

**MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG**

2020年12月21日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

この資料は、ノバルティス（スイス・バーゼル）が2020年12月8日（現地時間）に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・要約したもので、報道関係者の皆様に対する参考資料として提供するものです。資料の内容および解釈については英語が優先されます。英語版は <https://www.novartis.com> をご参照ください。

## **ノバルティス、STAMP 阻害剤 アシミニブ（ABL001）が、慢性骨髄性白血病の治験においてボスチニブよりも優れた MMR 率を示す**

- 少なくとも2剤以上のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）治療に抵抗性または不耐容な患者において、アシミニブはボスチニブに比べて、24週時点の分子遺伝学的大寛解（MMR）率が約2倍であった<sup>1</sup>
- 慢性骨髄性白血病（CML）治療の進歩にも関わらず、依然として多くの患者が疾患進行のリスクにさらされており、逐次的なTKI療法は抵抗性や不耐容の増加に関連している可能性がある<sup>2-7</sup>
- 今回のデータは、アシミニブがlate line治療において忍容できない副作用に苦しむCML患者の助けになる可能性をさらに強く示した<sup>1</sup>
- データは米国血液学会議（ASH）で発表され、2021年上半期に規制当局に提出される予定である

**2020年12月8日、スイス・バーゼル発**— 第III相ASCSEMBL試験は、ABLミリスチルポケット（STAMP）を特異的に標的とする新規の治験薬、アシミニブ（ABL001）が、投与24週時点で、2剤以上のTKI治療歴のある慢性期のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病（Ph+ CML-CP）患者において、ボスチニブに比べ、ほぼ2倍のMMR率を達成したこと示しました（それぞれ25.5% vs. 13.2%、[共通リスク差12.2%、95%信頼区間（CI）、2.19-22.3]；両側のP値=0.029）<sup>1</sup>。これらのデータは第62回米国血液学会議（ASH）のレイトブレーキング（最新報告）セッションで発表されました。

スローン・ケタリング記念がんセンターで骨髄増殖性腫瘍プログラムのメンバー兼リーダーを務め、ワイル・コーネル医科大学の教授でもあるマイケル・J・マウロ（Michael J. Mauro）博士\*は「今回の重要な比較データは非常に印象的なものであり、承認されれば、慢性期CMLのlate line治療における課題を克服する上で、アシミニブが極めて重要な役割を果たす可能性を裏付けています」と述べ、「TKI療法の導入と拡大は、過去数十年間にわたってCMLと生きる患者さんに多大な進歩をもたらしてきました。しかしながら、late line治療にある多くの患者さんはいまだに十

分な奏効が得られず、疾患の進行や忍容できない副作用に直面しています」と続けています。

CML 治療の著しい進歩にもかかわらず、2 剤以上の TKI 治療歴を有する患者の多くは治療への不耐容を経験しています。過去に 2 種類の TKI で治療失敗だった患者を対象とした試験の解析では、最大 55% で治療への不耐容が報告されました<sup>8-13</sup>。また、late line 治療の患者で治療抵抗性を示す割合はいまだに高いままです。二次治療では、5 人中少なくとも 3 人以上の患者が MMR を達成できず、最大で 56% の患者は 2 年間の追跡調査期間内に細胞遺伝学的完全奏効 (CCyR) にも到達していません<sup>5,13-18</sup>。この後の治療選択肢はほとんどなく、現時点では治療ガイドラインに準拠する三次治療の標準治療が確立されていない中で、2 剤以上の TKI 治療に抵抗性または不耐容を示す患者は高い疾患進行リスクにさらされています<sup>2-5,19-21</sup>。

ASCEMBL 試験では、233 名の患者が無作為化され、アシミニブ 40 mg を 1 日 2 回 (n=157)、またはボスチニブ 500 mg を 1 日 1 回 (n=76) のいずれかが投与されました<sup>1</sup>。投与 24 週時点で、アシミニブ群 (40.8%) ではボスチニブ群 (24.2%) と比べて CCyR を達成した患者が多く、深い分子学的奏効 (DMR) に到達した割合もアシミニブ群がボスチニブ群よりも高く、MR<sup>4</sup> と MR<sup>4.5</sup> に到達した患者は、アシミニブ群で 10.8% と 8.9% であったのに対し、ボスチニブ群では 5.3% と 1.3% でした<sup>1</sup>。

グレード 3 以上の有害事象 (AE) の発現率は、アシミニブ群とボスチニブ群で、それぞれ 50.6% と 60.5% でした<sup>1</sup>。AE による投与中止率は、アシミニブ群で 5.8% だったのに対して、ボスチニブ群では 21.1% でした<sup>1</sup>。同様に、休薬や用量調節、あるいはその両方を必要とした AE の報告頻度は、ボスチニブ群と比べてアシミニブ群で低いとの結果が得られました (それぞれ 37.8% vs. 60.5%)<sup>1</sup>。データカットオフ時点で、アシミニブ群では、ボスチニブ群よりも多くの患者が投与を継続していました (それぞれ 61.8% vs. 30.3%)<sup>1</sup>。

