

ノバルティスの「セムブリックス®」、初発の慢性骨髄性白血病（CML）成人患者を対象とした第III相試験データで標準治療であるチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）よりも優れた有効性と良好な安全性および忍容性プロファイルを示す

Jun 18, 2024

プレスリリース

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2024年5月31日（現地時間）に発表したものを日本語に翻訳（要約）したもので、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>をご参照下さい

- 第III相ASC4FIRST試験は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある結果を示し、両方の主要評価項目を達成した。セムブリックス®（アシミニブ）は、48週時点の分子遺伝学的大奏効（MMR）率に関して、医師選択の標準治療TKI（イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ）（67.7%対49.0%）およびイマチニブ（69.3%対40.2%）と比較して、優れた有効性を示した¹
- 「セムブリックス」は、良好な安全性および忍容性プロファイルを示し、イマチニブおよび第二世代TKIと比較して、グレード3以上の有害事象（AE）の発現率および用量調節が少なく、投与中止に至ったAE発現率も半分であった¹
- TKIによりCML治療は大きく進歩したが、多くの初発のCML患者は治療目標を達成できておらず、また不耐容のため多くの患者が治療を中止または変更しており、アンメットニーズは依然として存在している²⁻¹⁷
- 「セムブリックス」はFDAの画期的治療薬指定（Breakthrough Therapy Designation）を受けており、申請は現在、同局のOncology Center of Excellence（OCE）のReal-Time Oncology Review（RTOR）プログラムのもとで審査中。データは欧州血液学会（EHA）でプレナリーとして発表予定であり、現地時間の本日米国臨床腫瘍学会（ASCO）でレイトブレーキング・アブストラクトとして発表。

2024年5月31日、スイス・バーゼル発 — ノバルティスは本日、2024年ASCOでピボタル第III相ASC4FIRST試験の良好な結果をレイトブレーキング・アブストラクトとして発表します。セムブリック

ス[®]
錠（一般名：アシミニブ塩酸塩、以下、「セムブリックス」）は、初発の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、医師選択の標準治療であるチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）（イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ）およびイマチニブと比較して、48週時点の優れた分子遺伝学的大奏効（MMR）率を示しました¹
。また、「セムブリックス」は、第二世代TKI（ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ）と比較して、48週時点のMMR率で数値的改善を示しました¹
。さらに、「セムブリックス」は、イマチニブおよび第二世代TKIと比較して、有害事象（AE）の発現率および投与中止が少なく、良好な安全性および忍容性プロファイルを示しました¹。

South Australian Health & Medical Research Institute（SAHMRI）の教授Tim Hughes医学博士は、次のように述べています。「セムブリックスは、医師選択の標準治療TKIと比較して、有意に優れた有効性を示した初めてのCML治療薬です。セムブリックスは優れた奏効率と素晴らしい安全性および忍容性プロファイルを兼ね備えており、初発のCML患者さんが治療目標を達成することを後押ししてくれる、非常に有望な一次治療の選択肢となる可能性があります。」

追跡期間の中央値は、セムブリックス群で16.3ヵ月、医師選択の標準治療TKI群で15.7ヵ月でした¹
。セムブリックス群では、48週時点でMMRを達成した患者が、医師選択の標準治療TKI群より20%近く、イマチニブより30%近く多くなりました¹
。また、セムブリックス群では、医師選択の標準治療TKI群およびイマチニブよりも分子遺伝学的に深い奏効（MR4およびMR4.5）がより多くの患者で達成されました¹。

	全体 ^a セムブリックス群 （n = 201） 対医師選択の標準 治療TKI群 （n = 204）	イマチニブ層 ^b セムブリックス （n = 101） 対イマチニブ（n = 102）	第二世代TKI層 ^c セムブリックス （n = 100） 対第二世代TKI（n = 102）
主要評価項目	48週時点のMMR率 67.7% vs. 49.0%	69.3% vs. 40.2%	—
	48週時点のMMR治療効果差（9.6%–28.2%） （95% CI）	29.6% （16.9%–42.2%）	—
	調整済み片側p値 <.001	<.001	—
副次評価項目 ^d	48週時点のMMR率 —	—	66.0% vs. 57.8%
	48週時点のMR4 39% vs. 21%	43% vs. 15%	35% vs. 26%
	48週時点のMR4.5 17% vs. 9%	18% vs. 5%	16% vs. 13%

