

Asciminib v léčbě chronické myeloidní leukemie

Petra Bělohávková

IV. interní hematologická klinika, FN a LF Hradec Králové

Pro první linii léčby chronické myeloidní leukemie chronické fáze (CML-CP) jsou schváleny čtyři tyrozinkinázové inhibitory (TKIs), imatinib, dasatinib, bosutinib a nilotinib. Klinické studie s druhou generací TKIs prokázaly významně hlubší a rychlejší dosažení léčebných odpovědí, ale neměly žádný dopad na prodloužení přežití, pravděpodobně kvůli dostupnosti účinných terapií pro rezistentní pacienty. Ve druhé, třetí linii léčby CML-CP je volba TKIs závislá na příčině selhání léčby (rezistence, intolerance preparátu), komorbiditách pacienta a individuálních léčebných cílech. Asciminib je alosterický inhibitor, který se váže na myristoylové místo proteinu BCR::ABL1 a jeho mechanismus účinku je tedy odlišný od ostatních TKIs. Asciminib je schválen pro léčbu dospělých pacientů s CML-CP, kteří byli již léčeni minimálně dvěma TKIs. Jeho výhodou kromě dobré účinnosti je i relativně nízká toxicita.

Klíčová slova: asciminib, chronická myeloidní leukemie, tyrozinkinázové inhibitory.

Asciminib in treating chronic myeloid leukaemia

Four tyrosine kinase inhibitors (TKIs), imatinib, dasatinib, bosutinib, and nilotinib, have been approved for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase (CML-CP). Clinical trials with second-generation TKIs demonstrated significantly deeper and faster therapeutic responses, but there was no impact on prolonging survival, probably due to the availability of effective treatments for resistant patients. In the second or third line of treatment of CML-CP, the choice of TKIs depends on the cause of treatment failure (resistance or intolerance to the drug), patient comorbidities, and individual therapeutic goals. Asciminib is an allosteric inhibitor that binds a myristoyl site of the BCR-ABL1 protein and its mechanism of action is thus different from that of other TKIs. Asciminib is approved for the treatment of adult patients with CML-CP who were previously treated with at least two TKIs. In addition to its good efficacy, it has the advantage of relatively low toxicity.

Key words: asciminib, chronic myeloid leukaemia, tyrosine kinase inhibitors.

Úvod

Prognózu pacientů s chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (CML-CP) dramaticky změnil objev tyrozinkinázových inhibitorů (TKIs). Prvním zástupcem této léčebné skupiny je imatinib (IMA), který byl v roce 2001 schválen do klinické praxe pro léčbu všech stadií CML. V dalších letech byly zavedeny do léčby CML TKIs druhé generace dasatinib (DASA), nilotinib (NILO) a bosutinib (BOSU) a tyto preparáty je možné rovněž použít jako léčbu první linie. Ponatinib (PONA) představuje zástupce třetí generace TKIs a je indikován pro pacienty

refrakterní k předchozí léčbě nebo u pacientů s prokázanou mutací T315I.

V první linii je v běžné praxi stále nejčastěji používán imatinib, díky jeho dobré toleranci a přijatelné toxicitě i u starších pacientů, kteří představují velkou skupinu pacientů vzhledem k mediánu věku v době diagnózy CML. U pacientů mladších, kteří splňují kritéria vysokého rizika podle stanoveného prognostického skóre, je naopak vhodné již úvodem zahájení léčby preparáty druhé linie. Další cílovou skupinu pro léčbu preparáty druhé linie tvoří i mladé ženy, které by chtěly pláno-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(3):190-192

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.035>

Článek přijat redakcí: 28. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 13. 5. 2024

MUDr. Petra Bělohávková, Ph.D.

petra.belohlavkova@fnhk.cz

vat graviditu s přerušením léčby. Otázka volby vhodného TKIs v první linii je stále diskutována, neboť použití preparátů druhé generace dosud jednoznačně neprokázalo výhodu na celkové přežití pacientů, ale některé studie potvrdily snížení rizika progresu choroby.

