

Исследование ASCEMBL: анализ эффективности и безопасности применения асциминиба у пациентов с ХМЛ-ХФ, получавших ранее как минимум 2 ИТК
Image



Исследование ASCEMBL: анализ эффективности и безопасности применения асциминиба у пациентов с ХМЛ-ХФ, получавших ранее как минимум 2 ИТК

Введение

В исследовании III фазы ASCEMBL проводилось сравнение эффективности и безопасности двух режимов терапии (асциминиб, в дозировке 40 мг два раза в сутки и бозутиниб, в дозировке 500 мг один раз в сутки), в популяции пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе (ХМЛ-ХФ), получавших ранее ≥ 2 АТФ-конкурентных ингибиторов тирозинкиназ (ИТК)¹. Важно отметить, что ASCEMBL являлось первым контролируемым исследованием по сравнению различных препаратов ИТК при ХМЛ у пациентов с резистентностью/непереносимостью в анамнезе. В данном анализе представлены обновленные данные по итогам 4 лет последующего наблюдения².

В исследовании участвовали 233 пациента с ХМЛ-ХФ в возрасте ≥ 18 лет, получавшие ранее не менее 2 ИТК, и при условии непереносимости или отсутствия ответа на фоне данной терапии (в соответствии с критериями отсутствия ответа согласно рекомендациям Европейской организации по лечению лейкозов 2013 года)^{1,3}. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу терапии асциминибом в дозировке 40 мг два раза в сутки (n=157) и в группу терапии бозутинибом в дозировке 500 мг один раз в сутки (n=76).

Рисунок 1. Дизайн исследования ASCEMBL.

Image



Примечания:

* Необходимо соответствие критериям отсутствия ответа на лечение согласно рекомендациям Европейской организации по лечению лейкозов 2013 года.

а. Негематологические токсические явления 3-й или 4-й степени тяжести на фоне лечения, стойкие токсические явления 2-й степени тяжести, не поддающиеся купированию стандартными мерами, в том числе посредством коррекции дозы, или гематологические токсические явления 3-й или 4-й степени тяжести на фоне лечения, сохраняющиеся после перехода на наименьшую рекомендуемую дозу.

б. Пациенты продолжают получать исследуемый препарат до 96 недель после введения первой дозы, полученной последним пациентом, или 48 недель до перехода последнего пациента на асциминиб (в зависимости от того, что случится позднее).

БЦО — большой цитогенетический ответ.