^a セムブリックス群（n = 201）または医師選択の標準治療TKI群（n = 204）のすべての患者。ランダム化前に選択されたTKIとベースラインのEUTOS long-term survival（ELTS）リスクグループで調整後の治療効果差。
^b ランダム化前にイマチニブが選択された被験者層の203名は、セムブリックス（n = 101）または

イマチニブ（n = 102）による治療を受ける群にランダム化された。ベースラインのELTSリスクグループで調整後の治療効果差。

^c ランダム化前に第二世代TKIが選択された被験者層の202名は、セムブリックス（n = 100）または第二世代TKI（n = 102：ニロチニブ48%、ダサチニブ41%、ボスチニブ11%）による治療を受ける群にランダム化された。

^d 副次評価項目では統計学的有意性を示すために必要な検出力は設定されなかった。

初発の患者での安全性プロファイルはこれまでの臨床試験データと一致しており、新たな安全性上の懸念は認められませんでした¹。

。セムブリックス群では、イマチニブおよび第二世代TKIと比較して、グレード3以上のAEの発現率とAEによる用量調節が少なく、投与中止に至ったAEの発現率も半分であることが示されました¹。

	セムブリックス	イマチニブ	第二世代TKI
グレード3以上のAE ^a	38%	44%	55%
投与中止に至ったAE ^a	5%	11%	10%
用量調節 / 投与中断に至ったAE ^a	30%	39%	53%

^a 1件以上のAEを発現した患者が対象。

ノバルティスの開発本部のプレジデント兼チーフ・メディカル・オフィサーであるShreeram Aradhye医学博士は次のように述べています。「CMLとともに生きる患者さんは、慢性疾患を管理しながら、意義のある治療効果を得られる有効で忍容性の高い治療選択肢を必要としています。ASC4FIRST試験の説得力のあるデータから、初発の成人患者さんにおいてセムブリックスが良好な安全性および忍容性プロファイルを維持しながら、標準治療よりも優れた結果を達成できる可能性が示されました。今回の結果は、セムブリックスがPh+CML-CPに対する検証された治療薬であることをさらに支持するものであり、当社は20年にわたるCMLに対するイノベーションの成果をもとに、引き続き研究を進めてまいります。」

CML患者の介護者、支援者であり、CML Advocates Networkで運営委員会会計を務めるGerald Clementsは次のように述べています。「CMLは慢性疾患であり、標準治療の副作用は患者にとって困難なものとなる場合があります。そのような副作用はしばしば患者の日常生活に影響を及ぼし、治療変更につながることも多くなります。長期的に忍容可能であり有効な治療には、重要なアンメットニーズが存在します。セムブリックスを初発の患者さんに届けられるようになることで、患者さんは治療開始の当初から日常生活を維持しつつ、非常に有効な治療を受ける機会を得る可能性があります。」

本試験は継続中で、次回の解析は96週時点に予定しており、主な副次評価項目（96週時点のMMR）およびその他の副次評価項目を評価する予定です¹⁸。

今回の結果は、FDAにOncology Center of ExcellenceのReal-Time Oncology Review（RTOR）プログラムを通じて申請されており、「セムブリックス」は画期的治療薬指定（Breakthrough Therapy Designation）を受けています。また、6月には欧州血液学会（EHA）の2024年学術集会でプレナリー

として発表されます。

ASC4FIRST第III相臨床試験について

ASC4FIRST試験（NCT04971226）は、初発のPh+ CML-CP成人患者405名を対象に、経口セムブリックス[®]錠（80 mg 1日1回）と、医師選択の第一世代または第二世代のTKI（イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、またはボスチニブ）を比較する第III相、直接比較（head-to-head）、多施設共同、非盲検、無作為化試験です¹⁸。
。本試験の2つの主要評価項目は、48週時点でMMRを達成した被験者の割合を指標として「セムブリックス」と医師選択の標準治療であるTKIの有効性を比較すること、およびランダム化前にイマチニブが選択された被験者層で、「セムブリックス」と医師選択のTKIの有効性を比較することです¹⁸。

本試験は現在も継続中であり、主な副次評価項目は96週時点でMMRを達成した被験者の割合で、安全性に関する評価項目は96週時点までの有害事象による治験薬の投与中止までの期間（TTDAE）です¹⁸。

