

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-347-359>

### Промежуточные результаты российского проспективного многоцентрового клинического исследования READIT-2020 (снижение дозы ингибиторов тирозинкиназ при ХМЛ, концентрация иматиниба/нилотиниба в плазме, сохранение молекулярного ответа, лекарственная токсичность)

М.А. Гурьянова<sup>1</sup>, В.И. Казей<sup>2</sup>, О.А. Шухов<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Челышева<sup>1</sup>, А.Г. Никифорова<sup>2</sup>,  
П.Д. Соболев<sup>2</sup>, М.С. Долов<sup>2</sup>, Д.Ю. Гребенкин<sup>2</sup>,  
А.Н. Петрова<sup>1</sup>, А.В. Быкова<sup>1</sup>, И.С. Немченко<sup>1</sup>,  
Е.А. Кузьмина<sup>1</sup>, Л.В. Гаврилова<sup>3</sup>,  
А.В. Кохно<sup>1</sup>, А.Г. Туркина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

<sup>2</sup> Биоаналитическая лаборатория «Экзакт Лабс», Научный пр-д, д. 20, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 117246

<sup>3</sup> ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4», ул. Ульянова, д. 32, Саранск, Республика Мордовия, Российская Федерация, 430032

## РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Определить значения остаточной и максимальной концентраций ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в плазме больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) при приеме препаратов в стандартных и сниженных дозах; оценить влияние концентрации ИТК в плазме на потерю большого/глубокого молекулярного ответа (МО) после снижения дозы препаратов, а также влияние концентрации ИТК в плазме на динамику проявлений лекарственной токсичности.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 46 пациентов, получавших лечение иматинибом, и 16 — nilotinибом. Изучались остаточная ( $C_{\text{trough}}$ ) и максимальная ( $C_{\text{max}}$ ) концентрации ИТК в плазме. При терапии иматинибом/нилотинибом  $C_{\text{trough}}$  проанализирована в 104/22 образцах плазмы, а  $C_{\text{max}}$  — в 63/15 соответственно.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средние значения  $C_{\text{trough}}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в дозах 400, 300

## CLINICAL TRIALS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-347-359>

### Interim Results of the Russian Prospective Multi-Center Clinical Trial READIT-2020 (Reduction of Tyrosine Kinase Inhibitor Doses in CML Patients, Plasma Imatinib/Nilotinib Concentrations, Sustaining Molecular Response, and Drug Toxicity)

M.A. Gurianova<sup>1</sup>, V.I. Kazey<sup>2</sup>, O.A. Shukhov<sup>1</sup>,  
E.Yu. Chelysheva<sup>1</sup>, A.G. Nikiforova<sup>2</sup>,  
P.D. Sobolev<sup>2</sup>, M.S. Dolov<sup>2</sup>, D.Yu. Grebenkin<sup>2</sup>,  
A.N. Petrova<sup>1</sup>, A.V. Bykova<sup>1</sup>, I.S. Nemchenko<sup>1</sup>,  
E.A. Kuzmina<sup>1</sup>, L.V. Gavrilova<sup>3</sup>,  
A.V. Kokhno<sup>1</sup>, A.G. Turkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

<sup>2</sup> Exacte Labs Bioanalytical Laboratory, 20 korp. 2 Nauchnyi pr-d, Moscow, Russian Federation, 117246

<sup>3</sup> Republican Clinical Hospital No. 4, 32 Ulyanova ul., Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation, 430032

## ABSTRACT

**AIM.** To measure the trough and maximum plasma concentrations of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in chronic myeloid leukemia (CML) patients on standard and reduced doses of the drugs, to evaluate the impact of TKI plasma concentration on the loss of major/deep molecular response (MR) after dose reduction and the impact of TKI plasma concentration on drug toxicity changes.

**MATERIALS & METHODS.** The trial enrolled 46 imatinib and 16 nilotinib recipients. The trough ( $C_{\text{trough}}$ ) and maximum ( $C_{\text{max}}$ ) TKI plasma concentrations were measured. On imatinib/nilotinib therapy,  $C_{\text{trough}}$  was analyzed in 104/22 and  $C_{\text{max}}$  was analyzed in 63/15 plasma samples, respectively.

**RESULTS.** The mean plasma imatinib  $C_{\text{trough}}$  values on daily 400 mg, 300 mg, and 200 mg of the drug were  $1092 \pm 346$  ng/mL,  $809.5 \pm 313.0$  ng/mL, and  $570.9 \pm 280.0$  ng/mL, respectively. The mean plasma imatinib  $C_{\text{max}}$  on daily 300 mg and 200 mg were  $1944 \pm 577$  ng/mL and  $1233.4 \pm 44.0$  ng/mL,

и 200 мг в сутки составили  $1092 \pm 346$ ,  $809,5 \pm 313,0$  и  $570,9 \pm 280,0$  нг/мл соответственно. Средние значения  $C_{\max}$  иматиниба в плазме при приеме в дозах 300 и 200 мг/сут были  $1944 \pm 577$  и  $1233,4 \pm 44,0$  нг/мл соответственно. В группе больных без потери глубокого МО в период терапии иматинибом в дозах 300 и 200 мг/сут средние значения  $C_{\text{trough}}$  в плазме составили  $773,5 \pm 303,0$  и  $586,3 \pm 308,0$  нг/мл, а средние значения  $C_{\max}$  —  $1866,5 \pm 532,0$  и  $1283,7 \pm 481,0$  нг/мл соответственно. В группе больных с потерей глубокого МО при терапии иматинибом в дозах 300 и 200 мг/сут средние значения  $C_{\text{trough}}$  в плазме были  $774,8 \pm 553,0$  и  $490,6 \pm 175,0$  нг/мл, а средние значения  $C_{\max}$  —  $2246 \pm 1171$  и  $1124,7 \pm 281,0$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ). Средние значения  $C_{\text{trough}}$  иматиниба в плазме при приеме в дозе 400 мг/сут в группе больных с признаками лекарственной токсичности составили  $1120,6 \pm 303,0$  нг/мл, а при отсутствии таковых —  $998,4 \pm 402,0$  нг/мл ( $p = 0,09$ ). Средние значения  $C_{\text{trough}}$  нилотиниба при приеме в дозах 600, 400 и 200 мг в сутки составили  $651,4 \pm 397,0$ ,  $468,7 \pm 220,0$  и  $376,7 \pm 151,0$  нг/мл соответственно, средние значения  $C_{\max}$  нилотиниба при приеме в дозах 400 и 200 мг/сут —  $655,3 \pm 189,0$  и  $628 \pm 293$  нг/мл соответственно.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявленные в настоящем клиническом исследовании различия в значениях  $C_{\text{trough}}$  и  $C_{\max}$  иматиниба в плазме у больных ХМЛ, получавших препарат в стандартных и сниженных дозах, оказались статически значимыми ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий в значениях  $C_{\text{trough}}$  и  $C_{\max}$  нилотиниба в плазме не обнаружено. Статистически значимых различий по результатам исследования  $C_{\text{trough}}$  и  $C_{\max}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в дозах 400 и 300 мг/сут в группах пациентов с нежелательными явлениями и без таковых не выявлено. Однако при распределении значений  $C_{\text{trough}}$  иматиниба в плазме в период приема препарата в дозе 400 мг/сут на 4 квантиля (где Q1 включал пациентов с самыми низкими значениями  $C_{\text{trough}}$ , а Q4 — с самыми высокими) доля больных с проявлениями лекарственной токсичности была наиболее высокой в Q4 и составила 90 %.

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** NCT 04578847 (ClinicalTrial.gov).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, концентрация ингибиторов тирозинкиназ в плазме, снижение дозы ингибиторов тирозинкиназ, большой молекулярный ответ, глубокий молекулярный ответ, нежелательные явления.

**Получено:** 6 марта 2024 г.

**Принято в печать:** 4 сентября 2024 г.

*Для переписки:* Маргарита Анатольевна Гурьянова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(985)201-70-40; e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru

*Для цитирования:* Гурьянова М.А., Казей В.И., Шухов О.А. и др. Промежуточные результаты российского проспективного многоцентрового клинического исследования READIT-2020 (снижение дозы ингибиторов тирозинкиназ при ХМЛ, концентрация иматиниба/нилотиниба в плазме, сохранение молекулярного ответа, лекарственная токсичность). Клиническая онкогематология. 2024;17(4):347–59. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-347-359.

respectively. In the group of patients without deep MR-loss, on daily 300 mg and 200 mg imatinib, the mean plasma  $C_{\text{trough}}$  values were  $773.5 \pm 303.0$  ng/mL and  $586.3 \pm 308.0$  ng/mL, and the mean  $C_{\max}$  values were  $1866.5 \pm 532.0$  ng/mL and  $1283.7 \pm 481.0$  ng/mL, respectively. In the group of patients with deep MR-loss, on daily 300 mg and 200 mg imatinib, the mean plasma  $C_{\text{trough}}$  values were  $774.8 \pm 553.0$  ng/mL and  $490.6 \pm 175.0$  ng/mL, and the mean  $C_{\max}$  values were  $2246 \pm 1171$  ng/mL and  $1124.7 \pm 281.0$  ng/mL, respectively ( $p > 0.05$ ). The mean plasma imatinib  $C_{\text{trough}}$  values on daily 400 mg, 300 mg, and 200 mg of the drug in the group of patients with drug toxicity were  $1120.6 \pm 303.0$  ng/mL, whereas in the group without adverse effects these values were  $998.4 \pm 402.0$  ng/mL ( $p = 0.09$ ). The mean nilotinib  $C_{\text{trough}}$  values on daily 600 mg, 400 mg, and 200 mg were  $651.4 \pm 397.0$  ng/mL,  $468.7 \pm 220.0$  ng/mL, and  $376.7 \pm 151.0$  ng/mL, respectively. The mean nilotinib  $C_{\max}$  values on daily 400 mg and 200 mg were  $655.3 \pm 189.0$  ng/mL and  $628 \pm 293$  ng/mL, respectively.

