

Informe de Posición de la SEHH

Asciminib en la leucemia mieloide crónica (LMC)

Documento de evaluación y propuesta de posicionamiento para uso en primera y segunda línea.

1. Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa clonal caracterizada por la presencia del cromosoma Filadelfia y/o del reordenamiento BCR::ABL1, que da lugar a la expresión constitutiva de una tirosina cinasa con actividad oncogénica (1). Se trata de una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual estimada de 1–1,5 casos por cada 100.000 habitantes, lo que representa aproximadamente el 15–20% de todas las leucemias. La LMC afecta por igual a todas las razas, con un discreto predominio en varones, y presenta una edad mediana al diagnóstico en torno a los 55 años, siendo infrecuente en la infancia (2).

La introducción de los inhibidores de tirosina cinasa (ITC) ha supuesto un cambio radical en la historia natural de la enfermedad, transformando una patología previamente mortal con mediana estimada de supervivencia de 3 a 5 años, en una enfermedad crónica controlable en la mayoría de los pacientes diagnosticados en fase crónica. Gracias a este avance terapéutico, la supervivencia global de los pacientes con LMC se aproxima en la actualidad a la de la población general (3). Como consecuencia directa de este incremento sostenido de la supervivencia, la prevalencia de la LMC ha aumentado de forma significativa en las últimas décadas, convirtiéndose en una patología de manejo prolongado y con una carga asistencial creciente para el sistema sanitario (4).

En la actualidad, el objetivo del tratamiento de la LMC va más allá de la simple prevención de la progresión a fases avanzadas, e incluye la consecución de respuestas moleculares profundas y duraderas que implicarían una potencial retirada de la medicación, la reducción del riesgo de recaída, la minimización de la toxicidad a largo plazo y la preservación de la calidad de vida del paciente. En este contexto, la correcta secuenciación de los ITC a lo largo de la evolución de la enfermedad se ha convertido en un elemento clave del manejo clínico (5,6).

A pesar de la elevada eficacia de los ITC disponibles, una proporción relevante de pacientes presenta fracaso terapéutico o intolerancia a lo largo de las distintas líneas de tratamiento. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes no mantienen el tratamiento inicial a largo plazo y que las tasas de fracaso en segundas y posteriores líneas continúan siendo elevadas (7). Este hecho, unido a la toxicidad acumulada asociada a la exposición prolongada a ITC —especialmente a nivel cardiovascular, pleuropulmonar, metabólico y gastrointestinal— pone de manifiesto la existencia de necesidades terapéuticas no cubiertas, particularmente en pacientes que requieren múltiples líneas de tratamiento (8-11).

Asciminib representa un cambio conceptual en el tratamiento de la LMC al ser el primer inhibidor dirigido específicamente al bolsillo miristoilo de la proteína ABL (mecanismo STAMP -*Specifically Target the ABL Myristoyl Pocket*), con una forma de acción diferenciada respecto a los ITC clásicos que se unen al sitio de unión del ATP. Este mecanismo singular confiere a asciminib un perfil farmacológico diferenciado, con implicaciones potencialmente relevantes tanto en términos de eficacia como de tolerabilidad, especialmente en pacientes previamente tratados (5, 12-14).

En España, asciminib se encuentra actualmente aprobado y financiado para el tratamiento de pacientes adultos con LMC en fase crónica previamente tratados con dos o más ITC. En este contexto de tercera y posteriores líneas, el fármaco ha demostrado un beneficio clínico relevante y se ha incorporado de forma progresiva a la práctica clínica habitual, ofreciendo una alternativa terapéutica eficaz en un escenario caracterizado por enfermedad refractaria, intolerancia acumulada y limitaciones de las opciones disponibles (15).

La reciente ampliación de la indicación de asciminib por parte de las agencias reguladoras internacionales para su uso en líneas más precoces del tratamiento de la LMC abre un nuevo escenario clínico y terapéutico. Esta expansión plantea la necesidad de reevaluar su posicionamiento dentro del algoritmo global de tratamiento de la enfermedad, no solo como una opción de rescate en líneas avanzadas, sino como un posible tratamiento en primera y segunda línea en perfiles seleccionados de pacientes (16-17).

En este contexto, el presente documento tiene como objetivo analizar de forma crítica y estructurada la evidencia disponible sobre asciminib en las distintas líneas de tratamiento de la LMC, integrando la experiencia ya consolidada en tercera y posteriores líneas con los nuevos datos procedentes de estudios en primera y segunda línea. A partir de esta evaluación, se propone un posicionamiento actualizado de asciminib en el manejo de la LMC en España, con el fin de justificar su financiación en líneas más tempranas de tratamiento de forma coherente, eficiente y alineada con las necesidades clínicas actuales y la sostenibilidad del sistema sanitario.

2. Situación terapéutica actual de la LMC en España

2.1. Algoritmo terapéutico vigente y criterios de selección del tratamiento

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC-FC) en España se basa en el uso secuencial de inhibidores de tirosina cinasa (ITC). La elección del tratamiento en cada línea no es uniforme y depende de múltiples factores, incluyendo el riesgo basal de la enfermedad, la edad del paciente, las comorbilidades asociadas, el perfil de toxicidad de los tratamientos previos, el motivo de cambio de tratamiento (resistencia o intolerancia) y, en determinadas situaciones, el estado mutacional del dominio cinasa (5, 9).

Tratamiento en primera línea

En pacientes con LMC-FC de nuevo diagnóstico, las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad incluyen imatinib y los ITC de segunda generación (ITC2G): dasatinib, nilotinib y bosutinib (bosutinib se encuentra en situación de aprobación, pero no financiación en primera línea), tal y como se muestra en la tabla 1. Todos ellos han demostrado una elevada eficacia global, si bien existen diferencias relevantes que influyen en la elección del tratamiento inicial (5,12).

El uso de ITC2G en primera línea se ha asociado de forma consistente con mayores tasas de respuestas moleculares precoces, mayores tasas de respuestas citogenéticas completas y un menor riesgo de transformación a fases avanzadas de la enfermedad. Estas ventajas se han observado de forma más clara

en pacientes con riesgo intermedio o alto, mientras que en pacientes de riesgo bajo no se ha demostrado un beneficio consistente en términos de supervivencia o prevención de progresión frente a imatinib.

Adicionalmente, los ITC2G han demostrado inducir mayores tasas de respuestas moleculares profundas, lo que se traduce en un incremento significativo del porcentaje de pacientes candidatos a la discontinuación del tratamiento. Este objetivo, de especial relevancia para un número creciente de pacientes, se ha observado en todos los grupos de riesgo, siendo particularmente significativo en pacientes de riesgo bajo.