。本試験では、その他の安全性および有効性の副次評価項目も評価します。これらの副次評価項目には、予定されているすべてのデータ収集時点および収集時点までのMMR、MR4、MR4.5、血液学的完全奏効（CHR）、BCR::ABL1 1%の他、最初のMMR、MR4およびMR4.5までの期間とそれらの持続期間、治療成功期間、無イベント生存期間、治療成功生存期間、無増悪生存期間、全生存期間が含まれます¹⁸。

「セムブリックス」（一般名：アシミニブ塩酸塩）について

「セムブリックス」は、ABLミリスチルポケット（学術文献ではSTAMP阻害剤といわれる）を特異的に標的とすることにより作用する最初のCML治療薬です¹⁹⁻²¹。
。現在承認されているCML治療薬は、ATP結合部位を標的とする（ATP競合型）TKIです²¹。

「セムブリックス」は、2剤以上のTKIによる治療歴があるPh+ CML-CPの成人患者の治療として、日本、米国およびEUを含む70カ国以上で承認されています²²⁻²⁴。米国を含む一部の国では、「セムブリックス」はT315I変異を有するPh+ CML-CP患者に対しても承認されています²³⁻²⁵。

「セムブリックス」は、2剤のTKI治療に抵抗性や不耐容を示す患者にとって重要な治療選択肢となっています²⁻¹⁷。現在、本剤は、Ph+ CML-CPの複数の治療ラインで単剤療法と併用療法の両方について試験が実施されています^{18-20,24,26-38}。

* 2剤以上のTKIによる治療歴のあるPh+CML-CPに対する80 mg 1日1回投与、およびT315I変異を有するPh+ CML-CPに対する200 mg 1日2回投与については、日本では未承認。

CMLに対するノバルティスの取り組みについて

ノバルティスは、CMLで苦しむ患者さんに対して長年にわたって科学的な取り組みを行っています。ノバルティスの20年以上にわたる研究開発により、多くの患者さんにとって、この疾患は致命的

な白血病から慢性疾患へと変化しました。このような進歩のなかで、ノバルティスは現在も歩み続けています。今後も、この疾患に対する治療法を追求し、治療効果の目標を達成できずに多くの患者さんが直面する治療抵抗性や不耐容という課題に取り組んでまいります。これまで培ってきたものは、将来のイノベーションの原動力となります。ノバルティスは引き続き、CMLにおける深刻なアンメットニーズに対処するための新薬開発を先導していきます。このコミットメントは科学を超えるものです。Max Foundationとの提携により、低中所得国の患者さんに対し20年以上前からグリベック、タシグナ、そして現在では「セムブリックス」へのアクセスを提供し、現在までに10万人の患者さんを支援してきました。

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承ください。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、革新的医薬品の研究、開発、製造、販売を行うグローバル製薬企業です。ノバルティスは、患者さん、医療従事者、社会全体と共に病に向き合い、人びとがより充実した健やかな毎日が過ごせるため「医薬の未来を描く (Reimagining Medicine)」ことを追求しています。ノバルティスの医薬品は、世界中で2.5億人の患者さんに届けられています。詳細はホームページをご覧ください。 <https://www.novartis.com>

ノバルティスのソーシャルメディアもご覧ください。 Facebook LinkedIn X/Twitter Instagram

以上

参考文献

1. Hughes TP, Hochhaus A, Takahashi N, et al. ASC4FIRST, a pivotal phase 3 study of asciminib (ASC) vs investigator-selected tyrosine kinase inhibitors (IS TKIs) in newly diagnosed patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML): primary results [abstract]. Presented at: American Society for Clinical Oncology (ASCO) 2024 Annual Meeting; May 31 – June 4, 2024; Chicago, IL.
2. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-1054. doi:10.1038/leu.2016.5
3. Brummendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol*. 2015;168(1):69-81. doi:10.1111/bjh.13108
4. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-237. doi:10.1200/JCO.2017.74.7162
5. Kota VK, Wei D, Yang D, et al. Treatment Patterns and Modifications of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) Therapy in Early Lines in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Real-World Analysis from a Large Commercial Claims Database in the United States (US). *Blood*. 2023;142:5190.

