

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-188/V2/27032026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de asciminib (Scemblix®) para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+)

Fecha de publicación: 27 de marzo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	4
3.- Discusión.....	4
Primera línea (1, 16)	4
Segunda línea o posteriores (1,16,19).....	11
Segunda línea.....	12
Tercera línea o posterior.....	15
4.- Conclusión	25
5.- Grupo de expertos.....	27
6.- Referencias.....	28

1.- Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por una hiperplasia mieloide que conlleva leucocitosis y granulocitosis en sangre periférica y médula ósea, frecuentemente asociada a infiltración esplénica. Su sello patognomónico es la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph), derivado de la translocación recíproca t(9;22). Esta alteración genera el gen de fusión BCR::ABL1, el cual codifica una oncoproteína con actividad tirosina quinasa constitutiva (1).

La LMC presenta una incidencia anual ajustada de 1 a 1,5 casos por cada 100.000 habitantes, con una mediana de edad al diagnóstico situada entre los 50 y 60 años. Si bien la presentación en pacientes pediátricos y adultos jóvenes es infrecuente, la literatura sugiere un curso clínico más agresivo en este subgrupo (2,3,4,5). La historia natural de la enfermedad se ha visto modificada drásticamente por los inhibidores de la tirosina quinasa (ITC); esto ha conllevado un incremento de la prevalencia, resultado de la transición desde una supervivencia de 5-7 años en la era pre-ITC a una expectativa vital actual similar a la de la población sana (1).

La historia natural de la enfermedad se caracteriza por una evolución trifásica: fase crónica indolente (FC), seguida de una fase acelerada (FA) y una fase blástica (FB) o crisis blástica. La mayoría de los diagnósticos se establecen en la FC,



caracterizada clínicamente por una proliferación granulocítica marcada y la presencia de precursores mieloides inmaduros en sangre periférica (desviación a la izquierda). Ante la ausencia de respuesta o fracaso terapéutico al tratar la FC, la enfermedad evoluciona hacia la FA, definida por un incremento de blastos y basófilos. Finalmente, la progresión culmina en la FB, donde la proliferación descontrolada de blastos comporta un cuadro clínico y hematológico indistinguible de una leucemia aguda (1).

La estrategia terapéutica actual en la LMC mediante ITC tiene como objetivos fundamentales maximizar la supervivencia global (SG) y prevenir la progresión a fases avanzadas. Dado que la esperanza de vida de estos pacientes se aproxima ya a la de la población general, el enfoque clínico ha evolucionado hacia la personalización del tratamiento, priorizando la optimización de la calidad de vida y la consecución de una remisión libre de tratamiento (RLT) en candidatos seleccionados (6,7,8,9,10).

A pesar de la alta eficacia de los ITC, entre un 15% y 20% de los pacientes en primera línea presentan una respuesta desfavorable debido a toxicidad inaceptable, resistencia biológica o, de manera crítica, a una falta de adherencia, factor que requiere una evaluación protocolizada. Dentro de los mecanismos de resistencia, las mutaciones en el dominio cinasa de BCR::ABL1 son el único factor accionable en la actualidad, la variante T315I confiere resistencia a todos los ITC de primera y segunda generación, requiriendo el uso de fármacos como ponatinib o asciminib (9,10).

La monitorización de la carga tumoral se realiza hoy de forma preferente mediante biología molecular (PCR) en sangre periférica bajo la Escala Internacional (IS). La citogenética convencional de médula ósea se reserva principalmente para el diagnóstico inicial o ante sospecha de resistencia y progresión para descartar anomalías cromosómicas adicionales. Finalmente, siguiendo las recomendaciones ELN 2025, los hitos de respuesta se definen ahora bajo la terminología de "favorable" (sin necesidad de cambio), "en alerta" (requiere vigilancia estrecha) y "desfavorable" (donde se prefiere el cambio de ITC) (9).

Para el tratamiento de primera línea de la LMC-FC, el arsenal terapéutico actual incluye seis ITC. El estándar histórico ha sido imatinib, acompañado de los ITC de segunda generación (nilotinib, dasatinib y bosutinib). Recientemente, este panorama se ha ampliado con la incorporación de asciminib (objeto de este informe), tras demostrar tasas superiores de RMM y una mejor tolerabilidad frente a otros ITC en pacientes adultos de nuevo diagnóstico. Radotinib también forma parte del arsenal terapéutico internacional, aunque no está autorizado en la Unión Europea (9,10,11,12,13,14,15,16).

Imatinib continúa siendo una opción de referencia por su amplia experiencia clínica, eficacia demostrada en supervivencia global y perfil de seguridad consolidado. No obstante, los ITC de segunda generación inducen una cinética de respuesta molecular más rápida, lo que facilita un acceso más precoz a la remisión libre de tratamiento (RLT) (9,10).

Los objetivos del tratamiento han evolucionado en los últimos años. El objetivo primario es la normalización de la expectativa de vida, actualmente cercana a la de la población general. Como objetivo secundario clave, se persigue la RLT, que requiere alcanzar una respuesta molecular profunda (RMP; MR4 o MR4.5) mantenida durante al menos 2 años, tras un mínimo de 3-5 años de tratamiento con ITC (9,10).

Según la guía de la European LeukemiaNet (ELN 2025), la evaluación de la respuesta a los 12 meses establece los siguientes hitos (9):

- Respuesta favorable/óptima: niveles de BCR::ABL1 $\leq 0,1\%$ (RMM), que predicen una alta probabilidad de éxito en una futura RLT.
- Respuesta desfavorable: persistencia de BCR::ABL1 $>1\%$ (IS), equivalente a la incapacidad de alcanzar una respuesta citogenética completa (RCC).

- Pacientes de edad avanzada (>60 años): en casos con niveles entre 1% y 10% a los 12–24 meses, se sugiere un enfoque más conservador, priorizando la calidad de vida y evitando cambios a fármacos con mayor toxicidad si la enfermedad permanece controlada.

La selección del ITC debe individualizarse considerando:

- Edad y comorbilidades: especialmente riesgo cardiovascular, enfermedad pulmonar o diabetes.
- Perfil de riesgo de la enfermedad: mediante escalas como ELTS (preferida por ELN) o Sokal/Hasford, que permiten identificar pacientes candidatos a ITC más potentes desde el inicio.
- Objetivo terapéutico: si bien imatinib es una opción sólida para maximizar supervivencia global, los ITC de segunda generación y asciminib pueden ser preferibles cuando se prioriza una respuesta molecular más profunda y rápida con vistas a una futura RLT.

Se estima que entre el 30% y el 40% de los pacientes requieren un cambio de tratamiento debido a intolerancia o resistencia. Tras el fracaso de una primera línea con imatinib, la estrategia estándar es el uso de un ITC de segunda generación (dasatinib, nilotinib o bosutinib). Sin embargo, ante la resistencia a un ITC de segunda generación inicial, el cambio a otro fármaco de la misma generación rara vez resulta eficaz, por lo que se recomienda considerar de forma temprana el uso de ponatinib o asciminib (9,10).

La selección del fármaco en líneas sucesivas se debe estratificar rigurosamente según la terapia previa, las comorbilidades y el perfil mutacional del dominio cinasa. En presencia de la mutación T315I, las opciones de elección son ponatinib o asciminib (a dosis de 200 mg dos veces al día [BID]). Históricamente, ponatinib ha sido la referencia en este escenario, aunque su uso exige un balance cuidadoso de la dosis para mitigar el riesgo de eventos oclusivos arteriales, utilizando estrategias de reducción de dosis tras alcanzar la respuesta (como se validó en el estudio OPTIC) (20).

La secuenciación terapéutica debe priorizar un enfoque multidisciplinar que optimice la calidad de vida y prevenga complicaciones a largo plazo, con especial vigilancia en la salud cardiovascular, especialmente en pacientes tratados con nilotinib o ponatinib. En casos de resistencia múltiple o mutaciones complejas, se debe iniciar la búsqueda de donante y considerar el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (1,7,9,10,11,16,17,18).

Las tasas de respuesta desfavorable en segunda y tercera línea son significativas, alcanzando hasta el 50% de los pacientes tratados en líneas avanzadas. La rotación entre diferentes agentes de segunda generación tras una resistencia suele ser poco exitosa para lograr respuestas moleculares profundas. Por ello, ante el fracaso de dos o más líneas previas, los fármacos de elección son ponatinib y asciminib (9,10).

En este escenario de multiresistencia, el arsenal se ha expandido con olverembatinib, un nuevo inhibidor del sitio de unión del ATP aprobado en China (no disponible en la Unión Europea) para pacientes resistentes a múltiples ITC o con la mutación T315I. No obstante, niveles de transcrito BCR::ABL1 > 1% (IS) se consideran insuficientes para garantizar una supervivencia óptima a largo plazo en tercera línea (9,10).

Ante la resistencia a un segundo ITC de nueva generación, es imperativo iniciar la búsqueda de un donante. La derivación para un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) debe formalizarse ante la resistencia a ponatinib o asciminib, o en casos de intolerancia a todos los agentes disponibles. Aunque el alo-TPH es la única modalidad con potencial curativo definitivo, los avances en acondicionamientos de intensidad reducida y el uso de donantes haploidénticos han ampliado el acceso a esta terapia, permitiendo trasplantar a pacientes de mayor edad o con comorbilidades con mejores resultados que en la era pre-ITC (7,8,9,10,11).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha [18/11/2025] ha adoptado una Decisión para la autorización de Scemblix en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+), reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Scemblix, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (1,16,19).

El objeto de este informe es una modificación de la indicación original que era el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+) previamente tratado con dos o más inhibidores de la tirosina quinasa.

La LMC es una enfermedad rara, y asciminib fue designado medicamento huérfano (20).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

3.- Discusión

Primera línea (1, 16)

La eficacia clínica y la seguridad de asciminib en el tratamiento de personas con LMC-FC Ph+ de nuevo diagnóstico fueron evaluadas en el estudio pivotal ASC4FIRST, es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de asciminib en comparación con los ITC seleccionados por el investigador (ITC-IS). El diseño fue abierto por la complejidad técnica de enmascarar múltiples comparadores. Estos presentaban regímenes de dosificación y requisitos de administración (ayunas frente a ingesta con alimentos) muy diversos. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir asciminib 80 mg una vez al día (QD) en ayunas o un ITC-IS del grupo de control. Antes de la aleatorización, el investigador debía seleccionar el ITC que recibiría el paciente en caso de ser asignado al brazo control, eligiendo entre imatinib 400 mg QD, nilotinib 300 mg BID, dasatinib 100 mg QD o bosutinib 400 mg QD. La aleatorización se estratificó según dos factores: la puntuación de riesgo de supervivencia a largo plazo (ELTS, en sus siglas en inglés) (bajo, intermedio o alto) y el ITC seleccionado pre-aleatorización (imatinib frente a ITC de segunda generación). La duración del tratamiento está prevista hasta los 5 años desde la inclusión del último paciente, o hasta la interrupción prematura por fallo del tratamiento, progresión de la enfermedad, intolerancia o decisión del participante. El análisis principal se estableció para cuando todos los participantes hubieran completado al menos 48 semanas de tratamiento o hubieran interrumpido prematuramente. El estudio aún no ha finalizado (1,21,22).