En términos de tolerabilidad, en la práctica clínica se observa una mayor tasa de discontinuaciones por efectos adversos en pacientes tratados con ITC2G en comparación con imatinib, siendo este fenómeno especialmente relevante en pacientes de mayor edad y en aquellos con comorbilidades significativas. Algunas de estas toxicidades son potencialmente graves, como eventos arteriales oclusivos, derrame pleural y/o hepatotoxicidad (18-20).

Como consecuencia de este balance entre eficacia y tolerabilidad, en la práctica clínica se tiende a priorizar el uso de ITC2G en pacientes con riesgo intermedio o alto, siempre que las comorbilidades lo permitan, así como en pacientes jóvenes y/o especialmente motivados para alcanzar respuestas profundas que permitan la discontinuación del tratamiento. Por el contrario, imatinib continúa siendo la opción preferida en pacientes de riesgo bajo, de mayor edad o con comorbilidades que puedan aumentar el riesgo de toxicidad con ITC2G (5,12, 21).

Tratamiento en segunda línea

El tratamiento de segunda línea viene condicionado de forma directa por el tratamiento utilizado en primera línea y por el motivo de fracaso terapéutico.

En pacientes tratados con imatinib en primera línea, la estrategia habitual consiste en el cambio a un ITC2G. En este escenario, dasatinib, nilotinib y bosutinib han demostrado perfiles de eficacia global similares, por lo que la elección entre ellos se basa fundamentalmente en la tolerancia previa a imatinib, el perfil de comorbilidades del paciente (tabla 2) y, cuando está disponible, el estado mutacional del dominio cinasa. Los resultados de los estudios pivotaes con los que los ITC2G obtuvieron su indicación en segunda línea mostraron altas tasas de fracaso terapéutico, observándose discontinuaciones del tratamiento por resistencia o intolerancia en aproximadamente el 70% de los pacientes tras un seguimiento de 5 años. (5, 7, 9).

En pacientes tratados con un ITC2G en primera línea, la elección del tratamiento en segunda línea es más compleja y depende de forma crítica del motivo de fracaso terapéutico. En caso de intolerancia, puede considerarse el cambio a un ITC2G alternativo, seleccionando el fármaco en función de las comorbilidades y del perfil de efectos adversos experimentados previamente, si bien esta estrategia se asocia a tasas relevantes de discontinuación por toxicidad. En pacientes con resistencia, las recomendaciones actuales basadas en guías y consenso experto sitúan a los ITC de tercera generación, como ponatinib o asciminib, como las principales opciones terapéuticas, pese a la ausencia de una indicación formal aprobada en segunda línea tras fracaso a un ITC2G. La elección debe individualizarse atendiendo al perfil de comorbilidades, en particular el riesgo cardiovascular y la toxicidad previa (5,12). Es relevante resaltar que, a pesar de las recomendaciones de experto, no disponemos de ensayos clínicos que evalúen una estrategia terapéutica en segunda línea tras fracaso a ITC2G en primera línea.

Tratamiento en tercera y posteriores líneas

Los pacientes que fracasan o son intolerantes a dos o más ITC constituyen un grupo de especial complejidad clínica, con una necesidad terapéutica claramente no cubierta. En este escenario, las opciones terapéuticas disponibles son limitadas y el riesgo de progresión de la enfermedad, así como de toxicidad acumulada, es mayor (21).

Ponatinib ha sido históricamente la principal opción terapéutica en pacientes resistentes a múltiples ITC, especialmente en presencia de la mutación T315I. No obstante, su uso se ve condicionado por su perfil de toxicidad cardiovascular, lo que limita su aplicabilidad en determinados perfiles de pacientes (22,23).

En este contexto, asciminib se encuentra actualmente aprobado y financiado en España para el tratamiento de pacientes adultos con LMC-FC previamente tratados con dos o más ITC, y se ha incorporado como una alternativa terapéutica relevante en tercera y posteriores líneas, aportando un mecanismo de acción diferenciado y un perfil de tolerabilidad distinto al de los ITC clásicos (14, 24-25).

Tabla 1. Fármacos disponibles en LMC-FC: aprobación por línea de tratamiento y dosis habituales

Fármaco	Generación / Mecanismo	1.ª línea	2.ª línea	≥3.ª línea	Dosis habitual
Imatinib	ITC 1.ª generación	✓	✓	✓	400 mg QD
Dasatinib	ITC 2.ª generación	✓	✓	✓	100 mg QD
Nilotinib	ITC 2.ª generación	✓	✓	✓	300 mg BID (1L) / 400 mg BID
Bosutinib	ITC 2.ª generación	✓**	✓**	✓	400–500 mg QD
Ponatinib	ITC 3.ª generación	✗	✓	✓	45 mg QD con reducción progresiva (habitual 15 mg QD tras respuesta)
Asciminib	Inhibidor STAMP (bolsillo miristoilo de ABL)	✓*	✓*	✓	40 mg BID

* Asciminib aprobado por EMA y FDA para su uso en primera y segunda línea. Pendiente de financiación en España en estas líneas. ** Bosutinib, aprobado por EMA y FDA para su uso en primera y segunda línea no tiene financiación en España en estas indicaciones. QD: administración diaria; BID: administración dos veces al día, a intervalos de doce horas.

Tabla 2. Factores clínicos y comorbilidades que condicionan la elección del ITC.

Factor clínico / comorbilidad	ITC a evitar o usar con precaución	Opciones preferentes
Alto riesgo cardiovascular	Nilotinib, ponatinib	Imatinib, dasatinib, asciminib
Edad avanzada	ITC2G (mayor tasa de efectos adversos)	Imatinib, asciminib
Derrame pleural previo o patología pulmonar	Dasatinib	Imatinib, nilotinib, asciminib
Toxicidad gastrointestinal o hepática	Bosutinib	Dasatinib, asciminib
Mutación T315I	ITC 1G–2G	Ponatinib, asciminib

2.2. Limitaciones del algoritmo terapéutico actual

En conjunto, aunque el algoritmo terapéutico actual ha permitido transformar de forma sustancial el pronóstico de la leucemia mieloide crónica, persisten limitaciones relevantes a lo largo de todo el continuo terapéutico, relacionadas con el fracaso progresivo del tratamiento, la intolerancia acumulada y la toxicidad a largo plazo asociada a la exposición prolongada a ITC. Estas limitaciones no se circunscriben a una línea concreta de tratamiento, sino que se manifiestan de forma dinámica y acumulativa a medida que los

pacientes avanzan en la secuencia terapéutica, condicionando la continuidad del tratamiento, la profundidad de la respuesta y la calidad de vida. En este contexto, la incorporación racional de fármacos con mayor potencia antileucémica y perfiles de tolerabilidad más favorables en momentos más precoces de la evolución de la enfermedad, representa una oportunidad para optimizar el control de la LMC, reducir la necesidad de cambios sucesivos de tratamiento y mejorar los resultados clínicos a largo plazo.