**CONCLUSION.** This clinical trial yielded differences in plasma imatinib  $C_{\text{trough}}$  and  $C_{\max}$  values in CML patients treated with standard and reduced doses of the drug, which turned out to be significant ( $p < 0.05$ ). No significant differences in plasma nilotinib  $C_{\text{trough}}$  and  $C_{\max}$  were identified. This trial revealed no significant differences in plasma imatinib  $C_{\text{trough}}$  and  $C_{\max}$  on daily 400 mg and 300 mg of the drug in the groups of patients with and without adverse events. However, while dividing plasma imatinib  $C_{\text{trough}}$  values during the period of 400 mg per day administration into 4 quartiles (Q1 and Q4 included patients with the lowest and the highest  $C_{\text{trough}}$  values, respectively), the proportion of patients with drug toxicity appeared to be the highest in Q4 and accounted for 90 %.

**REGISTRATION NUMBER.** NCT 04578847 (ClinicalTrial.gov).

**KEYWORDS:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, plasma concentration of tyrosine kinase inhibitors, reduction of tyrosine kinase inhibitor doses, major molecular response, deep molecular response, adverse events.

**Received:** March 6, 2024

**Accepted:** September 4, 2024

*For correspondence:* Margarita Anatolevna Gurianova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(985)201-70-40; e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru

*For citation:* Gurianova M.A., Kazey V.I., Shukhov O.A., et al. Interim Results of the Russian Prospective Multi-Center Clinical Trial READIT-2020 (Reduction of Tyrosine Kinase Inhibitor Doses in CML Patients, Plasma Imatinib/Nilotinib Concentrations, Sustaining Molecular Response, and Drug Toxicity). Clinical oncohematology. 2024;17(4):347–59. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-347-359. (In Russ).

## ВВЕДЕНИЕ

С внедрением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в рутинную клиническую практику общая выживаемость больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) с достигнутым оптимальным ответом к 5-му году наблюдения составляет более 90 % [1]. Вероятность достижения глубокого молекулярного ответа (МО) к 9-му году наблюдения около 70 %, стабильного глубокого МО — 50 % [2].

Ряд исследователей доказали, что концентрация ИТК в плазме больных ХМЛ коррелирует с эффективностью проводимой терапии. В нескольких работах было продемонстрировано, что средние значения остаточной концентрации иматиниба (исследуемой через 24 ч после приема препарата —  $C_{\text{trough}}$ ) в плазме у больных ХМЛ с достигнутым полным цитогенетическим ответом (ПЦО) и большим молекулярным ответом (БМО) были значимо выше, чем в группе пациентов без ПЦО и БМО. Минимальной эффективной пороговой  $C_{\text{trough}}$  иматиниба в плазме было определено значение более 1000 нг/мл [3–6]. R.A. Larson и соавт. выявили слабую корреляцию между  $C_{\text{trough}}$  иматиниба в плазме и массой тела, возрастом пациентов с ХМЛ [4].

Аналогичные результаты были получены и в исследованиях по изучению влияния концентрации нилотиниба в плазме на достижение БМО. R.A. Larson и соавт. не обнаружили статистически значимых различий в частоте достижения БМО в группе пациентов с  $C_{\text{trough}}$  нилотиниба в плазме > 1569 нг/мл и в группе больных с  $C_{\text{trough}}$  < 829 нг/мл [7]. Интересное наблюдение было сделано Н. Kantarjian и соавт. в группе больных ХМЛ и Rh-позитивным острым лимфобластным лейкозом с резистентностью к терапии иматинибом в анамнезе. Максимальная концентрация нилотиниба в плазме (определяемая через 3 ч после приема препарата —  $C_{\text{max}}$ ) увеличивалась при приеме препарата в суточной дозе 50–400 мг и достигала плато при суточной дозе 400 мг и более [8].

Однако, несмотря на высокую эффективность препаратов группы ИТК, частота развития нежелательных явлений (НЯ), в т. ч. отсроченных угрожающих жизни осложнений, на фоне терапии ИТК остается актуальной проблемой. Гематологическая токсичность развивается обычно на первых этапах лечения. По данным нескольких зарубежных исследователей, частота развития нейтропении, тромбоцитопении и анемии любой степени к 12 мес. терапии различными ИТК составляет 40–90 %, при этом на долю гематологической токсичности III–IV степени приходится 3–20 % [9–11].

Профиль негематологической токсичности, под которой подразумеваются лабораторные изменения, свидетельствующие о нарушении функции органов и систем, отчетливо различается в зависимости от применяемого ИТК. Для иматиниба наиболее характерно развитие периорбитальных и периферических отеков, диспептических расстройств [12, 13]; при терапии дазатинибом в 14–25 % случаев отмечается развитие плеврального выпота [11, 13]; нарушение липидного обмена, развитие гепатотоксичности, ги-

пербилирубинемии и гипергликемии наиболее часто встречается при использовании нилотиниба [10, 13]; диарея и гепатотоксичность являются характерными НЯ бозутиниба [13, 14]. Особого внимания заслуживает проблема сердечно-сосудистых лекарственных осложнений, таких как острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз легочной артерии, окклюзионное поражение периферических артерий. При использовании нилотиниба и дазатиниба данный тип осложнений через 17 мес. лечения развивается у 4,2 и 7,1 % пациентов соответственно [13].

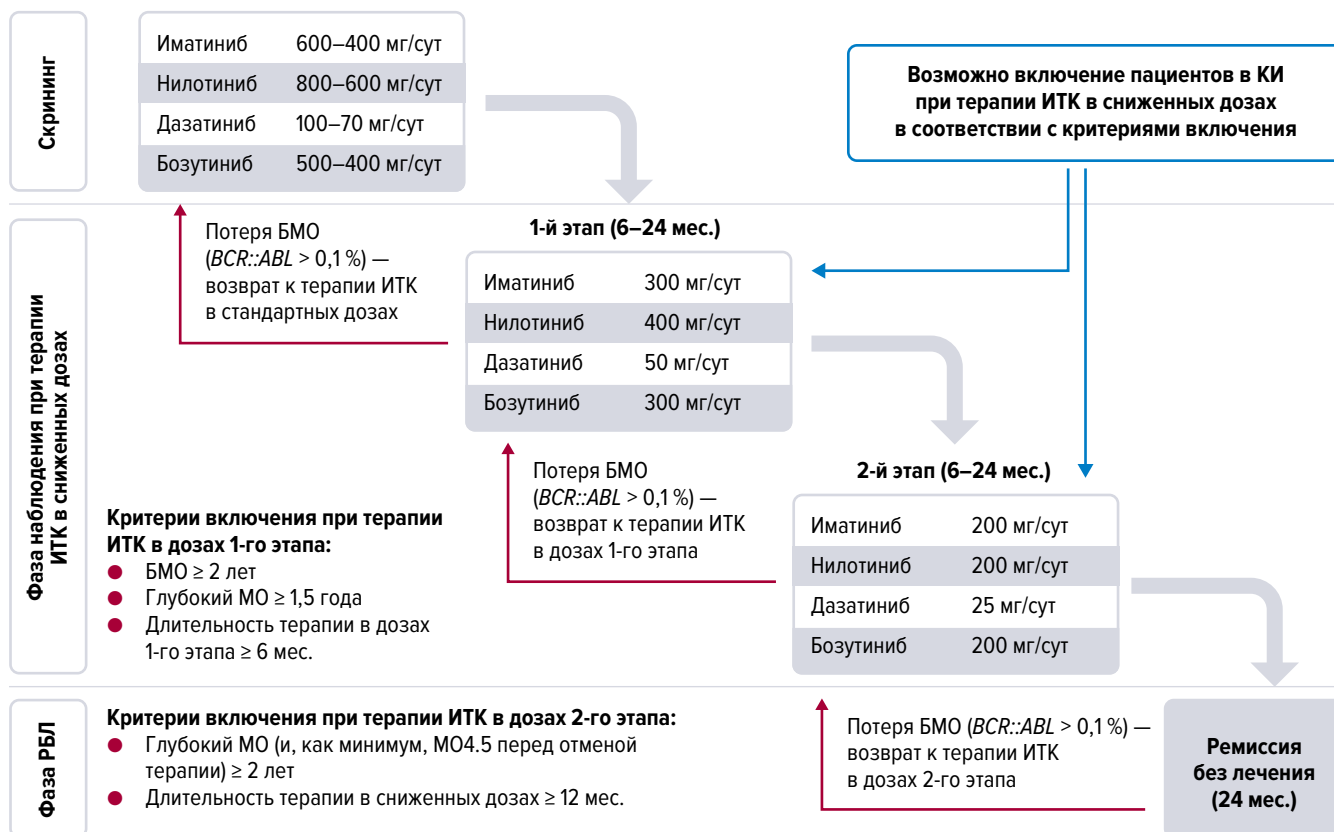
В нескольких исследованиях было изучено влияние концентрации ИТК в плазме на вероятность развития лекарственной токсичности. R.A. Larson и соавт. в рамках исследования IRIS за 5-летний период наблюдения не выявили взаимосвязи между  $C_{\text{trough}}$  иматиниба в плазме и вероятностью развития или степенью выраженности НЯ [4]. X. Wang и соавт., напротив, в группе из 981 пациента с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, которым проводилась терапия дазатинибом в дозе 100 мг/сут, обнаружили, что при  $C_{\text{trough}}$  дазатиниба в плазме более 5 нг/мл значимо чаще развивался плевральный выпот, чем при  $C_{\text{trough}}$  препарата в плазме менее 5 нг/мл (22 vs 11 %) [15]. В японском исследовании в 2018 г. авторами было показано, что гепатотоксичность I–IV степени и диарея выше II степени чаще развивались у больных с  $C_{\text{trough}}$  бозутиниба в плазме > 91 нг/мл [16].