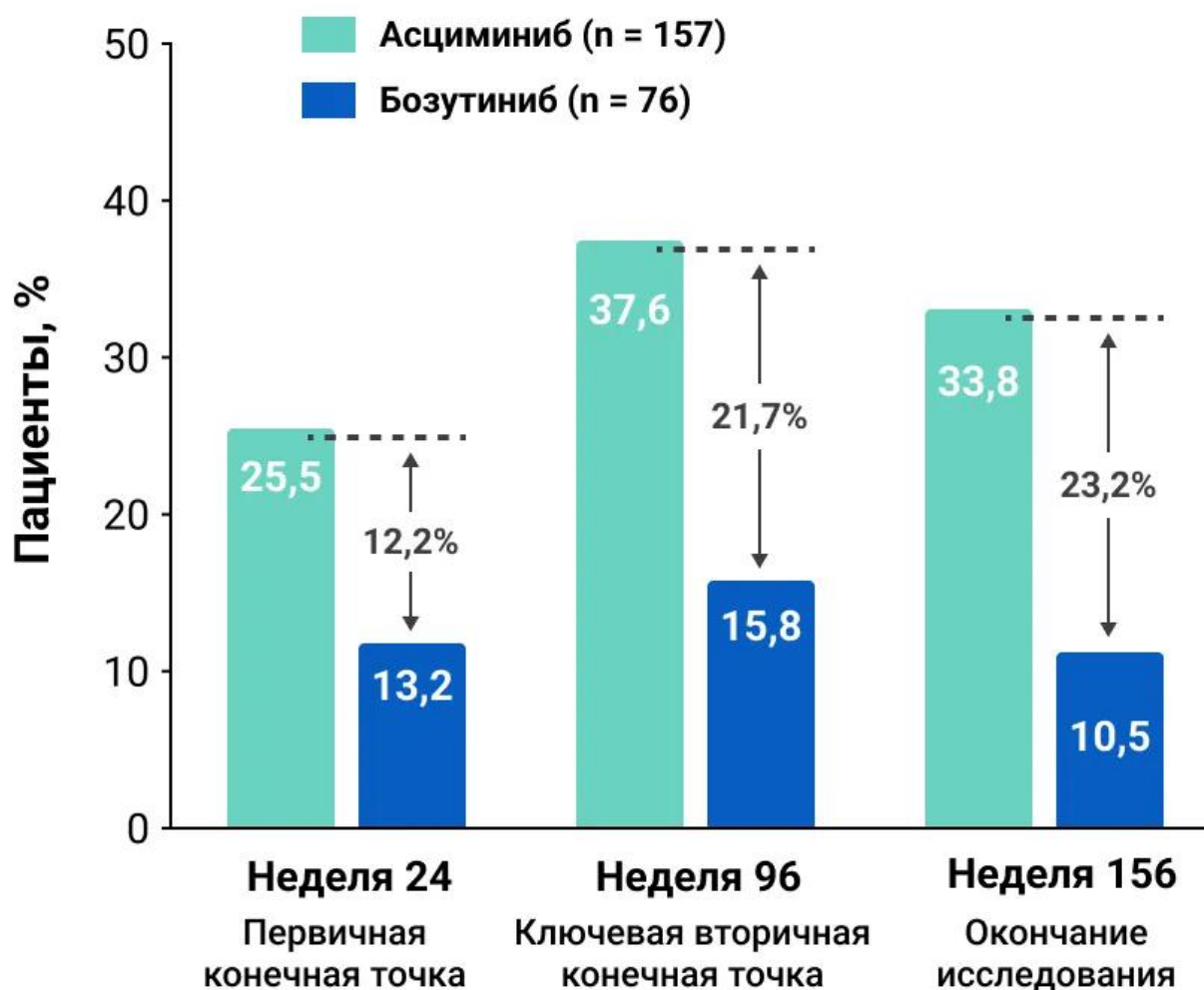
Результаты

Эффективность

Согласно полученным результатам, терапия асциминибом продемонстрировала более высокую эффективность в сравнении с терапией бозутинибом. Оценка первичной конечной точки показала, что большой молекулярный ответ (БМО) достигался быстрее и оставался неизменно выше при применении асциминиба на 24-й, 96-й и 156-й неделях исследования. Частота достижения большого молекулярного ответа на фоне асциминиба была примерно в 2 раза выше по сравнению с бозутинибом на ранних сроках наблюдения и в 3 раза выше на момент окончания исследования. К 156-й неделе преимущество асциминиба увеличилось: БМО достигли 33,8% пациентов (n = 53) по сравнению с 10,5% (n = 8) на бозутинибе.

Рисунок 2. Процент пациентов, достигших БМО в группах терапии на 24-й, 96-й и 156-й неделе исследования