3. Asciminib: características generales y contexto de uso

Asciminib es un inhibidor de tirosina cinasa con un mecanismo de acción diferencial, al actuar de forma específica sobre el bolsillo miristoilo de la proteína ABL (inhibidor STAMP), lo que lo distingue de los ITC convencionales dirigidos al sitio de unión del ATP. Este mecanismo alostérico se traduce en una elevada selectividad frente a BCR::ABL1, con una inhibición mínima de cinasas no diana.

Desde el punto de vista clínico, esta selectividad se asocia a un perfil de seguridad diferenciado respecto a los ITC convencionales, con menor incidencia de determinadas toxicidades relacionadas con efectos fuera del objetivo (*off-target*), aspecto de especial relevancia en pacientes con exposición previa a múltiples líneas de tratamiento y con comorbilidades asociadas.

En este contexto, las principales guías internacionales y nacionales, incluyendo las recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y el Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC), reconocen a asciminib como una opción terapéutica relevante en pacientes con LMC en fase crónica, subrayando la necesidad de individualizar la estrategia terapéutica en función del motivo de fracaso previo y del perfil de comorbilidades del paciente (5, 9, 21).

4. Estado regulatorio y de financiación de asciminib

Asciminib cuenta en la actualidad con una aprobación regulatoria ampliada en primera, segunda y posteriores líneas de tratamiento de la LMC en fase crónica por parte de las principales agencias reguladoras internacionales (15,16).

Inicialmente, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó asciminib para el tratamiento de pacientes adultos con LMC en fase crónica previamente tratados con dos o más ITC, así como para pacientes con mutación T315I. Esta aprobación se sustentó en los resultados de los estudios fase I (14), que demostraron una actividad clínica relevante y un perfil de tolerabilidad favorable en pacientes intensamente pretratados, incluyendo aquellos con resistencia o intolerancia a múltiples ITC, a los que se sumaron los datos del ensayo clínico pivotal fase III ASCSEMBL. Este último estudio demostró la superioridad de asciminib frente a bosutinib en términos de respuesta molecular mayor, junto con un perfil de seguridad más favorable y menores tasas de discontinuación por efectos adversos, a pesar de una mayor duración de la exposición al tratamiento. Los resultados de este estudio constituyeron la base para la aprobación regulatoria y la financiación inicial de asciminib en pacientes con LMC en fase crónica previamente tratados con dos o más ITC (26).

A partir de la evidencia clínica generada en estudios realizados en líneas más precoces del tratamiento, la FDA amplió la indicación de asciminib para su uso en primera y segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica.

De forma paralela, la European Medicines Agency (EMA) aprobó inicialmente asciminib con una indicación equivalente para pacientes previamente tratados con múltiples ITC y, más recientemente, ha autorizado de forma similar, la ampliación de la indicación para su uso en primera y segunda línea de tratamiento, de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos realizados en estos escenarios.

En el marco de esta ampliación regulatoria, las agencias han aprobado asimismo una optimización de la pauta posológica de asciminib, pasando de una pauta inicial de 40 mg dos veces al día (BID) a una pauta de 80 mg una vez al día (QD), alineada con su utilización en líneas más precoces del tratamiento.

No obstante, estas nuevas indicaciones, pese a contar con aprobación regulatoria europea, no se encuentran actualmente financiadas en el Sistema Nacional de Salud.

Esta situación configura un escenario en el que existe una discrepancia entre la evidencia clínica disponible, las recomendaciones de las principales guías clínicas internacionales y el estatus de financiación vigente en España. En consecuencia, el acceso a asciminib en líneas más tempranas del tratamiento permanece limitado desde el punto de vista de la financiación, a pesar de la evolución del marco regulatorio y de su progresiva incorporación a la práctica clínica internacional. Este desajuste justifica la necesidad de revisar su posicionamiento dentro del algoritmo terapéutico nacional, aspecto que será analizado en detalle en las secciones posteriores del presente documento.

5. Evidencia clínica de asciminib en primera línea de tratamiento

5.1. Racional y primeros datos en primera línea: estudio ASCEND

El estudio ASCEND (ALLG CML13) fue el primer ensayo prospectivo que evaluó el uso de asciminib como tratamiento inicial en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico. Se trató de un estudio fase 2, académico, de un solo brazo, que incluyó un total de 101 pacientes tratados en centros de Australia y Nueva Zelanda (27).

La población incluida presentó una edad mediana de 57 años (rango 19–88), con un predominio de varones. En cuanto al riesgo basal de la enfermedad, la mayoría de los pacientes correspondían a riesgo bajo según la puntuación ELTS (72,3%), mientras que el 21,8% presentaban riesgo intermedio y únicamente el 5,0% riesgo alto.

El tratamiento se inició en todos los pacientes con asciminib 40 mg BID, dentro de una estrategia terapéutica adaptativa basada en los hitos de respuesta molecular recomendados por la ELN. En función de la respuesta obtenida, el protocolo permitía el escalado de dosis a 80 mg BID o la combinación con un ITC competitivo de ATP en caso de respuesta subóptima o fracaso terapéutico. Posteriormente, tras una enmienda del protocolo, se permitió la simplificación posológica a 80 mg QD en pacientes que alcanzaban respuesta molecular mayor sostenida.

Con una mediana de seguimiento de 21 meses, los resultados de eficacia mostraron tasas de respuesta particularmente precoces y profundas. El 93% de los pacientes alcanzó respuesta molecular temprana (BCR::ABL1 \leq 10%) a los 3 meses. En este mismo punto temporal, el 48% de los pacientes había alcanzado respuesta molecular mayor (MMR), y el 14% respuesta molecular profunda (MR4).

La MMR a los 12 meses, uno de los objetivos coprimarios del estudio, se observó en el 79,2% de los pacientes. El análisis de incidencia acumulada mostró una progresión sostenida de las respuestas a lo largo del tiempo, con tasas de MMR del 77,2% a los 12 meses y del 87,1% a los 24 meses. Las respuestas moleculares profundas fueron frecuentes, con una incidencia acumulada de MR4.5 del 30,0% a los 12 meses y del 52,9% a los 24 meses.