Согласно национальным клиническим рекомендациям и рекомендациям Европейской сети по изучению лейкозов (ELN), при развитии лекарственной токсичности II степени длительностью более 7 дней или III–IV степени любой длительности предлагается прекратить терапию ИТК. Возобновление терапии ИТК в редуцированных дозах с последующим возвратом к стандартным дозам препаратов показано при отсутствии признаков усугубления токсичности в течение 1 мес. [17, 18]. Таким образом, алгоритм длительного наблюдения за пациентами с глубоким МО при терапии ИТК в сниженных дозах не только с целью разрешения, но и для предотвращения развития НЯ к настоящему времени не разработан и в рутинной клинической практике не применяется.

За последние несколько лет зарубежные авторы в ряде исследований продемонстрировали, что эффективность терапии ИТК 2-го поколения в стандартных и сниженных дозах сопоставима. Проявления лекарственной токсичности при применении ИТК в сниженных дозах встречаются реже.

Например, в 2 одноцентровых нерандомизированных исследованиях было показано, что терапия дазатинибом в суточной дозе 50 мг в первой линии у больных ХМЛ одинаково эффективна с применением дазатиниба в стандартной дозе 100 мг/сут. При этом НЯ в период терапии дазатинибом в сниженных дозах встречались у меньшего числа пациентов [19, 20].

Помимо этого в литературе имеются результаты нескольких ретроспективных и проспективных исследований, в рамках которых пациентам с НЯ снижали дозу ИТК с последующим длительным наблюдением. Было продемонстрировано, что у больных ХМЛ с оптимальным ответом переход на терапию ИТК в сни-



**Рис. 1.** Дизайн многоцентрового клинического исследования READIT-2020 по наблюдению за пациентами с ХМЛ при приеме ингибиторов тирозинкиназ в сниженных дозах с последующей отменой терапии

БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; КИ — клиническое исследование; МО — молекулярный ответ; РБЛ — ремиссия без лечения.

**Fig. 1.** Design of the multi-center clinical trial READIT-2020 to follow-up the CML patients on reduced doses of tyrosine kinase inhibitors and subsequent therapy withdrawal

БМО — major molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors; КИ — clinical trial; МО — molecular response; РБЛ — treatment-free remission.

женных дозах является безопасной опцией лечения и что в результате снижения дозы ИТК у подавляющей части больных НЯ частично или полностью регрессируют [21–26].

К настоящему времени в отечественной и зарубежной литературе не представлены данные о значениях концентрации ИТК в плазме у пациентов при терапии препаратами в сниженных дозах. Кроме того, нет данных о взаимосвязи концентрации ИТК с сохранением ранее достигнутого МО при приеме препаратов в редуцированных дозах и с разрешением лекарственной токсичности после снижения их дозы.

Следует также отметить, что вопрос о допустимости и целесообразности терапии ИТК в сниженных дозах, в т. ч. в качестве этапа перед полной отменой лечения, находится в процессе активного изучения. Данный подход не включен ни в международные, ни в национальные клинические рекомендации, и ко времени разработки настоящего клинического исследования READIT-2020 в литературе на эту тему имелись лишь единичные публикации.

**Цель настоящего исследования** — определить значения остаточной и максимальной концентраций ИТК в плазме больных ХМЛ при приеме препаратов в стандартных и сниженных дозах; оценить влияние концентрации ИТК в плазме на потерю БМО/глубо-

кого МО после снижения дозы препаратов, а также влияние концентрации ИТК в плазме на динамику проявлений лекарственной токсичности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В декабре 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ (Москва) и Республиканской клинической больнице № 4 (Саранск) стартовало многоцентровое нерандомизированное клиническое исследование по наблюдению за больными ХМЛ, получавшими лечение ИТК в сниженных дозах с последующей отменой препаратов (READIT-2020, Study of REduction And Discontinuation Treatment of TKI — Imatinib, Nilotinib, Dasatinib and Bosutinib). Исследование зарегистрировано в Международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov (NCT 04578847) [27]. Протокол клинического исследования был утвержден на заседании ученого совета (№ 17 от 24.12.2019 г.) и на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (№ 170 от 16.03.2023 г.). Набор пациентов в исследование завершен в декабре 2021 г. Подробно дизайн исследования, критерии включения, дозы ИТК на каждом из этапов исследования были опубликованы А.Г. Туркиной и соавт. в 2021 г. [28]. БМО

был определен как уровень химерного транскрипта  $BCR::ABL1 < 0,1 \%$ , М04 —  $BCR::ABL1 < 0,01 \%$ , М04.5 —  $BCR::ABL1 < 0,0032 \%$ , М05 —  $BCR::ABL1 < 0,001 \%$ . Потеря глубокого МО была определена как повышение уровня химерного транскрипта  $BCR::ABL1 > 0,01 \%$ , потеря БМО — как повышение уровня химерного транскрипта  $BCR::ABL1 > 0,1 \%$ .

Дизайн клинического исследования представлен на рис. 1.

Определение концентрации ИТК в плазме проводилось для иматиниба и нилотиниба. Исследование выполнялось в биоаналитической лаборатории «Экзактэ Лабс» (Москва). Были изучены остаточная ( $C_{trough}$  — через  $24 \pm 2$  ч после последнего приема препарата) и максимальная ( $C_{max}$  — через 3 ч после последнего приема препарата) концентрации препаратов в плазме. При терапии ИТК в стандартных дозах определяли только  $C_{trough}$ , а в сниженных дозах —  $C_{trough}$  и  $C_{max}$ .

Для исследования у пациентов выполнялся забор 8 мл периферической венозной крови в пробирку с ЭДТА. Для отделения плазмы от форменных элементов крови выполнялось центрифугирование пробирок с периферической кровью в течение 15 мин со скоростью 2500 об./мин. Плазму удаляли пипеткой и помещали в микроцентрифужную пробирку. До проведения анализа микроцентрифужную пробирку с плазмой хранили при температуре  $-20^\circ\text{C}$ .

Определение  $C_{trough}$  и  $C_{max}$  ИТК в плазме выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) — тандемной масс-спектрометрии.

Для анализа концентрации иматиниба применялось оборудование ВЭЖХ Waters Acquity I-class (Sciencix, США) с масс-спектрометром SCIEX Triple Quad 4500 (Sciex, Канада). В качестве внутреннего стандарта использовался изотопно меченный иматиниб- $d_3$ , близкий аналиту по хроматографическим и экстракционным показателям.

Для анализа концентрации нилотиниба применялось оборудование ВЭЖХ с масс-спектрометром LCMS-8040 (Shimadzu, Япония). В качестве внутреннего стандарта использовался эсциталопрам, близкий аналиту по хроматографическим и экстракционным показателям.

Извлечение исследуемого соединения из плазмы проводили путем осаждения белков охлажденным ацетонитрилом. Супернатант отделяли посредством центрифугирования.

Оценка степени лекарственной токсичности осуществлялась согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE v.5.0) при включении

в исследование и при дальнейшем наблюдении в период терапии ИТК в сниженных дозах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика пациентов

С декабря 2019 г. по декабрь 2021 г. в исследование READIT-2020 включено 103 пациента с ХМЛ в хронической фазе: 69 (67 %) из них проводилась терапия иматинибом, 34 (33 %) — ИТК 2-го поколения; нилотиниб получали 23 пациента.

Медиана общей длительности терапии в группе больных, получавших иматиниб, при включении в исследование составила 7,1 года (диапазон 3–19,5 года), длительности БМО — 3,4 года (диапазон 2–15,4 года), длительности глубокого МО ( $\geq$  М04) — 2,6 года (диапазон 1–11 лет).

Медиана общей длительности терапии ИТК в группе пациентов, получавших нилотиниб, при включении в исследование составила 7,1 года (диапазон 3,5–20,6 года), длительности БМО — 4,2 года (диапазон 2–6,6 года), длительности глубокого МО ( $\geq$  М04) — 2,3 года (диапазон 1–6 лет).

### Определение концентрации иматиниба в плазме

Ко времени включения в исследование 69 (67 %) пациентам проводилась терапия иматинибом в различных суточных дозах (600 мг,  $n = 1$ ; 400 мг,  $n = 61$ ; 300 мг,  $n = 3$ ; 200 мг,  $n = 4$ ). Определение  $C_{trough}$  и  $C_{max}$  иматиниба в плазме выполнено у 46 пациентов. Число проанализированных образцов плазмы и средние значения  $C_{trough}$  и  $C_{max}$  иматиниба в плазме при различных дозах препарата представлены в табл. 1.

Различия в значениях  $C_{trough}$  иматиниба в плазме при применении препарата в различных дозах оказались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Различия  $C_{max}$  препарата при применении в различных дозах также были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

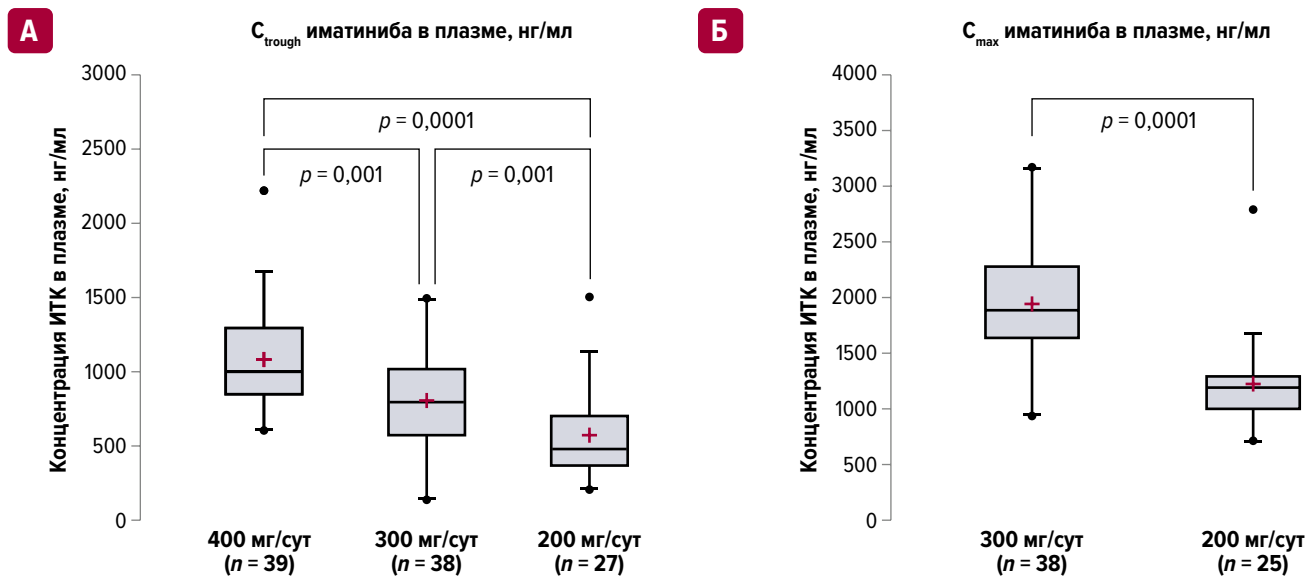
Характеристика больных, у которых исследовалась концентрация иматиниба в плазме, представлена в табл. 2.

