

Asciminib – nový lék na chronickou myeloidní leukémii s jiným mechanismem účinku

Asciminib – a novel drug for chronic myeloid leukemia with a distinct mechanism of action

Mayer J.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

SOUHRN: Chronická myeloidní leukémie (CML) je dnes poměrně dobře léčitelné onemocnění s výbornými výsledky celkového přežití pacientů, nicméně mnohé léky vykazují dlouhodobou a někdy i poměrně závažnou toxicitu. Tyrosinkinázové inhibitory (TKI) pro terapii CML mají dnes v podstatě obdobný mechanismus účinku: blokují ABL1 kinázovou doménu fúzního chimérického proteinu BCR::ABL1 neboli blokují ATP-vazebné místo tyrosinkinázy BCR::ABL1. Bez fosforylace substrátů ztrácí BCR::ABL1 většinu svého onkogenního potenciálu. V lidském genomu je ale více než 500 proteinkináz a mnohé z nich mají signifikantní strukturní homologii. Z toho vyplývá, že vytvořit TKI, který bude absolutně specifický pro BCR::ABL1, je velmi problematické. Samotný ABL1 protein se může vyskytovat v aktivní nebo neaktivní podobě. Podrobnými krystalografickými studiemi bylo zjištěno, že neaktivní, autoinhibiční podoba je způsobená vazbou N-konce ABL1 proteinu s navázanou kyselinou myristovou (tzv. myristoylace) do tzv. myristoylové kapsy ABL1 proteinu. V případě fúzního, chimérického proteinu BCR::ABL1 N-konec proteinu ABL1 chybí. Chybí tudíž i jeho myristoylace, a tím i autoinhibice. V roce 2006 byl publikován objev nových molekul, inhibujících funkci BCR::ABL1. Mechanismus účinku byl jiný než u přímých TKI blokujících katalytické místo. Tyto látky se vážaly do myristoylové kapsy ABL1 proteinu a imitovaly tak vazbu myristoylovaného N-konce proteinu. Jednalo se tedy o tzv. alosterickou inhibici. Dalším vývojem těchto molekul bylo dosaženo finální struktury, zvané ABL001, asciminib. Asciminib se také označuje jako STAMP inhibitor (*Specifically Targeting Myristoyl Pocket*). Asciminib prokázal vynikající účinnost a nízkou toxicitu v klinických studiích fáze I, II i III a v současné době má oficiální registraci pro všechny linie terapie chronické myeloidní leukémie v chronické fázi. Probíhají mnohé další studie, část i v pediatrii nebo v kombinované terapii. Obecně existuje celá řada mechanismů, které způsobují rezistenci na TKI, přičemž mnohé z nich se nepochybně mohou uplatňovat i v případě asciminibu. Nejlépe prozkoumané a zdokumentované jsou mutace v BCR::ABL1, a to nejenom v oblasti myristoylové kapsy (A337T/V, G463D), ale i některé variantní formy BCR::ABL1 proteinu. Asciminib se zatím jeví jako signifikantní obohacení palety léků používaných k terapii CML. Prokázal výbornou účinnost a snášenlivost ve všech liniích léčby a lékaři i pacienti by nepochybně uvítali, kdyby se mohl stát standardním dostupným preparátem pro každodenní praxi. Jeho pevné místo je také deklarováno v rámci nejnovějších léčebných doporučení pro chronickou myeloidní leukémii Evropské leukemické sítě ELN (European LeukemiaNet).

KLÍČOVÁ SLOVA: chronická myeloidní leukémie – asciminib

ÚVOD

Chronická myeloidní leukémie (CML) je dnes poměrně dobře léčitelné onemocnění s výbornými výsledky celkového přežití pacientů, nicméně mnohé léky vykazují dlouhodobou a někdy i poměrně závažnou toxicitu. To se nakonec ukázalo i v rozsáhlé analýze dlouhodobých českých dat, která vycházela z národní databáze CML [1]. Tato analýza zahrnovala celkem 821 nemocných lé-

čených imatinibem (ima) a 163 pacientů léčených nilotinibem (nilo). Soubor nemocných léčených imatinibem byl ještě zvažován ve 3 variantách: imatinib – všichni nemocní (ima-all), imatinib – pacienti odpovídající souboru nemocných léčených nilotinibem (*propensity score matching*, ima-matched) a imatinib – zbývající nemocní (ima-unmatched). Celkové 5leté přežití pacientů bylo následující: 90,5% u souboru ima-matched,

94,4% u souboru nilo a 86,3% u souboru ima-unmatched (všichni nemocní: $p = 0,021$; nilo vs. ima-matched: rozdíl byl statisticky nevýznamný). Avšak při analýze tzv. *disease-specific survival*, kdy se bere v potaz pouze úmrtí v důsledku CML, statisticky signifikantní rozdíly zjištěny nebyly.

Nicméně některé standardně používané tyrosinkinázové inhibitory (TKI) mají různé a mnohdy i závažné vedlejší účinky,

