

## Asciminib治疗慢性粒细胞白血病（CML） 优于 bosutinib(博舒替尼)！ 3期临床研究ASCEMBL达主要终点!

诺华8月26日宣布，其研究性疗法**asciminib** (ABL001) 与辉瑞 **bosutinib** (**博舒替尼, BOSULIF®**) 相比，在24周治疗慢性期费城染色体阳性慢性粒细胞白血病 (Ph+CML-CP) 患者的主要分子反应 (MMR) 率方面具有统计学显著优势，该3期临床研究ASCEMBL初步分析达到了主要终点。这使诺华更有希望赢得一项新药批准，以解决慢性粒细胞白血病 (CML) 多线治疗发生耐药性和不耐受性。



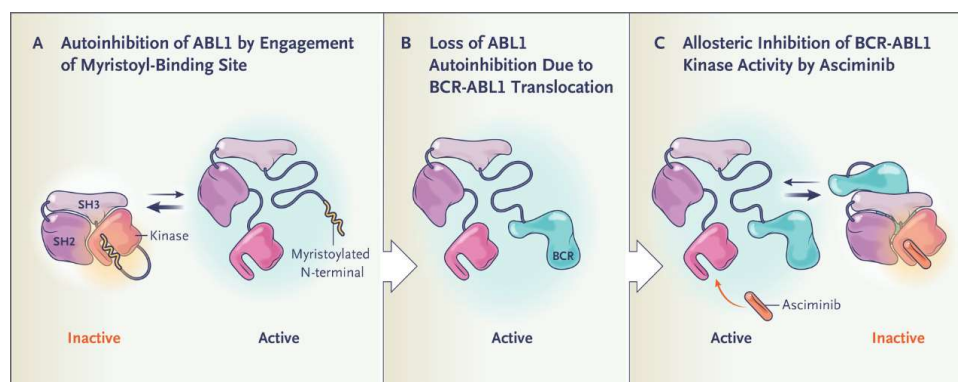
辉瑞bosutinib (博舒替尼, BOSULIF®)

ASCEMBL是一项多中心、开放标签、随机3期临床研究，旨在比较口服疗法asciminib与bosutinib对慢性期Ph+CML-CP成年患者的治疗效果。研究招募了234例曾接受两种或多种酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 治疗的CML患者，其中包括了对最近使用TKI治疗失败或不耐受的群体。将患者随机分为每日口服一次asciminib或bosutinib。在24周时，研究人员评估患者血液中BCR-ABL基因数量的下降程度以定义MMR。

诺华并没有分享更多具体的数据，但计划将本次试验数据提交给即将召开的医学会议以及药物监管机构，美国FDA已经授予asciminib快速通道资格认定。今年6月，诺华首席执行官Vas Narasimhan曾表示，预计在2021年第一季度提交药物审批申请。

Asciminib是与BCR-ABL1蛋白的肉豆蔻酰位点相结合的别构抑制剂。BCR-ABL是由人体9号染色体上的癌基因c-ABL与22号染色体的断点簇集区形成的融合基因。BCR-ABL的形成会使得相应的酪氨酸激酶持续激活而引起细胞异常增殖，是治疗CML的重要靶点。但自从2001年首款以BCR-ABL为靶点的小分子药物imatinib（伊马替尼）上市后，就发现其靶点发生了T315I等十几种突变，并产生耐药性。第二代抑制剂dasatinib和nilotinib疗效更好且对大多数突变有效，但对T315I突变仍无效。新一代BCR-ABL抑制剂bosutinib对T315I突变仍然无效且会引起新突变。

Asciminib与目前已批准的ABL1激酶抑制剂不同，因为它不与激酶的ATP结合位点相结合，而是起到别构抑制剂的作用，与激酶结构域中一个位点的空口袋相结合，而该口袋正常情况下是由ABL1肉豆蔻酰化N-末端占据（见下图）。通过结合肉豆蔻酰位点，该药物可模拟肉豆蔻酸盐的作用，恢复对激酶活性的抑制。由于肉豆蔻酰口袋的独特构象，asciminib仅对ABL1（以及推测对ABL2激酶）具有高选择性，并且同时靶向作用于天然和突变的BCR-ABL1，包括T315I突变体。



asciminib与BCR-ABL1肉豆蔻酰位点的结合

此前一项前期研究显示，在既往对TKIs耐药或发生不可接受副作用、接受过大量治疗的CML患者（包括ponatinib治疗失败和发生T315I突变的患者）中，asciminib有活性。此外，asciminib联合伊马替尼在既往接受2种及以上TKIs治疗出现耐药或不耐受的CML患者中也显示出有希望的初步疗效，且具有良好的安全性及耐受性。

**参考来源:**

1. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure

2. Novartis' asciminib bests Pfizer's Bosulif in phase 3 leukemia trial

3. Novartis investigational novel STAMP inhibitor asciminib (ABL001) meets primary endpoint of Phase III chronic myeloid leukemia study