Среднее значение  $C_{trough}$  иматиниба в плазме при приеме в дозе 400 мг/сут было значимо выше у женщин, чем у мужчин, —  $1239,9 \pm 356,0$  vs  $934,8 \pm 266,0$  нг/мл соответственно ( $p = 0,003$ ). В свою очередь, статистически значимых различий в значениях  $C_{trough}$  и  $C_{max}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в суточных дозах 300 и 200 мг в группах пациентов женского и мужского пола не выявлено (табл. 3).

Между  $C_{trough}$  иматиниба в плазме и массой тела в общей группе больных была выявлена очень слабая

**Таблица 1.** Средние значения концентрации иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ при использовании препарата в стандартных и сниженных дозах

Концентрация иматиниба в плазме	Иматиниб 400 мг/сут	Иматиниб 300 мг/сут	Иматиниб 200 мг/сут	Всего
Среднее значение $C_{trough}$ , нг/мл	$1092,5 \pm 346,0$	$809,5 \pm 313,0$	$570,9 \pm 280,0$	
Число образцов плазмы	39	38	27	104
Среднее значение $C_{max}$ , нг/мл	—	$1944,1 \pm 577,0$	$1233,4 \pm 44,0$	
Число образцов плазмы	—	38	25	63



**Рис. 2.** Значения (А)  $C_{\text{trough}}$  и (Б)  $C_{\text{max}}$  иматиниба в плазме больных ХМЛ, получавших препарат в различных дозах ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

**Fig. 2.** Plasma imatinib (А)  $C_{\text{trough}}$  and (Б)  $C_{\text{max}}$  values in CML patients depending on the dose administered ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с ХМЛ (пол, масса тела, площадь поверхности тела, концентрация иматиниба в плазме), включенных в настоящий анализ

Показатель	Доза иматиниба, мг/сут						Доза иматиниба, мг/сут			
	400 (n = 39)		300 (n = 38)		200 (n = 24)		300 (n = 38)		200 (n = 25)	
	М (n = 19)	Ж (n = 20)	М (n = 19)	Ж (n = 19)	М (n = 13)	Ж (n = 14)	М (n = 19)	Ж (n = 19)	М (n = 12)	Ж (n = 13)
Масса тела, кг	92,2	76	93,4	75,3	91,3	76	93,4	75,3	91,8	76,8
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	2,1	1,82	2,11	1,82	2,1	1,83	2,11	1,82	2,11	1,84
Возраст, лет	51,6	52,5	52,8	50,2	52	52	52,8	50,2	52,6	52,4
$C_{\text{trough}}$ , нг/мл	934,8*	1239,9*	814,8	804,2	489,3	646,6	—	—	—	—
$C_{\text{max}}$ , нг/мл	—	—	—	—	—	—	1813,2	2075,1	1109,5	1396,8

\* Различия статистически значимые.

**Таблица 3.** Значения средних концентраций иматиниба ( $C_{\text{trough}}$  и  $C_{\text{max}}$ ) в плазме у больных ХМЛ разного пола, принимавших препарат в суточных дозах 400, 300 и 200 мг

Концентрация иматиниба в плазме	Мужчины	Женщины	p
$C_{\text{trough}}$ , нг/мл			
400 мг (n = 19/20)	934,8 ± 266,0	1239,9 ± 356,0	0,003*
300 мг (n = 19/19)	814,8 ± 346,0	804,2 ± 286,0	0,800
200 мг (n = 13/14)	489,3 ± 175,0	646,6 ± 341,0	0,300
$C_{\text{max}}$ , нг/мл			
300 мг (n = 19/19)	1813,2 ± 518,0	2075,1 ± 616,0	0,130
200 мг (n = 12/13)	1109,5 ± 211,0	1396,8 ± 566,0	0,200

\* Различия статистически значимые.

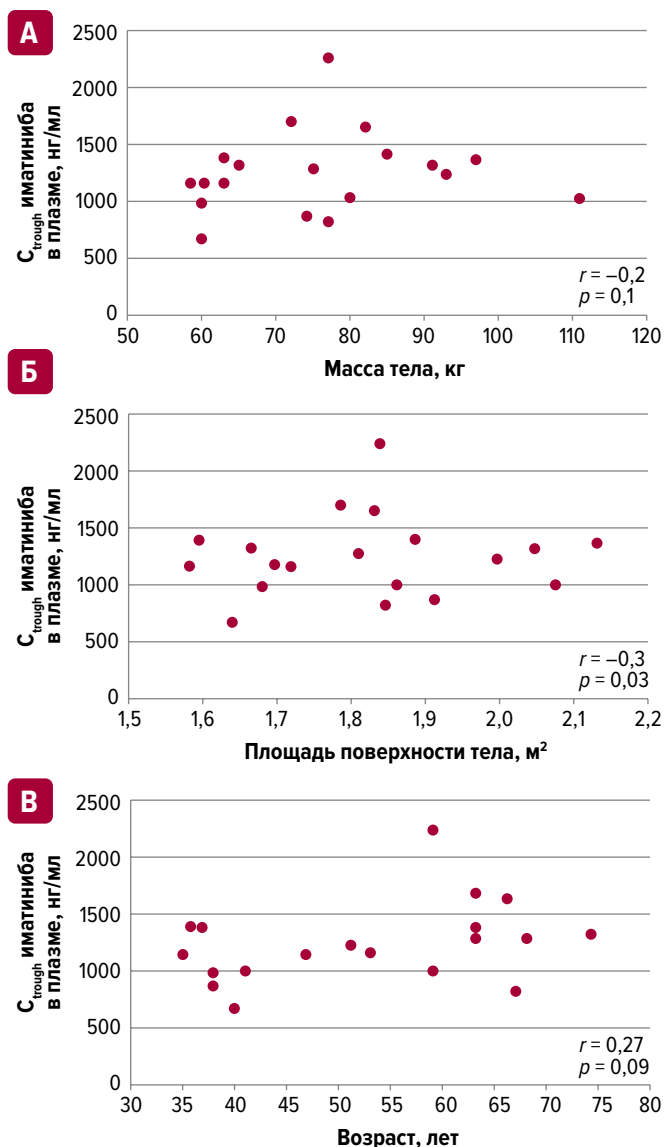
обратная корреляция ( $r = -0,2$ ). Слабая обратная корреляция наблюдалась также между  $C_{\text{trough}}$  иматиниба в плазме и площадью поверхности тела ( $r = -0,3$ ), возрастом больных ( $r = 0,27$ ) (рис. 3).

#### Определение концентрации нилотиниба в плазме

Ко времени включения в исследование терапия нилотинибом проводилась 23 пациентам (800–600 мг/сут,  $n = 10$ ; 400 мг/сут,  $n = 10$ ; 200 мг/сут  $n = 3$ ).  $C_{\text{trough}}$  и  $C_{\text{max}}$  нилотиниба в плазме определены у 16 больных. Число проанализированных образцов плазмы и средние значения  $C_{\text{trough}}$ ,  $C_{\text{max}}$  нилотиниба в плазме при приеме препарата в различных дозах представлены в табл. 4.

**Таблица 4.** Средние значения остаточной и максимальной концентраций нилотиниба в плазме у больных ХМЛ, принимавших препарат в стандартных и сниженных дозах

Концентрация нилотиниба в плазме	Нилотиниб 600 мг/сут	Нилотиниб 400 мг/сут	Нилотиниб 200 мг/сут	Всего
Среднее значение $C_{\text{trough}}$ , нг/мл	651,4 ± 397,0	468,7 ± 220,0	376,7 ± 151,0	
Число образцов плазмы	4	10	8	22
Среднее значение $C_{\text{max}}$ , нг/мл	—	665,3 ± 189,0	628,0 ± 293,0	
Число образцов плазмы	—	9	6	15