Během léčby pacienta se může rozvinout intolerance či rezistence k léčbě, ať už primární nebo sekundární. Další linii léčby u pacientů volíme individuálně, podle komorbidit a mutací v ABL1 kinázové doméně, předchozí užití léčby a její toxicity. Mechanismus účinku všech výše uvedených TKIs je prostřednictvím inhibice ABL1 kinázové domény fúzního proteinu BCR::ABL1. Rozvoj rezistence TKI může souviset s mutacemi právě v ABL1 kinázové doméně, a proto se hledají nové léky, které využívají alternativní inhibiční vazebné místo.

Asciminib

Asciminib je první alosterický STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) inhibitor, který se specificky váže na myristoylovou kapsu v ABL1 a uzavírá ji do neaktivní konformace, čímž inhibuje patologickou aktivitu fúzního proteinu BCR::ABL1 a vede k autoinhibici kinázové aktivity. Asciminib (ASC) se rychle a kompletně vstřebává, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 2–3 hodiny po perorálním podání bez ohledu na velikost dávky. Biologická dostupnost se odhaduje přibližně na 73 %. Biologickou dostupnost snižuje konzumace potravy, a to zejména s vysokým obsahem tuku. Asciminib je distribuován především do plazmy a z 97,3 % se váže na plazmatické proteiny. Primárně metabolizován je asciminib prostřednictvím cytochromu P450 CYP3A4. Vylučován je převážně stolicí (z 80 %) a v menší míře rovněž močí (asi 11 %). Při užití preparátu by se pacient nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu měl vyhnout konzumaci potravy. Plazmatické koncentrace asciminibu mohou snižovat silné induktory CYP3A4, jako jsou rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka tečkovaná, grapefruit či grapefruitová šťáva. Opatrnosti je dále zapotřebí při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem vzniku arytmií typu „torsade de pointes“, jako jsou například chlorochin, klarithromycin, haloperidol, moxifloxacin.

Studie fáze I study (NCT02081378)

Poprvé byla bezpečnost a účinnost monoterapie asciminibem hodnocena v otevřené studii fáze I u pacientů s CML, kteří relabovali nebo byli refrakterní minimálně ke dvěma TKIs a u pacientů s mutací T315I léčených jedním nebo více TKIs. Do studie fáze I bylo zařazeno 141 pacientů s CP-CML a devět pacientů s AP-CML, kteří byli léčeni asciminibem v dávkách mezi 10 a 200 mg dvakrát denně nebo mezi 80 a 200 mg jednou se zvyšováním dávky. Ze 150 zařazených pacientů bylo 105 (70 %) léčeno alespoň 3 předchozími TKIs a 49 (32,7 %) bylo léčeno ponatinibem. Výstupem studie fáze I bylo doporučeno dávkování asciminibu 40 mg dvakrát denně. V době analýzy pokračovalo ve studijní léčbě 110 pacientů (73,3 %) s průměrnou dobou sledování 59 týdnů. Ze 113 pacientů s CP-CML bez přítomné mutace T315I dosáhlo kompletní hematologické remise (CHR) 91,9 %, kompletní cytogenetickou odpověď (CCyR) 54,4 % pacientů a 36,1 % pacientů dosáhlo velkou molekulární odpověď (MMR). Z 28 pacientů s CP-CML a přítomnou T315I mutací dosáhlo CHR 87,5 % pacientů, CCyR 40,9 % pacientů a MMR 23,5 % pacientů. Z ne-hematologických nežádoucích účinků bylo nejčastěji pozorováno asymptomatické zvýšení hladin lipázy nebo amylázy (26,7 % a 12,7 %), vyrážka (23,3 %) a konstituční příznaky včetně únavy (29,3 %), bolesti hlavy (28 %) a artralgie (24 %). Z kardiovaskulární toxicity byla přítomna arteriální hypertenze (19,3 %). Trombocytopenie, anémie a neutropenie se objevily u 22 %, 11,3 % a 10,7 % pacientů.

