Клиническая онкогематология. 2023;16(1):54–68

Clinical oncohematology. 2023;16(1):54–68

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России

А.Г. Туркина[1], Е.А. Кузьмина[1], Е.Г. Ломаиа[2], Е.В. Морозова[3], Е.Ю. Челышева[1], О.А. Шухов[1], А.Н. Петрова[1], Т.В. Читанава[2], Ю.Ю. Власова[3], И.С. Немченко[1], А.В. Быкова[1], Е.И. Сбитякова[2], М.А. Гурьянова[1], Н.Н. Цыба[1], А.В. Кохно[1], Е.Н. Паровичникова[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

[2] ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

[3] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить эффективность и переносимость асциминиба у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с неудачей после ≥ 2 линий терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России.

Материалы и методы. В исследование включено 68 пациентов с Ph-позитивным ХМЛ в хронической фазе (ХФ) старше 18 лет с неудачей после ≥ 2 линий терапии ИТК. Анализировались данные 50 пациентов со сроком наблюдения ≥ 3 мес., которым не выполнялась аллоТГСК. Режим дозирования устанавливался в зависимости от наличия мутации T315I. Асциминиб в дозе 200 мг внутрь 2 раза в сутки получало 20 больных с этой мутацией и в дозе 40 мг внутрь 2 раза в сутки — 30 больных без нее. Ко времени включения в программу MAP у 42 (82 %) пациентов была ХФ ХМЛ, у 8 — вторая ХФ после фазы акселерации (ФА, *n* = 7) и миелоидного бластного криза (БК, *n* = 1). У всех пациентов не было альтернативных лечебных опций. У 92 % больных в анамнезе было ≥ 3 линий терапии ИТК. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прекращения терапии рассчитывались с использованием метода Каплана—Мейера. Для рас-

Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia Patients Without Therapeutic Alternatives: Results of the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) Trial in Russia

AG Turkina[1], EA Kuzmina[1], EG Lomaia[2], EV Morozova[3], EYu Chelysheva[1], OA Shukhov[1], AN Petrova[1], TV Chitanava[2], YuYu Vlasova[3], IS Nemchenko[1], AV Bykova[1], EI Sbityakova[2], MA Gurianova[1], NN Tsyba[1], AV Kokhno[1], EN Parovichnikova[1]

[1] National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

[2] VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

[3] RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

ABSTRACT

Aim. To assess the efficacy and tolerability of asciminib in chronic myeloid leukemia (CML) patients after failure of ≥ 2 lines of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) therapy under the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) in Russia.

Materials & Methods. The study enrolled 68 patients with Ph-positive CML chronic phase (CP), over 18 years of age, after failure of ≥ 2 lines of TKI therapy. The analysis was conducted on data from 50 patients who were followed-up for at least 3 months and did not undergo allo-HSCT. Dosing regimens were prescribed depending on T315I mutation. Asciminib 200 mg per os was administered twice a day to 20 patients with this mutation, and asciminib 40 mg per os was administered twice a day to 30 patients without this mutation. By the time of admission into the MAP, there were 42 (82 %) CP CML patients as well as 8 patients with second CP after accelerated phase (AP, *n* = 7) and myeloid blast crisis (BC, *n* = 1). None of them could be treated with any therapeutic alternative. 92 % of patients had received ≥ 3 lines of prior TKI therapy. Overall survival (OS) and discontinuation-free survival were estimated by the Kaplan-Meier method. A cumulative incidence function (CIF) was used to calculate the probability of achieving response. Multivariate analysis was based on Cox regression model.