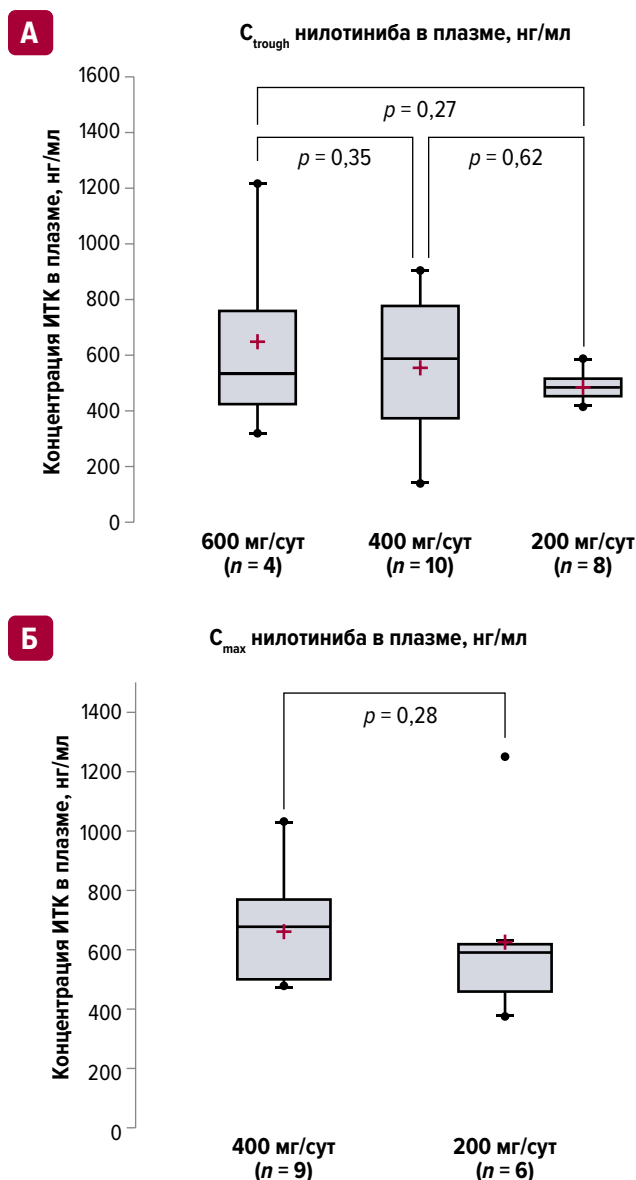
**Рис. 3.** Значения  $C_{trough}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут с учетом (А) тела, (Б) площади поверхности тела и (В) возраста больных ХМЛ при включении в исследование

**Fig. 3.** Plasma imatinib  $C_{trough}$  values on daily 400 mg with regard to (А) body mass, (Б) body surface area, and (В) age of CML patients at the trial onset

Не было выявлено значимых различий в  $C_{trough}$  и  $C_{max}$  нилотиниба при приеме в различных дозах, в т. ч. при сравнении  $C_{trough}$  нилотиниба в плазме при дозах препарата 600 и 200 мг/сут (рис. 4). Однако следует отметить, что число проанализированных образцов плазмы было небольшим.

Среди 16 пациентов, у которых оценивалась концентрация нилотиниба в плазме, было 14 женщин и 2 мужчин. Сравнение значений концентрации препарата в плазме у больных женского и мужского пола не выполнялось из-за малого числа наблюдений.

Отмечалась высокая прямая корреляция между  $C_{max}$  нилотиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут и массой тела в общей группе пациентов ( $r = 0,7$ ). Выявлена также средняя корреляционная связь между  $C_{max}$  нилотиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут и площадью поверхности тела в общей группе больных ( $r = 0,6$ ). Кроме



**Рис. 4.** Значения (А)  $C_{trough}$  и (Б)  $C_{max}$  нилотиниба в плазме больных ХМЛ, получавших препарат в различных дозах ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

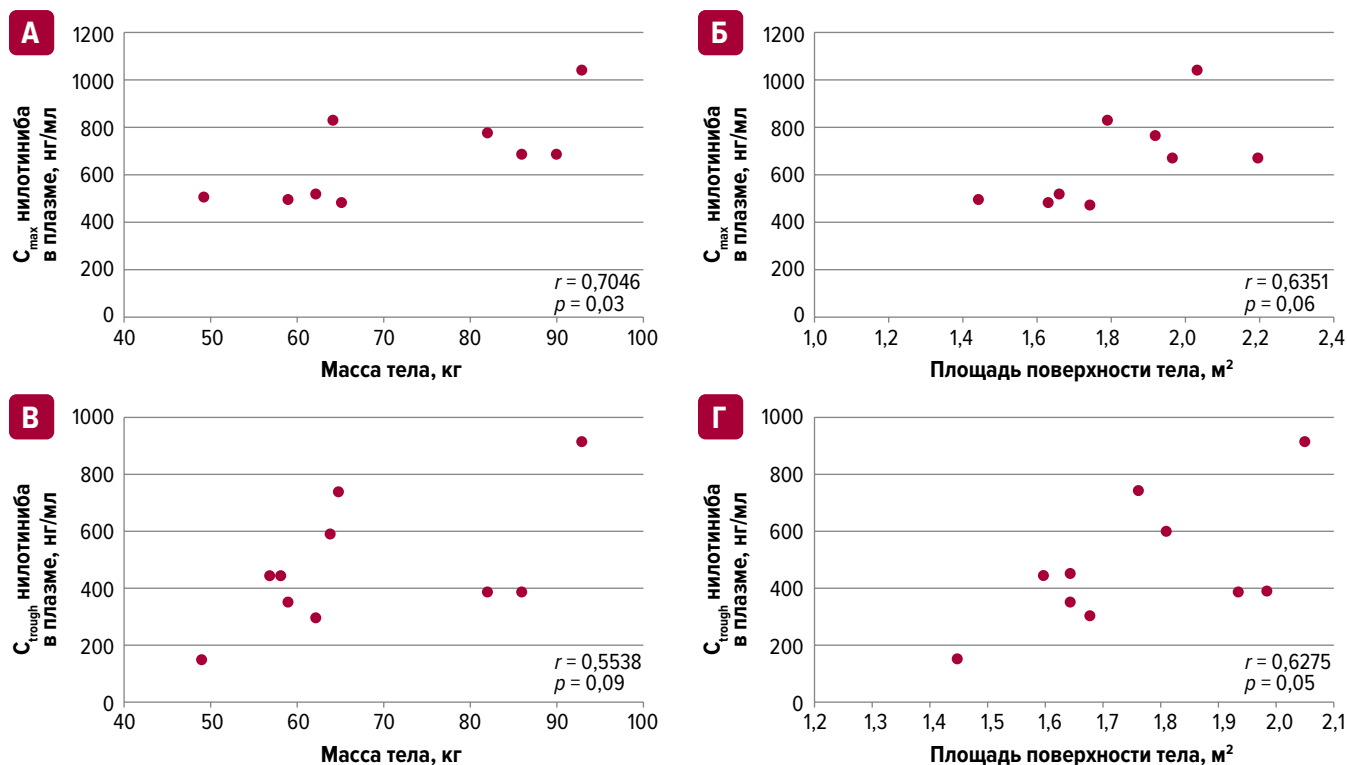
**Fig. 4.** Plasma nilotinib (А)  $C_{trough}$  and (Б)  $C_{max}$  values in CML patients depending on the dose administered ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

того, средняя корреляция наблюдалась между  $C_{trough}$  нилотиниба в плазме при приеме в дозе 400 мг/сут и массой тела ( $r = 0,5$ ), а также площадью поверхности тела в общей группе пациентов ( $r = 0,6$ ) (рис. 5).

Ввиду малого числа проанализированных образцов плазмы оценка корреляции между  $C_{trough}$  нилотиниба в плазме при приеме препарата в дозах 600 и 200 мг/сут, а также  $C_{max}$  нилотиниба в плазме при приеме в дозе 200 мг/сут и такими параметрами, как пол, возраст, масса тела больного, не проводилась.

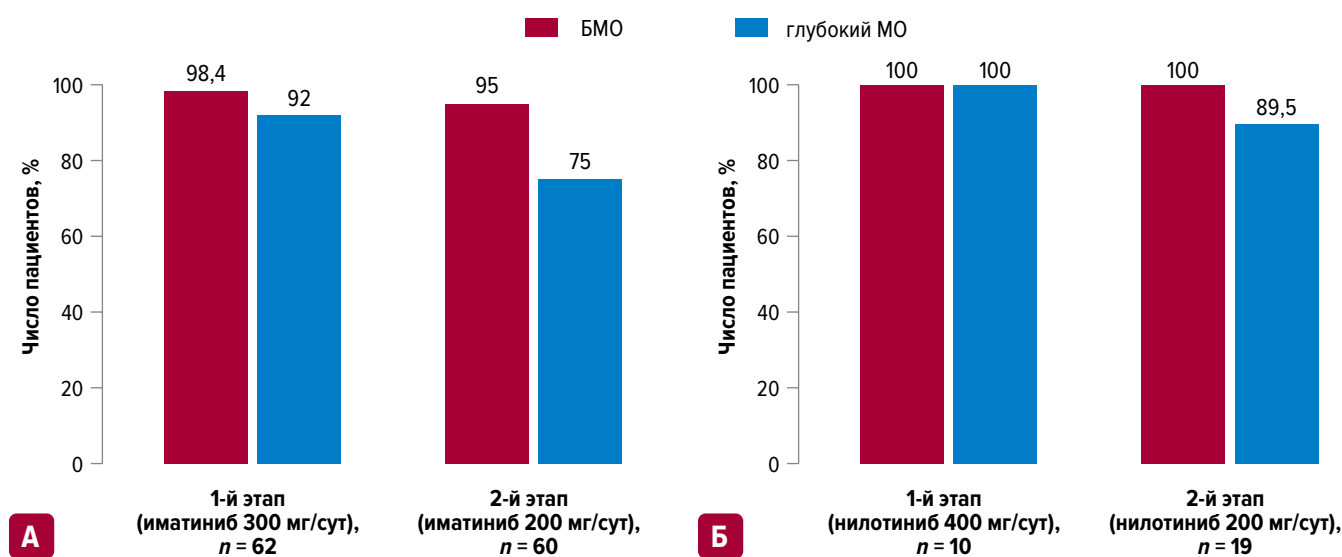
**Взаимосвязь концентрации ИТК в плазме у больных ХМЛ и потери МО после снижения дозы ИТК**

Первый этап наблюдения продолжительностью 6 мес. в период терапии ИТК в сниженных дозах прошли 72 пациента (62 получали иматиниб, 10 — нилотиниб). При терапии иматинибом в дозе 300 мг/сут потеря глубокого МО была зафиксирована у 5 (8 %) больных,



**Рис. 5.** Значения  $C_{\max}$  и  $C_{\text{trough}}$  нилотиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут с учетом (А, В) массы тела и (Б, Г) площади поверхности тела больных ХМЛ при включении в исследование

**Fig. 5.** Plasma nilotinib  $C_{\max}$  and  $C_{\text{trough}}$  values on daily 400 mg with regard to (A, B) body mass and (Б, Г) body surface area of CML patients at the trial onset



**Рис. 6.** Сохранение БМО и глубокого МО у больных ХМЛ в период терапии (А) иматинибом или (Б) нилотинибом в сниженных дозах на 1-м и 2-м этапах фазы деэскалации

БМО — большой молекулярный ответ; МО — молекулярный ответ.