Las variables co-primarias del estudio fueron:

- comparar la tasa de respuesta molecular mayor (RMM) en la semana 48 de asciminib frente a todos los ITC (población global)
- comparar la tasa de RMM de asciminib frente a imatinib específicamente dentro del estrato de pacientes preseleccionados para recibir imatinib.

La RMM se define como un nivel de transcritos BCR::ABL1 $\leq 0,1\%$ medido mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR) en sangre periférica.

La RMM a la semana 48 en la población global fue del 67,66% en el grupo tratado con asciminib y del 49,02% en el grupo tratado con ITC-IS. La diferencia absoluta de tratamiento fue del 18,88%, con un IC95%: 9,59 a 28,17; $p < 0,001$ a favor de

asciminib. Esta variable evaluó la eficacia de asciminib en comparación con el grupo combinado de ITC-IS, que incluyó imatinib y los ITC de segunda generación nilotinib, dasatinib y bosutinib.

La RMM a la semana 48 en el estrato de imatinib (asciminib frente a imatinib). A la semana 48, la tasa de RMM fue del 69,31% en el grupo tratado con asciminib y del 40,20% en el grupo tratado con imatinib. La diferencia absoluta de tratamiento fue del 29,55%, con un IC95%: 16,91 a 42,18; $p < 0,001$ a favor de asciminib. Esta variable evaluó la eficacia en el subgrupo de participantes que habían asignado imatinib como tratamiento comparador antes de la aleatorización.

La variable secundaria clave del estudio ASC4FIRST fue la RMM a la semana 96. Esta variable se evaluó, al igual que la variable primaria, en dos poblaciones diferenciadas. En la población general, que comparó asciminib frente al ITC-IS, la tasa de RMM a la semana 96 fue del 74,13% en el grupo tratado con asciminib y del 51,96% en el grupo tratado con ITC-IS. La diferencia absoluta de tratamiento fue del 22,42%, con un IC95%: 13,55 a 31,29, y un valor de $p < 0,001$ a favor de asciminib.

En el estrato de imatinib, que incluyó a los pacientes que habían preseleccionado imatinib como tratamiento comparador, la tasa de RMM a la semana 96 fue del 76,24% en el grupo de asciminib y del 47,06% en el grupo de imatinib. La diferencia absoluta de tratamiento fue del 29,68%, con un IC95%: 17,57 a 41,79, y un valor de $p < 0,001$ a favor de asciminib.

Asimismo, entre los pacientes que alcanzaron una RMM, el mantenimiento de la respuesta a la semana 96 se observó en el 97,0% de los pacientes tratados con asciminib y en el 97,7% de los tratados con ITC-IS.

Asciminib mostró tasas superiores de respuesta molecular profunda frente a los ITC-IS. A la semana 96, alcanzaron MR4 el 48,8% con asciminib vs 27,5% con ITC-IS, y MR4.5 el 30,9% vs 17,7%, respectivamente.

El beneficio fue especialmente marcado frente a imatinib. Además, asciminib logró respuestas más rápidas y altamente duraderas ($\approx 98\%$ mantenidas a la semana 96).

Los análisis de subgrupos preespecificados del estudio pivotal ASC4FIRST en primera línea evaluaron la homogeneidad del efecto del tratamiento en función de las características demográficas y clínicas basales. Los resultados mostraron un efecto concordante en los principales subgrupos analizados.

El diseño abierto del estudio podría considerarse una limitación, pero la elección de un diseño abierto se consideró inevitable debido a la complejidad logística de enmascarar múltiples comparadores (imatinib y varios ITC de segunda generación) con diferentes posologías y requisitos de administración (con y sin alimentos). Por otra parte, la variable principal y secundarias clave basadas en la RMM son objetivas.

Para mitigar la heterogeneidad del brazo de control, se empleó una estratificación basada en el ITC seleccionado por el investigador antes de la aleatorización (imatinib frente a ITC de segunda generación) y el índice de riesgo ELTS.

El uso de un brazo control de "Elección del Investigador" (ITC-IS) permite comparar asciminib directamente contra el estándar de tratamiento real, reflejando mejor la práctica clínica habitual que un comparador único.

En el manejo de la LMC-FC Ph+ de nuevo diagnóstico no existe un único gold standard universal. Las guías de práctica clínica, como las de la ELN o la NCCN, contemplan varias opciones de tratamiento en primera línea, que deben individualizarse según las características del paciente. Imatinib suele preferirse en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades específicas, mientras que los ITC de segunda generación (nilotinib, dasatinib y bosutinib) se recomiendan con mayor frecuencia en pacientes con puntuaciones de riesgo intermedio o alto (ELTS/Sokal), o cuando se persigue una respuesta molecular profunda más rápida con el objetivo de alcanzar una futura RLT. Al permitir la elección entre cuatro comparadores distintos (todos ellos utilizados en la práctica clínica habitual), el diseño del estudio captura la heterogeneidad real de las decisiones terapéuticas actuales. Si el estudio hubiera comparado únicamente frente a imatinib, los resultados no serían extrapolables a pacientes de alto riesgo que hoy en día recibirían un ITC de segunda generación. Inversamente, comparar solo frente a un ITC de segunda generación excluiría a la población que

rutinariamente recibe imatinib. La selección del ITC en la práctica real se basa fuertemente en el perfil de seguridad y las comorbilidades del paciente (9,10).

La tabla 1 muestra los comparadores clínicamente relevantes en LMC-FC Ph+ de recién diagnóstico.

El diseño ITC-IS permite al investigador evaluar las características basales del paciente y preseleccionar el fármaco más seguro y apropiado para ese individuo específico antes de la aleatorización. Esto maximiza la validez externa del estudio, asegurando que la población del brazo control reciba el tratamiento que realmente se le prescribiría en un entorno de práctica clínica habitual, en lugar de forzar un tratamiento que podría estar contraindicado o ser subóptimo para ciertos subgrupos.

La estratificación previa a la aleatorización permite asegurar la comparabilidad entre los grupos de tratamiento, garantizando que la comparación se realice entre poblaciones clínicamente equivalentes. En este sentido, posibilita evaluar de forma específica si asciminib presenta un beneficio adicional frente a imatinib en aquellos pacientes para los que este último constituiría la opción terapéutica prevista en la práctica clínica. Asimismo, permite analizar si asciminib es superior o, en su caso, no inferior a los ITC de segunda generación en pacientes candidatos a terapias de mayor potencia. Este diseño metodológico reduce el riesgo de sesgos en la estimación del efecto, evitando comparaciones frente a un comparador de menor intensidad terapéutica en poblaciones de mayor riesgo, que podrían conducir a una sobreestimación del beneficio clínico del nuevo medicamento.

Por otro lado, existen ciertas limitaciones en cuanto a la representatividad de la población incluida, lo que condiciona la extrapolación de los resultados a determinadas subpoblaciones de pacientes. En particular, la población de edad avanzada estuvo escasamente representada, ya que únicamente 10 de los 201 pacientes tratados con asciminib tenían más de 74 años, lo que limita la caracterización de la eficacia y el perfil de seguridad en esta subpoblación. Asimismo, el diseño del estudio incluyó criterios de exclusión estrictos en relación con la comorbilidad cardiovascular, la insuficiencia renal o hepática grave y los antecedentes de pancreatitis, por lo que no se dispone de datos en estos perfiles de pacientes. Adicionalmente, se excluyeron pacientes con afectación del sistema nervioso central, lo que restringe la evidencia disponible en determinados escenarios clínicos habituales en la práctica real.

En relación con la madurez de los datos de eficacia, debe señalarse que los resultados disponibles en el momento actual son todavía limitados en términos de seguimiento a largo plazo. En particular, las variables de eficacia clínica consideradas de mayor relevancia, como la supervivencia libre de eventos y la SG, presentan datos preliminares debido a un periodo de seguimiento limitado a 96 semanas. Dado que el tratamiento de la LMC se plantea habitualmente a largo plazo, esta limitación constituye una fuente relevante de incertidumbre sobre el efecto del tratamiento en resultados clínicos a largo plazo, que previsiblemente requerirán periodos de seguimiento de varios años.

Asimismo, aunque la RMM se considera un criterio de valoración subrogado aceptado en el desarrollo clínico de los ITC con unión al sitio de ATP, la evidencia disponible para un fármaco con un mecanismo de acción diferente, como asciminib, que actúa mediante la unión al bolsillo de miristoilo (inhibidor STAMP), es todavía limitada. En este contexto, la traslación de las respuestas moleculares observadas a beneficios clínicos a largo plazo, como la supervivencia libre de eventos, deberá confirmarse mediante un seguimiento más prolongado.

Por último, la información disponible no permite en la actualidad establecer con suficiente certeza la durabilidad de las respuestas moleculares obtenidas con asciminib ni su posible impacto en estrategias futuras de RLT. En este sentido, se considera necesario disponer de datos adicionales derivados de un seguimiento extendido, incluyendo los compromisos post-autorización previstos hasta 2031, con el fin de reducir las incertidumbres existentes.

Los datos de seguridad del estudio pivotal ASC4FIRST en pacientes con LMC-FC Ph+ de nuevo diagnóstico muestran un perfil de tolerabilidad favorable para asciminib en comparación con los ITC seleccionados por el investigador (TCI-IS).

La población de seguridad incluyó a 201 pacientes que recibieron asciminib a dosis de 80 mg QD y a 204 pacientes tratados con un ITC de referencia (imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib). La mediana de duración de la exposición al tratamiento fue ligeramente superior en el grupo de asciminib (115,79 semanas) en comparación con el grupo ITC-IS (108,70 semanas). La incidencia de acontecimientos adversos (AA) de cualquier grado fue elevada y comparable entre ambos grupos (95,5% con asciminib y 98,0% con ITC-IS); sin embargo, el tratamiento con asciminib se asoció a un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable, con una menor proporción de eventos adversos de grado ≥ 3 (44,5% frente a 54,7%), menor incidencia de AA graves (14,5% frente a 20,4%), una tasa inferior de discontinuaciones definitivas del tratamiento por AA (6,0% frente a 12,7%) y una menor necesidad de ajustes o interrupciones temporales de dosis por toxicidad (33,0% frente a 41,4%).

El análisis del perfil de toxicidad muestra que los tipos de AA notificados difieren entre los tratamientos evaluados. En comparación con imatinib y con los ITC de segunda generación, asciminib presentó menores tasas de determinados eventos, incluyendo toxicidad gastrointestinal y mielosupresión. En este sentido, la neutropenia de grado ≥ 3 se notificó en el 4,5% de los pacientes tratados con asciminib frente al 11,1% de los tratados con imatinib. Asimismo, se observaron menores tasas de edema, espasmos musculares y exantema cutáneo, así como una menor frecuencia de efusión pleural y de elevaciones de enzimas hepáticas en comparación con los ITC de segunda generación.