En términos de control de la enfermedad, la supervivencia libre de progresión a los 24 meses fue del 98,9%, con un único caso de progresión a crisis blástica linfóide durante el seguimiento.

Desde el punto de vista de la tolerabilidad, asciminib mostró un perfil de seguridad globalmente favorable. La mayoría de los acontecimientos adversos se produjeron durante los primeros meses de tratamiento y

fueron de grado 1–2. Las toxicidades hematológicas de grado 3–4 fueron poco frecuentes e incluyeron trombocitopenia (5%), neutropenia (6%) y anemia (2%).

Entre los acontecimientos adversos no hematológicos, los más frecuentes fueron infecciones, fatiga e infecciones respiratorias altas. La toxicidad pancreática, manifestada como elevación de amilasa y/o lipasa, fue el acontecimiento adverso de especial interés, observándose en aproximadamente una quinta parte de los pacientes, aunque solo un número limitado presentó toxicidad de alto grado o requirió la suspensión definitiva del tratamiento.

Se produjeron 18 discontinuaciones, debidas principalmente a ineficacia o pérdida de respuesta (7 pacientes), acontecimientos adversos (6 pacientes) y retirada de consentimiento o pérdida de seguimiento (5 pacientes). Las discontinuaciones por toxicidad estuvieron fundamentalmente relacionadas con toxicidad pancreática persistente y citopenias prolongadas.

En conjunto, el estudio ASCEND proporcionó una primera evidencia sólida de que asciminib es capaz de inducir respuestas moleculares muy precoces y profundas en primera línea de tratamiento, con una baja tasa de discontinuación por efectos adversos y un perfil de seguridad manejable. Estos resultados apoyaron el desarrollo posterior de ensayos comparativos aleatorizados en primera línea y sentaron las bases para la evaluación de asciminib como una opción terapéutica inicial en la LMC en fase crónica.

5.2. Estudio ASC4FIRST: evidencia pivotal de asciminib en primera línea de tratamiento

Diseño del estudio y población

ASC4FIRST (28) fue el ensayo clínico fase 3 pivotal que sustentó la aprobación regulatoria de asciminib en primera línea de tratamiento de la LMC-FC. Se trata de un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y abierto, diseñado para comparar asciminib con la mejor terapia disponible seleccionada por el investigador, con el objetivo de reflejar de forma fiel la práctica clínica real.

Un total de 405 pacientes con LMC-FC de nuevo diagnóstico fueron aleatorizados (1:1) a recibir: (i) asciminib 80 mg QD, o (ii) un ITC seleccionado por el investigador antes de la aleatorización entre imatinib o un ITC2G (nilotinib, dasatinib o bosutinib).

Este diseño dio lugar a dos estratos predefinidos: estrato imatinib (203 pacientes) y estrato ITC2G (202 pacientes). La aleatorización se estratificó además por riesgo basal según la puntuación ELTS (*EUTOS Long-Term Survival*). Los pacientes incluidos en el estrato imatinib presentaban, en promedio, mayor edad y carga de comorbilidades cardiovasculares, reflejando patrones habituales de prescripción y reforzando la validez externa del estudio.

Objetivos del estudio

El objetivo primario fue la tasa de respuesta molecular mayor (MMR; BCR::ABL1 $\leq 0,1\%$ en escala internacional) a la semana 48, evaluada mediante dos comparaciones jerárquicas:

1. Asciminib frente al conjunto de ITC seleccionados por el investigador (población global).
2. Asciminib frente a imatinib (estrato imatinib).
 - Respuesta molecular temprana (BCR::ABL1 $\leq 10\%$) a la semana 12.
 - Proporción de pacientes con BCR::ABL1 $\leq 1\%$ a la semana 48.
 - Respuestas moleculares profundas (MR4 y MR4.5).
 - Tiempo hasta la respuesta.
 - Variables de seguridad, tolerabilidad y resultados reportados por los pacientes (PROs).

Los pacientes que discontinuaron el tratamiento antes de la semana 48 se consideraron no respondedores en los análisis de eficacia.

Resultados de eficacia

Asciminib alcanzó el objetivo primario del estudio, demostrando superioridad estadísticamente significativa frente al conjunto de ITC comparadores en la tasa de MMR a la semana 48, así como frente a imatinib en el análisis por estratos (tabla 3).

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio ASC4FIRST.

Variable	Asciminib (Global)	Comparadores (Global)	Asciminib (estrato imatinib)	Imatinib	Asciminib (estrato ITC2G)	ITC2G
MMR semana 48	67,7%	49,0%	69,3%	40,2%	66,0%	57,8%
EMR semana 12 ($\leq 10\%$)	89,6%	70,1%	88,1%	59,8%	91,0%	80,4%
BCR::ABL1 $\leq 1\%$ semana 48	87,1%	72,5%	84,2%	61,8%	90,0%	83,3%
MR4 semana 48	38,8%	20,6%	42,6%	14,7%	35,0%	26,5%
MR4.5 semana 48	16,9%	8,8%	17,8%	4,9%	16,0%	12,7%

El beneficio de asciminib fue consistente en la población global, con una diferencia particularmente relevante frente a imatinib. En el estrato ITC2G se observó una eficacia al menos comparable, con una tendencia favorable a asciminib, sin que el estudio estuviera diseñado para demostrar superioridad en este subgrupo específico.

En ASC4FIRST se realizaron análisis de subgrupos preespecificados que mostraron un efecto consistente de asciminib sobre la MMR a la semana 48 en todos los grupos evaluados (edad, sexo, riesgo ELTS, carga molecular basal y estrato de comparador). No se identificaron subgrupos con pérdida de eficacia ni interacciones clínicamente relevantes entre el tratamiento y las variables basales.

Los fracasos terapéuticos en pacientes tratados con asciminib fueron infrecuentes. En los casos de pérdida de respuesta o fracaso del tratamiento, se identificaron mayoritariamente mutaciones que confieren resistencia a inhibidores STAMP, lo que sugiere un mecanismo biológico específico de resistencia.

Durante el seguimiento disponible, la progresión a fase acelerada o crisis blástica fue infrecuente, sin evidenciarse diferencias relevantes entre asciminib y los brazos comparadores. Si bien el tiempo de seguimiento es todavía limitado para extraer conclusiones definitivas sobre la prevención de progresión a largo plazo, estos datos no sugieren un incremento del riesgo de progresión asociado al uso de asciminib en primera línea.