чета вероятности достижения ответов использовали функцию оценки кумулятивной частоты событий (CIF). Многофакторный анализ проводился с применением регрессионного анализа Кокса.
Результаты. Медиана срока терапии асциминибом составила 11 мес. (диапазон 4–30 мес.). Вероятная 2-летняя ОВ составила 96 %. Через 12 и 24 мес. выживаемость без прекращения терапии была равна 92 и 70 % соответственно. Полный цитогенетический (ПЦО/МО2), большой молекулярный (БМО) и глубокий молекулярный ответы (МО4) на фоне терапии асциминибом были достигнуты у 17 (42 %), 14 (30 %) и 9 (19 %) больных без соответствующих ответов на момент включения в исследование. К 12 и 24 мес. терапии вероятность достижения ПЦО/МО2 составила 44 и 62 %, БМО — 32 и 40 %, МО4 — 26 и 37 % соответственно. Статистически значимых различий в достижении ПЦО/МО2 и БМО между группами больных, получавших разные дозы препарата, не выявлено. По результатам многофакторного анализа независимым значимым фактором, влияющим на вероятность достижения БМО при лечении асциминибом, был наилучший МО (*BCR::ABL1* < 1 *vs* 1–10 *vs* ≥ 10 %) при предшествующей терапии ИТК (отношение рисков 7,5873; p = 0,0072). У 22 (44 %) больных отмечались нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести, НЯ III–IV степени (преимущественно тромбоцитопения и нейтропения) — у 8 (16 %) пациентов. Ни один из пациентов не прекратил терапию асциминибом в связи с НЯ.
Заключение. Асциминиб продемонстрировал многообещающую эффективность у пациентов с предшествующим лечением ИТК как с мутацией T315I (в дозе 200 мг 2 раза в сутки), так и без нее (в дозе 40 мг 2 раза в сутки). Асциминиб может рассматриваться в качестве лечебной опции у больных с неудачей терапии другими ИТК. Переносимость препарата в разных дозах была одинаково удовлетворительной, что позволяет применять его у больных с непереносимостью других ИТК и рассматривать возможность повышения дозы у пациентов с отсутствием ответа на терапию. Перспективно также изучение эффективности асциминиба на более ранних этапах лечения (в 1–2-й линии) и применения его в комбинации с АТФ-связывающими ИТК у больных ХМЛ с недостаточным ответом на терапию ИТК.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, асциминиб, резистентность, третья линия терапии, программа расширенного доступа к препарату.

Получено: 22 сентября 2022 г.
Принято в печать: 18 декабря 2022 г.

Для переписки: Елена Андреевна Кузьмина,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167;
тел.: +7(918)167-35-69; e-mail: 1110ekuzmina@gmail.com

Для цитирования: Туркина А.Г., Кузьмина Е.А., Ломаиа Е.Г. и др. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России. Клиническая онкогематология. 2023;16(1):54–68.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68

Results. The median asciminib treatment duration was 11 months (range 4–30 months). The probable 2-year OS was 96 %. After 12 and 24 months, discontinuation-free survival was 92 % and 70 %, respectively. On asciminib therapy, complete cytogenetic (CCyR/MR2), major molecular (MMR), and deep molecular (MR4) responses were achieved in 17 (42 %), 14 (30 %), and 9 (19 %) patients who had not responded to prior treatment at the point of enrollment. After completing the 12- and 24-month therapy, the probability of CCyR/MR2 achievement was 44 % and 62 %, that of MMR achievement was 32 % and 40 %, and that of MR4 achievement was 26 % and 37 %, respectively. The patients treated with different doses did not significantly differ in achieving either CCyR/MR2 or MMR. By multivariate analysis, the independently significant factor impacting the probability of achieving MMR on asciminib treatment was the best MR (*BCR::ABL1* < 1 % *vs.* 1–10 % *vs.* ≥ 10 %) after prior TKI therapy (hazard ratio 7.5873; p = 0.0072). In 22 (44 %) patients, adverse events (AEs) of all grades were observed, and 8 (16 %) patients showed AEs grade 3/4 (predominantly thrombocythemia and neutropenia). None of the patients discontinued asciminib treatment due to AEs.
Conclusion. Asciminib demonstrated highly promising efficacy in previously TKI-treated patients with T315I mutation (200 mg BID) and without it (40 mg BID). Asciminib can be regarded as therapeutic option after failure of other TKIs. Different doses of asciminib were equally well tolerated, which makes it applicable for patients with intolerance to other TKIs and also provides ground for considering dose increases in non-responders. Good prospects are also expected for studying asciminib efficacy at earlier treatment stages (in first or second lines) as well as in combination with ATP-binding TKIs in CML patients with insufficient response to TKI treatment.

Keywords: chronic myeloid leukemia, asciminib, resistance, third-line therapy, managed access program.