SUMMARY: Chronic myeloid leukemia (CML) is now a relatively well-controlled disease with excellent overall survival outcomes. Nevertheless, many drugs used in its treatment are associated with long-term and sometimes clinically significant toxicity. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) used in the treatment of CML essentially share a common mechanism of action: they inhibit the ABL1 kinase domain of the BCR::ABL1 fusion protein by targeting its ATP-binding site. As a result, phosphorylation of downstream substrates is prevented, and BCR::ABL1 loses most of its oncogenic potential. However, the human genome encodes more than 500 protein kinases, many of which exhibit considerable structural homology. Consequently, the development of a tyrosine kinase inhibitor that is entirely specific for BCR::ABL1 remains extremely challenging. The ABL1 protein itself can adopt either an active or an inactive conformation. Detailed crystallographic studies have demonstrated that the inactive, autoinhibited conformation results from binding of the myristoylated N-terminus of the ABL1 protein to the so-called myristoyl pocket of ABL1. In the BCR::ABL1 fusion protein, however, the N-terminus of ABL1 is absent. Consequently, myristoylation and the resulting autoinhibitory mechanism are lost. In 2006, the discovery of a novel class of molecules capable of inhibiting BCR::ABL1 function was reported. Unlike conventional tyrosine kinase inhibitors, which target the catalytic ATP-binding site, these compounds bind to the myristoyl pocket of the ABL1 protein, thereby mimicking the interaction of the myristoylated N-terminus. This mechanism represents a form of allosteric inhibition. Further optimization of these compounds ultimately led to the development of ABL001, now known as asciminib. Asciminib is also referred to as a STAMP inhibitor (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket). Asciminib has demonstrated excellent efficacy and a favorable safety profile in phase I, II, and III clinical trials and is currently approved for use across all lines of therapy in patients with chronic-phase CML. Numerous additional studies are ongoing, including investigations in pediatric populations and combination treatment strategies. In general, several mechanisms may contribute to resistance to TKIs, many of which may also affect asciminib. The best characterized and most extensively documented mechanisms involve mutations in *BCR::ABL1*, not only within the myristoyl pocket (e.g. A337T/V and G463D) but also involving specific variant forms of the BCR::ABL1 protein. Asciminib represents a major addition to the therapeutic armamentarium for chronic myeloid leukemia. It has demonstrated excellent efficacy and tolerability across all treatment lines, and its wider availability as a standard therapeutic option in routine clinical practice would undoubtedly be welcomed by both physicians and patients. Its importance is also clearly reflected in the most recent treatment recommendations for chronic myeloid leukemia published by the European LeukemiaNet (ELN).

KEY WORDS: chronic myeloid leukaemia – asciminib

což vede k tomu, že signifikantní část pacientů musí změnit léčbu. Tak tomu bylo i v této národní studii, kde *ima-matched* nemocní změnili terapii ve 48,5 % případů a nemocní léčení nilotinibem ve 46,0 %, přičemž u pacientů léčených imatinibem to bylo častěji pro nedostatečný léčebný účinek a u pacientů léčených nilotinibem častěji pro vedlejší účinky. Konkrétně obava z kardiovaskulárních vedlejších účinků nilotinibu vedla také k tomu, že soubor pacientů léčených nilotinibem měl signifikantně nižší věk, pacienti měli lepší ECOG *performance status*, méně cerebrovaskulárních onemocnění, méně častý výskyt diabetu, hyperlipidémie nebo ischemické choroby srdeční; to nepochybně vysvětluje mírně horší celkové přežití pacientů léčených imatinibem (*ima-all*, nebo *ima-unmatched*). Nejenom z této národní české analýzy vyplývá, že vedlejší účinky některých léků jsou pro dlouhodobou toleranci terapie problémem, a proto se stále hledají nové cesty, jak terapii CML optimalizovat.

TKI pro terapii CML mají dnes v podstatě obdobný mechanismus účinku:

blokují ABL kinázovou doménu fúzního chimerického proteinu BCR::ABL1 neboli blokují ATP-vazebné místo tyrosinkinázy BCR::ABL1. Bez fosforylace substrátů ztrácí BCR::ABL1 většinu svého onkogenního potenciálu. V lidském genomu je ale více než 500 proteinkináz a mnohé z nich mají signifikantní strukturní homologii. Z toho vyplývá, že vytvořit TKI, který bude absolutně specifický pro BCR::ABL1, je velmi problematické. V tab. 1 jsou uvedeny dnes u nás dostupné TKI pro terapii CML, jejich další cíle a hlavní nežádoucí účinky. Je vidět, že některé vedlejší účinky jsou poměrně závažné. Na druhou stranu, jiné cíle mohou být využity terapeuticky, podobně jako choroby s aberací PDGFR (myeloproliferace, hypereozinofilie) či blokace KIT u gastrointestinálních stromálních tumorů. Asciminib se v tomto srovnání jeví jako extrémně selektivní molekula.

ALOSTERICKÉ INHIBITORY

Slovo alosterický bylo poprvé použito v roce 1961 v souvislosti se studiem inhi-

bice enzymů metabolismy nebo substráty. Slovo mělo vystihnout diferenci (=alo) ve specifitě dvou vazebných míst pro regulační efektor a pro substrát (stereo = prostor, prostorové uspořádání). Dnes je to chápáno extenzivněji jako nepřímá interakce mezi topograficky různými místy zprostředkovaná konformační změnou proteinové molekuly [2]. Samotný ABL1 protein se může vyskytovat v aktivní nebo neaktivní podobě. Podrobnými krystalografickými studiemi bylo zjištěno, že neaktivní, autoinhibiční podoba je způsobená vazbou N-konce ABL1 proteinu s navázanou kyselinou myristovou (tzv. myristoylace) do tzv. myristoylové kapsy ABL1 proteinu. Myristová kyselina sehrává důležitou roli v organismu, a to nejen jako zdroj energie, ale i jako součást tzv. myristoylace – biochemického procesu, při kterém se tato mastná kyselina naváže na některé proteiny a ovlivní tak jejich chování. Tento proces je zásadní pro funkci některých buněčných signálních cest, vč. těch ovlivňujících růst a dělení buněk. V případě fúzního, chimerického proteinu BCR::ABL1 N-konec

Tab. 1. Přehled hlavních u nás dostupných tyrosinkinázových inhibitorů (TKI), jejich dalších molekulárních cílů a hlavních vedlejších účinků ve srovnání s asciminibem.

ABL inhibitor	další cíle kromě ABL1	hlavní toxické reakce
imatinib	ABL2, KIT, PDGFRA, PDGFRB, DDR1, DDR2, CSF1R, LCK	mírné otoky, svalové křeče
nilotinib	ABL2, KIT, PDGFRA, PDGFRB, DDR1, DDR2, CSF1R, LCK, MAPK11 (p38β)	v dlouhodobějším horizontu zhoršení lipidového a glukózového metabolismu a zvýšený výskyt kardiovaskulárních komplikací
dasatinib	SRC <i>family kinases</i> (SRC, LCK, FYN, YES, LYN, HCK, BLK, FGR), KIT, PDGFRA, EPHA2, EPHB2, TEC, BTK, přibližný počet dalších kináz ≈ 40–50	pleurální výpotky
bosutinib	LYN, FYN, HCK, BTK, TEC, přibližný počet dalších kináz ≈ 20–30	gastrointestinální problémy, průjem
ponatinib	SRC <i>family kinases</i> , VEGFR2, FGFR1, PDGFRA, KIT, FLT3, RET EPH <i>receptors</i> , přibližný počet dalších kináz ≈ 50–60 kináz	kardiovaskulární komplikace
asciminib	zatím nejsou známy	zatím není známo

proteinu ABL1 chybí. Chybí tudíž i jeho myristoylace a tím i autoinhibice [3].