Image

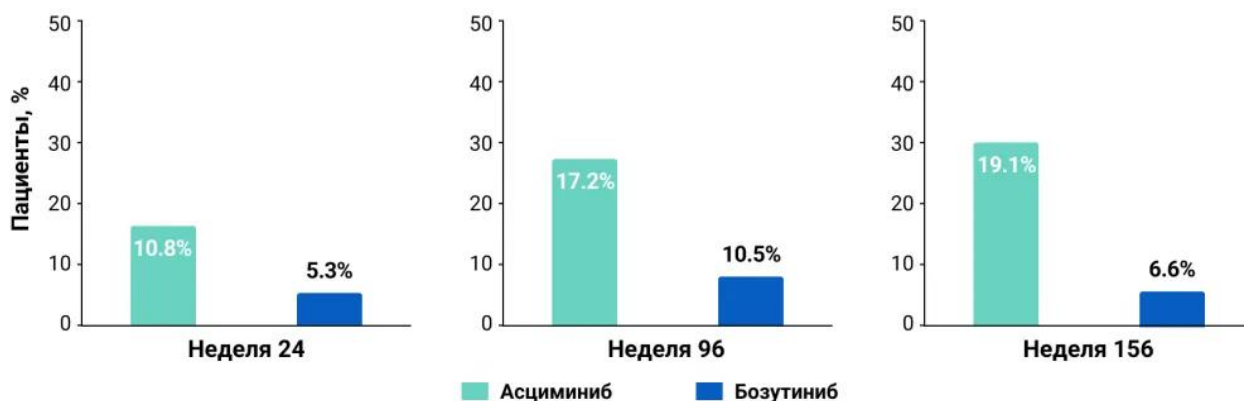


Частота глубокого молекулярного ответа (ГМО) на асциминибе последовательно возрастала со временем — с 10,8% на 24-й неделе до 17,2% на 96-й и 19,1% на 156-й неделе. На фоне бозутиниба показатели были ниже и не демонстрировали устойчивого роста: 5,3%, 10,5% и 6,6% соответственно. Асциминиб показал как более высокий, так и более стабильный уровень достижения ГМО при длительном лечении².

Рисунок 3. Частота достижения глубокого молекулярного ответа

Image

Частота достижения глубокого молекулярного ответа

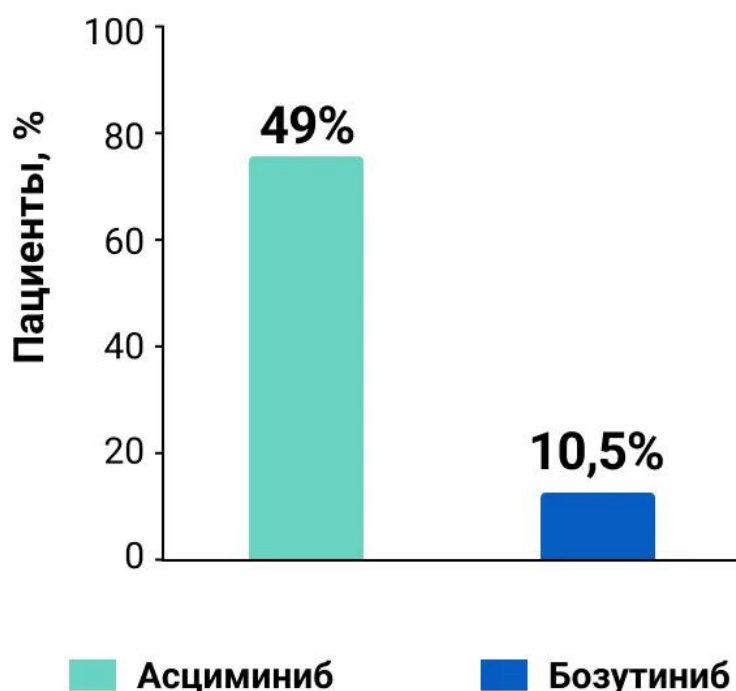


Глубокий молекулярный ответ — BCR::ABL1 \leq 0,01% (IS).

Рисунок 4. Число пациентов, оставшихся на терапии на момент окончания исследования².