Por el contrario, algunos AA se notificaron con mayor frecuencia en el grupo tratado con asciminib. En particular, la frecuencia global de los trastornos vasculares fue del 16,5% con asciminib frente al 8,5% con imatinib, de los cuales un 10,5% y un 5,1% correspondieron a hipertensión. Otros eventos, como cefalea, dolor abdominal y estreñimiento, también se notificaron con mayor frecuencia en el brazo de asciminib.

En relación con la mortalidad, no se registraron muertes durante el tratamiento ni en los 30 días posteriores a la última dosis. Durante el seguimiento de supervivencia se produjeron dos muertes en el grupo de asciminib y cuatro en el grupo tratado con imatinib, sin que ninguna de ellas se considerara relacionada con el tratamiento en estudio.

En conjunto, los datos disponibles describen un perfil de seguridad de asciminib diferente al de los ITC comparadores, con una menor proporción de AA de mayor gravedad y de discontinuaciones por toxicidad, y una mayor frecuencia de determinados AA, fundamentalmente de carácter vascular. La interpretación de estos resultados debe realizarse con cautela, teniendo en cuenta las limitaciones inherentes al diseño del estudio, la duración del seguimiento y el contexto clínico de la población incluida, así como la necesidad de una evaluación individualizada del balance beneficio-riesgo en la práctica clínica.

En relación con el estudio ASC4FIRST, no se identificaron nuevas señales de seguridad hasta el momento del corte de datos. El perfil de seguridad observado fue consistente con el previamente descrito para asciminib, sin que se notificaran AA adicionales o inesperados durante el periodo de seguimiento disponible.

La eficacia observada con otras opciones terapéuticas en primera línea es la siguiente:

Imatinib es una molécula pequeña inhibidora de la proteína tirosina quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina quinasa Bcr-Abl (TK), así como varios receptores TK: Kit, el receptor para el factor de célula madre (SCF) codificado por el proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Imatinib también puede inhibir los eventos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasas (12).

Un estudio fase III en pacientes adultos con LMC de diagnóstico reciente comparó imatinib 400 mg/día en monoterapia frente a la combinación de interferón-alfa y citarabina, ambos por vía subcutánea. El diseño permitió el cruce de

tratamiento en caso de falta de respuesta (ausencia de respuesta hematológica completa a los 6 meses o citogenética mayor a los 24 meses), pérdida de respuesta o intolerancia grave (12).

Con un seguimiento de 84 meses, imatinib demostró superioridad estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en todas las categorías de respuesta frente a IFN+Ara-C. La tasa de respuesta hematológica completa fue del 96,6% con imatinib frente al 56,6% con la combinación. En cuanto a la respuesta citogenética mayor (0–35% metafases Ph+), fue del 88,6% con imatinib frente al 23,3% con IFN+Ara-C; específicamente, la respuesta citogenética completa se alcanzó en el 82,5% frente al 11,6%, respectivamente (12).

En términos de RMM, definida como una reducción ≥ 3 log del ARNm BCR-ABL, imatinib también mostró ventajas claras. A los 12 meses, la RMM fue del 50,2% con imatinib frente al 9,6% con IFN+Ara-C; a los 24 meses, del 70,2% frente al 25%. A los 84 meses, la tasa de respuesta molecular en el brazo de imatinib alcanzó el 87,9% en las muestras evaluables, evidenciando una tendencia ascendente sostenida. Aunque el brazo IFN+Ara-C mostró un 75% a los 84 meses, este dato correspondió a una muestra muy reducida (3/4 pacientes), frente a un número considerablemente mayor en el grupo de imatinib (12).

En cuanto a la seguridad, los AA con imatinib fueron mayoritariamente de grado 1–2. Los más frecuentes fueron náuseas, edema superficial (principalmente periorbitario o en extremidades inferiores), espasmos musculares, dolor musculoesquelético, diarrea y rash cutáneo. Las toxicidades hematológicas fueron comunes, pero generalmente manejables: neutropenia (60,8%; 25% grado 3–4), trombocitopenia (56,6%; 7,8% grado 3–4) y anemia (54,8%; 3,1% grado 3–4). La elevación de transaminasas se observó en el 73,5% de los pacientes, aunque solo el 6,8% presentó toxicidad grado 3–4 (12).

El seguimiento a más de 10 años del estudio IRIS confirmó la durabilidad de las respuestas, la baja aparición de nuevos efectos adversos tras el primer año, la ausencia de toxicidad acumulativa clínicamente relevante y una tasa de discontinuación por AA baja (aproximadamente 4–5%) (24).

Bosutinib pertenece a un grupo farmacológico de medicamentos conocidos como inhibidores de las quinasas. Bosutinib inhibe la quinasa anormal BCR-ABL que promueve la LMC. En pacientes adultos con LMC-FC recién diagnosticada, la administración de 400 mg diarios logró una RMM del 47,2% a las 48 semanas (variable principal del estudio pivotal), superando el 36,9% obtenido con imatinib, $p=0,0100$. La superioridad de Bosutinib respecto a la RMM se mantuvo con a los 18 meses un 56,9% comparado con el 47,7% de Imatinib ($p=0,0208$). En cuanto a la RCC a los 12 meses, bosutinib alcanzó un 77,2% frente al 66,4% del grupo de imatinib (valor- p 0,0037) (13).

El perfil de seguridad de bosutinib en adultos se basa en una población de 1.372 pacientes con LMC, con una mediana de duración del tratamiento de 26,30 meses. Casi la totalidad de los pacientes, un 98,3%, notificó al menos un AA durante el tratamiento. Los AA más frecuentes, que afectaron a más del 20% de los sujetos, fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, trombocitopenia, vómitos, erupción cutánea, fatiga, cefalea y elevación de las enzimas hepáticas ALT y AST. Aproximadamente el 68,7% de los pacientes experimentó reacciones de grado 3 o 4, siendo las más comunes la trombocitopenia, el aumento de ALT, la neutropenia y la diarrea. La diarrea es el evento gastrointestinal más habitual y aparece de forma temprana, con una mediana de tiempo hasta el primer episodio de 2 días. En el ámbito hematológico, la mielosupresión se manifiesta frecuentemente como anemia, neutropenia y trombocitopenia, requiriendo en algunos casos la suspensión definitiva del fármaco. Las alteraciones en las transaminasas hepáticas suelen presentarse al inicio del tratamiento, con más del 80% de los primeros eventos registrados dentro de los tres primeros meses. Respecto a la función renal, se ha observado una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada a lo largo del tiempo; por ejemplo, en pacientes recién diagnosticados, la mediana de reducción anual es de 11,1 ml/min/1,73 m². El tratamiento también puede provocar cardiotoxicidad, incluyendo insuficiencia cardíaca y episodios isquémicos, especialmente en pacientes mayores o con factores de riesgo preexistentes. Otras complicaciones identificadas incluyen la retención de líquidos, como el derrame pleural o pericárdico, y elevaciones de la lipasa sérica que obligan a vigilar la posible aparición de pancreatitis. Además, se han reportado casos de infecciones graves, reactivación del virus de la hepatitis B y

reacciones cutáneas severas como el síndrome de Stevens-Johnson. Debido al riesgo de fotosensibilidad, se aconseja a los pacientes minimizar la exposición solar y utilizar protección con factor alto. (13).

Dasatinib inhibe la actividad de la quinasa BCR-ABL y de las quinasas de la familia SRC junto con otras quinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores quinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF- β . Dasatinib es un inhibidor potente, a concentraciones subnanomolares (0,6-0,8 nM), de la quinasa BCR-ABL. Se une no sólo a la conformación inactiva de la enzima BCR-ABL, sino también a la activa (15).

Un estudio pivotal de fase III, internacional y multicéntrico, evaluó si el tratamiento con 100 mg de dasatinib ofrecía ventajas significativas frente a imatinib 400 mg. La variable principal fue la RCC confirmada a los 12 meses.

Los resultados de eficacia del estudio en pacientes con LMC-FC de nuevo diagnóstico muestran una superioridad estadística de dasatinib frente a imatinib. En cuanto a la RCC confirmada dentro de los primeros 12 meses, dasatinib alcanzó una tasa del 76,8% frente al 66,2% de imatinib ($p < 0,007$). Esta tendencia se mantuvo a lo largo del tiempo, logrando a los 60 meses una tasa de RCC confirmada del 83,0% con dasatinib comparado con un 78,5% para imatinib. Si se observa la RCC confirmada general, dasatinib también presentó cifras más elevadas, llegando al 88,0% frente al 83,8% de imatinib al finalizar los 60 meses de seguimiento.

En el ámbito de la RMM, la diferencia a favor de dasatinib fue particularmente pronunciada desde el inicio. A los 12 meses, la tasa de RMM para dasatinib fue del 52,1% frente al 33,8% de imatinib ($p < 0,00003$). Al cumplirse los 60 meses, la ventaja de dasatinib se consolidó con una tasa de RMM del 76,4% frente al 64,2% observado en el grupo de imatinib, manteniendo una significancia estadística con un valor de $p = 0,0021$.

La mielosupresión constituye una de las reacciones adversas más frecuentes y se manifiesta fundamentalmente como anemia, neutropenia y trombocitopenia. Aunque estas alteraciones hematológicas ocurren de manera consistente, su aparición es menos precoz y menos frecuente en fase crónica que en fases avanzadas de la enfermedad. En pacientes con LMC-FC de nuevo diagnóstico, tras 60 meses de seguimiento se notificaron tasas acumuladas de neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 o 4 del 29%, 22% y 13%, respectivamente. En la mayoría de los casos, la mielosupresión es reversible y se controla mediante la interrupción temporal del tratamiento o el ajuste de la dosis.

La retención de líquidos representa otro AA relevante asociado al tratamiento con dasatinib. Entre estos eventos, el derrame pleural es uno de los más característicos; a los 60 meses de seguimiento, la tasa acumulativa fue del 28%. Habitualmente se presenta con gravedad leve o moderada (grado 1-2), aunque menos del 10% de los pacientes puede desarrollar episodios de grado 3 o 4. También se han descrito otros cuadros de retención de líquidos, como edema superficial (14%), hipertensión pulmonar (5%), edema generalizado (4%) y derrame pericárdico (4%). Los pacientes de 65 años o más presentan una mayor probabilidad de experimentar este tipo de complicaciones.

En relación con los eventos hemorrágicos y cardiovasculares, la mayoría de las hemorragias notificadas son leves, como Petequias o epistaxis; no obstante, aproximadamente el 1% de los pacientes en fase crónica presentó hemorragias de grado 3 o 4. Asimismo, se ha descrito hipertensión pulmonar arterial asociada al tratamiento, situación que requiere la interrupción definitiva si se confirma el diagnóstico. La prolongación del intervalo QT superior a 500 ms fue poco frecuente, observándose en menos del 1% de los pacientes.