Seguridad y tolerabilidad

El perfil de seguridad de asciminib fue consistente con su mecanismo de acción selectivo y con la experiencia previa en líneas avanzadas. En la población de seguridad, la mediana de duración del tratamiento fue de 16,1 meses con asciminib, 12,9 meses con imatinib y 16,4 meses con ITC2G.

Asciminib se asoció a una menor tasa de acontecimientos adversos de grado ≥ 3 , menos interrupciones y reducciones de dosis, y una menor tasa de discontinuación por efectos adversos frente a los comparadores.

Tabla 4. Acontecimientos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) (Safety set).

Acontecimiento adverso	Asciminib (N=200) Any grade	Asciminib Grado ≥ 3	Imatinib (N=99) Any grade	Imatinib Grado ≥ 3	ITC2G (N=102) Any grade	ITC2G Grado ≥ 3	Comparadores (N=201) Any grade	Comparadores Grado ≥ 3
≥ 1 acontecimiento adverso	187 (93,5)	76 (38,0)	93 (93,9)	44 (44,4)	102 (100)	56 (54,9)	195 (97,0)	100 (49,8)
Trombocitopenia†	56 (28,0)	26 (13,0)	28 (28,3)	6 (6,1)	35 (34,3)	14 (13,7)	63 (31,3)	20 (10,0)
Neutropenia‡	50 (25,0)	20 (10,0)	31 (31,3)	17 (17,2)	35 (34,3)	18 (17,6)	66 (32,8)	35 (17,4)
Leucopenia§	38 (19,0)	4 (2,0)	29 (29,3)	10 (10,1)	20 (19,6)	5 (4,9)	49 (24,4)	15 (7,5)
COVID-19	35 (17,5)	0	18 (18,2)	0	21 (20,6)	1 (1,0)	39 (19,4)	1 (0,5)
Diarrea	31 (15,5)	0	26 (26,3)	0	26 (25,5)	1 (1,0)	52 (25,9)	1 (0,5)
Fatiga	28 (14,0)	1 (0,5)	14 (14,1)	1 (1,0)	18 (17,6)	0	32 (15,9)	1 (0,5)
Cefalea	27 (13,5)	1 (0,5)	8 (8,1)	0	22 (21,6)	0	30 (14,9)	0
Mialgia	26 (13,0)	1 (0,5)	17 (17,2)	0	15 (14,7)	0	32 (15,9)	0
Exantema	26 (13,0)	0	10 (10,1)	2 (2,0)	22 (21,6)	1 (1,0)	32 (15,9)	3 (1,5)
Anemia	23 (11,5)	3 (1,5)	26 (26,3)	5 (5,1)	23 (22,5)	6 (5,9)	49 (24,4)	11 (5,5)
Lipasa aumentada	23 (11,5)	6 (3,0)	14 (14,1)	1 (1,0)	11 (10,8)	4 (3,9)	25 (12,4)	5 (2,5)
ALT aumentada	14 (7,0)	4 (2,0)	6 (6,1)	2 (2,0)	19 (18,6)	8 (7,8)	25 (12,4)	10 (5,0)
Linfopenia¶	12 (6,0)	5 (2,5)	16 (16,2)	5 (5,1)	7 (6,9)	1 (1,0)	23 (11,4)	6 (3,0)
AST aumentada	4 (2,0)	1 (0,5)	6 (6,1)	1 (1,0)	15 (14,7)	3 (2,9)	21 (10,4)	4 (2,0)
Espasmos musculares	4 (2,0)	0	19 (19,2)	0	5 (4,9)	0	24 (11,9)	0

† Trombocitopenia incluye "trombocitopenia" y "recuento plaquetario disminuido". ‡ Neutropenia incluye "neutropenia" y "recuento de neutrófilos disminuido". § Leucopenia incluye "leucopenia" y "recuento leucocitario disminuido". ¶ Linfopenia incluye "linfopenia" y "recuento linfocitario disminuido".

Tabla 5. Comparación de seguridad y tolerabilidad en el estudio ASC4FIRST.

Variable	Asciminib	Imatinib	ITC2G
Acontecimientos adversos grado ≥ 3	38,0%	44,4%	54,9%
Discontinuación por efectos adversos	4,5%	11,1%	9,8%
Interrupción o reducción de dosis	39,5%	49,5%	63,7%
Acontecimientos oclusivos arteriales	1,0%	0%	2,0%

Resultados reportados por los pacientes (PROs)

ASC4FIRST incorporó de forma sistemática la evaluación de resultados reportados por los pacientes mediante cuestionarios validados (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CML24 y EQ-5D-5L).

Los pacientes tratados con asciminib mostraron mejoras tempranas o estabilidad sostenida en el estado global de salud y la calidad de vida relacionada con la salud, así como una menor carga sintomática en

dominios clínicamente relevantes como fatiga, dolor e interferencia de los síntomas en la vida diaria. De forma consistente, una mayor proporción de pacientes tratados con asciminib refirió no sentirse molesta por los efectos secundarios del tratamiento (escala FACIT-GP5) en comparación con los pacientes tratados con ITC seleccionados por el investigador.

Actualización a medio plazo (semana 96)

Los análisis actualizados hasta la semana 96 confirman el beneficio a largo plazo de asciminib. A este tiempo de seguimiento, una mayor proporción de pacientes tratados con asciminib permanecía en tratamiento activo en comparación con los ITC seleccionados por el investigador, tanto en el estrato imatinib como en el estrato ITC2G (aproximadamente 80–83% con asciminib frente a 53–70% con los comparadores, según el estrato).

Asimismo, los pacientes tratados con asciminib mantuvieron una mayor intensidad relativa de dosis, con una mayor proporción de pacientes que recibieron $\geq 90\%$ de la dosis planificada, reflejando una mejor tolerabilidad sostenida y una menor carga acumulada de toxicidad. Las tasas de respuesta molecular y de respuestas profundas se mantuvieron estables con el seguimiento, siendo especialmente llamativo el incremento en la diferencia de las tasas de respuestas moleculares profundas, lo que podría interpretarse como un objetivo subrogado de discontinuación del tratamiento.

Interpretación clínica de ASC4FIRST

Los resultados del estudio ASC4FIRST muestran que asciminib proporciona una mejora clínicamente relevante en la eficacia molecular frente a las opciones terapéuticas estándar en primera línea de tratamiento de la LMC-FC, junto con un perfil de tolerabilidad favorable.