Image

Число пациентов, оставшихся на терапии на момент окончания исследования²



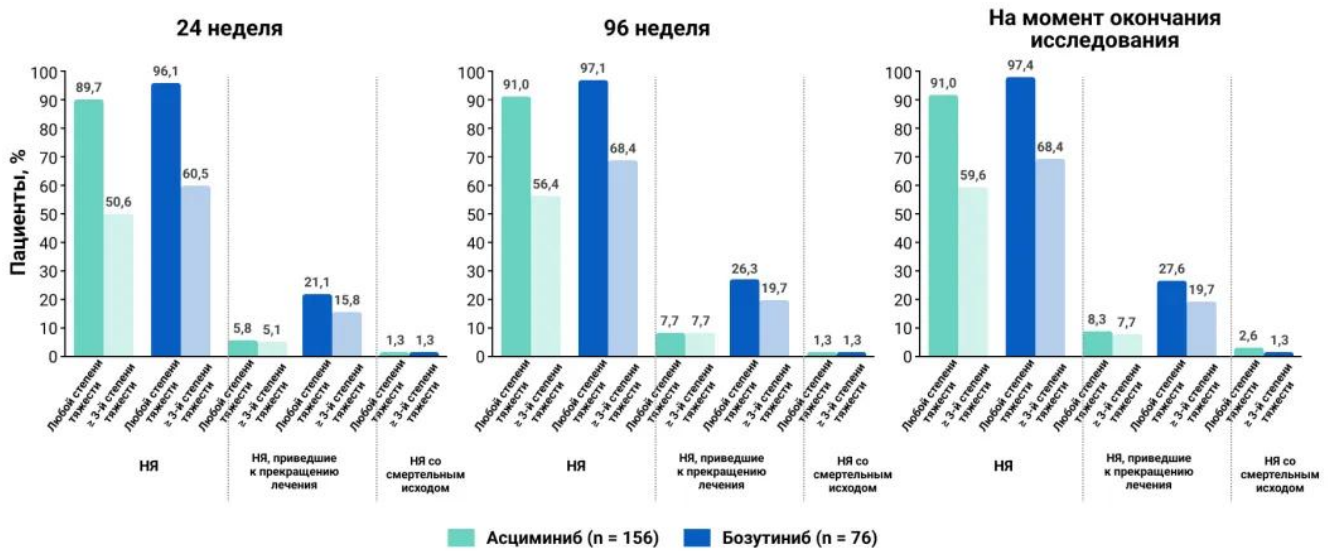
Безопасность/переносимость

Асциминиб демонстрировал благоприятный профиль безопасности и переносимости на протяжении всего исследования. С момента проведения предыдущих анализов новых или ухудшающихся данных по безопасности не выявлено. Количество нежелательных явления (НЯ), приведших к прекращению лечения, было в \geq 3 раз выше на фоне терапии бозутинибом (27,6%), в сравнении с асциминибом (8,3%)

(рис.6).

Рисунок 6. НЯ любой степени тяжести в обеих группах терапии.

Image



Тромбоцитопения была наиболее частым НЯ, которое привело к прекращению лечения на фоне терапии асциминибом. Наиболее частыми НЯ на фоне терапии бозутинибом, которые привели к прекращению лечения, были нейтропения, повышение уровня АЛТ, диарея и плевральный выпот (табл.1).

Таблица 1. НЯ, приведшие к отмене терапии.