V roce 2006 byl publikován objev nových molekul, inhibujících funkci BCR::ABL1, nazvaných GNF-1 a GNF-2. Mechanismus účinku byl jiný než u přírodních TKI blokuje katalytické místo. Tyto látky se vážaly do myristoylové kapsy ABL1 proteinu a imitovaly tak vazbu myristoylovaného N-konce proteinu [4]. Jednalo se tedy o tzv. alosterickou inhibici. Dalším vývojem těchto molekul bylo dosažení finální struktury, zvané ABL001, asciminib, který je zhruba 100× potentnější než mateřská molekula GNF-2 [5,6]. Asciminib byl extenzivně testován a výsledky se dají shrnout následovně [5]:

- asciminib se váže téměř identicky na ABL1 jako myristoylovaný N-konec proteinu;
- struktury obdobné myristoylovým kapsám ABL1 jsou velmi raritní, aktivita asciminibu nebyla zjištěna u více než 60 kináz, což ukazuje na vysokou selektivitu molekuly;
- asciminib vykazoval *in vitro* aktivitu proti BCR::ABL1 pozitivním liniím Ba/F3 a KCL-22;
- asciminib také vykazoval aktivitu v xenograftovém modelu s buňkami KCL-22 a s buňkami pacienta s Ph+ akutní lymfoblastickou leukémií (ALL);
- asciminib také může být kombinován s nilotinibem a byl prokázán aditivní efekt
- *in vitro* lze navodit mutace rezistentní na asciminib;

- asciminib měl střední absorpci se zažívacího traktu;
- jsou popisovány také zcela první výsledky klinické studie fáze I a byl popsán první pacient, u něhož se vyvinuly mutace v myristoylové kapse.

Asciminib se také označuje jako STAMP inhibitor (*specifically targeting myristoyl pocket*). Zjednodušený mechanismus účinku asciminibu je na obr. 1. Tento přehled se zaměřuje na praktické aspekty účinnosti a toxicity preparátu asciminib se zaměřením na situace, které mohou v České republice nastat vzhledem k úhradovým podmínkám tohoto léku v současnosti nebo v blízké budoucnosti.

KLINICKÁ STUDIE FÁZE I S ASCIMINIBEM

Výsledky této studie byly opakovaně referovány a lze je stručně shrnout následovně [7–9]. Studie zahrnuje 141 pacientů, kteří měli relabovanou nebo refrakterní chorobu anebo neakceptovatelnou toxicitu léčby a byli léčeni minimálně 2 různými TKI; pokud měli pacienti mutaci T315I, museli být předlčeni alespoň 1 TKI. U pacientů v chronické fázi bylo dosaženo velké molekulární odpovědi (*major molecular response* – MMR) ve 48 %. Jako toxicita se ukazovala elevace lipáz nebo i klinická pankreatitida. Jako uspokojivé dávkování vzhledem k farmakokinetice se ukázalo 2× denně 40 mg nebo 1× denně 80 mg a eliminační

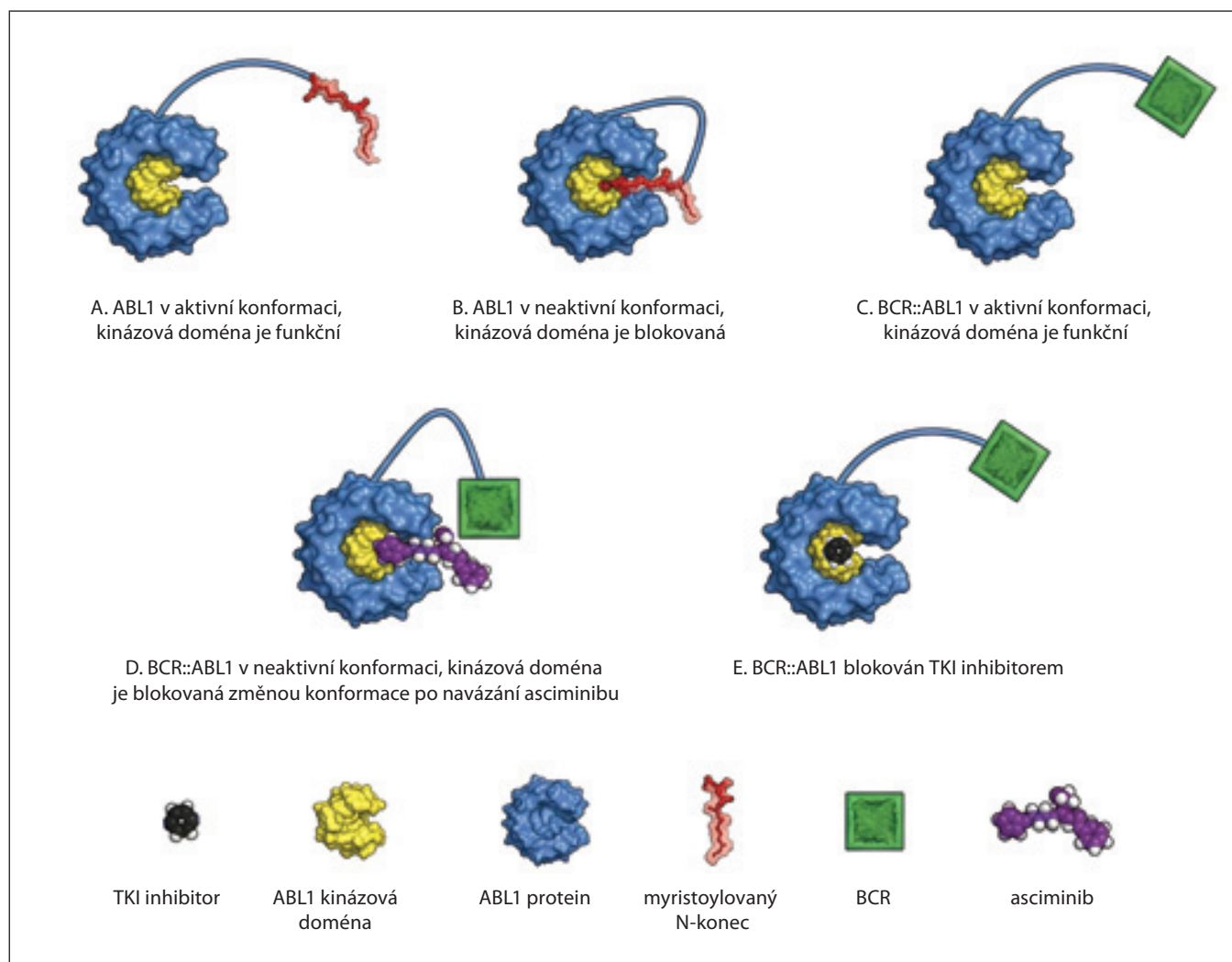
poločas byl zhruba 8 h. U pacientů, kteří měli mutaci T315I, bylo použito dávkování 200 mg 2× denně a 62,2 % pacientů dosáhlo BCR::ABL1 1 % a 48,9 % dosáhlo MMR. Léčebné odpovědi byly vždy vyšší u pacientů, kteří předtím nebyli léčeni ponatinibem (MMR 34,6 vs. 68,4 %).

