

治疗慢性髓系白血病的新型靶向药——Asciminib

兰晨,张海英*

北京大学人民医院 药剂科,北京 100044

【摘要】 Asciminib是一种治疗慢性髓系白血病(CML)的口服小分子肉豆蔻酰口袋(STAMP)变构抑制剂,由瑞士诺华公司研发,分别在2020年和2021年在欧盟和美国获批上市。临床研究显示,Asciminib对耐药或不耐受其他的BCR-ABL1酪氨酸激酶抑制剂的CML患者疗效显著,且耐受性较好,常见不良反应包括骨髓抑制、超敏反应、高血压、脂肪酶和淀粉酶升高等。Asciminib的上市为CML患者的治疗带来了新的选择和希望。

【关键词】 Asciminib;慢性髓系白血病;肉豆蔻酰口袋变构抑制剂

【中图分类号】 R973

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0016-06

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.004

First-in-class targeted agent for chronic myeloid leukemia——asciminib

LAN Chen,ZHANG Hai-ying*

Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

【Abstract】 Asciminib is an orally administered, small molecule, allosteric inhibitor that specifically targets the ABL1 myristoyl pocket and was being developed by Novartis for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). Asciminib was approved by the European Medicines Agency and U. S. Food and Drug Administration in 2020 and 2021, respectively. Clinical trials showed significant efficacy of Asciminib in CML patients who previously were resistant/intolerant to approved BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors, with favorable safety profile. Common adverse events include myelosuppression, hypertension, hypersensitivity, elevation of serum lipase and amylase. The approval of Asciminib brings a new choice and hope for CML patients.

【Key words】 Asciminib; chronic myeloid leukemia; allosteric inhibitor of STAMP

慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是骨髓造血干细胞克隆性增殖的恶性血液肿瘤,占成人白血病的15%,全球年发病率为1.6/10万~2/10万^[1]。CML患者通常存在22号染色体和19号染色体相互易位,形成BCR-ABL1融合基因,即t(9;22)(q34;q11),这种异常的22号染色体称之为费城染色体(Philadelphia chromosome, Ph)。

第一代靶向BCR-ABL1的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)伊马替尼作为一线治疗药物使CML患者的10年总生存率达到82%^[2],尼洛替尼、达沙替尼、博苏替尼(Bosutinib)等二代TKI和

三代TKI普纳替尼(Ponatinib)的上市,使CML患者获得更快更深的分子学反应,并帮助患者克服BCR-ABL1的多种耐药突变,包括V299L、F317L/V/I/C、Y253H、E255K/V、T315I等^[3]。然而,现有TKI耐药或不耐受仍是临床治疗中的巨大挑战,目前仍无TKI可用于三线治疗、高三尖杉酯碱治疗及骨髓移植后^[4]。上述5个TKIs的作用机制类似,竞争性结合ATP位点发挥抑制BCR-ABL1作用;Asciminib靶向结合于BCR-ABL1的非ATP结合位点,克服了大部分竞争性结合ATP位点的TKIs耐药性^[4],是一种具有潜力的新型TKI。本文对Asciminib的基本信息、药理作用、药

*通信作者:张海英,硕士研究生,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail: zhhy-pharm2002@163.com

物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价、用法用量、药物相互作用及临床研究进展进行介绍。

1 基本信息

Asciminib(Scemblix®)是诺华公司研发的口服小分子肉豆蔻酰口袋(specifically targeting the ABL1 myristoyl pocket, STAMP)变构抑制剂,2020年3月被欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)授予罕见药资格,用于治疗CML^[5]。2021年2月Asciminib被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)授予2个突破性药物资格认定,并于2021年10月29日通过加速审批上市,用于既往接受过2种及以上TKI治疗的慢性期(chronic phase, CP)Ph⁺ CML和携带T315I基因突变的Ph⁺ CML CP患者^[6]。Asciminib的分子式为C₂₀H₁₈ClF₂N₅O₃·HCl,其盐酸盐相对分子质量为486.30,结构式如图1。目前上市的剂型为薄膜衣片,有2种规格:20和40 mg。