**Fig. 6.** Sustaining MMR and deep MR in CML patients on reduced (A) imatinib or (Б) nilotinib doses at de-escalation stages 1 and 2  
БМО — major molecular response; МО — molecular response.

потеря БМО — у 1 (1,6 %). При терапии нилотинибом в дозе 400 мг/сут потери глубокого МО и БМО не зафиксировано.

Второй этап наблюдения также в течение 6 мес. при терапии ИТК в сниженных дозах прошли 79 пациентов (60 получали иматиниб, 19 — нилотиниб).

При терапии ИТК в сниженных дозах на 2-м этапе наблюдения потеря глубокого МО констатирована у 17/79 больных (21,5 %). Иматиниб в суточной дозе

200 мг получали 15/60 пациентов (25 %), нилотиниб в суточной дозе 200 мг — 2/19 (10,5 %).

При терапии иматинибом в дозе 200 мг/сут потеря БМО зафиксирована у 3/60 пациентов (5 %). При терапии нилотинибом в дозе 200 мг/сут потери БМО не отмечалось (рис. 6).

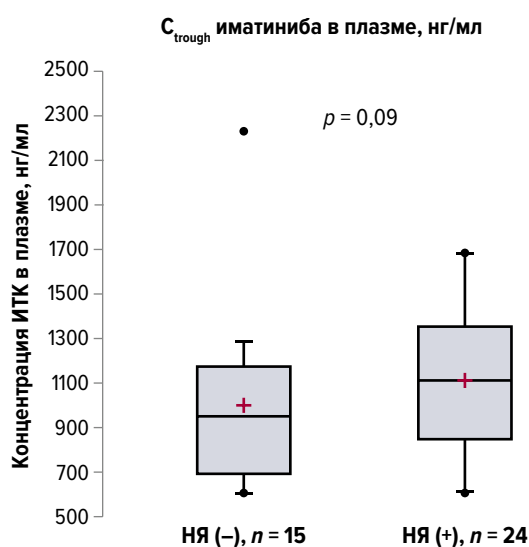
У 3 из 5 больных с потерей глубокого МО в период терапии иматинибом в дозе 300 мг/сут исследовали концентрацию препарата в плазме. В группе с со-



**Таблица 5.** Средние значения  $C_{trough}$  и  $C_{max}$  иматиниба в плазме у больных ХМЛ, принимавших препарат в суточных дозах 300 и 200 мг

Статус	$C_{trough}$ иматиниба в плазме, нг/мл		$C_{max}$ иматиниба в плазме, нг/мл	
	Суточная доза препарата		Суточная доза препарата	
	300 мг	200 мг	300 мг	200 мг
Пациенты с сохраняющимся глубоким МО	773,5 ± 303,0 (n = 24)	598,9 ± 308,0 (n = 7)	1866,5 ± 532,0 (n = 24)	1283,7 ± 481,0 (n = 7)
Пациенты с потерей глубокого МО	774,8 ± 553,0 (n = 3)	490,6 ± 175,0 (n = 19)	2246,0 ± 1171,0 (n = 3)	1124,7 ± 218,0 (n = 19)
<i>p</i>	0,8	0,5	0,4	0,4

МО — молекулярный ответ; ХМЛ — хронический лимфолейкоз.



**Рис. 7.** Значения  $C_{trough}$  иматиниба в плазме больных ХМЛ, получавших препарат в дозе 400 мг/сут, в подгруппах с проявлениями лекарственной токсичности и без таковых  
ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; НЯ — нежелательные явления.

**Fig. 7.** Plasma imatinib  $C_{trough}$  values on daily 400 mg in the subgroups of CML patients with and without drug toxicity  
ИТК — tyrosine kinase inhibitors; НЯ — adverse events.

храным глубоким МО это исследование выполнено у 24 из 57 больных.

При потере глубокого МО в период терапии иматинибом в дозе 200 мг/сут исследование концентрации препарата в плазме проводилось у 7/15 больных, а в группе с сохраненным глубоким МО — у 19/45.

Средние значения концентрации иматиниба в группах больных с сохраненным глубоким МО или его потерей в период терапии иматинибом в сниженных дозах представлены в табл. 5.

Средние значения  $C_{trough}$  и  $C_{max}$  иматиниба в плазме при приеме в дозе 200 мг/сут в группе пациентов с сохраняющимся глубоким МО оказались выше, чем в группе с потерей глубокого МО. Однако различия оказались статистически незначимыми.

Аналогичное сравнение в группе больных, которым проводилось лечение нилотинибом, не выполнялось по причине малого числа наблюдений с утратой глубокого МО при терапии этим препаратом в сниженных дозах (n = 2). У 17 больных глубокий МО сохранялся.

#### Концентрация ИТК в плазме у больных ХМЛ и динамика лекарственной токсичности при терапии ИТК в стандартных и сниженных дозах

Ко времени включения в исследование НЯ I–II степени отмечались у 35/62 пациентов (56 %) при

терапии иматинибом по 400 мг/сут, у 3/3 (100 %) — по 300 мг/сут и у 1/4 (25 %) — по 200 мг/сут. Перiorбитальные отеки встречались у 68 % больных, диспептические явления — у 27 %, судороги верхних и нижних конечностей — у 17 %, кровоизлияния в склеру — у 10 %, кожная сыпь и анемия — у 3 %.

Исследование  $C_{trough}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут выполнено у 39 больных. Проявления лекарственной токсичности зафиксированы у 24/39 пациентов (61 %). Средние значения  $C_{trough}$  в этой группе больных с проявлениями лекарственной токсичности и без таковых составили 1120,6 ± 303,0 и 998,4 ± 402,0 нг/мл соответственно (рис. 7).

Значения  $C_{trough}$  иматиниба в плазме при приеме в дозе 400 мг/сут были распределены на 4 квартиля (Q): Q1 включал 10 больных с самыми низкими значениями  $C_{trough}$  иматиниба в плазме ( $\leq 810$  нг/мл), Q2–Q3 — 19 больных с  $C_{trough} > 810$ , но  $\leq 1287$  нг/мл, Q4 — 10 больных с самыми высокими значениями  $C_{trough}$  иматиниба в плазме ( $> 1287$ , но  $\leq 2231$  нг/мл).

Доля больных с проявлениями лекарственной токсичности была больше в Q4 и составила 90,0 vs 50,0 и 57,8 % в Q1 и Q2–Q3 соответственно (рис. 8).

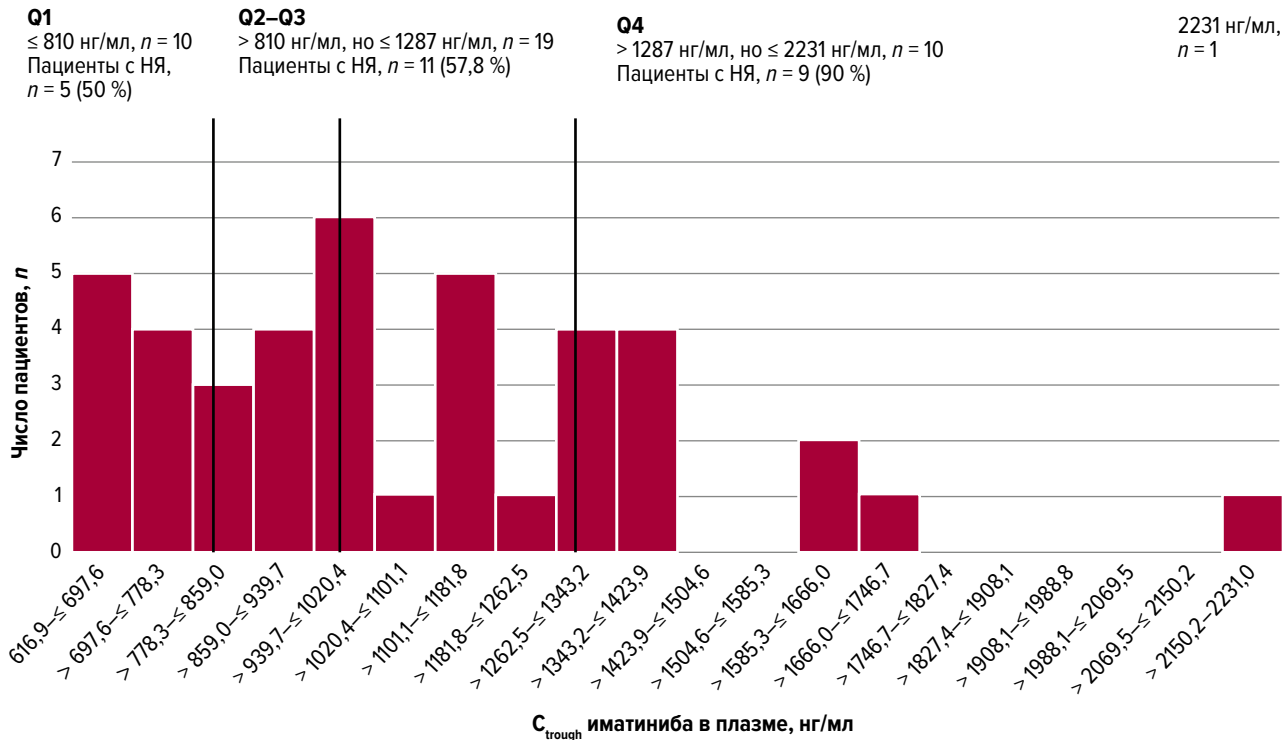
У 13/24 пациентов (54 %) с НЯ исследовали концентрацию иматиниба в плазме при терапии препаратом в дозе 400 мг/сут. После снижения дозы иматиниба до 300 мг/сут отмечалось полное разрешение признаков лекарственной токсичности. У остальных 11 (46 %) больных сохранялись проявления лекарственной токсичности в прежней степени.