STUDIE ASCEMBL, ASCIMINIB VS. BOSUTINIB U PŘEDLÉČENÝCH NEMOCNÝCH

O této studii bylo opakovaně referováno [10,11] a my zde uvedeme poslední data [12]. Jednalo se o randomizovanou studii fáze III pro pacienty s chronickou fází CML a s nejméně 2 předchozími liniemi léčby. Pacienti trpěli buď selháním léčby, nebo závažnou intolerancí. Nemocní byli randomizováni mezi asciminib 40 mg 2× denně (n = 156) nebo bosutinib 500 mg 1× denně (n = 76). Terapii asciminibem nakonec ukončilo 50,3 % nemocných, ale bosutinib ukončilo 89,5 % nemocných, a to dominantně pro nedostatečnou účinnost. Na grafu 1 je vidět MMR po 156 týdnech léčby a je naprosto evidentní, že asciminib vykazoval dramaticky lepší výsledky než bosutinib.

STUDIE FÁZE II ASCEND (ASCIMINIB EVALUATION IN NEWLY DIAGNOSED CML)

Tato studie zahrnuje 101 nemocných, přičemž pacienti zahájili léčbu asciminibem v dávce 40 mg 2×. Pacienti se se-



Obr. 1. Zjednodušený mechanismus účinku asciminibu. ABL1 protein se vyskytuje v aktivní (A) a v neaktivní podobě (B). V neaktivní podobě je myristoylovaný N-konec v interakci s takzvanou myristoylovou kapsou. Tento myristoylovaný N-konec ovšem chybí u chimérického fúzního proteinu BCR::ABL1, takže ABL1 je v aktivní konformaci (C). Tuto aktivní konformaci může změnit asciminib, který se váže do myristoylové kapsy (D). Blokáce ABL1 pomocí TKI (E).

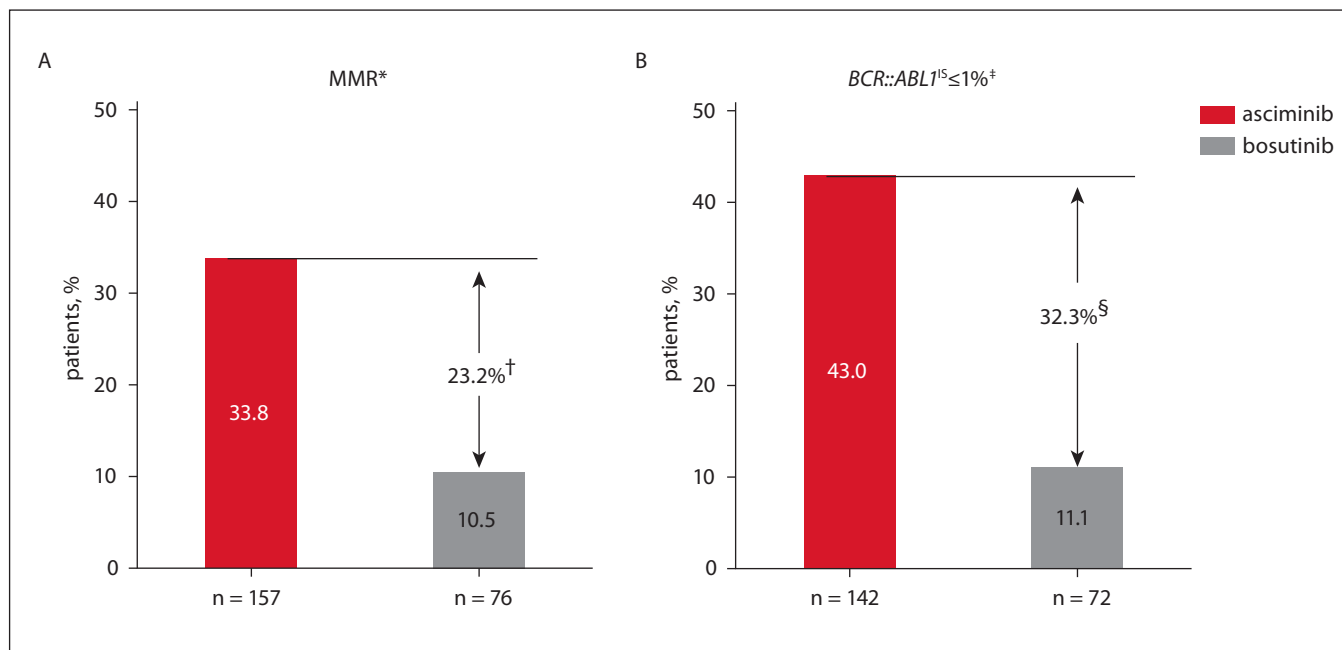
lháním léčby, definovaným jako hladina *BCR::ABL1* > 10 % ve 3 nebo 6 měsících nebo > 1 % ve 12 nebo 18 měsících, měli dostat k asciminibu navíc imatinib, nilotinib nebo dasatinib. Pacienti se suboptimální odpovědí, definovanou jako hladina *BCR::ABL1* 1–10 % v 6 měsících, > 0,1–1 % ve 12 měsících nebo > 0,01–1 % v 18 měsících, měli mít dávku asciminibu zvýšenou na 80 mg 2× denně. Při mediánu sledování 21 měsíců (rozmezí 0–36) pokračuje v léčbě asciminibem 82 ze 101 pacientů. Nejčastějšími důvody ukončení léčby byly nežádoucí účinky (6 %), ztráta odpovědi (4 %) a odvolání souhlasu (5 %). Nebyla

