

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.