Image

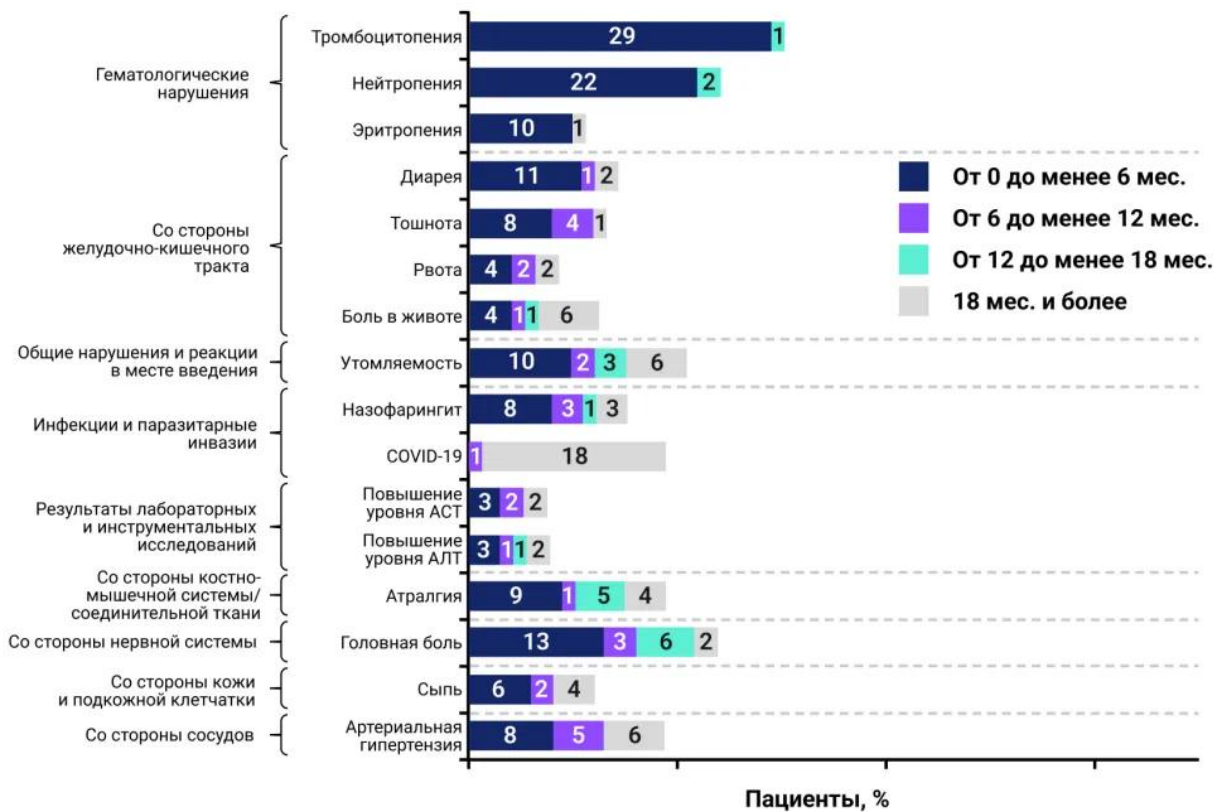
Явление, n (%)	Асциминиб 40 мг 2р/сутки (n = 156)		Бозутиниб 500 мг 1р/сутки (n = 76)	
	Любой степени тяжести	3-й и более высокой степени тяжести	Любой степени тяжести	3-й и более высокой степени тяжести
Число пациентов, имевших хотя бы 1 нежелательное явление	13 (8,3)	12 (7,7)	21 (27,6)	15 (19,7)
Тромбоцитопения	5 (3,2)	5 (3,2)	1 (1,3)	1 (1,3)
Нейтропения	4 (2,6)	4 (2,6)	3 (3,9)	3 (3,9)
Повышение уровня липазы	3 (1,9)	3 (1,9)	0	0
Повышение уровня амилазы	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Поражение головного мозга	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Снижение фракции выброса	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Ишемический инсульт	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Беременность	1 (0,6)	0	0	0
Повышение уровня АЛТ	0	0	4 (5,3)	3 (3,9)
Повышение уровня АСТ	0	0	2 (2,6)	1 (1,3)
Повышение уровня креатинина в крови	0	0	1 (1,3)	0
Диарея	0	0	3 (3,9)	1 (1,3)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)
Лекарственная сыпь	0	0	1 (1,3)	0
Плевральный выпот	0	0	4 (5,3)	3 (3,9)
Гипертермия	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)
Сыпь	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)
Плоскоклеточная карцинома	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)

НЯ любой степени тяжести были зарегистрированы у 91,0% и 97,4% пациентов, получавших асциминиб и бозутиниб соответственно. Большинство НЯ возникали в течение первых 6 месяцев терапии асциминибом и были редкими после 6 месяцев лечения (рис.8).