El beneficio observado es consistente en los distintos escenarios evaluados, con una superioridad clara frente a imatinib y una eficacia al menos comparable frente a ITC2G, asociándose además a menores tasas de discontinuación por efectos adversos y a una mejor continuidad del tratamiento.

De especial interés es la elevada proporción de respuestas moleculares profundas alcanzadas con asciminib, así como la menor carga de toxicidad y el impacto positivo en la calidad de vida comunicada por los pacientes, aspectos de particular relevancia en una enfermedad crónica que requiere tratamientos prolongados.

En conjunto, los datos disponibles confirman que asciminib combina alta eficacia, buena tolerabilidad y una experiencia terapéutica favorable, respaldando su valor clínico en primera línea de tratamiento, a la espera de su integración final en el algoritmo terapéutico y en las recomendaciones de financiación.

5.3. Estudio ASC4START: comparación de tolerabilidad entre asciminib y nilotinib en primera línea

ASC4START (29) fue un ensayo clínico fase 3b diseñado para evaluar de forma específica la tolerabilidad comparativa de asciminib frente a nilotinib en primera línea de tratamiento.

El estudio comparó asciminib 80 mg QD frente a nilotinib 300 mg BID en pacientes adultos con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, sin tratamiento previo con ITC. Un total de 568 pacientes fueron asignados 1:1, estratificados por riesgo ELTS.

El objetivo primario fue el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento por acontecimientos adversos (TTDAE). El estudio cumplió su objetivo primario, demostrando una mejor tolerabilidad de asciminib frente a nilotinib (HR 0,45; IC 95%: 0,25–0,81; $p=0,004$). La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento por acontecimientos adversos fue significativamente menor con asciminib (5,6%) en comparación con nilotinib (12,1%).

En cuanto a la eficacia, asciminib mostró tasas superiores de respuesta molecular temprana y profunda frente a nilotinib. A la semana 12, una mayor proporción de pacientes tratados con asciminib alcanzó

BCR::ABL1IS \leq 10% (89,8% vs 82,0%), BCR::ABL1IS \leq 1% (69,0% vs 52,5%) y MMR (22,9% vs 10,2%). Las respuestas moleculares profundas tempranas fueron más frecuentes con asciminib (MR4 4,6% vs 1,1%; MR4.5 2,5% vs 0,4%).

El perfil de seguridad de asciminib fue consistente con estudios previos, con menores tasas de acontecimientos adversos de grado \geq 3, menos modificaciones de dosis y una menor incidencia de toxicidades de especial interés, incluidas las pancreáticas, metabólicas y cardiovasculares, en comparación con nilotinib.

En conjunto, los resultados del estudio ASC4START confirman que asciminib combina una mejor tolerabilidad con una mayor rapidez y profundidad de respuesta molecular frente a nilotinib en primera línea.

6. Evidencia clínica de asciminib en segunda línea de tratamiento

6.1. Estudio ASC2ESCALATE

El estudio ASC2ESCALATE es un ensayo clínico fase 2, prospectivo y multicéntrico, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de asciminib en pacientes con LMC-FC tratados en segunda línea. Se trata del primer estudio prospectivo específicamente diseñado para evaluar asciminib en este contexto.

El estudio incluyó pacientes adultos (\geq 18 años) con LMC-FC, sin antecedentes de fase acelerada o crisis blástica y sin mutación T315I. Los pacientes debían haber recibido un único ITC previo y presentar fracaso (*warning* o *failure* según ELN 2020) o intolerancia, con niveles de BCR::ABL1IS $>$ 0,1% en el momento del cribado.

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con asciminib 80 mg QD. El protocolo contemplaba la posibilidad de escalado de dosis en pacientes que no alcanzaban determinados objetivos moleculares; sin embargo, en el contexto del presente posicionamiento, la propuesta se centra en la pauta aprobada para su uso en líneas precoces.

En el análisis primario se incluyeron 101 pacientes tratados en segunda línea. La mediana de edad fue de 50 años (rango 18–89), con un 56,4% de varones y un 98% con ECOG 0–1.

En relación con el tratamiento previo, el 42,6% había recibido imatinib y el 57,4% un ITC2G (dasatinib 44,6%, nilotinib 9,9%, bosutinib 5,0%). El motivo de discontinuación del ITC previo fue falta de eficacia en el 56,4% y falta de tolerabilidad en el 43,6%. Dos tercios de los pacientes habían recibido el ITC previo durante al menos 12 meses.

En el momento basal, el 39,6% presentaba niveles de BCR::ABL1IS entre $>$ 0,1% y \leq 1%, el 30,7% entre $>$ 1% y \leq 10% y el 29,7% valores $>$ 10%.

El estudio alcanzó su objetivo primario, con una tasa de MMR a la semana 48 del 59,4% (IC 95%: límite inferior 49,2%), superando el umbral preespecificado del 30%. En el conjunto del seguimiento, el 70,3% de los pacientes alcanzó MMR, sin observarse pérdidas posteriores de respuesta.

La proporción de pacientes que alcanzaron o mantuvieron BCR::ABL1IS \leq 1% fue elevada y temprana, observándose en el 80,2%, 82,2% y 81,2% de los pacientes a las semanas 12, 24 y 48, respectivamente. Entre los pacientes sin este nivel de respuesta al inicio, más del 70% lo alcanzaron durante el tratamiento.

A la semana 48, el 29,7% de los pacientes alcanzó MR4 y el 14,9% MR4.5.

Las tasas de MMR a la semana 48 fueron del 63,6% en los pacientes que discontinuaron el ITC previo por intolerancia y del 45,6% en aquellos que lo hicieron por falta de eficacia.

Las mutaciones en BCR::ABL1 fueron infrecuentes (3% al inicio y 2% emergentes durante el tratamiento). No se observaron progresiones a fases avanzadas ni fallecimientos durante el seguimiento.

El perfil de seguridad fue consistente con el previamente descrito para asciminib. El 7,9% de los pacientes discontinuó el tratamiento por acontecimientos adversos, la mayoría antes de la semana 24. Los eventos cardiovasculares arteriales fueron poco frecuentes (4%) y no motivaron reducción de dosis ni discontinuación del tratamiento. No se registraron casos de pancreatitis clínica.

En conjunto, los datos de este estudio muestran como asciminib es una opción altamente eficaz y segura para el manejo de pacientes con LMC con fracaso previo a un ITC previo, incluyendo ITC2G.