I když ve studii fáze I monoterapie asciminibem prokázala trvalé a prohlubující se odpovědi, byla na stejné kohortě pacientů ještě sledována efektivita a toxicita kombinované léčby. K asciminibu byl přidán imatinib (25 pacientů), nilotinib (25 pacientů) nebo dasatinib (31 pacientů) v různých dávkovacích schématech. Pouze dva pacienti v rameni ASC + DAS měli vstupně mutaci T315I. Během studie z důvodu toxicity 3, 6 a 7 pacientů přerušilo léčbu IMA, NIL a DAS a pokračovalo v monoterapii ASC. Nežádoucí účinky ve smyslu arteriální okluzivní příhody (AOE) všech stupňů byly zaznamenány u 3 (12,0 %), 2 (7,7 %) a 3 (9,4 %) pacienti v ramenech ASC + IMA, ASC + NIL a ASC + DAS. Z důvodu toxicity se neobjevilo žádné úmrtí. Léčebná toxicita

byla zpravidla dána přidáním TKIs a nebyly dosaženy maximální dávky těchto preparátů v kombinacích právě z důvodu nežádoucích účinků. Při hodnocení MMR v 96. týdnu léčby tuto odpověď dosáhlo 45,0 %; 31,8 % a 46,2 % pacientů v kohortách ASC + IMA, ASC + NIL a ASC + DAS. Medián dosažení této odpovědi byl ve skupinách srovnatelný, a to 21, 20 a 22 týdnů. Kombinovaná léčba je provázena vyšší toxicitou než monoterapie, avšak mohla by být léčebnou volbou pro skupinu velmi refrakterních pacientů.

Studie ASCEMBL

Studie ASCEMBL je otevřená randomizovaná studie fáze 3, která porovnává asciminib 40 mg dvakrát denně s bosutinibem 500 mg jednou denně u pacientů s CP-CML, kteří byli léčeni dvěma nebo více předchozími TKIs bez mutací T315I nebo V229L. Pacienti, kteří netolerovali poslední TKI, musí mít transkript BCR::ABL1 vyšší než 0,1 % při screeningu. Pacienti byli náhodně randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s ASC (N = 157) nebo do ramene s BOSU (N = 76). Celkem 51,9 % pacientů ve studii bylo léčeno třemi nebo více předchozími TKIs a důvody pro přerušení léčby zahrnovaly nedostatečnou účinnost (63,9 %) nebo intoleranci léčby (34,8 %). Primárním cílovým parametrem studie bylo dosažení MMR ve 24. týdnu, které byla prokázáno u 25,5 % pacientů ve větvi asciminib a u 13,2 % pacientů ve větvi bosutinib ($p = 0,029$). Máme již k dispozici data hodnocení odpovědi ve 156. týdnu, kdy MMR byla nadále vyšší u kohorty asciminib (33,8 %) vs. kohorta bosutinib (10,5 %). Podíl odpovědi BCR::ABL1 $IS \leq 1\%$ ve 156. týdnu byl u pacientů také ve prospěch léčby asciminibem (43,0 %) vs. bosutinibem (11,1 %).