最も多く認められた (> 10%) グレード 3 以上の AE は、アシミニブ群では血小板減少症 (17.3%) と好中球減少症 (14.7%) であったのに対し、ボスチニブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (14.5%)、好中球減少症 (11.8%)、下痢 (10.5%) でした<sup>1</sup>。投与中の死亡は、アシミニブ群で 2 例 (1.3%) (虚血性脳卒中および動脈塞栓)、ボスチニブ群で 1 例 (1.3%) (敗血症性ショック) でした<sup>1</sup>。最も頻度が高かった AE (すべてのグレード; ≥20%) は、アシミニブ群では血小板減少症 (28.8%) と好中球減少症 (21.8%) であったのに対し、ボスチニブ群では下痢 (71.1%)、悪心 (46.1%)、ALT 増加 (27.6%)、嘔吐 (26.3%)、発疹 (23.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (21.1%)、好中球減少症 (21.1%)、血小板減少症 (18.4%) でした<sup>1</sup>。

米国 CML 学会のエグゼクティブ・ディレクター兼創設者であるグレッグ・スティーブンス (Greg Stephens) 氏は、「CML 患者さんの中には、CML には長年をかけて実現されてきた素晴らしい治療がすでに存在することから『深刻ながんではない』と周囲から言われることがあります。しかし、これは、この病気を患うすべての患者さんに言えることではありません。」と述べ、「ASCEMBL 試験の結果は CML コミュニティにとって非常に心強いものであり、患者さんが直面する課題に対する新たな治療選択肢への強いニーズがあることを強調しています」と続けました。

非臨床データは、アシミニブの BCR-ABL に対する特異性を示唆しています<sup>22</sup>。オンライン発表にアクセプト済の追加データは、STAMP 阻害剤の治験薬であるアシミニブが、BCR-ABL1 の ATP 結合部位の変異克服を企図して設計されていることを強調するものであり、CML の late line 治療における抵抗性の課題だけでなく、オフターゲット効果の課題にも対処できる可能性があります<sup>22</sup>。

ノバルティスのグローバル医薬品開発責任者でありチーフメディカルオフィサーのジョン・ツァイ (John Tsai) は、「これまでノバルティスは CML の最前線で研究開発に取り組んできており、患者さんの予後に大きな変化をもたらしてきました。現時点で利用可能な TKI では十分に奏効しない、あるいは不耐容の患者さんのために、革新的な医薬品となり得る新規 STAMP 阻害剤の可能性を前進させることができ誇りに思います」と述べ、「late line 治療にニーズがあることは明らかであり、今回の結果をふまえ、私たちはアシミニブが患者さんにとって重要な進歩となると確信しています。規制当局とデータを共有し、世界各国での承認申請を進めて参ります」と続けました。

米国食品医薬品局 (FDA) は、アシミニブに対し、ファストトラック指定をしています。米国および EU の規制当局への承認申請は 2021 年上半期を予定しています。

ノバルティスでは、血液領域における治療に未来を描くため、大胆なアプローチを続けています。ノバルティスの取り組みや、ASH 2020 のバーチャル学会、データ発表へのアクセス (登録参加者向け) を含め、最新情報は <https://www.virtualcongress.novartis.com/ash20> をご覧ください。

### **アシミニブ (ABL001) について**

アシミニブ (ABL001) は ABL ミリスチルポケット (STAMP) を特異的に標的とする治験薬です。STAMP 阻害剤として、慢性骨髄性白血病 (CML) の late line 治療における TKI への抵抗性や不耐容に対処できる可能性があることから、CML の多様な治療ラインにある患者さんへの有効性が期待され、複数の治験で検討されています<sup>23-30</sup>。

### **ASCEMBL について**

ASCEMBL は、2 剤以上の TKI 治療歴を有する Ph+CML-CP 患者を対象に、経口投与の治験薬であるアシミニブ (ABL001) をボスチニブと比較する、第 III 相、多施設共同、非盲検無作為化試験です<sup>1</sup>。試験には、直近の TKI 治療に抵抗性または不耐容であった患者が組み入れられています<sup>1</sup>。

### **CML に対するノバルティスの取り組みについて**

ノバルティスが進めているフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病 (Ph+CML) の研究は、この疾患を多くの患者で致命的な白血病から慢性疾患にするために役立ってきました。ノバルティスは現在も、世界中の患者さんのための科学的イノベーションと治療へのアクセスに揺らぐことのない決意で取り組みを続けています。

ノバルティスは今後も、グローバルな CML コミュニティへの献身的な努力を怠らず、患者さんのために勇気と情熱をもって意欲的な目標を追求し、CML 治療の革新に取り組んでいきます。