Finalmente, se han notificado otras reacciones adversas frecuentes, entre ellas trastornos gastrointestinales como diarrea (muy frecuente, observada en un 28% de los pacientes tras 7 años), náuseas, vómitos y dolor abdominal. También son habituales la fatiga, la cefalea, la erupción cutánea y el dolor musculoesquelético. Desde el punto de vista bioquímico, se han registrado alteraciones como hipofosfatemia de grado 3 o 4 (7% acumulado a los 60 meses) e hipocalcemia transitoria.

Nilotinib es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL tanto en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia positivo. La sustancia se une con alta

afinidad al lugar de unión del ATP de tal manera que es un inhibidor potente del BCR-ABL de tipo germinal y mantiene la actividad frente a 32/33 formas mutantes de BCR-ABL resistentes a imatinib (14).

Se realizó un estudio pivotal de fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado para determinar la eficacia de nilotinib frente a imatinib en 846 pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica confirmada citogenéticamente. La variable de eficacia primaria fue la RMM a los 12 meses.

Los resultados muestran una superioridad terapéutica en los dos regímenes de nilotinib (300 mg BID y 400 mg BID) frente a imatinib 400 QD en todos los puntos de corte temporales evaluados. Ya en el primero de ellos, a los 12 meses, nilotinib demostró una superioridad estadística en la inducción de respuestas moleculares, con tasas del 44,3 % y 42,7 % respectivamente, en contraste con el 22,3 % observado en el grupo de imatinib. Esta tendencia se mantiene constante a lo largo del estudio; a los 36 meses, las tasas de RMM para nilotinib se situaron por encima del 57 %, mientras que imatinib alcanzó un 38,5 %. Al finalizar el periodo de observación de 72 meses, aunque se aprecia una ligera fluctuación en los porcentajes, nilotinib conserva una ventaja estadística relevante con una respuesta del 52,5 % (300 mg) y 57,7 % (400 mg) frente al 41,7 % de imatinib. El análisis de los intervalos de confianza del 95 % refuerza la robustez de estos datos, mostrando que no existe solapamiento significativo entre los grupos de nilotinib y el brazo de control de imatinib durante la mayor parte del seguimiento, mientras que la eficacia entre las dos dosis de nilotinib se mantiene en rangos comparables y consistentes entre sí.

El perfil de seguridad de nilotinib en pacientes adultos con LMC-FC es consistente en todas sus indicaciones y se fundamenta en datos de miles de pacientes que muestran que los AA más frecuentes, con una incidencia mayor o igual al 15%, incluyen erupción cutánea, infecciones de las vías respiratorias altas (como faringitis y rinitis), dolor de cabeza, náuseas, prurito, fatiga, artralgia, hiperbilirrubinemia y trombocitopenia. Un aspecto relevante de su seguridad es la mielosupresión, que se manifiesta con frecuencia mediante trombocitopenia, neutropenia y anemia de grados 3 y 4, siendo estos efectos generalmente reversibles y manejables a través de la interrupción temporal del tratamiento o el ajuste de la dosis.

En el ámbito cardiovascular, el medicamento puede prolongar el intervalo QT de forma dependiente de la concentración; sin embargo, en estudios con pacientes de nuevo diagnóstico en fase crónica, no se observaron episodios de Torsade de Pointes ni valores de QTcF superiores a 480 ms. No obstante, se han notificado casos poco frecuentes de muerte súbita en pacientes con antecedentes o factores de riesgo cardíaco, así como acontecimientos cardiovasculares graves que incluyen enfermedad arterial oclusiva periférica, cardiopatía isquémica y eventos isquémicos cerebrovasculares, especialmente durante el tratamiento a largo plazo.

Además, se han identificado riesgos de retención grave de líquidos como derrame pleural o pericárdico, y la posibilidad de reactivación del virus de la hepatitis B en portadores crónicos, lo que puede derivar en insuficiencia hepática aguda. A nivel metabólico y de laboratorio, es común observar elevaciones de la lipasa sérica, así como incrementos en los niveles de glucosa y colesterol total en sangre, lo que requiere una monitorización periódica de los lípidos y la glucemia antes y durante el tratamiento.

El metaanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés) de Tang et al. (2019) evaluó la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos de primera línea, incluyendo imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y otros ITC, en pacientes con LMC-FC recién diagnosticada. El NMA una evaluación comparativa integral de 15 intervenciones terapéuticas de primera línea para pacientes con LMC-FC recién diagnosticada. El estudio se fundamenta en una revisión sistemática de 21 ensayos clínicos aleatorizados que agrupan a un total de 10.187 pacientes, permitiendo realizar comparaciones directas e indirectas entre ITC de primera, segunda y tercera generación, así como tratamientos convencionales basados en interferón- α y citarabina. Metodológicamente, el análisis empleó un marco bayesiano y el uso de la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) para jerarquizar los tratamientos según su eficacia y perfil de tolerabilidad (24).

En lo que respecta a la eficacia clínica, definida mediante la tasa de RMM y RCC a los 12 meses, los resultados evidenciaron que todos los ITC son significativamente superiores a los tratamientos convencionales no dirigidos. El análisis SUCRA identificó al ponatinib (45 mg/día) como el agente con mayor probabilidad de alcanzar RMM al año (SUCRA 0,997), seguido por el grupo de ITC de segunda generación (nilotinib, radotinib, dasatinib y bosutinib), los cuales demostraron consistentemente respuestas moleculares y citogenéticas más rápidas que el imatinib a dosis estándar. Adicionalmente, se observó que el uso de nilotinib, dasatinib, bosutinib (400 mg/día) e imatinib a dosis altas (600 u 800 mg/día) se asoció con una menor probabilidad de progresión a fase acelerada (LMC-FA). Radotinib no está autorizado en la UE, además ponatinib tiene autorización en el tratamiento de la LMC en fase crónica, fase acelerada o fase blástica 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, por tanto, no es de elección en caso de nuevos diagnósticos.

El perfil de seguridad se evaluó mediante la incidencia de AA graves (grados 3 y 4) y la aceptabilidad del tratamiento, medida a través de las tasas de discontinuación. En relación con los AA graves el estudio no identificó diferencias estadísticamente significativas entre la mayoría de los ITC evaluados, con valores SUCRA que oscilaron predominantemente entre 0,477 y 0,632. Esto sugiere que, en el periodo de seguimiento analizado, el riesgo de toxicidad severa es comparable entre los distintos inhibidores de nueva generación.

No obstante, se observaron diferencias críticas en la tolerabilidad, definida como la discontinuación específicamente debida a AA relacionados con el fármaco. El imatinib a dosis estándar (400 mg QD) se consolidó como el tratamiento más tolerable del conjunto analizado (SUCRA 0,158). Los resultados evidencian una relación directa entre el incremento de la dosis y el compromiso de la tolerabilidad; en este sentido, el radotinib 400 mg BID (SUCRA 0,688), el bosutinib 500 mg QD (SUCRA 0,719) y el imatinib 800 mg QD (SUCRA 0,576) presentaron tasas de abandono por toxicidad significativamente superiores.

En la dimensión de discontinuación global (que integra toxicidad, falta de eficacia y otras causas), el radotinib a dosis baja (300 mg BID) obtuvo el mejor ranking relativo (SUCRA 0,283), seguido por el dasatinib 100 mg (SUCRA 0,337) y el imatinib 600 mg (SUCRA 0,352). Estos datos refuerzan la conclusión de que las dosis moderadas de ITC de segunda generación ofrecen un equilibrio superior entre la potencia antileucémica y la permanencia en el tratamiento en comparación con los esquemas de alta intensidad. En conclusión, mediante un análisis de clúster que integra simultáneamente las dimensiones de eficacia y seguridad, el estudio identifica un grupo preferente de tratamiento conformado por nilotinib (300 o 400 mg BID), dasatinib (100 mg/día) y radotinib (300 mg BID), los cuales ofrecen el balance óptimo para la práctica clínica en primera línea. Estas conclusiones subrayan la importancia de una selección terapéutica individualizada que considere no solo el potencial de respuesta rápida, sino también la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento a largo plazo y la gestión proactiva de AA para no comprometer la eficacia clínica lograda.

Segunda línea o posteriores (1,16,19)

La transición a una segunda línea terapéutica requiere una categorización precisa entre la toxicidad inaceptable (intolerancia) y la respuesta desfavorable (resistencia biológica). Esta distinción es fundamental para la estrategia clínica: mientras que la resistencia exige un análisis inmediato de mutaciones del dominio cinasa y el cambio a un ITC con mayor potencia o distinto mecanismo de acción, la intolerancia requiere una estrategia de ajuste posológico (reducción o interrupción temporal) antes de considerar un cambio de fármaco, priorizando siempre la preservación de la respuesta citogenética y molecular.

El análisis de mutaciones del dominio cinasa de BCR::ABL1 es obligatorio ante cualquier signo de respuesta desfavorable o situación de alerta, y resulta imperativo realizarlo siempre antes de una rotación de ITC por falta de eficacia. El objetivo

es realizar una selección farmacológica basada en la medicina de precisión, identificando variantes que dictan la sensibilidad o resistencia absoluta a fármacos específicos y evitando el uso de agentes con resistencia cruzada.

En casos de intolerancia, la estrategia actual prioriza la optimización de dosis (reducción o interrupciones breves) para intentar mantener el fármaco si la respuesta es favorable. Si persiste la toxicidad inaceptable, la rotación a un ITC con un perfil de seguridad no solapado es la norma. Ante una resistencia (especialmente tras imatinib), los ITC de segunda generación alcanzan una RCC en el 40-50% de los pacientes; asciminib surgió como una alternativa preferente a bosutinib en pacientes intolerantes a 2 o más ITC en este escenario por su balance superior entre eficacia y tolerabilidad (9).

El seguimiento molecular mediante RT-qPCR (Escala Internacional) debe ser estrictamente trimestral. El fracaso en alcanzar los hitos en segunda línea (especialmente un BCR::ABL1 > 1% a los 6-12 meses) marca una situación de alto riesgo de progresión clonal hacia la fase de blastos, exigiendo una reevaluación inmediata de la estrategia terapéutica (9).

En líneas avanzadas, la prioridad se desplaza hacia la prevención de la progresión y el manejo de mutaciones críticas como la T315I (9).

La Tabla 2 muestra los comparadores clínicamente relevantes en LMC-FC Ph+ en segunda línea o posterior.

Segunda línea

La evidencia disponible sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos de segunda línea en pacientes con LMC-FC Ph+ procede fundamentalmente de ensayos clínicos realizados con ITCs de segunda y tercera generación. Los ITC de segunda generación (dasatinib, nilotinib y bosutinib) están autorizados para el tratamiento de la LMC en pacientes adultos resistentes o intolerantes a imatinib, mientras que el ITC de tercera generación, ponatinib, está indicado en pacientes resistentes a dasatinib o nilotinib, en aquellos intolerantes a estos tratamientos cuando no esté clínicamente indicado el uso posterior de imatinib, o en pacientes portadores de la mutación T315I (13,14,15,18).