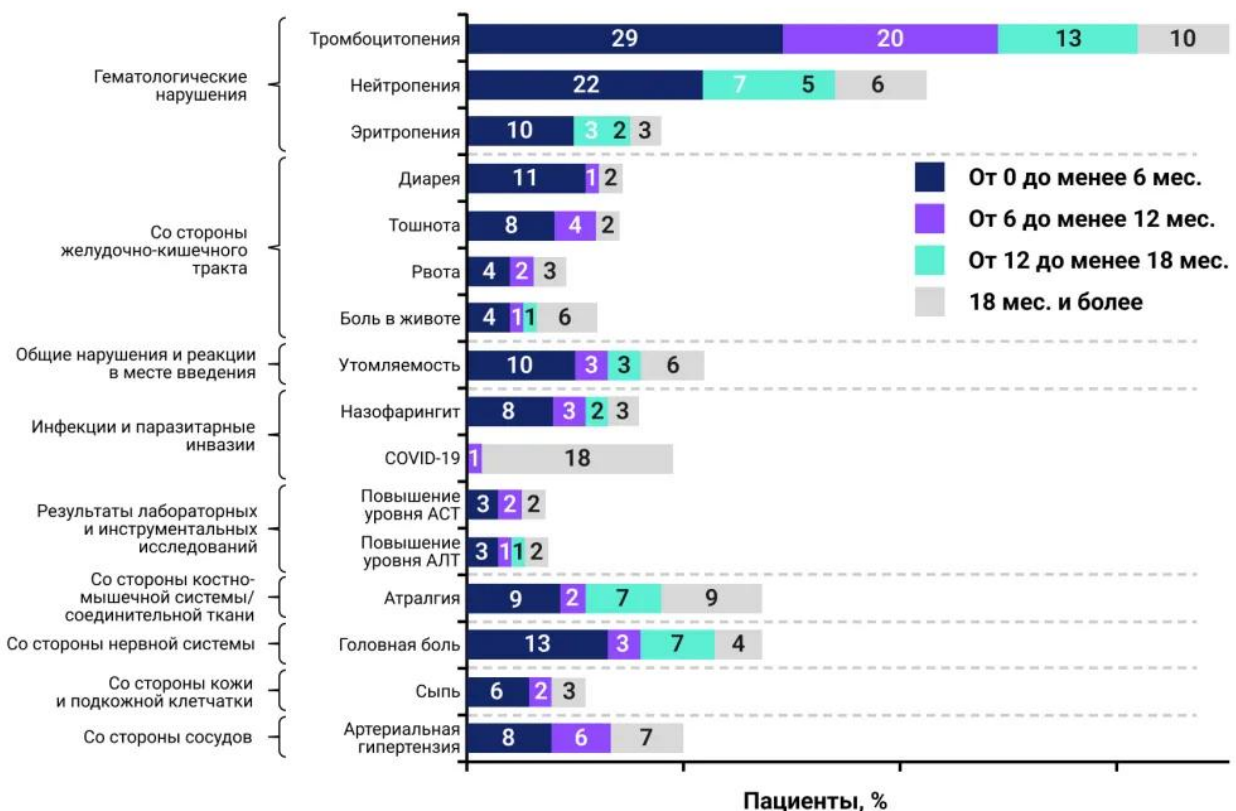
Рисунок 8. Динамика показателей нежелательных явлений.

Image

Впервые выявленные НЯ любой степени тяжести (частота развития за период)



Впервые возникшие, рецидивирующие и сохраняющиеся НЯ (распространенность по временным периодам)



Не отмечалось увеличения риска развития явлений артериальной окклюзии (АО)

на фоне применения асциминиба (табл.2). При этом, из 8 пациентов с явлениями АО в группе применения асциминиба, 7 ранее получали нилотиниб, 6-дазатиниб, 3-понатиниб. Практически все пациенты на момент скрининга имели факторы риска развития ССЗ.

Таблица 2. Анализ частоты явлений артериальной окклюзии.