\*開示情報：ノバルティスはマウロ博士からコンサルティング業務の提供を受けています。

## 免責事項

本リリースには、現時点における将来の予想と期待が含まれています。したがって、その内容に関して、また、将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、現在の予想と異なる場合があることをご了解ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けております Form20-F をご参照ください。

## ノバルティスについて

ノバルティスは、より充実したすこやかな毎日のために、これからの医薬品と医療の未来を描いています。私たちは、医薬品のグローバルリーディングカンパニーとして、革新的な科学とデジタルテクノロジーを駆使し、医療ニーズの高い領域で変革をもたらす治療法の開発を行っており、新薬開発のために、常に世界トップクラスの研究開発費を投資しています。ノバルティスの製品は、世界中の8億人以上の患者さんに届けられています。また、私たちは、ノバルティスの最新の治療法に多くの方がアクセスできるように革新的な方法を追求しています。約11万人の社員が世界中のノバルティスで働いており、その国籍は145カ国に及びます。詳細はホームページをご覧ください。 <https://www.novartis.com>

以上

## 参考文献

1. Hochhaus A, et al. Efficacy and Safety Results from ASCEMBL, a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, vs Bosutinib (BOS) in Patients (Pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Previously Treated with  $\geq 2$  Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). Oral presentation at: ASH Annual Meeting; Dec. 8, 2020.
2. Akard LP, et al. The “Hit Hard and Hit Early” Approach to the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Implications of the Updated National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Routine Practice. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(7):421-432
3. Cortes JE, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206-1214
4. Cortes JE, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: Final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404
5. Garg RJ, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009;114(20):4361-4368
6. Busque L, et al. Real-Life Analysis of CML Management Demonstrates that Second-Line Therapy is Frequently Used But is Prematurely Discontinued For Intolerance: Report on Behalf of the CML-MPN Quebec Research Group. Poster presented at: EHA Annual Meeting; June 13, 2015.
7. Hughes TP, et al. Asciminib in Heavily Pretreated Patients With Ph+ CML CP Sensitive to TKI Therapy. Poster presented at: EHA Annual Meeting; June 12, 2020.
8. Gleevec [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; August 2020.
9. Tasigna [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; June 2020
10. Sprycel [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; December 2018.
11. Bosulif [package insert]. New York, NY: Pfizer Laboratories; July 2020.
12. Iclusig [package insert]. Cambridge, MA: Takeda Pharmaceutical Company; June 2020.
13. Ongoren S, et al. Third-line treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib or nilotinib) in patients with chronic myeloid leukemia after two prior TKIs: real-life data on a single center experience along with the review of the literature. *Hematology*. 2018; 23:4, 212-220.
14. Giles FJ, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010; 24(7):1299-1301.
15. Rossi RA, et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2013;98(3):399-403.
16. Kantarjian HM, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-1145.
17. Shah NP, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica*. 2010;95:232-240.
18. Gambacorti-Passeri C., et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol*. 2014;89:732-742.

19. Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:966-984
20. Cortes JE., 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;34:2333-2340.
21. Steegmann JL., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30:1648-1671.
22. Schuld P., et al. Structural and Biochemical Studies Confirming the Mechanism of Action of Asciminib, an Agent Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket (STAMP). *Blood*. 2020;136:34-35.
23. Wylie AA, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543(7647):733-737
24. Schoepfer J, 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
25. Hughes TP, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019; 381(24):2315-2326
26. Hughes TP, et al. Expanded Phase 1 Study of ABL001, a Potent, Allosteric Inhibitor of BCR-ABL, Reveals Significant and Durable Responses in Patients with CML-Chronic Phase with Failure of Prior TKI Therapy. *Blood*. Poster presented at: ASH Annual Meeting & Exposition; Dec. 5, 2016.
27. Ottmann OG, et al. ABL001, a Potent, Allosteric Inhibitor of BCR-ABL, Exhibits Safety and Promising Single-Agent Activity in a Phase I Study of Patients with CML with Failure of Prior TKI Therapy. *Blood*. 2015;126(23):138
28. Mauro MJ, et al. Combination of Asciminib Plus Nilotinib (NIL) or Dasatinib (DAS) in Patients (PTS) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from a Phase 1 Study. Poster presented at: EHA Annual Meeting; June 15, 2019.
29. Cortes J, et al. Combination Therapy Using Asciminib Plus Imatinib (IMA) in Patients (PTS) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from a Phase 1 Study. Poster presented at: EHA Annual Meeting; June 15, 2019.
30. "Asciminib OR ABL001 Search Results." *ClinicalTrials.gov*, U.S. National Institutes of Health, 2020, [www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=asciminib&cntry=&state=&city=&dist=](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=asciminib&cntry=&state=&city=&dist=).