La evidencia clínica de asciminib para su uso en segunda línea (pacientes tratados previamente con un solo ITC) se basa principalmente en los resultados del ensayo clínico CABL001AUS08, también conocido como ASC2ESCALATE (1,19).

Este es un estudio de fase II, multicéntrico, abierto y de un solo brazo que evaluó la eficacia y seguridad de asciminib en monoterapia (80 mg QD) en pacientes LMC-FC. Incluyó una cohorte específica de 101 pacientes en segunda línea, es decir, que habían recibido solo un tratamiento previo con ITC (como imatinib o un ITC de segunda generación).

Los resultados de eficacia, evaluados mediante las tasas de respuesta molecular, muestran que la proporción de pacientes que alcanzaron una RMM fue del 44,4% a las 24 semanas (IC95%: 31,9% a 57,5%), incrementándose al 52,4% a las 36 semanas (IC95%: 36,4% a 68,0%) y al 55,6% a las 48 semanas (IC95%: 43,4% a 67,3%). A las 48 semanas, el 77,8% de los pacientes alcanzó una Respuesta Molecular 2.0 (MR2.0), mientras que un 25% logró una Respuesta Molecular Profunda (DMR/MR4.0 o superior).

Las principales limitaciones de este estudio ASC2ESCALATE son la falta de un brazo control y el bajo número de participantes. Sin embargo, el CHMP de la EMA consideró que la evidencia disponible era suficiente para sustentar la evaluación, apoyándose en varios elementos clave. En primer lugar, destacó la coherencia de los resultados a lo largo de las distintas líneas de tratamiento, observándose que la eficacia en segunda línea se situaba de forma consistente entre la obtenida en primera línea en el estudio ASC4FIRST y la observada en tercera línea o posteriores en el estudio ASCSEMBL (1,19).

En segundo lugar, se valoraron los análisis de modelización y simulación, que incluyeron modelos de farmacocinética poblacional y de exposición-respuesta. Estos permitieron extrapolar la eficacia desde los escenarios de primera y tercera

línea hacia la segunda línea, prediciendo tasas de RMM acordes con las finalmente observadas en la práctica clínica del estudio.

La evaluación se apoyó en la evidencia generada por otros ensayos pivotaes del programa de desarrollo clínico. El estudio ASC4FIRST, ensayo fase III en pacientes recién diagnosticados (primera línea), demostró la superioridad de asciminib frente a ITCs seleccionados por el investigador, mientras que el estudio ASCSEMBL, también fase III, en pacientes previamente tratados con dos o más ITC (tercera línea o posteriores), constituyó la base para la autorización inicial del medicamento.

Asimismo, la representación de pacientes de edad avanzada fue limitada; en el brazo de asciminib del estudio pivotal solo se incluyeron 10 pacientes mayores de 75 años, lo que hace necesario un seguimiento adicional para caracterizar adecuadamente el perfil de seguridad en este grupo etario.

En cuanto al estado funcional, únicamente se incluyeron pacientes con un ECOG de 0 o 1, lo que excluye a poblaciones más frágiles con peor situación basal y, por tanto, restringe la aplicabilidad de los resultados a pacientes con mayor deterioro funcional.

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada o grave son muy limitados, lo que impide extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia y seguridad del tratamiento en estas subpoblaciones específicas.

Por último, el uso de la variable subrogada RMM a las 48 semanas, aunque es un marcador aceptado, aún no se dispone de datos maduros sobre variables clínicas duras como la supervivencia libre de progresión o la SG. Dado que la LMC suele requerir un tratamiento de por vida, el seguimiento actual (hasta 96 semanas en el pivotal) se considera corto, lo que ha llevado a la EMA a exigir un seguimiento de 8 años para confirmar la durabilidad de la respuesta.

La evidencia clínica que respalda la utilización de bosutinib en segunda línea en pacientes adultos con LMC-FC Ph+, previamente tratados exclusivamente con imatinib, procede fundamentalmente de un estudio pivotal de fase 1/2, complementado con datos de un estudio de fase 4. El estudio pivotal de fase 1/2, de diseño multicéntrico y abierto, evaluó la eficacia de bosutinib a dosis de 500 mg una QD en pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib, e incluye un seguimiento mínimo de 120 meses. En el subgrupo de pacientes tratados únicamente con imatinib con anterioridad, la tasa acumulada de respuesta citogenética mayor (RCyM) fue del 59,9 % (IC95%: 53,7 a 65,9), la RCC se alcanzó en el 49,6 % de los pacientes y la tasa acumulada de RMM fue del 42,1 %. La mediana de tiempo hasta alcanzar la RCyM fue de 12,3 semanas y de 35,6 semanas para la RMM. En cuanto a la duración de la respuesta, la probabilidad estimada mediante Kaplan–Meier de mantener la RCyM a los 5 años fue del 70,7 %. La SG fue del 83,5 % a los 5 años (IC95%: 78,7 a 88,3) y del 71,5 % a los 10 años, sin haberse alcanzado la mediana de SG en el momento del análisis (13).

La evidencia clínica que respalda el uso de dasatinib en segunda línea en pacientes adultos con LMC-FC resistentes o intolerantes a imatinib se basa en varios ensayos clínicos, incluyendo estudios de optimización de dosis y estudios comparativos. El estudio de optimización de dosis de fase III fue clave para establecer la dosis recomendada de 100 mg QD, comparando cuatro regímenes de dosificación, incluido 100 mg una QD frente a 70 mg BID. La pauta de 100 mg QD demostró eficacia comparable (no inferior) a la pauta de 70 mg BID, con un perfil de seguridad y tolerabilidad mejorado. En esta población, la tasa de RCyM a los 2 años fue del 63 % en la población global y del 59 % en pacientes resistentes a imatinib, mientras que la RCC alcanzó el 50 % en la población global y el 44 % en los pacientes resistentes. La respuesta RMM acumulada a 7 años fue del 46 % en todos los pacientes. En cuanto a supervivencia a largo plazo, la SLP fue del 42 % y la SG del 65 % (15).

La evidencia también indica diferencias según el tipo de fallo al tratamiento previo, los pacientes intolerantes a imatinib suelen alcanzar mejores tasas de respuesta que los pacientes resistentes. En el seguimiento a 7 años del estudio de optimización de dosis con 100 mg/día, los pacientes intolerantes alcanzaron una RMM del 55 % y una SG del 70 %, frente a una RMM del 43 % y una SG del 63 % en los pacientes resistentes. Por otra parte, un ensayo aleatorizado comparó

dasatinib a 70 mg BID frente a imatinib a dosis altas (800 mg) en pacientes que habían fracasado al tratamiento inicial con imatinib. A los 24 meses, la RCyM fue superior con dasatinib (53 %) frente a imatinib (33 %), el fracaso del tratamiento fue significativamente menor con dasatinib (43 % frente a 82 %), y la SLP a 2 años fue del 86 % frente al 65 %, respectivamente.

Dasatinib demostró además actividad frente a una amplia variedad de mutaciones del dominio quinasa BCR-ABL asociadas a resistencia a imatinib, aunque no mostró eficacia frente a la mutación T315I.

La evidencia clínica que respalda el uso de nilotinib en segunda línea en pacientes adultos con LMC-FC resistentes o intolerantes a imatinib procede fundamentalmente de un ensayo pivotal de fase II, abierto y no controlado. En este estudio se evaluó nilotinib a dosis de 400 mg BID en 321 pacientes adultos en fase crónica, de los cuales el 73 % presentaban resistencia a imatinib y el 27 % intolerancia (14).

En esta población, la tasa global de RCyM fue del 51 %, con una mediana de tiempo hasta su consecución de 2,8 meses, lo que indica una respuesta relativamente rápida al tratamiento. La RCyM fue superior en los pacientes intolerantes a imatinib (57 %) en comparación con los resistentes (49 %). La tasa RCC fue del 37 %. Asimismo, entre los pacientes que no presentaban respuesta hematológica completa al inicio del estudio, el 70 % alcanzó una respuesta hematológica completa con nilotinib.

En cuanto a la duración de la respuesta, los resultados mostraron una elevada persistencia en el tiempo. Entre los pacientes que alcanzaron una RCyM, el 77 % mantenían dicha respuesta a los 24 meses, y entre aquellos que lograron una RCC, el 85 % la conservaban a los 24 meses. La SG estimada a los 24 meses fue del 87 %.

Desde el punto de vista biológico, nilotinib demostró actividad inhibitoria frente a 32 de las 33 mutaciones de BCR-ABL asociadas a resistencia a imatinib evaluadas in vitro, si bien no mostró eficacia frente a la mutación T315I, considerada una mutación de resistencia de especial relevancia clínica.

Adicionalmente, se dispone de evidencia procedente de un estudio abierto que evaluó la posibilidad de RLT en 163 pacientes previamente tratados con imatinib durante al menos 3 años y posteriormente con nilotinib durante al menos 2 años, que habían alcanzado y mantenido una respuesta molecular profunda (RM4.5). De los 126 pacientes que accedieron a la fase de suspensión, el 57,9 % mantuvieron la RMM sin pérdida confirmada de RM4.0 a las 48 semanas sin necesidad de reiniciar el tratamiento. Entre los pacientes que reiniciaron nilotinib tras pérdida de respuesta, el 94,9 % recuperó la RM4.0 y el 91,5 % la RM4.5.

En relación con la seguridad en el contexto de segunda línea, la mielosupresión (trombocitopenia, neutropenia y anemia) fue más frecuente en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib en comparación con los pacientes de nuevo diagnóstico. Asimismo, el tratamiento se ha asociado a riesgos cardiovasculares, incluyendo la prolongación del intervalo QT y eventos vasculares, lo que requiere una adecuada selección de pacientes y monitorización periódica durante el tratamiento.

La evidencia clínica que sustenta el uso de ponatinib en pacientes adultos con LMC-FC procede principalmente del ensayo pivotal de fase II PACE y del estudio de optimización de dosis OPTIC. Aunque en la práctica clínica ponatinib se emplea con mayor frecuencia en tercera línea, su indicación autorizada permite su utilización en situaciones que pueden corresponder a una segunda línea terapéutica, como en presencia de la mutación T315I tras el fracaso de imatinib o en casos de resistencia o intolerancia a dasatinib o nilotinib cuando estos se hayan utilizado en primera línea (18).

El ensayo PACE incluyó pacientes con LMC-FC resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib, o portadores de la mutación T315I. En la población global con LMC-FC, la tasa de RCyM a los 12 meses fue del 55 %, con una tasa de RCC del 46 % y una tasa de RMM del 40 %. Los resultados mostraron una mayor eficacia en pacientes menos pretratados; en el

subgrupo que había recibido un único ITC previo (situación equiparable a una segunda línea tras el fracaso del primero) el 75 % (12 de 16 pacientes) alcanzaron una RCyM.