Image

Явления АО, n (%)	Асциминиб 40 мг 2 раза в сутки (n = 156)	Бозутиниб 500 мг 1 раз в сутки (n = 76)
Пациенты с явлениями АО, n (%)	8 (5,1)	1 (1,3)
Пациенты с нежелательными явлениями на момент окончания сбора данных для первичного анализа (неделя 24)		
Ишемия миокарда	2 (1,3)	0
Острый коронарный синдром	0	1 (1,3)
Ишемическая болезнь сердца	1 (0,6)	0
Ишемический инсульт	1 (0,6)	0
Эмболия и тромбоз брыжеечной артерии	1 (0,6)	0
Дополнительные пациенты с нежелательными явлениями к моменту окончания сбора данных для анализа на 96-й неделе с момента окончания сбора данных для анализа на 24-й неделе		
Инфаркт головного мозга	1 (0,6)	0
Инфаркт миокарда	1 (0,6)	0
Повышение уровня тропонина	1 (0,6)	0
Частота АО, скорректированная на продолжительность применения препарата (на 100 пациенто-лет)		
Основной анализ (24-я неделя)	3,3	2,0
Анализ на неделе 96	3,0	1,4
ОИ	2,2	1,2

Из 28 пациентов, прекративших прием бозутиниба по причине отсутствия эффективности, 25 пациентов были переключены на терапию асциминибом. Большинство из них ранее получали 4 и более ИТК, и все, за исключением 1 пациента, имели исходный уровень BCR:ABL1IS > 10% до смены терапии. Никто из пациентов этой когорты не достиг БМО к 48 неделе после переключения. Однако, у 24% пациентов к 48 неделе был зафиксирован уровень BCR:ABL1IS ≤10%, а 8% достигли уровня BCR: ABL1IS ≤1%. Профиль безопасности асциминиба в когорте пациентов после переключения соответствовал профилю безопасности в основной исследуемой популяции. Наиболее частыми (≥10%) НЯ ≥3 степени были нейтропения (32,0%) и тромбоцитопения (24,0%). НЯ, приводящие к прекращению терапии, были зарегистрированы у 8,0% пациентов.

Выводы

В течение 4 лет наблюдения асциминиб продолжал демонстрировать устойчивую более высокую эффективность в сравнении с бозутинибом у пациентов с ХМЛ-ХФ, получавших ранее как минимум 2 ИТК.

Асциминиб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, при этом с момента проведения первичного анализа новых сигналов безопасности выявлено не было.

Риск развития явлений АО оставался стабильным при применении асциминиба и не возрастал при более длительном применении.

В когорте пациентов, сменивших терапию, ответ был неудовлетворительным, что, возможно, связано с поздним назначением асциминиба, серьезной предлеченностью пациентов и/или высоким уровнем BCR:ABL1IS на старте исследования. Этот результат подкрепляет рекомендации по назначению асциминиба уже на ранних этапах терапии ХМЛ-ХФ.

Результаты исследования ASCEMBL убедительно демонстрируют целесообразность и эффективность применения асциминиба в качестве терапии выбора по сравнению с бозутинибом у пациентов с неоптимальным ответом и/или непереносимостью как минимум двух ранее использованных ИТК, что позволяет большему числу пациентов достичь целей терапии без необходимости смены препарата.

Рисунок 5. Эффективность и безопасность в исследовании III фазы ASCEMBL на момент окончания исследования: резюме.

Image



ОИ - окончание исследования.

а. Медиана продолжительности периода последующего наблюдения составила 2,3 года.

б. На момент окончания сбора данных (6 октября 2021 г.).

Список литературы

1. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP, Mauro MJ 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 ASCSEMBL. *Leukemia*. 2023 Mar;37(3):617-626. doi: 10.1038/s41375-023-01829-9. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36717654; PMCID: PMC9991909.
2. Mauro M. J. et al. Asciminib remained superior vs bosutinib in late-line CML-CP after nearly 4 years of follow-up in ASCSEMBL //Blood Advances. – 2025. – T. 9. – №. 16. – C. 4248-4259.
3. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122:872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.

Теги

- Гематология

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutical-areas/hematology/hronicheskiy-mieloleykoz/issledovanie-assembl-analiz-effektivnosti-i-bezopasnosti-primeneniya-asciminiba-u-pacientov-s-hml-hf-poluchavshih-ranee-kak-minimum-2-itk>