Средние значения  $C_{trough}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 300 мг/сут в группе больных с сохраняющимися проявлениями лекарственной токсичности и без таковых составили 908,4 ± 228,0 и 753,4 ± 378,0 нг/мл соответственно; средние значения  $C_{max}$  иматиниба в плазме в той же группе больных — 2060,3 ± 580,0 и 1816,0 ± 642,0 нг/мл соответственно. Различия в  $C_{trough}$  и  $C_{max}$  иматиниба в плазме в двух подгруппах пациентов с проявлениями лекарственной токсичности и без таковых оказались статистически незначимыми (рис. 9).

У 4 (36 %) из 11 пациентов, у которых сохранялись проявления лекарственной токсичности в период терапии иматинибом в дозе 300 мг/сут, после снижения дозы препарата до 200 мг/сут отмечалось полное исчезновение НЯ.

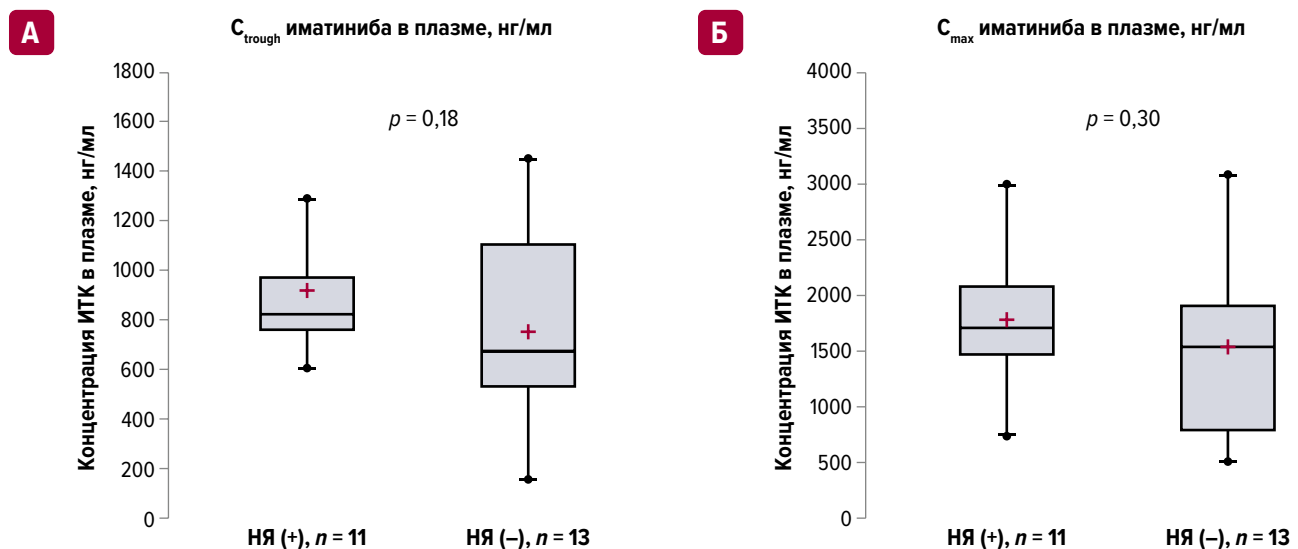
Сравнение значений  $C_{trough}$  и  $C_{max}$  иматиниба в плазме в период приема в дозе 200 мг/сут в группах больных с сохраняющейся лекарственной токсичностью и без нее не проводилось в связи с малым числом проанализированных образцов плазмы.

Ко времени включения в исследование проявления лекарственной токсичности I–II степени



**Рис. 8.** Распределение средних значений  $C_{\text{trough}}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут у больных ХМЛ с проявлениями лекарственной токсичности и без таковых (n = 39)  
Q1, 2, 3, 4 — 1, 2, 3, 4-й квартили; НЯ — нежелательные явления.

**Fig. 8.** The mean plasma imatinib  $C_{\text{trough}}$  values on daily 400 mg in CML patients with and without drug toxicity (n = 39)  
Q1, 2, 3, 4 — quartiles 1, 2, 3, and 4; НЯ — adverse events.



**Рис. 9.** Значения (А)  $C_{\text{trough}}$  и (Б)  $C_{\text{max}}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 300 мг/сут в группах больных ХМЛ с проявлениями лекарственной токсичности и без таковых  
ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; НЯ — нежелательные явления.

**Fig. 9.** Plasma imatinib (А)  $C_{\text{trough}}$  and (Б)  $C_{\text{max}}$  values on daily 300 mg in the groups of CML patients with and without drug toxicity  
ИТК — tyrosine kinase inhibitors; НЯ — adverse events.

отмечались у 5/23 пациентов (22 %), получавших нилотиниб: у 1 — при терапии по 800 мг/сут, у 2 — по 600 мг/сут, у 1 — по 400 мг/сут и у 1 — по 200 мг/сут. Гипербилирубинемия наблюдалась у 80 % больных, гепатотоксичность — у 60 % и гиперхолестеринемия — у 20 %.

Сравнение концентраций нилотиниба в плазме в группах пациентов с проявлениями лекарственной

токсичности и без них не выполнялось в связи с малым числом наблюдений с НЯ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в литературе имеется большое число опубликованных работ, свидетельствующих о

том, что успех в достижении ПЦО и БМО на фоне терапии ИТК у больных ХМЛ зависит от концентрации препаратов в плазме. Кроме того, имеются описания взаимосвязи концентрации ИТК в плазме и наличия проявлений лекарственной токсичности, однако данные носят противоречивый характер. В большинстве случаев в исследования включались первичные пациенты с ХМЛ, которым проводили терапию ИТК в стандартных дозах с целью индукции противоопухолевого ответа [3–7]. Оценка концентрации иматиниба и нилотиниба в плазме в период приема этих ИТК в сниженных дозах выполнялась только в рамках I фазы клинических исследований [29, 30].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ в рамках проспективного клинического исследования по наблюдению за пациентами с ХМЛ при терапии ИТК в сниженных дозах с последующей отменой терапии впервые были изучены остаточные ( $C_{\text{trough}}$ ) и максимальные ( $C_{\text{max}}$ ) концентрации иматиниба и нилотиниба в плазме. Исследована взаимосвязь концентрации ИТК в плазме и сохранения ранее достигнутого молекулярного ответа в период терапии уже после снижения дозы препаратов. Кроме того, изучалась возможность изменения динамики лекарственной токсичности после снижения дозы ИТК.

Выявлены статистически значимые различия в средних значениях  $C_{\text{trough}}$  и  $C_{\text{max}}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в стандартных и сниженных дозах. При этом подобных тенденций при использовании нилотиниба не обнаружено.

При сравнении средних значений  $C_{\text{trough}}$  иматиниба в плазме в период применения препарата в дозе 400 мг/сут обнаружено, что у больных женского пола концентрация ИТК была статистически значимо выше, чем у больных мужского пола. Вероятно, это связано с различиями в массе тела у лиц разного пола.

По ходу исследования обнаружено, что в период лечения иматинибом в сниженных дозах чаще фиксировалась потеря глубокого МО и БМО, чем при терапии нилотинибом.

Актуальной проблемой остается развитие лекарственной токсичности на фоне длительного лечения ИТК. Это подтверждается и результатами нашего исследования. У 56 % больных, которым ранее проводилось лечение иматинибом до включения в настоящее исследование, имелись признаки лекарственной токсичности I–II степени, в т. ч. у тех, кто получал препарат в сниженных дозах. Доля больных с проявлениями лекарственной токсичности на нилотиниб при включении в исследование была меньше. Более 50 % пациентов были включены в протокол уже в период терапии нилотинибом в сниженных дозах по причине наличия НЯ в анамнезе при применении препарата в стандартных дозах.

Интересен тот факт, что при распределении средних значений  $C_{\text{trough}}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут на 4 квартиля (где Q1 включал пациентов с самыми низкими значениями  $C_{\text{trough}}$ , а Q4 — с самыми высокими) доля больных с проявлениями лекарственной токсичности оказалась больше в Q4 и составила 90 %.

При снижении дозы иматиниба до 300–200 мг/сут у 70 % больных отмечалось полное исчезновение про-

явлений лекарственной токсичности. Однако при исследовании  $C_{\text{trough}}$  и  $C_{\text{max}}$  иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 300 мг/сут статистически значимых различий между группами пациентов с НЯ и без них не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что ко времени оформления промежуточных результатов проспективного многоцентрового клинического исследования по наблюдению за пациентами с ХМЛ в период приема ИТК в сниженных дозах с последующей отменой терапии (READIT-2020) анализу подвергнуто только около  $2/3$  от запланированного числа образцов плазмы. Исследование продолжается.

## УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

М.А. Гурьянова — доклады для Pfizer. О.А. Шухов, Е.Ю. Чельшева — доклады для Novartis, Pfizer; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer. А.Н. Петрова, А.В. Кохно — доклады для Novartis. А.Г. Туркина — доклады для Novartis, Pfizer, Fusion Pharma; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** M.A. Gurianova: oral presentations for Pfizer. O.A. Shukhov, E.Yu. Chelysheva: oral presentations for Novartis, Pfizer; travel, accommodation, expenses from Novartis, Pfizer. A.N. Petrova, A.V. Kokhno: oral presentations for Novartis. A.G. Turkina: oral presentations for Novartis, Pfizer, Fusion Pharma; travel, accommodation, expenses from Novartis, Pfizer. Other authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование проводилось в рамках инициативной НИР «Оптимизация таргетной терапии ИТК у больных Ph+/BCRABL+ ХМЛ и клональными PDGFRA и PDGFRB-позитивными миелопролиферативными заболеваниями, протекающими с эозинофилией, на основании оценки молекулярно-генетических, гистологических и клинических маркеров редукции опухолевого клона» (грант № АААА-А18-118031490062-9). Молекулярно-генетические исследования на определение уровня химерного транскрипта BCR::ABL1 p210 выполнялись при поддержке Novartis.