zaznamenána žádná úmrtí; u jednoho pacienta se vyvinula lymfoidní blastická krize. Časná molekulární odpověď (*BCR::ABL1* ≤ 10 % ve 3 měsících) byla dosažena u 93 % pacientů a velká molekulární odpověď do 12 měsíců byla dosažena u 79 % pacientů. Asciminib podávaný v první linii léčby chronické fáze CML vedl k vysoké míře molekulární odpovědi, výborné toleranci a nízké míře ukončení léčby pro toxicitu. Přidání jiných TKI nebo navýšení dávky asciminibu nakonec ani nemohlo být vyhodnoceno pro minimální počet nemocných, kteří splnili původní vstupní kritéria studie [13].

Na podkladě všech těchto vynikajících výsledků s asciminibem byla připravena rozsáhlá studie s asciminibem v 1. linii.

ASCIMINIB V 1. LINII TERAPIE CML, RANDOMIZOVANÁ STUDIE ASC4FIRST

Toto byla zásadní registrační studie, a proto se na její výsledky podíváme podrobněji [14,15]. Asciminib dostalo celkem 201 nemocných a jiný TKI 204 pacientů, z toho imatinib 102 a TKI 2. generace (2G TKI) také 102 pacientů: nilotinib 49, dasatinib 42 a bosutinib 11. Asciminib byl porovnáván jak oproti sku-



Graf 1. Léčebná odpověď ve studii ASCEMBL, asciminib vs bosutinib u předléčených nemocných (2 linie terapie), po 156 týdnech léčby. Podle [12].

*analýza všech nemocných; †léčebná diference byla 23,16 % ($p < 0,001$); ‡analýza 142 ze 157 pacientů, kteří dostali asciminib, a 72 ze 76 pacientů, kteří dostali bosutinib, s $BCR::ABL1 > 1$ % při vstupu do studie; §léčebná diference byla 32,34 % ($p < 0,001$)

pině všech dalších TKI, tak oproti samostatné skupině s imatinibem, nebo 2G TKI.

K datu analýzy zůstávalo na léčbě asciminibem 164 pacientů (81,6 %), imatinibem 53 pacientů (52,0 %) a 2G TKI 70 pacientů (68,6 %); léčbu ukončilo 36 (17,9 %), 47 (46,1 %) a 31 pacientů (30,4 %). Dvěma hlavními důvody ukončení léčby u pacientů léčených asciminibem, imatinibem a 2G TKI byly nedostatečný terapeutický účinek (9,5 %; 28,4 % a 12,7 %) a nežádoucí účinky (6,0 %; 12,7 % a 12,7 %). Mezi pacienty léčenými asciminibem, imatinibem a 2G TKI došlo k progresi do akcelерованé nebo blastické fáze u 2 (1,0 %), 3 (2,9 %) a 1 pacienta (1,0 %).

V 96. týdnu zůstávala míra dosažení MMR statisticky signifikantně vyšší při léčbě asciminibem (74,1 %) ve srovnání se všemi TKI (52,0 %); rozdíl v míře odpovědi po úpravě podle TKI zvoleného před randomizací a rizikových skupin ELTS na začátku léčby činil 22,4 %. Míra MMR zůstala rovněž signifikantně vyšší při léčbě asciminibem (76,2 %) oproti imatinibu (47,1 %); rozdíl po úpravě podle riziko-

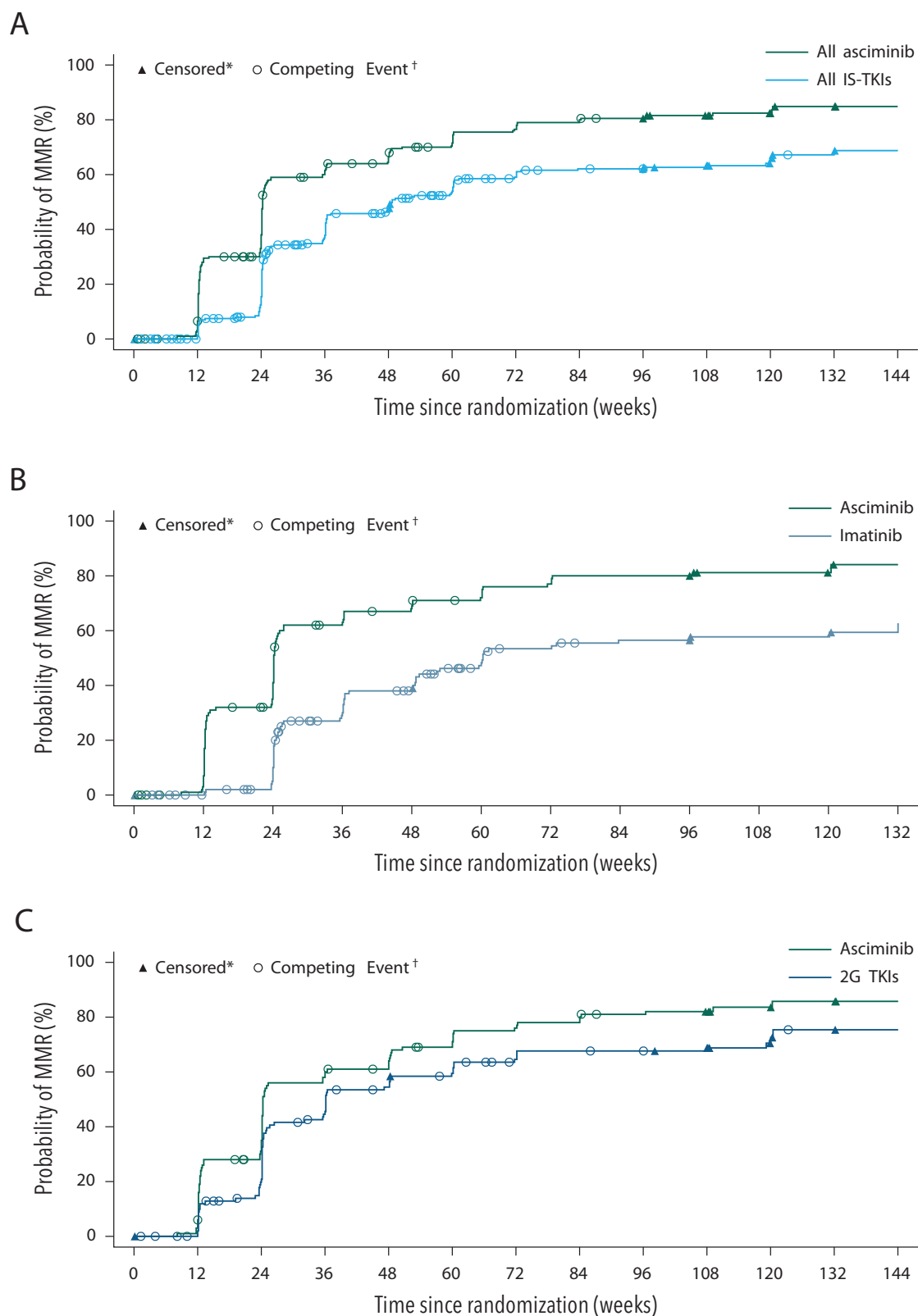
vých skupin ELTS na začátku léčby činil 29,7 %. Míra MMR byla numericky vyšší při léčbě asciminibem (72,0 %) než při léčbě TKI druhé generace (56,9 %). Studie však nebyla navržena tak, aby formálně potvrdila statistickou významnost tohoto sekundárního cílového ukazatele účinnosti (graf 2).