En la cohorte de pacientes con mutación T315I, considerada una mutación asociada a resistencia a otros ITC de primera y segunda generación, las tasas de respuesta fueron superiores: la RCyM fue del 70 %, la RCC del 66 % y la RMM del 58 %. En cuanto a la duración de la respuesta, se estimó que el 82 % de los pacientes que alcanzaron una RCyM la mantendrían a los 48 meses.

El ensayo OPTIC evaluó distintas estrategias de dosificación en pacientes con LMC-FC resistentes al menos a dos ITC previos o con mutación T315I. Aunque se trata de una población globalmente más pretratada, los datos correspondientes a la dosis inicial recomendada de 45 mg/día son relevantes. En este grupo, el 44 % de los pacientes alcanzaron niveles de BCR-ABL1IS ≤ 1 % a los 12 meses. Asimismo, se observó que la tasa de respuesta molecular fue inferior en pacientes con tres o más ITC previos (40 %) en comparación con aquellos tratados con dos o menos ITC previos (48 %), lo que respalda una mayor eficacia en líneas más tempranas.

En relación con la seguridad, el uso de ponatinib requiere una evaluación individualizada del riesgo cardiovascular, dado el riesgo significativo de eventos oclusivos arteriales. En el estudio PACE, el 25 % de los pacientes presentaron reacciones adversas oclusivas arteriales, incluyendo acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos. El riesgo de oclusión arterial mostró relación con la dosis administrada. En este sentido, el ensayo OPTIC evidenció que la reducción de la dosis a 15 mg una vez alcanzada la respuesta (BCR-ABL1IS ≤ 1 %) contribuye a disminuir el riesgo vascular manteniendo la eficacia terapéutica.

De acuerdo con la indicación autorizada, ponatinib está indicado en adultos con LMC-FC que sean resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib; en pacientes intolerantes a estos fármacos en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento posterior con imatinib; y en pacientes con mutación T315I, con independencia de la línea previa de tratamiento.

Tercera línea o posterior

Respecto a asciminib el estudio ASCSEMBL (CABL001A2301) fue el estudio pivotal que sustentó la autorización inicial de comercialización de asciminib para el tratamiento de pacientes LMC-FC Ph+, a partir de tercera línea de tratamiento. Se trata de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto, diseñado para evaluar la eficacia de asciminib 40 mg BID frente a bosutinib 500 mg QD en pacientes con LMC-FC previamente tratados con dos o más ITCs (19).

Un total de 233 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir asciminib (n=157) o bosutinib (n=76), manteniéndose el tratamiento hasta fracaso terapéutico o intolerancia. La aleatorización se estratificó según el estatus basal de respuesta citogenética (RCC frente a no RCC).

La variable principal de eficacia fue la tasa de RMM a las 24 semanas, evaluada en pacientes que no habían presentado fallo del tratamiento, definido como falta de eficacia o discontinuación por cualquier causa. La tasa de RMM a las 96 semanas se estableció como una variable secundaria clave.

Los resultados del estudio mostraron una superioridad clínica y estadísticamente significativa de asciminib frente a bosutinib en la consecución de respuestas moleculares y citogenéticas sostenidas. En términos de eficacia molecular, la tasa de RMM fue significativamente mayor en el grupo tratado con asciminib tanto a las 24 semanas (25,48 % frente a 13,16 %; diferencia absoluta 12,24 puntos porcentuales; IC95%: 10,53 a 32,95; p = 0,029) como a las 96 semanas, momento en el que la diferencia se amplió hasta el 37,58 % frente al 15,79 % (diferencia absoluta 21,74 puntos porcentuales; IC95%: 10,53 a 32,95; p = 0,001). Las tasas RMM con asciminib se mantuvieron consistentes con independencia del número de líneas de tratamiento previas. En el análisis por subgrupos, las tasas de RMM fueron superiores a las observadas con

bosutinib tanto en tercera línea (29,3 % frente a 20,0 %), como en cuarta línea (25,0 % frente a 13,8 %) y en quinta o posteriores líneas de tratamiento (16,1 % frente a 0 %).

En relación con la tasa de RCC, definida como la ausencia de metafases con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), el análisis realizado en los pacientes que no presentaban RCC al inicio del estudio mostró resultados favorables para asciminib frente a bosutinib. A las 24 semanas, la tasa de RCC fue del 40,78 % en el grupo tratado con asciminib frente al 24,19 % en el grupo tratado con bosutinib, lo que se traduce en una diferencia absoluta de 17,30 puntos porcentuales (IC95%: 3,62 a 30,99).

Esta ventaja se mantuvo durante el seguimiento a largo plazo. A las 96 semanas, la tasa de RCC alcanzó el 39,81 % en el brazo de asciminib frente al 16,13 % en el brazo de bosutinib, con una diferencia absoluta de 23,87 puntos porcentuales (IC95%: 10,30 a 37,43).

Si bien estos desenlaces citogenéticos no fueron objeto de contrastes de hipótesis formales, la magnitud del efecto observada y los intervalos de confianza estimados son consistentes con un beneficio clínicamente relevante de asciminib frente a bosutinib a dosis de 500 mg, dosis que, de acuerdo con la evidencia disponible, puede presentar limitaciones de tolerabilidad con potencial impacto en la persistencia del tratamiento y en la consecución de la respuesta.

El análisis por subgrupos mostró, en términos generales, una consistencia del efecto de asciminib a través de los distintos grupos demográficos y factores pronósticos evaluados. El beneficio observado fue independiente del estatus basal de RCC, sexo, raza, edad, número de líneas previas de tratamiento, motivo de discontinuación del tratamiento previo, presencia de mutaciones en BCR::ABL, así como del nivel basal de transcritos BCR::ABL ≥ 1 %.

El perfil de seguridad de asciminib se consideró favorable en comparación con bosutinib, en base a una menor incidencia y gravedad de AA, así como a un menor requerimiento de ajustes de dosis e interrupciones del tratamiento. La principal excepción fue la trombocitopenia, que se observó con mayor frecuencia en el brazo de asciminib.

No obstante, debe tenerse en cuenta que la dosis de bosutinib utilizada en el estudio (500 mg), aunque corresponde a la dosis autorizada, se asocia en la práctica clínica a limitaciones de tolerabilidad. En este contexto, las reducciones de dosis pueden resultar necesarias y, en determinados pacientes, contribuir a evitar la discontinuación del tratamiento, tal y como se ha descrito en la literatura (26).

Por otra parte, el tamaño de la base de datos de seguridad es limitado (N = 356), por lo que se consideran necesarios datos adicionales de seguimiento a más largo plazo para una caracterización más completa del perfil de seguridad. En comparación con bosutinib, asciminib se asoció a una menor incidencia de AA gastrointestinales y de hepatotoxicidad.

El perfil de seguridad estuvo dominado por AA de carácter hematológico, fundamentalmente trombocitopenia (más frecuente con asciminib) y neutropenia. Los acontecimientos relacionados con mielosupresión, tales como infecciones (39,7 %) y hemorragias (10 %), fueron en general reversibles y se manejaron mediante interrupciones temporales del tratamiento.

El estudio ASCSEMBL presenta determinadas limitaciones que deben tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados. En primer lugar, se observaron diferencias basales entre los brazos de tratamiento en algunas características de los pacientes incluidos. No obstante, el CHMP concluyó que no existía evidencia de que dichas diferencias introdujeran sesgos relevantes en la estimación del efecto del tratamiento.

Otra limitación relevante es la elección del comparador. En el contexto clínico actual, las guías de práctica clínica recomiendan bosutinib u otros ITC para pacientes intolerantes a ITC de segunda línea, mientras que ponatinib se considera el tratamiento de referencia en pacientes con resistencia a múltiples ITC (9,10). La elección de bosutinib a dosis de 500 mg como comparador se justificó en que, a diferencia de dasatinib y nilotinib, había sido específicamente autorizado y evaluado en pacientes resistentes o intolerantes a dos o más ITC. Ponatinib no se incluyó como comparador

debido a que, en el momento del diseño del estudio, se encontraba en evaluación la dosis óptima, a raíz de la aparición de eventos arteriales oclusivos asociados a la dosis entonces autorizada (45 mg QD) en el contexto de la experiencia postautorización.

Asimismo, se observó una elevada tasa de discontinuación en el brazo de bosutinib, que podría atribuirse tanto a problemas de tolerabilidad asociados a la dosis seleccionada de 500 mg como al diseño abierto del estudio. En este sentido, evidencia más reciente sugiere que, en pacientes intolerantes, el inicio con dosis más bajas de bosutinib podría mejorar la tolerabilidad y reducir las discontinuaciones por AA. El diseño abierto del ensayo se consideró justificado por las diferencias en las condiciones de administración de los tratamientos (asciminib debe administrarse en ayunas, mientras que bosutinib debe tomarse con alimentos), que podrían haber generado errores de administración o dosificación en un diseño ciego. Cabe señalar que este enfoque metodológico también ha sido empleado en ensayos clínicos de otros ITC en segunda y posteriores líneas de tratamiento. No obstante, las comparaciones a largo plazo pueden verse limitadas por el reducido número de pacientes que permanecen en seguimiento en el brazo de bosutinib.

Por último, en el ensayo pivotal ASCSEMBL no se evaluó la eficacia ni la seguridad de asciminib en pacientes portadores de la mutación T315I, lo que limita la extrapolación de los resultados a este subgrupo de pacientes.

La eficacia de asciminib no se ha comparado directamente con otros ITC disponibles en 3ª línea (nilotinib, dasatinib o ponatinib). A diferencia de bosutinib y ponatinib, asciminib dispone de un ensayo clínico aleatorizado y controlado en la tercera línea y posteriores de la LMC.

El estudio ASC4OPT (A2302) es un ensayo fase IIIb, abierto y aleatorizado, diseñado para optimizar la posología de asciminib en pacientes con LMC-FC previamente tratados con ≥ 2 ITC, es decir, en tercera línea o posteriores. El estudio comparó asciminib 40 mg BID frente a 80 mg QD.

La variable principal fue estimar la tasa RMM a la semana 48 en pacientes sin RMM basal. Aunque no se diseñó formalmente como un estudio de no inferioridad, los resultados mostraron una eficacia numéricamente superior con la pauta BID. La tasa de RMM a la semana 48 fue del 42,4 % (IC95%: 31,7 a 53,6) con 40 mg BID y del 34,5 % (IC95%: 24,5 a 45,7) con 80 mg QD, con una diferencia de -7,8 % (IC95%: -22,5 a 6,8) en detrimento de la pauta en dosis única diaria. Los resultados mostrados en las variables secundarias también favorecieron la pauta BID, BCR::ABL1 ≤ 1 % (MR2.0) en el 64,7 % frente al 59,5 %; MR4.0 en el 20,0 % frente al 13,0 %; y MR4.5 en el 11,8 % frente al 8,3 %, respectivamente. Además, la mediana de tiempo hasta la RMM fue menor con 40 mg BID (59,3 semanas) que con 80 mg QD (72,1 semanas).