**FUNDING.** The trial was conducted as part of the research initiative “Optimization of targeted TKI therapy for patients with Ph+/BCRABL+ CML and clonal PDGFRA/PDGFRB-positive myeloproliferative neoplasms with eosinophilia, based on assessment of molecular genetic, histological, and clinical markers of tumor clone reduction” (grant #АААА-А18-118031490062-9). Molecular genetic studies to evaluate the level of the BCR::ABL1 p210 chimeric transcript were supported by Novartis.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

**Концепция и дизайн:** М.А. Гурьянова, О.А. Шухов, Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина.

**Сбор и обработка данных:** М.А. Гурьянова, О.А. Шухов, Е.Ю. Чельшева, А.Н. Петрова, А.В. Быкова, И.С. Немченко, Е.А. Кузьмина, Л.В. Гаврилова, А.Г. Туркина.

**Анализ и интерпретация данных:** М.А. Гурьянова, В.И. Казей, А.Г. Никифорова, П.Д. Соболев, М.С. Долов, Д.Ю. Гребенкин.

**Подготовка рукописи:** М.А. Гурьянова.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**Административная поддержка:** администрация ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Conception and design:** M.A. Gurianova, O.A. Shukhov, E.Yu. Chelysheva, A.G. Turkina.

**Data collection and processing:** M.A. Gurianova, O.A. Shukhov, E.Yu. Chelysheva, A.N. Petrova, A.V. Bykova, I.S. Nemchenko, E.A. Kuzmina, L.V. Gavrilova, A.G. Turkina.

**Data analysis and interpretation:** M.A. Gurianova, V.I. Kazey, A.G. Nikiforova, P.D. Sobolev, M.S. Dolov, D.Yu. Grebenkin.

**Manuscript writing:** M.A. Gurianova.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**Administrative support:** administration of the National Research Center for Hematology.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** Не требуется.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Not required.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ 16.03.2023 г. (протокол № 170).

**ETHICS APPROVAL.** This study was approved by the local Ethics Committee of the National Research Center for Hematology 16.03.2023 (protocol #170).

## ORCID

М.А. Гурьянова — <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>

В.И. Казей — <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

О.А. Шухов — <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

Е.Ю. Чельшева — <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

А.Г. Никифорова — <https://orcid.org/0000-0002-5719-0787>

П.Д. Соболев — <https://orcid.org/0000-0003-3634-596X>

М.С. Долов — <https://orcid.org/0000-0003-1265-9673>

Д.Ю. Гребенкин — <https://orcid.org/0000-0001-9304-8000>

А.Н. Петрова — <https://orcid.org/0000-0001-5730-2593>

А.В. Быкова — <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

И.С. Немченко — <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>

Е.А. Кузьмина — <https://orcid.org/0000-0002-9181-6050>

Л.В. Гаврилова — <https://orcid.org/0000-0003-0805-150X>

А.В. Кохно — <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

А.Г. Туркина — <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шухов О.А., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. и др. Терапия хронического миелолейкоза согласно современным рекомендациям: результаты пилотного проспективного исследования «Ранняя индукционная терапия и мониторинг» (ПИТМ). Клиническая онкогематология. 2019;12(2):194–201. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201. [Shukhov O.A., Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., et al. Treatment of Chronic Myeloid Leukemia According to Current Guidelines: The Results of the Pilot Prospective Study “Early Induction Therapy and Monitoring” (PITM). Clinical oncohematology. 2019;12(2):194–201. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201. (In Russ)]
2. Чельшева Е.Ю., Лазарева О.В., Туркина А.Г. и др. Возможность наблюдения в ремиссии без лечения больных хроническим миелолейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом по данным российской части международного многоцентрового популяционного исследования EUTOS PBS. Гематология и трансфузиология. 2022;67(3):351–66. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-351-366. [Chelysheva E.Yu., Lazareva O.V., Turkina A.G., et al. Observation in a treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients with a stable deep molecular response in the Russian portion of the international multicenter population based study EUTOS PBS. Russian journal of hematology and transfusiology. 2022;67(3):351–66. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-351-366. (In Russ)]
3. Singh N, Kumar L, Meena R, et al. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and non-responders. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(6):545–9. doi: 10.1007/s00228-009-0621-z.
4. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. Blood. 2008;111(8):4022–8. doi: 10.1182/blood-2007-10-116475.
5. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood. 2007;109(8):3496–9. doi: 10.1182/blood-2006-07-036012.
6. Куцев С.И., Оксенюк О.С. Мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом. Клиническая онкогематология. 2009;2(3):225–31. [Kutsev S.I., Oksenyuk O.S. Monitoring in the imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya. 2009;2(3):225–31. (In Russ)]
7. Larson RA, Yin OQ, Hochhaus A, et al. Population pharmacokinetic and exposure–response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(5):723–33. doi: 10.1007/s00228-011-1200-7.
8. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006;354(24):2542–51. doi: 10.1056/NEJMoa055104.
9. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele 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. Leukemia. 2017;31(11):2398–406. doi: 10.1038/leu.2017.253.
10. 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):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.
11. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian H, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol. 2016;34(20):2333–40. doi: 10.1200/jco.2015.64.8899.
12. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, Randomized, Open-Label Study of Daily Imatinib Mesylate 400 mg Versus 800 mg in Patients With Newly Diagnosed, Previously Untreated Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Using Molecular End Points: Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Study. J Clin Oncol. 2010;28(3):424–30. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3724.
13. Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г. и др. Ингибиторы тирозинкиназы второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308. [Lazorko N.S., Lomaia E.G., Romanova E.G., et al. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Toxicity in Treatment of Patients in Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308. (In Russ)]
14. 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. 2017;36(3):231–7. doi: 10.1200/jco.2017.74.7162

15. Wang X, Roy A, Hochhaus A, et al. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure–response analysis of a Phase III study. *Clin Pharmacol*. 2013;10(5):85–97. doi: 10.2147/CPAA.S42796.
16. Mita A, Abumiya M, Miura M, et al. Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7:9. doi: 10.1186/s40164-018-0101-1.
17. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. [Turkina A.G., Zaritskii A.Yu., Shuvaev V.A., et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (In Russ)]
18. Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. *J Clin Med*. 2020;9(11):3671. doi: 10.3390/jcm9113671.
19. Santana-Hernandez P, Rocio Colunga Pedraza P, Duque SG, et al. Low-Dose Dasatinib as First-Line Treatment for Chronic Myeloid Leukemia: Preliminary Report. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):5254. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl\_1.5254.5254.
20. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020;126(1):67–75. doi: 10.1002/cncr.32504.
21. Carella AM, Lerma E. Durable responses in chronic myeloid leukemia patients maintained with lower doses of imatinib mesylate after achieving molecular remission. *Ann Hematol*. 2007;86(10):749–52. doi: 10.1007/s00277-007-0326-2.
22. Cervantes F, Correa JG, Perez I, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. *Ann Hematol*. 2017;96(1):81–5. doi: 10.1007/s00277-016-2839-z.
23. Iriyama N, Ohashi K, Hashino S, et al. The efficacy of reduced-dose dasatinib as a subsequent therapy in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: the LD-CML study of the Kanto CML Study Group. *Intern Med*. 2018;57(1):17–23. doi: 10.2169/internalmedicine.9035-17.
24. Russo D, Martinelli G, Malagola M, et al. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(26):5138–44. doi: 10.1182/blood-2013-01-480194.
25. La Rosee P, Martiat P, Leitner A, et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Ann Hematol*. 2013;92(10):1345–50. doi: 10.1007/s00277-013-1769-2.
26. Шухов О.А., Гурьянова М.А., Чельшева Е.Ю. и др. Оценка стабильности молекулярного ответа у больных хроническим миелоидным лейкозом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ второго поколения. Гематология и трансфузиология. 2020;65(1):111–2. [Shukhov O.A., Gurianova M.A., Chelysheva E.Yu., et al. Assessment of molecular response stability in chronic myeloid leukemia patients treated with second generation tyrosine kinase inhibitors. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(1):111–2. (In Russ)]
27. ClinicalTrials.gov. A Study of REduction And Discontinuation Treatment of TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib and Bosutinib) (READIT). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578847> (accessed 23.05.2024).
28. Туркина А.Г., Гурьянова М.А., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А. Российское проспективное нерандомизированное клиническое исследование по редукции доз ингибиторов тирозинкиназ с последующей полной отменой терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом READIT-2020 (обоснование, цель и основные задачи, дизайн, ожидаемые результаты). Клиническая онкогематология. 2022;15(1):54–61. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-54-61. [Turkina A.G., Gurianova M.A., Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A. Russian Prospective Non-Randomized Clinical Study on Dose Reduction of Tyrosine Kinase Inhibitors with Subsequent Complete Therapy Discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Stable Deep Molecular Response (READIT-2020): Background, Aim, Main Objectives, Design, and Expected Results. *Clinical oncohematology*. 2022;15(1):54–61. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-54-61. (In Russ)]
29. Peng B, Hayes M, Resta D, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Imatinib in a Phase I Trial With Chronic Myeloid Leukemia Patients. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):935–42. doi: 10.1200/JCO.2004.03.050.
30. Tanaka C, Yin OQP, Sethuraman V, et al. Clinical Pharmacokinetics of the BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitor Nilotinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(2):197–203. doi: 10.1038/clpt.2009.208.