6. Hehlmann R, Cortes JE, Zyczynski T, et al. Tyrosine kinase inhibitor interruptions, discontinuations and switching in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol.* 2019;94(1):46-54. doi:10.1002/ajh.25306
7. Claudiiani S, Chughtai F, Khan A. et al. Long-term outcomes after upfront second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: managing intolerance and resistance. *Leukemia.* 2024;38:796–802. doi:10.1038/s41375-024-02187-w
8. Kohlbrenner K, Galuschek N, Fabarius A, et al. Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Outside of Clinical Trials: Results of the German CML-Registry (CML-VI). *Blood.* 2022;140(Supplement 1):947–949. doi:10.1182/blood-2022-159412
9. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, 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. doi:10.1002/ajh.24536
10. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, 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. doi:10.1182/blood-2009-05-221531
11. Steegmann JL., Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leuk.* 2016;30:1648-1671. doi:10.1038/leu.2016.104
12. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376: 917–927. doi:10.1056/NEJMoa1609324
13. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, 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. doi:10.1200/JCO.2015.64.8899
14. Akard LP, Albitar M, Hill CE, Pinilla-Ibarz, J. 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.
15. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, 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. doi:10.1182/blood-2016-09-739086
16. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leuk.* 2020;34:966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
17. Flis S, Chojnacki T. Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:825-843. doi:10.2147/DDDT.S191303
18. A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP (ASC4FIRST). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04971226. Updated March 25, 2024. Accessed March 26, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226>
19. Rea 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
20. Cortes JE, Hughes TP, Mauro MJ, et al. Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Provides Durable Molecular Response in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Harboring the T315I Mutation: Primary Efficacy and Safety Results from a Phase 1 Trial. Oral presentation at: ASH Annual Meeting; Dec. 7, 2020.
21. 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

22. Scemblix. EMA Summary of Product Characteristics. Novartis Europharm Limited; 2022.
23. Scemblix. US FDA Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals; 2021.
24. Novartis data on file.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Myeloid Leukemia Version 2.2024. December 5, 2023. Accessed April 3, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
26. 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
27. 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
28. 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. Presented at: ASH Annual Meeting & Exposition; Dec. 5, 2016.
29. Ottmann OG, Alimena G, DeAngelo DJ, 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. doi:10.1182/blood.V126.23.138.138
30. Mauro MJ, Kim DW, Cortes J, 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. Presented at: EHA Annual Meeting; June 15, 2019.
31. Cortes JE, Lang F, Kim DW, et al. Combination Therapy Using Asciminib Plus Imatinib (IMA) in Patients (PTS) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from a Phase 1 Study. Presented at: EHA Annual Meeting; June 15, 2019.
32. 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
33. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated with ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03106779. Updated February 7, 2024. Accessed April 3, 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106779>
34. Asciminib in Monotherapy for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation (AIM4CML). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04666259. Updated September 7, 2023. Accessed April 3, 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04666259>
35. Study of Efficacy And Safety Of Asciminib In Combination With Imatinib In Patients With Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03578367. Updated March 22, 2024. Accessed April 3, 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03578367>
36. Study of Efficacy and Safety of CML-CP Patients Treated With Asciminib Versus Best Available Therapy, Previously Treated With 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04795427. Updated October 19, 2023. Accessed April 3, 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795427>
37. A Phase I Study of Oral ABL001 in Patients With CML or Ph+ ALL. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02081378. Updated March 18, 2024. Accessed April 3, 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02081378>

38. Asciminib Treatment Optimization in 3rd Line CML-CP. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04948333. Updated February 28, 2024. Accessed April 3, 2024.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04948333>

印刷するには以下の印刷ボタンをクリックし、次のページで右クリックの上、メニューの「印刷」を選択してください。
また、この文章は印刷ページにも表示されます。

Source URL: <https://www.novartis.com/jp-ja/news/media-releases/prkk20240618>

List of links present in page

- <https://www.novartis.com/jp-ja/jp-ja/news/media-releases/prkk20240618>
- <https://www.novartis.com/>
- <https://www.facebook.com/novartis/>
- https://jp.linkedin.com/company/novartis?trk=public_profile_experience-item_profile-section-card_image-click
- <https://twitter.com/Novartis>
- <https://www.instagram.com/accounts/login/?next=https%3A//www.instagram.com/novartis/%3Fnext%3D%252Fpmineiro%252F%26hl%3Dja>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226>
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106779>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04666259>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03578367>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795427>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02081378>