El perfil de seguridad fue globalmente comparable entre ambos regímenes. Los AA de cualquier grado se notificaron en el 90,5 % de los pacientes con 40 mg BID y en el 88,1 % con 80 mg QD. Los AA de grado ≥ 3 fueron numéricamente más frecuentes con 80 mg QD (34,5 % frente a 25,0 %), mientras que las discontinuaciones por AA fueron ligeramente superiores con 40 mg BID (7,1 % frente a 4,8 %). La toxicidad gastrointestinal y la neutropenia con necesidad de ajuste de dosis fueron más frecuentes con la pauta BID, mientras que la trombocitopenia se observó con mayor frecuencia en el brazo QD.

En conjunto, los resultados apoyan que, en pacientes con LMC-FC Ph+ previamente tratados con ≥ 2 ITC, la pauta de 40 mg BID podría asociarse a una mayor eficacia en comparación con 80 mg QD. Aunque la pauta de 80 mg QD es una alternativa válida, particularmente en situaciones en las que la adherencia o el cumplimiento del ayuno BID puedan ser problemáticos, debe tenerse en cuenta la posible menor eficacia relativa.

Se dispone de una revisión sistemática y metanálisis publicado en 2025 que evaluó la toxicidad de los ITC en LMC desde la perspectiva directa del paciente, mediante resultados comunicados por los propios pacientes (patient-reported outcomes, PRO), en contraste con la valoración convencional basada en la notificación médica (26).

El análisis confirma que existe una discrepancia relevante entre la evaluación clínica y la experiencia percibida por el paciente, observándose una tendencia a la infraestimación médica tanto de la prevalencia como de la gravedad de

determinados síntomas. Manifestaciones consideradas de bajo grado desde el punto de vista clínico pueden resultar altamente limitantes en la vida diaria del paciente. La fatiga se identificó como el síntoma más frecuente y de mayor impacto en prácticamente todos los ITC analizados. Asimismo, aproximadamente uno de cada cinco pacientes cambia de ITC en los tres primeros años de tratamiento debido a intolerancia, lo que pone de manifiesto la relevancia de la carga sintomática en la adherencia terapéutica y, potencialmente, en la efectividad a largo plazo.

El metanálisis evidenció diferencias significativas en el perfil sintomático entre los distintos ITC. Imatinib se asoció a una mayor prevalencia de náuseas, diarrea, edema, calambres musculares y dolor abdominal en comparación con dasatinib y nilotinib. También presentó mayor frecuencia de alteraciones dermatológicas y estéticas (cambios en coloración de piel y cabello), así como una elevada incidencia de edema (69,3 %) y calambres o dolor muscular (65,2 %) de cualquier grado. Además, se notificó con mayor frecuencia disminución del deseo sexual respecto a otros ITC.

Dasatinib mostró, en general, menor carga de síntomas físicos sistémicos en comparación indirecta con imatinib; no obstante, se asoció a una mayor prevalencia de problemas de memoria de intensidad moderada a grave (17 %, frente a 6 % con nilotinib). También se notificaron con frecuencia micción frecuente (53,8 %) y dolor musculoesquelético (52 %).

Nilotinib presentó un perfil caracterizado por mayor incidencia de síntomas dermatológicos y oculares, incluyendo prurito cutáneo (53,5 %) y sequedad ocular, con diferencias significativas frente a dasatinib en algunos de estos eventos. Al igual que con dasatinib, la micción frecuente fue un síntoma destacado (63,3 %).

En el caso de bosutinib, aunque los datos disponibles fueron más limitados, la diarrea se identificó como el síntoma con mayor puntuación media de severidad, a diferencia del resto de ITC, en los que predominó la fatiga. También se notificaron niveles relevantes de ansiedad/depresión (44,1 %) y dolor (37,1 %) de cualquier grado.

El estudio incluyó pacientes en distintas líneas de tratamiento, lo que puede influir en la percepción y tolerabilidad de los síntomas. Imatinib se utilizó mayoritariamente en primera línea, mientras que dasatinib y nilotinib se emplearon tanto en primera como en líneas posteriores. Bosutinib se analizó principalmente en pacientes con resistencia o intolerancia previa a otros ITC. No se identificaron datos de PRO que cumplieran los criterios del metanálisis para asciminib o ponatinib.

En conjunto, los resultados subrayan la importancia de integrar de forma sistemática la perspectiva del paciente en la evaluación del perfil de seguridad de los ITC, así como la necesidad de mayor estandarización de los instrumentos de medida utilizados, con el fin de facilitar comparaciones robustas entre fármacos y apoyar la toma de decisiones clínicas compartidas.

El metanálisis, definido por los autores como una comparación indirecta y no ajustada entre estudios, presenta limitaciones relevantes que condicionan la interpretación de sus resultados.

Existe una escasez significativa de datos para algunos fármacos, sin información elegible para asciminib ni ponatinib y con evidencia muy limitada para bosutinib. Además, una proporción considerable de los análisis se basa en un único estudio, lo que reduce la solidez y generalización de los hallazgos.

Se observó una elevada heterogeneidad metodológica y estadística, derivada del uso de distintos instrumentos de resultados reportados por pacientes (PRO), diferencias en las poblaciones incluidas y en la duración de los tratamientos. La falta de estandarización en la medición y notificación de los PRO dificultó la comparabilidad y motivó la exclusión de estudios potencialmente relevantes.

Asimismo, la mayoría de las comparaciones fueron indirectas y no ajustadas por covariables clínicas relevantes, sin posibilidad de realizar metarregresiones robustas por ausencia de datos consistentes sobre dosis, comorbilidades o tratamientos concomitantes. Finalmente, parte de los estudios incluidos presentaron limitaciones de calidad metodológica.

En consecuencia, los resultados deben interpretarse con cautela, especialmente en lo relativo a comparaciones entre fármacos y a su extrapolación a la práctica clínica habitual.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes en LMC-FC Ph+ de nuevo diagnóstico

Nombre	Asciminib (16)	Nilotinib (14)	Dasatinib (15)	Bosutinib (13)	Imatinib (12)
Presentación	Comprimidos recubiertos 20 / 40 mg	Cápsulas duras 50 / 150 / 200 mg	Comprimidos recubiertos 20 / 50 / 70 / 80 / 100 / 140 mg	Comprimidos recubiertos 100 / 400 / 500 mg Cápsulas duras 50 / 100 mg	Comprimidos recubiertos 100 / 400 mg
Posología y vía de administración	La dosis diaria recomendada de asciminib es de 80 mg. Asciminib puede administrarse por vía oral, ya sea como 80 mg una vez al día a la misma hora cada día, o como 40 mg dos veces al día con intervalos de unas 12 horas entre dosis. Vía oral	300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica, 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. Vía oral	100 mg /24h Vía oral	Pacientes adultos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada La dosis recomendada es de 400 mg de bosutinib una vez al día. Pacientes adultos con LMC Ph+ en FC, FA o FB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo La dosis recomendada es de 500 mg de bosutinib una vez al día. Vía oral	600 mg/día Vía oral
Indicación aprobada en FT	indicado en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+)	- pacientes adultos y pediátricos con LMC-FC Ph+, de nuevo diagnóstico. - adultos con LMC Ph+ en FC y en fase acelerada (FA), con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. No hay datos de eficacia en LMC en fase blástica (FB)	está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: ▪ leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). ▪ leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con	indicado para el tratamiento de: - Pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada (RD).	está indicado en el tratamiento de • pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los

		<p>- pediátricos con LMC-FC Ph+, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.</p>	<p>resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> •leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. <p>SPRYCEL está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> •leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. •leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia. 	<p>-Pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad con LMC Ph+ en FC tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa [TKI(s), por sus siglas en inglés] y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.</p> <p>- Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa [TKI(s)] y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.</p>	<p>que no se considera como tratamiento</p> <p>de primera línea el trasplante de médula ósea.</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica. • pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia. • pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia. • pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). • pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con
--	--	---	--	---	--

					reordenación de FIP1L1-PDGFR?.
Características diferenciales <i>(en caso de que sean relevantes)</i>					



Tabla 2. Comparadores clínicamente relevantes en LMC-FC Ph+ en segunda línea o posterior

Nombre	Asciminib (16)	Nilotinib (14)	Dasatinib (15)	Bosutinib (13)	Ponatinib (18)
Presentación	Comprimidos recubiertos 20 / 40 mg	Cápsulas duras 50 / 150 / 200 mg	Comprimidos recubiertos 20 / 50 / 70 / 80 / 100 / 140 mg	Comprimidos recubiertos 100 / 400 / 500 mg Cápsulas duras 50 / 100 mg	Comprimidos recubiertos 15 / 30 / 45 mg
Posología y vía de administración	La dosis diaria recomendada de asciminib es de 80 mg. Asciminib puede administrarse por vía oral, ya sea como 80 mg una vez al día a la misma hora cada día, o como 40 mg dos veces al día con intervalos de unas 12 horas entre dosis. Vía oral	300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica, 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. Vía oral	100 mg /24h Vía oral	Pacientes adultos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada La dosis recomendada es de 400 mg de bosutinib una vez al día. Pacientes adultos con LMC Ph+ en FC, FA o FB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo La dosis recomendada es de 500 mg de bosutinib una vez al día. Vía oral	600 mg/día Vía oral
Indicación aprobada en FT	indicado en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+)	- pacientes adultos y pediátricos con LMC-FC Ph+, de nuevo diagnóstico. - adultos con LMC Ph+ en FC y en fase acelerada (FA), con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. No hay datos de eficacia en LMC en fase blástica (FB)	está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: ▪ leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). ▪leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con	indicado para el tratamiento de: - Pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+) en fase crónica (FC) recién diagnosticada (RD).	leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica 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

		<p>- pediátricos con LMC-FC Ph+, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.</p>	<p>resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> •leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. <p>SPRYCEL está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> •leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. •leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia. 	<p>-Pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad con LMC Ph+ en FC tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa [TKI(s), por sus siglas en inglés] y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.</p> <p>- Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa [TKI(s)] y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.</p>	<p>que presenten la mutación T315I</p> <ul style="list-style-type: none"> • leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (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.
<p>Características diferenciales</p> <p><i>(en caso de que sean relevantes)</i></p>					<p>Única opción con eficacia demostrada en casos con mutación T315I</p>



4.- Conclusión

Asciminib obtuvo inicialmente autorización para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+) previamente tratados con dos o más inhibidores de la tirosina quinasa. Posteriormente, la indicación fue ampliada, quedando autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC-FC Ph+).