Frekvence nežádoucích účinků byla 8,3 % u větve asciminibové vs. 27,6 % ve větvi bosutinibové. Nejčastější nežádoucí účinky byly následující: trombocytopenie 22,4 % vs. 9,2 %, neutropenie 18,6 % vs. 14,5 %, průjem 0 % vs. 10,5 % a zvýšená alaninaminotransferáza 0,6 % oproti 14,5 %. Většina nežádoucích účinků se objevila během prvních 6 měsíců léčby. Ve studii se objevila tři úmrtí, dvě úmrtí ve větvi s ASCI (ischemická cévní mozková příhoda a arteriální embolismus) a jedno úmrtí ve větvi s BOSU (septický šok). Výskyt AOE u pacientů léčených ASCI se při posledním hodnocení snížil ze 3,0

na 2,2 na 100 paciento-roků, což potvrzuje skutečnost, že během léčby asciminibem nedocházelo k dalšímu zvyšování výskytu AOE. Z 28 pacientů, kteří přerušili léčbu BOSU pro nedostatečnou účinnost, 25 zahájilo léčbu asciminibem a téměř všichni nemocní měli před změnou léčby BCR::ABL1 IS > 10%. Ve 48. týdnu léčby 24 % těchto pacientů dosáhlo BCR::ABL1 IS ≤ 10% a 8 % pacientů dosáhlo BCR::ABL1 IS ≤ 1 %. Po takřka 4letém sledování pacientů ve studii ASCEMBL bylo zjištěno, že léčba asciminibem je spojena s vyšší účinností a lepší bezpečností než léčba bosutinibem.

Studie ASC4FIRST a ASCEND

Studie ASC4FIRST je multicentrická, otevřená studie třetí fáze, která hodnotí bezpečnost a účinnost asciminibu u pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromosom pozitivní CML-CP. V této studii je porovnávána léčba asciminibem 80 mg jednou denně vs. zkoušejícím zvolený TKIs (imatinib, nilotinib, dasatinib nebo bosutinib) u 405 dospělých pacientů, randomizace pacientů byla 1 : 1 podle prognostického rizikového skóre. Nábor pacientů do této studie byl již ukončen. Primárním cílovým parametrem je dosažení MMR ve 48. týdnu, přičemž separátně se tento parametr hodnotil pro srovnání asciminibu s imatinibem. Studie má hlavní sekundární cíl, kterým je dosažení MMR v 96. týdnu. K ostatním cílům studie patří účinnost léčby, porovnání celkového přežití, přežití bez události a bez progresse, bezpečnost léčby a rovněž kvalita života.

Výsledky studie ještě nebyly oficiálně prezentovány, ale je již známo z primární analýzy

studie, že asciminib splnil primární cílový parametr (jak ve srovnání se všemi TKIs, tak pouze s IMA) a ve 48. týdnu vykazoval vyšší míru MMR oproti standardní léčbě. Očekává se, že první výsledky budou prezentovány na kongresu Evropském hematologickém kongresu v červnu v Madridu. Studie ASC4FIRST stále probíhá a další analýza dat se bude zabývat již sledováním v délce 96 týdnů, kdy bude vyhodnocen klíčový sekundární cílový parametr (MMR v 96. týdnu) a další sekundární cílové parametry.

Další studii hodnotící asciminib v první linii léčby představuje studie ASCEND australských kolegů. Jedná se o prospektivní otevřenou studii fáze II, do které byli zařazeni nově diagnostikovaní nemocní s CML-CP. Pacienti zahájili léčbu s ASC 40 mg dvakrát denně a podle optimálních molekulárních cílů ELN byla nadále upravena jejich léčba. Pacienti s MMR po 12 měsících byli převedeni na 80 mg jednou denně, pacienti se selháním léčby (BCR::ABL1 > 10% po 3 nebo 6 měsících; BCR::ABL1 > 1% po 12 nebo 18 měsících) pokračovali v ASC s dalším TKIs podle preferencí lékaře. Pacienti se suboptimální odpovědí v daných časových obdobích pokračovali v ASC, ale s dávkou 80 mg 2x denně. Nežádoucí účinky stupně 3/4 zahrnovaly neutropenii a trombocytopenii (6 % a 5 %), zvýšená lipáza/amyláza byla přítomna u 8 % pacientů, anémie u 2 % a infekce u 2 % pacientů. Ve studii byl zaznamenán pouze jeden výskyt cévní příhody (cévní mozková příhoda u staršího muže s dalšími chorobami). Patnáct pacientů přerušilo léčbu ASC, a to šest pacientů z důvodu léčebné toxicity,