7. Discusión integrada

La evidencia clínica disponible sitúa a asciminib como un inhibidor de tirosina cinasa (ITC) con un perfil diferencial en el tratamiento de la LMC en fase crónica, tanto por su mecanismo de acción como por la combinación de eficacia molecular y tolerabilidad observada a lo largo de las distintas líneas de tratamiento. Los datos generados en primera y segunda línea no solo amplían su ámbito de uso, sino que permiten reconsiderar su papel dentro del algoritmo terapéutico actual, en un contexto en el que la supervivencia ya no constituye el principal factor discriminativo entre opciones terapéuticas.

En primera línea, la interpretación de los resultados de asciminib debe realizarse teniendo en cuenta el diseño del ensayo pivotal ASC4FIRST. A diferencia de estudios previos, asciminib no se comparó frente a un único tratamiento estándar, sino frente a la mejor estrategia terapéutica disponible seleccionada por el investigador, incluyendo tanto imatinib como ITC2G. Esta heterogeneidad del comparador refleja la práctica clínica real y refuerza la validez externa de los resultados.

Asciminib demostró un beneficio claro frente a imatinib, con una probabilidad sustancialmente mayor de alcanzar respuestas moleculares óptimas y profundas (incluyendo MR4 y MR4.5). Este hallazgo es clínicamente relevante por su asociación con un mejor control de la enfermedad y por el potencial impacto en estrategias de discontinuación programada del tratamiento. De especial interés, este incremento de eficacia no se obtuvo a expensas de una mayor toxicidad.

En comparación con ITC2G, asciminib mostró una eficacia al menos comparable, con una tendencia favorable en las tasas de respuesta molecular. El elemento diferencial más relevante en este escenario es la mejora consistente del perfil de tolerabilidad, con menores tasas de acontecimientos adversos de alto grado y de discontinuación por toxicidad, lo que se traduce en una mejor continuidad del tratamiento en una enfermedad de manejo prolongado. Los resultados de ASC4START refuerzan la relevancia clínica de la tolerabilidad como objetivo terapéutico en primera línea.

La valoración del papel de asciminib en segunda línea debe realizarse en un contexto clínico caracterizado por una limitada evidencia comparativa y una elevada heterogeneidad de pacientes. La información disponible procede de un ensayo clínico fase II sin brazo comparador y con un tamaño muestral moderado, lo que constituye una limitación metodológica inherente. No obstante, es importante contextualizar estos datos: los inhibidores de tirosina cinasa actualmente utilizados en segunda línea fueron evaluados en escenarios similares, fundamentalmente tras fracaso a imatinib y también sin comparador activo, por lo que la ausencia de ensayos aleatorizados es una constante en este ámbito terapéutico.

Un aspecto diferencial de ASC2ESCALATE es que se trata del primer estudio prospectivo que evalúa de forma específica asciminib en segunda línea e incluye una proporción relevante de pacientes previamente tratados con un ITC de segunda generación en primera línea (aproximadamente el 50%, mayoritariamente dasatinib). Este escenario representa una situación clínica especialmente compleja y de peor pronóstico, particularmente en los casos de resistencia, que hasta la fecha no había sido abordado de manera prospectiva en ensayos clínicos.

En ausencia de estudios aleatorizados, la interpretación de la eficacia debe basarse en comparaciones indirectas con datos históricos, asumiendo sus limitaciones. En este marco, las tasas de respuesta observadas con asciminib en ASC2ESCALATE resultan clínicamente relevantes y claramente superiores a los umbrales históricamente descritos en segunda línea. En los ensayos pivotaes de ITC de segunda generación tras fracaso a imatinib, las tasas de respuesta citogenética completa se situaron en torno al 45% global, con resultados más modestos en pacientes resistentes. Frente a ello, asciminib alcanza tasas de respuesta citogenética cercanas al 80%, incluyendo pacientes con fracaso previo a ITC2G, y muestra además tasas elevadas de respuesta molecular, incluidas respuestas profundas.

El comportamiento de asciminib en pacientes con fracaso a un ITC de segunda generación en primera línea constituye un elemento central de la discusión. En este subgrupo, ASC2SCALATE aporta por primera vez evidencia prospectiva de eficacia clínicamente relevante en un escenario donde las decisiones terapéuticas se han sustentado tradicionalmente en recomendaciones de expertos más que en datos procedentes de ensayos clínicos.

Las guías clínicas y consensos de expertos recomiendan, tras el fracaso a un ITC de segunda generación en primera línea, el uso de un ITC de tercera generación, pese a la ausencia de estudios específicamente diseñados para esta situación. Sin embargo, esta estrategia presenta limitaciones relevantes en la práctica clínica. Ponatinib, aunque eficaz en determinados contextos de resistencia, no cuenta con una indicación específica en segunda línea y su uso está condicionado por el riesgo cardiovascular, lo que restringe su aplicabilidad en una proporción significativa de pacientes.

En este contexto, los resultados de ASC2ESCALATE adquieren un valor particular al cubrir una necesidad médica no cubierta. Asciminib demuestra un perfil de eficacia consistente en segunda línea, incluyendo pacientes previamente tratados con ITC de segunda generación, junto con un perfil de tolerabilidad favorable. La baja tasa de discontinuación por acontecimientos adversos observada contrasta de forma clara con las elevadas tasas de interrupción descritas históricamente con ITC de segunda generación en segunda línea, superiores al 50%, un aspecto especialmente relevante en un escenario donde la intolerancia constituye una causa frecuente de cambio terapéutico y donde la sostenibilidad del tratamiento a largo plazo es un objetivo clave.

8. Propuesta de posicionamiento de asciminib en la LMC en España

A la luz de la evidencia clínica disponible, asciminib ha demostrado un perfil diferencial que combina una elevada eficacia molecular con una tolerabilidad favorable tanto en primera como en segunda línea de tratamiento de la LMC en fase crónica. Los resultados procedentes de estudios en líneas precoces muestran de forma consistente una mayor profundidad de respuesta, una mejor continuidad del tratamiento y una menor tasa de fracaso terapéutico asociado a toxicidad, configurando un balance beneficio–riesgo especialmente favorable en una enfermedad de manejo prolongado.

No obstante, en un contexto en el que imatinib e ITC2G se encuentran disponibles como alternativas genéricas, resulta razonable plantear una incorporación progresiva de asciminib en líneas tempranas basada en criterios clínicos claros, orientada a maximizar su valor añadido y a garantizar una utilización eficiente de los recursos sanitarios.