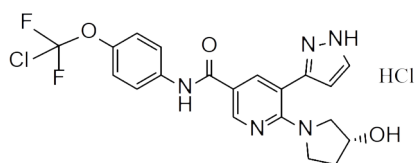


图1 Asciminib结构式

2 药理作用

已上市的TKI竞争性结合BCR-ABL1的ATP结合位点发挥作用,而Asciminib的作用机制则有所不同,Asciminib与BCR-ABL1的肉豆蔻酰基结合,将BCR-ABL1锁定在非活性构型,从而抑制BCR-ABL1的活性,是特异性靶向ABL1的STAMP变构抑制剂^[7]。由于与BCR-ABL1特殊的结合位点,Asciminib的体外研究显示对BCR-ABL1的ATP位点发生的突变均具有活性,包括G250H、Q252H、Y253H、E255K、V299L、T315I、E355G等突变^[8]。Eide等^[9]进一步的体外研究中发现,Asciminib与ATP竞争性TKI普纳替尼联合应用时,可在具有临床意义的浓度下对目前无法治疗的复合突变具有活性。

3 药物代谢动力学

Asciminib口服后吸收的中位T_{max}约为2.5 h,稳态时的表观分布容积为151 L,血浆蛋白结合率高达97%,在40 mg 每日2次和80 mg 每日1次给药方案中终末半衰期为5.5 h,而200 mg 每日2次给药方案中终末半衰期为9.0 h。Asciminib经CYP3A4介导的氧化作用,以及UGT2B7和UGT2B17介导的糖脂化作用代谢。在健康受试者中,分别有80%(其中57%为原型)和11%(其中25%为原型)的Asciminib通过粪便和尿液排出体外。Asciminib通过乳腺癌耐药蛋白(breast cancer drug resistance protein, BCRP)在胆汁中消除^[10]。

在Asciminib 10~200 mg 每日1次或2次的给药方案中,Asciminib的稳态时AUC和C_{max}随剂量增加有轻度增加。80 mg 每日1次给药时,C_{max}和AUC_{tau}分别为1781 ng/mL和15 112 ng/(h·mL);而40 mg 每日2次给药时,C_{max}和AUC_{tau}下降到793 ng/mL和5262 ng/(h·mL);200 mg 每日2次给药推荐方案,C_{max}和AUC_{tau}则增加到5642 ng/mL和37 547 ng/(h·mL)。相较于空腹服药,与高脂肪食物同服时,Asciminib的AUC和C_{max}分别下降62%和68%,与低脂肪食物同服时分别下降30%和35%^[10]。

Asciminib的药物代谢动力学参数在不同性别、年龄(20~88岁)、种族、体质量(42~184 kg)、轻到中度肾功能不全[估算肾小球滤过率均为30~89 mL/(1.73 m²·min)]或轻(总胆红素≤正常上限和天冬氨酸氨基转移酶>正常上限,或总胆红素>1~1.5倍正常上限和任意天冬氨酸氨基转移酶水平)到中度(总胆红素>1.5~3.0倍正常上限和任意天冬氨酸氨基转移酶水平)肝功能不全患者中没有临床显著差异。单次口服Asciminib 40 mg后,无需透析且估算肾小球滤过率13~30 mL/(1.73 m²·min)的患者,其AUC_{inf}和C_{max}相较于正常肾功能者分别增加57%和6%;严重肝功能不全患者(总胆红素>3正常上限和任意天冬氨酸氨基转移酶水平)相较于肝功能正常者,AUC_{inf}和C_{max}分别增加33%和4%,但这一暴露量的改变不具有临床意义^[10]。

4 临床疗效评价

美国FDA基于ASCEMBL(NCT03106779)^[11]和CABL001X2101(NCT02081378)^[12]2项临床研究的结果批准Asciminib上市。

ASCEMBL研究(CABL001A2301研究,研究注册号:NCT03106779)是一项正在进行的非盲、随机、多中心的Ⅲ期临床研究,研究对象为至少接受过2种TKIs的CML CP成人患者,根据基线主要细胞遗传学反应(major cytogenetic response, MCyR)状态的分层进行随机化,按2:1比例随机分配至Asciminib组(40 mg 每日2次)和博苏替尼组(500 mg 每日1次)。研究主要终点是治疗24周时的主要分子学反应(major molecular response, MMR)。ASCEMBL研究最终纳入233例患者(Asciminib组 $n=157$, 博苏替尼组 $n=76$),中位随访时间为14.9个月。在治疗的第24周,Asciminib组和博苏替尼组分别有25.5%和13.2%的患者达到MMR;根据基线MCyR状态调整后,Asciminib组与博苏替尼组患者达到MMR的差异为12.2%(95% CI: 2.19~22.30, $P=0.029$)。在基线未达到完全细胞遗传学反应(complete cytogenetic response, CCyR)的患者中(Asciminib组 $n=103$, 博苏替尼组 $n=62$),治疗第24周时分别有40.8%和24.2%的患者达到CCyR,根据基线MCyR状态调整后,两组的CCyR率差异为17.3%(95% CI: 3.62~30.99)。ASCEMBL研究的结果提示,Asciminib的治疗应答率显著高于博苏替尼^[11]。