Míra dosažení MMR v 96. týdnu byla konzistentně vyšší při léčbě asciminibem ve srovnání se všemi TKI i ve srovnání s imatinibem napříč všemi hodnocenými demografickými a prognostickými podskupinami a byla vyšší při léčbě asciminibem oproti 2G TKI ve většině demografických a prognostických podskupin.

Sekundární cílové ukazatele účinnosti, tedy míry hlubší molekulární odpovědi MR4 a MR4,5, byly v 96. týdnu vyšší při léčbě asciminibem (48,8 a 30,9 %) ve srovnání se všemi TKI (27,5 a 17,7 %), dále vyšší při léčbě asciminibem (52,5 a 35,6 %) ve srovnání s imatinibem (23,5 a 11,8 %) a také vyšší při léčbě asciminibem (45,0 a 26,0 %) ve srovnání s TKI druhé generace (31,4 a 23,5 %) v 96. týdnu.

Pravděpodobnost přežití bez příhody (*event-free survival*) byla vyšší při léčbě asciminibem ve srovnání s TKI. Podíl pacientů, u nichž došlo k příhodě, činil 14,4 % při léčbě asciminibem a 29,4 % při léčbě TKI; 16,8 a 35,3 % při léčbě asciminibem a imatinibem; a 12,0 a 23,5 % při léčbě asciminibem a 2G TKI.

Mutace $BCR::ABL1$ vzniklé po zahájení léčby, detekované pomocí sekvenování nové generace, byly zaznamenány u 10 pacientů (5,0 %) léčených asciminibem a u 7 pacientů (3,4 %) léčených TKI. Patřily mezi ně mutace A433D ($n = 2$) a A337V/V506M, A337T/A344P/P465Q/I502N, A337T/V506M, L340Q, A337T, A337T/L340Q, A337T/F497L, A337V (po jednom případě) u pacientů léčených asciminibem a dále L248V/E255V/G250E, F317L, L248V/E450G a E459K (po jednom případě) u pacientů léčených imatinibem, a Y253H ($n = 3$) u pacientů léčených nilotinibem. Mutace pozorované při léčbě asciminibem a TKI se obecně nacházely v blízkosti jejich odlišných vazebných míst: většina mutací pozorovaných při



Graf 2. Kumulativní incidence velké molekulární odpovědi. Podle [15].

2G – druhá generace TKI; IS – výzkumníkem zvolená léčba (*investigator selected*); MMR – velká molekulární odpověď ($BCR::ABL1 \leq 0,1\%$)

Pacienti bez odpovědi byli cenzurováni k datu posledního molekulárního vyšetření.

[†]Ukončení léčby z jakéhokoli důvodu bez předchozího dosažení MMR bylo považováno za kompetitivní událost.

Tab. 2. Přehled hlavních dalších studií s asciminibem.

