

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