CABL001X2101研究(NCT02081378)是一项Ⅰ期、多中心临床研究,研究纳入Ph⁺ CML CP或加速期(accelerated-phase, AP),且经过至少2中不同TKI治疗后在血液学、细胞遗传学或分子学水平出现难治、复发或不可耐受不良反应的患者;对于存在BCR-ABL1 T315I突变的患者,纳入标准放宽至经过至少1种TKI治疗无效。研究的主要终点的是探索Asciminib在CML CP或AP患者中的最大耐受剂量和(或)推荐剂量,并评价Asciminib的安全性、药物代谢动力学和疗效。研究中位随访时间14个月,共纳入141例CML CP患者和9例CML AP患者,共有7个Asciminib给药方案,剂量为10、20、40、80、150、

160、200 mg,每日1次或2次,但研究未达到最大耐受剂量。在基线无T315I突变的CML CP患者中,92%(34/37)基线发生血液学水平复发的患者达到完全血液学反应(complete hematologic response, CHR);54%(31/57)基线未达到CCyR的患者达到了CCyR;在治疗12个月时,48%(44/91)的患者达到或维持MMR;57%(8/14)既往对普纳替尼耐药或不耐受的患者可维持或达到MMR。在基线有T315I突变的CML CP患者中,88%(14/16)基线发生血液学水平复发的患者达到CHR;44%(11/25)的患者达到或维持CCyR;在治疗12个月时,5例患者达到或维持MMR水平的缓解。研究中45例给药方案为200 mg 每日2次的患者,在治疗24周时,42%(19/45)达到MMR,在治疗96周时上升到49%(22/45)。CABL001X2101研究结果显示,对既往接受过强烈治疗后耐药或不耐受的CML患者,包括普纳替尼治疗失败和有T315I突变的患者,Asciminib均表现出较好的活性^[12]。

Ⅰ期临床研究发现,Asciminib联合尼洛替尼或达沙替尼用于既往经过至少2种TKI治疗后耐药或不耐受的CML CP或AP患者,治疗48周后分别有30.8%(4/13)和35.7%(5/14)的患者达到MMR^[13]。

5 安全性评价

综合ASCEMBL研究和CABL001X2101研究共356例患者的安全性结果,Asciminib在给药剂量范围10~200 mg 每日2次,出现具有临床意义的不良反应主要包括骨髓抑制、胰腺毒性、高血压、超敏反应和心脑血管毒性^[10]。

Asciminib导致的骨髓抑制包括血小板减少、中性粒细胞减少和贫血。28%(98/356)患者出现血小板减少,分别有7%(24/356)和12%(42/356)出现3级和4级血小板减少,7例患者因严重血小板减少永久停药,初次发生3~4级血小板减少的中位时间是用药6周后。19%(69/356)患者发生中性粒细胞减少,各有约8%的患者出现3级(27/356)和4级(29/356)中性粒细胞减少,初次发生3~4级中性粒细胞减少的中位时间是用药6周后。13%(45/356)患者发生贫血,其中19例(5%)是3级贫血,首次发生在用药30

周时^[10]。

CABL001X2101研究中有9例患者(2.5%)在应用Asciminib后发生胰腺炎,根据临床试验中常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse events,CTCAE),其中有4例是3级胰腺炎,其中有2例患者因严重胰腺炎永久停药。此外,还有21%无症状患者出现血脂肪酶和淀粉酶的升高,分别有10%(36/356)和2.2%(8/356)患者胰酶升高达到3级和4级^[10]。

Asciminib导致19%(66/356)的患者出现高血压,其中分别有31例(9%)和1例患者发生3级和4级高血压,首次发生高血压不良反应的中位时间是用药14周后^[10]。

Asciminib的超敏反应发生率较高,达到32%(113/356),其中6例(1.7%)是3~4级超敏反应。临床表现包括皮疹、水肿和支气管痉挛^[10]。

与Asciminib相关的心脑血管毒性(包括心肌缺血和中枢神经系统障碍,动脉栓塞和血栓)和心力衰竭发生在13%(46/356)和2.2%(8/356)患者中,分别有3.4%(12/356)和0.6%(2/356)患者发生3级和4级心脑血管毒性,并有3例死亡。Asciminib的心脑血管毒性与患者既往的心脑血管基础疾病或存在心脑血管疾病危险因素,以及既往暴露于多种TKIs相关。另一方面,Asciminib还可以导致包括Q-T间期延长在内的心律失常,发生率为7%(23/356),并有2%(7/356)为3级心律失常^[10]。