Název studie nebo její základní charakteristika	Stručný popis
ASC4REAL	Do analýzy bylo zahrnuto celkem 10 <i>real-world</i> studií, dohromady 421 pacientů s CML léčených asciminibem po 2 a více předchozích TKI. Souhrnná <i>real-world</i> data z různých regionů světa ukazují, že asciminib je účinný a dobře tolerovaný u pacientů s CML léčených dvěma a více předchozími TKI v běžné klinické praxi, což podporuje výsledky randomizované studie ASCEMBL. Podobnost výsledků z <i>real-world</i> studií a randomizované studie navíc potvrzuje možnost zobecnění výsledků studie ASCEMBL a jejich externí validitu navzdory rozdílům v geografickém a věkovém kontextu <i>real-world</i> studií. Abstrakt ASH 2024 č. 4527.
ASC2ESCALATE	ASC2ESCALATE je jednoramenná, otevřená studie s asciminibem u dospělých s CML-CP v 1. nebo 2. linii bez mutace T315I, která používá strategii eskalace dávky u pacientů nedosahujících požadovaných milníků odpovědi. Vliv eskalace dávky u pacientů nedosahujících milníků odpovědi je nadále zkoumán. Abstrakt ASH 2025 č. 906.
Asciminib v kombinaci s dalšími TKI	Asciminib v kombinaci s ATP-kompetitivními TKI vykazoval rychlý nástup účinku, avšak za cenu horší tolerance ve srovnání s monoterapií asciminibem. Na základě výsledků týkajících se bezpečnosti, snášenlivosti a předběžné účinnosti byly jako doporučené dávky pro rozšířenou fázi stanoveny tyto režimy: asciminib 40 mg dvakrát denně (BID) + nilotinib 300 mg BID, asciminib 40 nebo 60 mg jednou denně (QD) + imatinib 400 mg QD a asciminib 80 mg QD + dasatinib 100 mg QD. Maximální tolerovaná dávka byla dosažena při kombinaci asciminib 60 mg QD + imatinib 400 mg QD a nebyla dosažena při kombinaci asciminibu s nilotinibem ani s dasatinibem [16].
ASC4MORE	Studie fáze II ASC4MORE zkoumala strategii přidání asciminibu k imatinibu u pacientů, kteří při léčbě imatinibem nedosáhli hluboké molekulární odpovědi. Do studie ASC4MORE bylo zařazeno 84 pacientů s CML v chronické fázi, kteří po ≥ 1 roce léčby imatinibem nedosáhli hluboké molekulární odpovědi. Pacienti byli randomizováni k přidání asciminibu v dávce 40 nebo 60 mg jednou denně (QD) k imatinibu 400 mg QD, k pokračování imatinibu 400 mg QD nebo k přechodu na nilotinib 300 mg dvakrát denně. Výsledky: Více pacientů ve větvích s přidáním asciminibu v dávce 40 a 60 mg QD (19,0 %, resp. 28,6 %) dosáhlo ve 48. týdnu (primární cílový ukazatel) odpovědi MR4.5 ($BCR::ABL1 \leq 0,0032$ % na mezinárodní škále) než pacienti v rameni s pokračováním imatinibu (0,0 %) a v rameni s přechodem na nilotinib (4,8 %). Přidání asciminibu bylo dobře tolerováno [17].
ASC4START	Primárním cílovým ukazatelem byl čas do ukončení léčby z důvodu nežádoucí příhody (TTDAE <i>time to treatment discontinuation due to adverse events</i>). Dospělí pacienti s nově diagnostikovanou CML-CP byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě asciminibem 80 mg 1× denně nebo nilotinibem 300 mg 2× denně. Celkem bylo zařazeno 568 pacientů. Studie splnila primární cíl a prokázala statisticky významný rozdíl v TTDAE ve prospěch asciminibu. EHA 2025, abstrakt č. S166.
ASC4OPT	Asciminib podávaný jednou nebo dvakrát denně u pacientů s chronickou myeloidní leukémií se suboptimální odpovědí, rezistencí nebo intolerancí ke dvěma či více tyrosinkinázovým inhibitorům. Výsledky po 96 týdnech studie ASC4OPT dále posilují postavení asciminibu jako standardu péče u předléčených pacientů s CML v chronické fázi bez ohledu na dávkovací režim, včetně pacientů s intolerancí k předchozím TKI: značná část těchto pacientů si udržela nebo prohloubila léčebnou odpověď bez ohledu na režim podávání asciminibu. Abstrakt ASH 2025 č. 1993.
ASC4KIDS	Studie zaměřená na pediatrickou populaci. EHA 2025, abstrakt č. PF596. Je popsána růstová akcelerace po změně terapie na asciminib [18].

léčbě asciminibem byla v oblasti myristoylové kapsy nebo v její blízkosti, zatímco mutace u TKI byly v oblasti ATP-vazebné domény nebo v její blízkosti.

Frekvence nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby byla u asciminibu, imatinibu a 2G TKI 5,0; 13,1 a 12,7 %. Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 vedoucí k ukončení léčby zahrnovaly při léčbě asciminibem zvýšení lipázy, trombocytopenii, cévní mozkovou příhodu, hepatotoxicitu, neuralgii, neutropenii a pankreatitidu (každý 0,5 %). Podíl pacientů s redukcí dávky nebo přerušáním léčby činil při léčbě asciminibem 18,5 a 46,5 %,

při léčbě imatinibem 23,2 a 47,5 % a při léčbě TKI druhé generace 54,9 a 63,7 %.

Výsledky těchto studií vedly k současné schválené indikaci asciminibu, která zní: Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (Ph+ CML-CP).

DALŠÍ STUDIE S ASCIMINIBEM

Vedle výše uvedených klíčových studií existuje celá řada dalších studií s asciminibem, mnohé ale zatím nebyly publikovány jako články a předběžná data jsou

k dispozici ve formě abstrakt. Přehled těchto studií a jejich základní charakteristiky jsou rozebrány v tomto článku a v tab. 2.

REZISTENCE NA ASCIMINIB

Obecně existuje celá řada mechanismů, které způsobují rezistenci na TKI, a mnohé z nich se nepochybně mohou uplatňovat i v případě asciminibu. Nejlépe prozkoumané a zdokumentované jsou mutace v $BCR::ABL1$ nebo, jak se tato situace také někdy nazývá, jednonukleotidové varianty. I zde je zatím mnoho nejasného; původně se před-

pokládalo, že jediné významné mutace budou ty, které budou omezovat vazbu asciminibu do myristoylové kapsy (A337T/V, G463D), nicméně recentní data ukázala, že situace je daleko komplikovanější. I mutace v jiných oblastech pravděpodobně způsobují určité konformační změny BCR::ABL1 a modifikují účinnost asciminibu. In vitro data také nelze mechanicky přenést do klinické situace a v případě evidence jakékoli mutace je vždy potřeba vzít v potaz publikovaná data, ale i klinickou odpověď pacienta na terapii.

V následujícím přehledu jsou uvedeny jednonukleotidové varianty, které mohou mít vztah k rezistenci vůči asciminibu. Tento přehled byl vytvořen na podkladě vícero publikovaných prací na toto téma [19–23]:

Y115N, M244V, L248V, G250E, Q252H, Y253H, E255K, E255V, V299L, T315I, F317L, A337T, A337V, V338A, A340Q, A344P, E355G, F359I, F359V, F359C, L387V, A433D, E459K, G463D/S, P465S/Q, V468F, F486S, F497L, I502N, V506L, V506M,

U těchto mutací není doporučeno podávání asciminibu [24]: A337V/T, L340Q, A344P, A433D, G463D/S, P465S/Q, V468F, F497L, I502L/N, V506L/M. Rezistenci na asciminib způsobuje i atypický transkript s chybějícím ABL1 exonem a2 jako e13a3 nebo e14a3 [25, 26]. Obecně bylo v jedné studii prokázáno, že pacienti, kteří měli před nasazením asciminibu nějakou mutaci, vykazovali statisticky nižší léčebnou odpověď [19].