tři nemocní byli ztraceni ze sledování a u šesti pacientů se jednalo o rezistenci na léčbu. Během 3 měsíců léčby 48 % pacientů dosáhlo MMR a 11,9 % dosáhlo MR4. U pacientů léčených více než 12 měsíců, byla MMR dosažena u 62/75 (82,7 %) pacientů. ASCEND patří mezi první studie využívající asciminib v první linii, s vynikajícími výsledky časného dosažení molekulární odpovědi a nízkým výskytem transformace onemocnění.

Diskuze a závěr

Za posledních dvacet se s novými léčebnými možnostmi dramaticky zlepšily výsledky přežití pacientů s CML-CP. Je však udáváno, že až 30–50 % pacientů léčených IMA v první linii rozvine rezistenci/intoleranci na léčbu s nutností změny preparátu. U pacientů léčených druhou generací TKIs v první linii se tato nutnost změny léčby týká asi 30–40 % pacientů. Bohužel je známo, že 60–70 % pacientů během léčby ve druhé linii nedosáhne optimálních léčebných odpovědí. Z tohoto důvodu je stále nutné hledat účinnější možnosti terapie pro tuto rizikovou skupinu pacientů.

Asciminib v dosud provedených studiích prokázal výbornou účinnost a bezpečnost, a to i u výrazně předléčených pacientů. Na základě výsledků studie ASCEMBL byl asciminib schválen pro léčbu dospělých pacientů s CML-CP, kteří byli dříve léčeni nejméně dvěma TKIs. Cílem celé řady probíhajících studií je prokázat, zda bude potvrzena výhoda použití asciminibu v první linii a další studie se naopak zaměřují na využití asciminibu v kombinaci s ostatními TKIs pro léčbu velmi rezistentních CML-CP pacientů.

LITERATURA

- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:966–984.
- Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. *J Clin Med*. 2020;16;9:3671.
- Network NCC. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Online: NCCN; 2024
- Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs. imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30:1044–1054.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–2340.
- Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:231–237.

- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132:393–404.
- 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.
- Shanmuganathan N, Hughes TP. Asciminib for chronic myeloid leukaemia: Next questions. *Br J Haematol*. 2022;199:322–331.
- Hochhaus A, Kim DW, Cortes J, et al. With up to 8 Years of Therapy, Asciminib (ASC) Monotherapy Demonstrated Continued Favorable Efficacy, Safety, and Tolerability in Patients (Pts) with Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP) without the T315I Mutation: Final Results from the Phase 1 X2101 Study. *ASH 2023, abstrakt 450*. *Blood*. 2023;(Supplement 1):450–450.
- Cortes J, Lang F, Rea D, et al. Asciminib (ASC) in Combination with Imatinib (IMA), Nilotinib (NIL), or Dasatinib (DAS) May be a Potential Treatment (Tx) Option in Patients (Pts) with

- Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase or Accelerated Phase (Ph+ CML-CP/AP): Final Results from the Asciminib Phase 1. *ASH 2023, abstrakt 868*. *Blood*; 2023;(Suppl. 1):6388.
- 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 ASCEMBL. *Leukemia*. 2023;37(3):617–626.
- Hochhaus A, Cortes J, Takahashi N, et al. ASC4START and ASC4FIRST: Two Ongoing Phase 3 Trials Investigating Asciminib Monotherapy As First-Line Therapy Versus Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *ASH 2023, abstrakt 868*. *Blood*. 2023;(Supplement 1):6388.
- Yeung DT, Shanmuganathan N, John Reynolds J, et al. Excellent Early and Major Molecular Responses Observed with Asciminib Treatment for CP-CML: Results from the ALLG CML13 Ascend-CML Study. *ASH 2023, abstrakt 865*. *Blood*. 2023;(Supplement 1):865.