在ASCEMBL研究中,Asciminib给药方案为40 mg每日2次时,严重不良反应发生率为15%,发生率≥1%的严重不良反应包括发热(1.9%)、心力衰竭(1.3%)、血小板减少(1.3%)和泌尿系感染(1.3%)。2例致死性不良反应为肠系膜动脉栓塞和缺血性脑卒中。其他发生率≥10%的不良反应有上呼吸道感染、关节痛、肌痛、头痛、乏力、皮疹、高血压、腹泻、恶心、腹痛等。发生率≥10%的实验室检查异常包括淋巴细胞减少、甘油三酯升高、肌酸激酶升高、丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶升高、尿酸升高、磷酸盐升高、血钙升高、肌酐升高、胆红素升高、胆固醇升高和低钾^[10]。

对于存在T315I突变的CML CP患者,Asciminib给药方案为200 mg每日2次,严重不良反应发生率

达到23%,发生率>1%的严重不良反应包括腹痛(4.2%)、呕吐(4.2%)、肺炎(4.2%)、肌痛(2.1%)、头痛(2.1%)、出血(2.1%)、便秘(2.1%)、心律失常(2.1%)和胸腔积液(2.1%)。其他发生率≥10%的不良反应和实验室检查异常与Asciminib 40 mg每日2次给药方案时类似^[10,12]。

6 用法与用量

对于既往接受过至少2种TKI的Ph⁺ CML CP患者,Asciminib的推荐剂量为80 mg每日1次(每日固定同一时间)或40 mg每日2次(2次间隔约12 h)。对于存在T315I突变的Ph⁺ CML CP患者,推荐方案为200 mg每日2次(2次间隔约12 h)。建议空腹服药,即餐前1 h或餐后2 h服用^[10]。

需要剂量调整时,每日80 mg方案首次可减量至40 mg每日1次或20 mg每日2次,若仍不能耐受则需永久停药;200 mg每日2次方案首次可减量至160 mg每日2次,若仍不能耐受则需永久停药。当血小板减少(血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$)和(或)中性粒细胞减少(中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/L$)时,需停药至血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 和(或)中性粒细胞计数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$,如在2周内恢复至上述水平则继续初始剂量服药,若超过2周恢复则需要降低剂量;若出现严重的血小板减少和(或)中性粒细胞减少在恢复后也需要降低剂量。当出现无症状的淀粉酶和(或)脂肪酶升高(> 2 倍正常上限),需停药至 < 1.5 倍正常上限后降低剂量启动治疗,若未能恢复至上述水平或降低剂量后再次出现升高,则需要永久停药。对于其他3级及以上的不良反应,需停用Asciminib至恢复到至少1级不良反应水平,并在重新启动治疗时降低剂量,如未能恢复则需要永久停药^[10]。

7 药物相互作用

Asciminib是CYP3A4的底物,与某些CYP3A4强抑制剂(如克拉霉素)合用时会升高Asciminib的 C_{max} 和AUC,增加不良反应的发生风险,Asciminib 200 mg每日2次与CYP 3A4强抑制剂合用时需严密监测不良反应。伊曲康唑口服溶液含有辅料羟丙基- β -环糊精,与Asciminib合用时可降低其 C_{max}

和AUC,从而降低Asciminib疗效,应尽量避免合用。

Asciminib是CYP3A4抑制剂,与某些CYP3A4底物(如咪达唑仑)合用时可增加底物的暴露量,导致不良反应风险升高,与每日80 mg的Asciminib联合应用时需要密切监测,应避免与200 mg 每日2次的Asciminib合用。Asciminib还是CYP 2C9的抑制剂,80 mg 每日1次Asciminib与CYP 2C9底物华法林合用时,可显著增加其AUC和 C_{max} 到314%和7%,应避免联合应用^[10]。

8 临床研究进展

针对Asciminib的多项临床研究正在进行或招募中。ASCEMBL研究(NCT03106779)仍在进行中,预

计在2025年完成,将会报道Asciminib用于CML患者的长期疗效及生存结果。Asciminib单药治疗的多项Ⅱ期及Ⅲ期研究在全球多个国家正在招募中,包括NCT04971226、NCT04666259、NCT04795427、NCT04360005等。此外,还有多项正在招募或进行中的临床试验研究不同的联合方案,包括Asciminib联合伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼(NCT03906292, NCT03578367, NCT04838041, NCT04216563, NCT02081378),以及Asciminib联合达沙替尼和泼尼松的方案(NCT03595917)^[7]。针对Asciminib的临床研究见表1。

