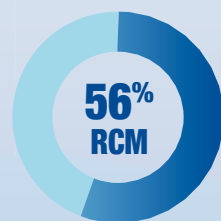
MEDIANA DE SEGUIMIENTO: **18,2 MESES** (Q1:6,3 – Q3:27,6) EN PACIENTES CON LMC FC<sup>11</sup>



El **60%** de los pacientes con LMC FC alcanzaron RMM<sup>11</sup>

## RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO PACE (5 AÑOS DE SEGUIMIENTO)<sup>2</sup>

MEDIANA DE SEGUIMIENTO: **56,8 MESES** (RANGO 0,1– 73,1)<sup>2</sup>



El **56%** de los pacientes con LMC FC intolerantes o resistentes a un ITK previo (sin la mutación T315I) alcanzaron RCM<sup>2</sup>



El **35%** de los pacientes con LMC FC intolerantes o resistentes a un ITK previo (sin la mutación T315I) alcanzaron RMM<sup>2</sup>



## ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA SOBRE EL RIESGO CV?

El **33%** de los pacientes incluidos en el estudio **OPTIC** presentaban al menos un factor de riesgo CV al inicio del tratamiento con ICLUSIG®<sup>3</sup>

## RESULTADOS DEL ESTUDIO OPTIC<sup>3</sup>

Estudio Fase 2, abierto y aleatorizado de optimización de dosis en pacientes adultos con LMC FC resistentes a  $\geq 2$  ITKs previos o con la mutación T315I<sup>3</sup>



**282 pacientes con LMC FC<sup>3</sup>**  
**26% con hipertensión, 17% con hiperlipidemia y 5% con diabetes<sup>3</sup>**

## ESTRATEGIA DE REDUCCIÓN DE DOSIS UTILIZADA EN EL ESTUDIO<sup>3</sup>

DOSIS INICIAL

AJUSTE DE DOSIS

Ponatinib 45 mg/día

Ponatinib 30 mg/día

Ponatinib 15 mg/día

1. Reducción de dosis a 15 mg/día tras alcanzar  $BCR::ABL1^{IS} \leq 1\%$
2. Escalada en caso de pérdida de respuesta

## RESPUESTA $BCR::ABL1^{IS} \leq 1\%$ A LOS 36 MESES<sup>12</sup>

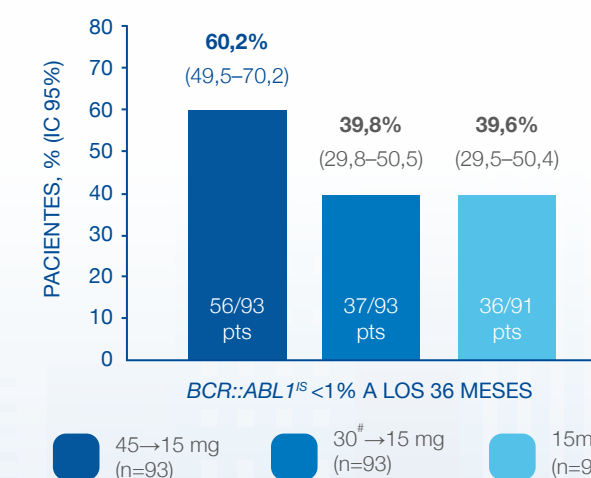


Figura extraída de Cortes J, *et al.* Presentación oral en: 64th ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 620.

Después de una mediana de seguimiento de 54 meses se reportaron **EAOAT de grado  $\geq 3$  en 16 pacientes (5,7%)**, de los cuales **11 precisaron el abandono del tratamiento y ninguno falleció<sup>12</sup>**

## SEGURIDAD CON LA ESTRATEGIA DE REDUCCIÓN DE DOSIS

La estrategia de optimización de dosis en función de la respuesta resulta en un perfil de seguridad y de EAO manejable<sup>3</sup>

<sup>11</sup>Paciente ficticio basado en la evidencia disponible. <sup>12</sup>La dosis de inicio de ICLUSIG® recomendada en España es la de 45 mg.  
<sup>3</sup>No se permitió la escalada a una dosis superior a la dosis inicial.



## ITK 3G con evidencia en:<sup>2-4,6-9</sup>

- Pacientes resistentes a ITKs previos con o sin mutaciones
- Pacientes intolerantes a ITKs previos
- Pacientes con la mutación T315I
- Pacientes con factores de riesgo CV (hipertensión, diabetes e hiperlipidemia)
- Pacientes tratados con  $\geq 1$  ITK previo

Con un perfil de seguridad y EAO manejable gracias a la estrategia de optimización de dosis en función de la respuesta<sup>3</sup>

**2G:** segunda generación; **3G:** tercera generación; **2L:** segunda línea; **3L:** tercera línea; **CV:** cardiovascular; **EAO:** eventos arteriales oclusivos; **EAOAT:** eventos arteriales oclusivos asociados al tratamiento; **FA:** fase acelerada; **FB:** fase blástica; **FC:** fase crónica; **LLA:** leucemia linfoblástica aguda; **LMC:** leucemia mieloide crónica; **Ph+:** cromosoma Filadelfia positivo; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **IC:** intervalo de confianza; **IMC:** índice de masa corporal; **ITK:** inhibidor de la tirosina kinasa; **RCC:** respuesta citogenética completa; **RCM:** respuesta citogenética mayor; **RMM:** respuesta molecular mayor; **RMP:** respuesta molecular profunda.

### Referencias

1. Ficha Técnica de Iclusig® 2. Cortes JE, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404. 3. Cortes J, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021;138(21):2042-50. 4. Deininger MW, et al. Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. *Blood*. 2016;127(6):703-12. 5. Soverini S, et al. BCR-ABL1 compound mutants: prevalence, spectrum and correlation with tyrosine kinase inhibitor resistance in a consecutive series of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients analyzed by NGS. *Leukemia*. 2021;35(7):2102-7. 6. Breccia M, et al. Management of chronic myeloid leukaemia patients treated with ponatinib in a real-life setting: A retrospective analysis from the monitoring registries of the Italian Medicines Agency (AIFA). *Br J Haematol*. 2022;198(6):965-73. 7. Jabbour EJ, et al. The outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with third-line BCR::ABL1 tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2023;98(4):658-65. 8. Cortes JE, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-96. 9. Cortes JE, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-1796. Material suplementario. 10. Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84. 11. Cayssials E, et al. Last Interim Results of the Real-Life Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ponatinib "Topase" in Patients with TKI-Resistant or Intolerant CML. *Blood*. 2022;140(S1):6776-7. 12. Cortes J, et al. Presentación oral en: 64th ASH Annual Meeting and Exposition; 10-13 de diciembre, 2022; New Orleans, LA. Abstract 620.



Ficha técnica disponible aquí

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso Hospitalario. ICLUSIG® 15mg (C.N. 712361), 30mg (C.N. 712360) y 45mg (C.N. 699529), 30 comprimidos recubiertos con película. PRECIO INDUSTRIAL NOTIFICADO: 5.369 €.

ES/ICLIG/P/24/0012 Fecha de elaboración mayo 2024



**SOLVE  
ON.**