Los resultados del estudio pivotal en primera línea, ASC4FIRST, muestran que asciminib alcanza una superioridad a las 48 semanas, con una diferencia estadísticamente significativa frente a los ITC estándar. En términos de eficacia, medida como RMM, asciminib alcanzó una tasa del 67,7% frente al 49,0% observado con el conjunto de ITC-IS, lo que supone una diferencia absoluta de +18,9%. En la comparación directa frente a imatinib, la tasa de RMM fue del 69,3% con asciminib frente al 40,2%, con una diferencia absoluta de +29,6%.

Además de una mayor magnitud de respuesta, se observó una mayor rapidez, con tasas de respuesta significativamente superiores ya desde las semanas 12 y 24. También se evidenció una mayor profundidad de respuesta, con porcentajes más elevados de respuestas moleculares profundas (MR4 y MR4.5) en el grupo tratado con asciminib.

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad, el perfil fue favorable. Solo un 4,5% de los pacientes tratados con asciminib interrumpió el tratamiento por AA, frente al 11,1% en el grupo control. Asimismo, se registraron menos eventos adversos de grado ≥ 3 y una menor necesidad de ajustes de dosis en comparación con los ITC convencionales.

El perfil de seguridad de asciminib en primera línea muestra una menor incidencia global de AA de grado ≥ 3 y menores tasas de discontinuación por toxicidad frente a los ITC-IS. No obstante, se ha identificado un incremento específico en el riesgo de trastornos vasculares (16,5% vs 8,5%), de los cuales la hipertensión es la más frecuente (10,5% vs 5,1%) en comparación con imatinib. Sin embargo, no se ha evidenciado un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares oclusivos mayores, necesitando mayor periodo de seguimiento. Por lo tanto, aunque su tolerabilidad gastrointestinal y pulmonar es superior a la de ciertos ITC de segunda generación, al igual que en el resto de las alternativas terapéuticas, la selección del tratamiento debe considerar el riesgo cardiovascular basal de los pacientes.

La selección del ITC inicial no es universal, sino que debe guiarse por el riesgo citogenético/molecular, las comorbilidades y el objetivo de RLT.

Imatinib sigue siendo el estándar para pacientes con riesgo bajo (ELTS) o comorbilidades que contraindican ITCs más potentes. Su robusta evidencia a largo plazo (seguimiento de 20 años del estudio IRIS) garantiza un perfil de seguridad muy conocido, si bien muestra una menor tasa de respuestas moleculares profundas en comparación con fármacos de nueva generación.

Los ITCs de segunda generación (dasatinib, nilotinib, bosutinib) han demostrado una cinética de respuesta molecular significativamente más rápida que imatinib. Sin embargo, surge la denominada paradoja de la supervivencia, es decir, a pesar de la superioridad molecular, no se ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en la SG en primera línea, dado que el rescate en segunda línea es altamente eficaz. Los ITCs de segunda generación o asciminib son preferibles si el objetivo del paciente es alcanzar rápidamente una respuesta profunda para intentar la RLT.

Los resultados del estudio ASC4FIRST sitúan a asciminib como una opción preferente en el tratamiento de primera línea. En este estudio, asciminib demostró una tasa de RMM superior a la de imatinib y comparable a la de los ITC de segunda generación junto con un mejor perfil de seguridad. Si bien los datos disponibles a 48 semanas son consistentes y clínicamente relevantes, será necesario disponer de un seguimiento más prolongado, el estudio prevé una duración de hasta 8 años, para confirmar la durabilidad de las respuestas observadas y su impacto definitivo sobre la supervivencia.

En segunda línea de tratamiento, tras el fracaso o intolerancia a un único ITC previo (generalmente imatinib o un ITC de segunda generación), asciminib ha demostrado una eficacia clínica. Según los resultados del estudio de fase II ASC2ESCALATE, la tasa de RMM muestra una progresión incremental, alcanzando el 44,4% a las 24 semanas y consolidándose en un 55,6% a las 48 semanas. En este mismo periodo, el 77,8% de los pacientes logró una respuesta molecular MR2.0 y un 25% alcanzó niveles de respuesta molecular profunda (definida como MR4.0 o superior).

A pesar de las limitaciones intrínsecas del estudio (diseño de brazo único y tamaño muestral de 101 pacientes), la validez de estos resultados se ve reforzada por la coherencia observada en las tasas de respuesta a través de las diferentes líneas de tratamiento del programa de desarrollo clínico de asciminib. Asimismo, los análisis de modelización farmacocinética y de exposición-respuesta han permitido extrapolar la eficacia desde los escenarios de primera y tercera línea, confirmando que los resultados observados en la práctica clínica son robustos. Por tanto, asciminib se posiciona como una opción de tratamiento tras fracaso o intolerancia a ITC. Su elección es especialmente relevante en pacientes con comorbilidades (cardiovasculares o pulmonares) donde fármacos como nilotinib o dasatinib podrían presentar riesgos añadidos.

En líneas avanzadas, la prioridad se desplaza hacia la prevención de la progresión y el manejo de mutaciones críticas como la T315I. Asciminib no se ha comparado directamente con otros ITC disponibles en tercera línea (nilotinib, dasatinib o ponatinib).

En el estudio ASCSEMBL, asciminib a dosis de 40 mg BID ha demostrado respecto a bosutinib a las dosis aprobadas (500 mg QD), en pacientes con fallo o intolerancia a 2 o más ITCs, una diferencia de casi el doble en la tasa de RMM a las 24 semanas (25,48% vs. 13,16%). Esta diferencia se hizo mayor a las 96 semanas (37,6% vs 15,8%). La eficacia fue apoyada por los datos de variables secundarias, con una mediana de tiempo para RMM menor, una mayor duración de la RMM, respuestas más profundas reflejadas por RM4 o mejor, y una mayor tasa de RCC en la semana 24.

Además, presenta un perfil de seguridad más favorable que bosutinib, con una tasa menor de AA y discontinuación; predominando sus efectos de mielosupresión, principalmente trombocitopenia, que se consideran manejables. Por exclusión en el ensayo pivotal de pacientes con pancreatitis previa, se ha de tener en cuenta su posible toxicidad. Se esperan más datos de seguridad a largo plazo, ya que la incidencia de toxicidades como los eventos arteriales oclusivos o el derrame pleural podrían aparecer sólo tras el tratamiento prolongado.

De acuerdo con los resultados de superioridad del estudio ASCSEMBL, se considera que asciminib es una opción preferente al bosutinib en pacientes intolerantes a 2 o más ITC.

Aunque asciminib no se ha comparado directamente con ponatinib, y dado que el perfil de seguridad de este último se considera menos favorable, asciminib constituye una alternativa preferente en pacientes resistentes a 2 o más ITC que además presenten factores de riesgo cardiovascular o antecedentes de toxicidades relacionadas con el mecanismo de acción de unión al ATP de los ITC. No obstante, en aquellos pacientes que presentan la mutación T315I, ponatinib se mantiene como la opción preferente, al no existir suficientes datos relativos a la eficacia de asciminib en pacientes con dicha mutación.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Asociación Española de Enfermos de Leucemia Mieloide Crónica (AELEMIC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report. Scemblix® (asciminib). Procedure No. EMA/VR/0000265010. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/scemblix-vr-0000265010-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso febrero 2026]
2. Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M, Breccia M, Specchia G, Levato L, et al. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):185-192.
3. Yassin MA, Abdulla MA-J, Chandra P, Aldapt MB, Hamad Y, Akiki SJ, et al. Chronic Myeloid Leukemia in Adolescents and Young Adults: A Single Institute Experience. *Blood* 134(Supplement_1):5915-5915. Disponible en: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/5915/425954/Chronic-Myeloid-Leukemia-in-Adolescents-and-Young [Acceso febrero 2026]
4. Pemmaraju N, Kantarjian H, Shan J, Jabbour E, Quintas-Cardama A, Verstovsek S, Ravandi F, Wierda W, O'Brien S, Cortes J. Analysis of outcomes in adolescents and young adults with chronic myelogenous leukemia treated with upfront tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2012 Jul;97(7):1029-35.
5. Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttrop M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016 Jan 28;127(4):392-9.
6. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, Bassi S, Amabile M, Poerio A, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4100-9.
7. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025 Aug;39(8):1797-1813.
8. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Informe de Posición de la SEHH Asciminib en leucemia mieloide crónica (LMC) [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/informes-de-posicion-de-la-sehh-ips/125297-asciminib-en-leucemia-mieloide-cronica-lmc> [Acceso febrero 2026]
9. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025 Aug;39(8):1797-1813.
10. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf [Acceso febrero 2026]
11. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1447-59.
12. CHMP. Ficha Técnica de imatinib (Glivec®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/glivec-epar-product-information_es.pdf. [Acceso febrero 2026]
13. CHMP. Ficha Técnica de bosutinib (Bosulif®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_es.pdf [Acceso febrero 2026]
14. CHMP. Ficha Técnica de nilotinib (Tasigna®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_es.pdf [Acceso febrero 2026]
15. CHMP. Ficha Técnica de dasatinib (Sprycel®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_es.pdf [Acceso febrero 2026]
16. CHMP. Ficha Técnica de asciminib (Scemblix®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_es.pdf [Acceso febrero 2026]
17. Kantarjian H, Breccia M, Haddad FG, Hehlmann R, Issa GC, Malhotra H, Nicolini FE, Sasaki K, Stenke L, Jabbour E. Management of chronic myeloid leukemia in 2025. *Cancer*. 2025 Jul 15;131(14):e35953.
18. CHMP. Ficha Técnica de ponatinib (Iclusig®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_es.pdf [Acceso febrero 2026]
19. EPAR Public Assessment Report Scemblix. Procedure No. EMEA/H/C/005605/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scemblix-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso febrero 2026]

20. Scemblix Orphan Maintenance Assessment Report. EMA/OD/0000268418. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/scemblix-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf [Acceso febrero 2026]
21. A Phase III, Multi-center, Open-label, Randomized Study of Oral Asciminib Versus Investigator Selected TKI in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226> [Acceso febrero 2026]
22. Cortes JE, Hochhaus A, Takahashi N, Larson RA, Issa GC, Bombaci F, Ramscar N, Ifrah S, Hughes TP. Asciminib monotherapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: the ASC4FIRST phase III trial. *Future Oncol.* 2022 Dec;18(38):4161-4170.
23. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003 Mar 13;348(11):994-1004.
24. Tang L, Zhang H, Peng YZ, Li CG, Jiang HW, Xu M, Mei H, Hu Y. Comparative efficacy and tolerability of front-line treatments for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: an update network meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019 Aug 28;19(1):849.
25. Kota V, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Lipton JH, Kim DW, An F, Leip E, Crescenzo RJ, Ferdinand R, Cortes JE. Efficacy and safety following bosutinib dose reduction in patients with Philadelphia chromosome–positive leukemias. *Leuk Res.* 2021 Dec;111:106690. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106690.
26. Smit Y, Scheuter P, Lange MPM, Janssen JJWM, Posthuma EFM, Bekker CL, Hermens RPMC, Blijlevens NMA. Patient-reported toxicity symptoms during tyrosine kinase inhibitor treatment in chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2025 May 3;33(5):446.