Je ale potřeba zdůraznit, že mnohá data vycházejí ze studií s pacienty, kteří byli významně předlčení. Z registrační studie s asciminibem v první linii vyplynulo, že mutace jsou poměrně zřídka a tato situace byla již podrobně rozvedena výše v diskuzi o studii ASC4FIRST.

ZÁVĚR

Asciminib se zatím jeví jako signifikantní obohacení palety léků používané k terapii chronické myeloidní leukémie. Prokázal výbornou účinnost a snášenlivost ve všech liniích léčby a lékaři i pacienti by nepochybně uvítali, kdyby se mohl

stát standardním dostupným preparátem pro každodenní praxi. Jeho pevné místo je také deklarováno v rámci nejnovějších léčebných doporučení pro chronickou myeloidní leukémii Evropské leukemické sítě ELN (European LeukemiaNet) [24].

Literatura

1. Bělohávková P, Žáčková D, Klamová H, et al. Clinical efficacy and safety of first-line nilotinib or imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia – nationwide real life data. *Cancer Med.* 2024;13(17):e70158. doi: 10.1002/cam4.70158.
2. Changeux JP. 50th anniversary of the word “allosteric”. *Protein Sci.* 2011;20(7):1119–1124. doi: 10.1002/pro.658.
3. Nagar B, Hantschel O, Young MA, et al. Structural basis for the autoinhibition of c-Abl tyrosine kinase. *Cell.* 2003;112(6):859–871. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00194-6.
4. Adrián FJ, Ding Q, Sim T, et al. Allosteric inhibitors of Bcr-abl-dependent cell proliferation. *Nat Chem Biol.* 2006;2(2):95–102. doi: 10.1038/nchembio760.
5. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature.* 2017;543(7647):733–737. doi: 10.1038/nature21702.
6. 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(18):8120–8135. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01040.
7. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2315–2326. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
8. Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia.* 2024; 38(7): 1522–1533. doi: 10.1038/s41375-024-02278-8.
9. Hochhaus A, Kim DW, Cortes JE, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase without BCR::ABL1 T315I treated with at least 2 prior TKIs: Phase 1 final results. *Leukemia.* 2025;39(5):1114–1123. doi: 10.1038/s41375-025-02578-7.
10. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood.* 2021;138(21):2031–2041. doi: 10.1182/blood.2020009984.
11. 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. doi: 10.1038/s41375-023-01829-9.
12. Mauro MJ, Minami Y, Hochhaus A, et al. Asciminib remained superior vs bosutinib in late-line CML-CP after nearly 4 years of follow-up in ASCEMBL. *Blood Adv.* 2025;9(16):4248–4259. doi: 10.1182/bloodadvances.2025016042.
13. 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(19):1993–2001. doi: 10.1182/blood.2024024657.
14. Hochhaus A, Wang J, Kim DW, et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2024;391(10):885–898. doi: 10.1056/NEJMoa2400858.
15. Cortes JE, Hughes TP, Wang J, et al. Asciminib demonstrates superior efficacy and safety in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the ASC4FIRST trial. *Blood.* 2026;147(13):1433–1446. doi: 10.1182/blood.2025029210.
16. Cortes JE, Lang F, Rea D, et al. Asciminib in combination with imatinib, nilotinib, or dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase: phase 1 study final results. *Leukemia.* 2025;39(5):1124–1134. doi: 10.1038/s41375-025-02592-9.
17. Hughes TP, Saglio G, Geissler J, et al. Asciminib add-on to imatinib demonstrates sustained high rates of ongoing therapy and deep molecular responses with prolonged follow-up in the ASC4MORE study. *J Hematol Oncol.* 2024;17(1):125. doi: 10.1186/s13045-024-01642-6.
18. Sembill S, Marx M, Eikelberg I, et al. Catch-up growth after switch to asciminib in a twin with chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2025;406(10519):2533–2535. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01732-5.
19. Innes AJ, Hayden C, Orovboni V, et al. Impact of BCR::ABL1 single nucleotide variants on asciminib efficacy. *Leukemia.* 2024;38(11): 2443–2455. doi: 10.1038/s41375-024-02411-7.
20. Hughes TP, White DL, Yeung DT. Asciminib for Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Haematologica.* 2025;110(10):2273–2280. doi: 10.3324/haematol.2024.286798.
21. Lee BJ, Shah NP. Identification and characterization of activating ABL1 1b kinase mutations: impact on sensitivity to ATP-competitive and allosteric ABL1 inhibitors. *Leukemia.* 2017;31(5):1096–1107. doi: 10.1038/leu.2016.353.
22. Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res.* 2020;98:106458. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106458.
23. Leyte-Vidal A, Garrido Ruiz D, DeFilippis R, et al. BCR::ABL1 kinase N-lobe mutants con-

fer moderate to high degrees of resistance to asciminib. *Blood*. 2024;144(6):639–645. doi: 10.1182/blood.2023022538.

24. 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. doi: 10.1038/s41375-025-02664-w.

25. Leyte-Vidal A, DeFilippis R, Outhwaite IR, et al. Absence of ABL1 exon 2-encoded SH3 residues in BCR::ABL1 destabilizes the autoinhibited kinase conformation and confers resistance

to asciminib. *Leukemia*. 2024;38(9):2046–2050. doi: 10.1038/s41375-024-02353-0.

26. Leske IB, Hantschel O. The e13a3 (b2a3) and e14a3 (b3a3) BCR::ABL1 isoforms are resistant to asciminib. *Leukemia*. 2024;38(9):2041–2045. doi: 10.1038/s41375-024-02314-7.

PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

Tato práce nemá žádný přímý konflikt zájmů. Autor ale obdržel podporu pro výzkum a pracovní cesty od společnosti Novartis.

Do redakce doručeno dne: 20. 2. 2026.

Přijato po recenzi dne: 25. 4. 2026.

prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

*Interní hematologická a onkologická
klinika*

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: mayer.jiri@fnbrno.cz