Por todo lo expuesto, desde la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), tras las nuevas indicaciones de asciminib en el manejo de la LMC, se propone el siguiente posicionamiento:

8.1. Primera línea de tratamiento – Criterios de priorización

Se propone priorizar el uso de asciminib en primera línea de tratamiento de la LMC en fase crónica en los siguientes perfiles de pacientes:

- Pacientes en los que una potencial discontinuación programada del tratamiento (*treatment-free remission*) sea considerada un objetivo prioritario de la estrategia terapéutica, dado que asciminib ha demostrado una mayor probabilidad de alcanzar respuestas moleculares profundas y sostenidas sin incremento de la toxicidad. No obstante, debe señalarse que, debido al seguimiento aún limitado de los estudios disponibles, el impacto de estas respuestas profundas en tasas reales de discontinuación del tratamiento no ha sido todavía confirmado y requerirá un mayor tiempo de observación.
- Pacientes de alto riesgo según índices pronósticos, en los que, como consecuencia de comorbilidades relevantes, el uso de ITC2G no sea una opción aconsejable.
- Pacientes con comorbilidades relevantes o riesgo aumentado de toxicidad con los tratamientos actuales

8.2. Segunda línea de tratamiento – Criterios de priorización

Se propone priorizar el uso de asciminib en segunda línea de tratamiento de la LMC en fase crónica, con independencia del ITC utilizado en primera línea, especialmente en los siguientes escenarios:

- Pacientes que han presentado intolerancia o resistencia a imatinib en los que se prevea que el uso de un ITC2G tenga una baja probabilidad de tolerarse dadas las comorbilidades o características del paciente.
- Pacientes en los que, tras una intolerancia a un ITC2G, se prevea una alta probabilidad de toxicidad cruzada con otro ITC2G o comorbilidades que no aconsejen el uso de otro ITC2G o ponatinib.
- Pacientes con criterios de resistencia a un ITC2G, en los que un ITC de tercera generación estaría indicado, siendo asciminib una opción especialmente adecuada en presencia de comorbilidades cardiovasculares o riesgo vascular elevado.

8.3. Consideraciones clínicas y posibles limitaciones

El posicionamiento propuesto de asciminib debe interpretarse en el marco de una selección individualizada del tratamiento, teniendo en cuenta determinadas consideraciones clínicas específicas.

En particular, el uso de asciminib puede no ser la opción preferente en pacientes con patología pancreática activa o con antecedentes de pancreatitis clínicamente relevante, especialmente en presencia de elevaciones basales persistentes de amilasa o lipasa no aclaradas, en los que se recomienda valorar alternativas terapéuticas. De igual forma, aquellos pacientes que han presentado fracaso terapéutico por toxicidad hematológica, asciminib no ha demostrado superioridad frente a las alternativas actuales

Asimismo, en pacientes que requieran de forma crónica tratamientos concomitantes con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 no sustituibles, la elección del ITC deberá individualizarse, considerando el perfil global de interacciones farmacológicas, sin que ello implique una desventaja sistemática de asciminib frente a otras opciones disponibles.

Estas consideraciones no invalidan el posicionamiento global de asciminib en líneas precoces de tratamiento, sino que refuerzan la necesidad de una adecuada selección del tratamiento en función del perfil clínico individual del paciente, de acuerdo con las recomendaciones actuales para el manejo de la LMC.

Bibliografía

- [1] Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015;385:1447–1459.
- [2] Baccarani M. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: floating between expectation and evidence. *Leukemia*. 2017;31:1015–1016.
- [3] Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:917–927.
- [4] Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851–2857.
- [5] Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025;39(8):1797–1813.
- [6] Kantarjian HM, Breccia M, Haddad FG, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2025. *Cancer*. 2025;131(14):e35953.
- [7] García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine kinase inhibitors available for chronic myeloid leukemia: efficacy and safety. *Front Oncol*. 2019;9:603.
- [8] Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30:1648–1671.
- [9] García-Gutiérrez V, Xicoy Cirici B, coordinadores. Manual de recomendaciones en leucemia mieloide crónica. Edición 2024. Barcelona: Marketing Farmacéutico & Investigación Clínica, S.L.; 2024. ISBN: 978-84-09-68770-1.
- [10] Caocci G, Mulas O, Annunziata M, et al. Long-term mortality rate for cardiovascular disease in chronic myeloid leukaemia patients treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cardiol*. 2020;301:163–166.
- [11] Jain P, Kantarjian HM, Boddu PC, et al. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv*. 2019;3:851–861.
- [12] Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, et al. Discovery of asciminib (ABL001), an allosteric inhibitor of the tyrosine kinase activity of BCR-ABL1. *J Med Chem*. 2018;61:8120–8135.
- [13] Menssen HD, Quinlan M, Kemp C, et al. Relative bioavailability and food effect evaluation for two tablet formulations of asciminib. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8:385–394.
- [14] Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med*. 2019;381:2315–2326.
- [15] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de asciminib (Scemblix®) en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Ministerio de Sanidad; 2022.
- [16] U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA grants accelerated approval to Scemblix® (asciminib) for adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase. 29 Oct 2024.
- [17] European Medicines Agency (EMA). Scemblix® (asciminib): CHMP post-authorisation summary of positive opinion – extension of indication in chronic myeloid leukaemia (Ph+ CML-CP). 16 Oct 2025.
- [18] Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib: 10-year ENESTnd analysis. *Leukemia*. 2021;35:440–453.
- [19] Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333–2340.

- [20] Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:231–237.
- [21] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2025. August 8, 2024.
- [22] García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Current treatment options for chronic myeloid leukemia patients failing second-generation tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Med*. 2020;9.
- [23] Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, et al. Expert opinion: management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2020.
- [24] Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol*. 2021;14:44.
- [25] Pérez-Lamas L, Luna A, Boqué C, Xicoy B, et al. Toxicity of asciminib in real clinical practice: analysis of side effects and cross-toxicity with tyrosine kinase inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1045.
- [26] Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL. *Leukemia*. 2023;37:617–626.
- [27] Yeung DT, Shanmuganathan N, Reynolds J, et al. Asciminib monotherapy as frontline treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the ASCEND study. *Blood*. 2024;144:1993–2001.
- [28] Hochhaus A, Wang J, Kim DW, et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2024;391(10):885–898.
- [29] Hochhaus A, Saussele S, Mahon FX, et al. ASC4START: a phase IIIb randomized study of asciminib versus nilotinib in newly diagnosed chronic-phase CML. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):6787–6788.
- [30] Atallah EL, Levy MY, et al. Efficacy and safety of asciminib in chronic myeloid leukemia in chronic phase: interim results from the phase 2 ASC2ESCALATE trial. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):479.