综上,Asciminib是一种STAMP变构抑制剂,与其他传统的TKI具有不同的结合靶点,一定程度上可以克服因结合位点发生突变导致的耐药,临床研究表

表1 Asciminib正在进行和招募的临床研究

研究注册号	研究阶段	研究对象	研究地点	试验组	对照组	研究状态	预计完成时间
NCT03106779	Ⅲ	Ph ⁺ CML CP	国际多中心	Asciminib	博苏替尼	进行中	2025
NCT04971226	Ⅲ	Ph ⁺ CML CP	国际多中心	Asciminib	TKI ^a	招募中	2028
NCT04877522	Ⅲ	CML CP	国际多中心	Asciminib	博苏替尼;伊马替尼; 尼洛替尼;Asciminib+ 伊马替尼	未开始 招募	2027
NCT04948333	Ⅲb	CML CP	德国	Asciminib	—	招募中	2026
NCT04666259	Ⅲb	CML CP	美国	Asciminib	—	招募中	2023
NCT04795427	Ⅱ	CML CP	中国	Asciminib	可获得的最佳治疗	招募中	2025
NCT03906292	Ⅱ	Ph ⁺ 和(或)BCR- ABL1+ CML CP	德国	Asciminib	Asciminib+伊马替尼; Asciminib+尼洛替 尼;Asciminib+达沙 替尼	招募中	2027
NCT03578367	Ⅱ	CML CP	国际多中心	Asciminib+伊马替尼	伊马替尼;尼洛替尼	进行中	2022
NCT04838041	Ⅱ	CML CP	美国	Asciminib+伊马替尼	—	招募中	2029
NCT04216563	Ⅱ	Ph ⁺ 或BCR- ABL1+CML CP CML	美国	Asciminib+伊马替尼或 达沙替尼	—	招募中	2025
NCT04925479	I/Ⅱ	Ph ⁺ CML CP	国际多中心	Asciminib	—	招募中	2029
NCT03595917	I	BCR-ABL1+B- ALL或CML	美国	Asciminib+达沙替尼+ 泼尼松	—	招募中	2024
NCT02081378	I	CML,Ph ⁺ CML或 Ph ⁺ ALL	国际多中心	Asciminib;Asciminib+ 伊马替尼;Asciminib+ 尼洛替尼;Asciminib+ 达沙替尼	—	进行中	2024

注:CML表示慢性髓系白血病;Ph⁺表示费城染色体阳性;CP表示慢性期;B-ALL表示急性B淋巴细胞白血病;^a包括伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼和博苏替尼;—表示未提及

明其对耐药和不耐受其他TKI的CML患者疗效显著, 安全性较好, 全球各地都在对Asciminib治疗方案做进一步探索, 为CML患者带来希望。

【参考文献】

- [1] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南 (2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(5):353-364.
- [2] Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants [J]. Leukemia, 2017, 31(11):2398-2406.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia (Version 3.2022) [EB/OL]. (2022-01-27) [2022-02-07]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.
- [4] Réa D, Hughes TP. Development of Asciminib, a Novel Allosteric Inhibitor of BCR-ABL1 [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 9:103580.
- [5] European Medicines Agency. EU/3/20/2261: Orphan designation for the treatment of chronic myeloid leukaemia [EB/OL]. (2020-08-05) [2022-02-07]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202261>.
- [6] U.S. Food and Drugs Administration. FDA approves asciminib for Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia [EB/OL]. (2021-10-29) [2022-02-07]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-asciminib-philadelphia-chromosome-positive-chronic-myeloid-leukemia>.
- [7] Deeks ED. Asciminib: first approval [J]. Drugs, 2022, 82(2): 219-226.
- [8] Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1 [J]. Nature, 2017, 43(7647):733-737.
- [9] Eide CA, Zabriskie MS, Savage Stevens SL, et al. Combining the allosteric inhibitor asciminib with ponatinib suppresses emergence of and restores efficacy against highly resistant BCR-ABL1 mutants [J]. Cancer Cell, 36(4):431-443.e5.
- [10] U.S. Food and Drugs Administration. Prescribing information of Scemblix(asciminib) [EB/OL]. [2022-02-07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215358s000Orig2s1bl.pdf.
- [11] 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 [J]. Blood, 2021, 138(21):2031-2041.
- [12] Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure [J]. N Engl J Med, 2019, 381(24):2315-2326.
- [13] DeAngelo DJ, Mauro MJ, Kim DW, et al. Combination of asciminib+ nilotinib or asciminib+ dasatinib in previously treated chronic myeloid leukemia (CML) patients: phase 1 study results [abstract no. CML-102] [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19(Suppl):S290-S291.

收稿日期:2022-02-11

本文编辑:郭美晨