Received: September 22, 2022
Accepted: December 18, 2022

For correspondence: Elena Andreevna Kuzmina,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167;
Tel.: +7(918)167-35-69; e-mail: 1110ekuzmina@gmail.com

For citation: Turkina AG, Kuzmina EA, Lomaia EG, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia Patients Without Therapeutic Alternatives Alternatives: Results of the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) Trial in Russia. Clinical oncohematology. 2023;16(1):54–68. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на существенное улучшение показателей общей выживаемости при хроническом миелолейкозе (ХМЛ), значительная часть (до 40 %) пациентов вынуждена прекратить терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) 1-й линии вследствие токсичности препаратов или недостаточной их эффективности [1–4]. При использовании ИТК 2-го поколения после неудачи терапии иматинибом вероятность достижения оптимального ответа составляет около 50 % [5–7].

Единой стратегии у больных ХМЛ с неудачей после 2 линий лечения к настоящему времени не разработано [8–11]. Возможно применение одного из ранее не опробованных у конкретного пациента ИТК 2-го поколения с учетом сопутствующих заболеваний, предшествующих нежелательных явлений (НЯ) и наличия мутаций *BCR::ABL1* [11, 12]. Однако вероятность достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО) в таких ситуациях составляет 10–35 % [13–15].

Понатиниб относится к ИТК 3-го поколения и зарегистрирован для применения у больных ХМЛ при резистентности к 2 и более линий лечения, а также у пациентов с мутацией T315I [16, 17]. Понатиниб показал многообещающие результаты у пациентов с длительным предшествующим лечением [17, 18]. Однако важным ограничением использования препарата является высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [17, 19, 20].

Одной из существенных проблем, ограничивающих применение ИТК 2–3-го поколения, считается возникновение мутаций в области АТФ-связующего кармана BCR::ABL1-тирозинкиназы [21, 22]. Таким образом, разработка и исследование новых высокоэффективных препаратов, способных подавлять резистентность, связанную с развитием мутаций *BCR::ABL1*, и обладающих хорошей переносимостью, остается актуальной задачей.

Асциминиб — это первый препарат из класса ингибиторов STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), который блокирует BCR::ABL1-киназу за счет взаимодействия с миристоиловым карманом [23, 24]. Благодаря механизму действия, отличному от такового у доступных в настоящее время ИТК, асциминиб сохраняет активность в отношении резистентных мутаций АТФ-связывающего участка *BCR::ABL1*, включая мутацию T315I [23–25]. В исследованиях I и III фаз у больных ХМЛ с неудачей терапии несколькими ИТК показаны его высокая эффективность и удовлетворительный профиль безопасности [24, 26–28]. Особый интерес представляет исследование ASCEMBL, в котором изучали эффективность асциминиба 40 мг 2 раза в сутки и бозутиниба 500 мг/сут у больных с хронической фазой ХМЛ с неудачей терапии после 2 и более линий ИТК [26]. Бозутиниб был выбран в качестве препарата сравнения, т. к. ко времени разработки дизайна протокола он был единственным ИТК 2-го поколения, который изучался проспективно и продемонстрировал хорошую клиническую эффективность в 3-й линии терапии [28, 29].

По результатам промежуточного анализа ASCEMBL показано, что к 24 нед. (около 6 мес.) терапии вероятность достижения ПЦО и большого молекулярного ответа (БМО) при использовании асциминиба была выше, чем при терапии бозутинибом (40,8 *vs* 24,2 % для ПЦО и 25 *vs* 12 % для БМО). Вероятность достижения глубокого молекулярного ответа МО4 составила 14,0 *vs* 6,6 % при использовании асциминиба и бозутиниба соответственно [26].

Данные об эффективности и безопасности терапии асциминибом в более высокой дозе 200 мг 2 раза в сутки в настоящее время ограничены. В литературе имеется сообщение о предварительных результатах исследования препарата в указанной дозе только у больных с мутацией T315I [27, 30].

Асциминиб уже одобрен для применения в клинической практике регуляторными органами некоторых стран, такими как Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). В настоящее время препарат проходит процедуру регистрации в России. Обеспечение возможности терапии асциминибом до его регистрации в мире проводилось в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005), предоставленной производителем препарата (Novartis Pharma). В Российской Федерации программа MAP действовала в 3 центрах: 1) ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва); 2) ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург); 3) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург).

Цели и задачи исследования

Цель — оценить эффективность и переносимость асциминиба у больных ХМЛ с неудачей после 2 и более линий терапии ИТК в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России.

Задачи исследования — оценить общую выживаемость, время до прекращения терапии асциминибом, вероятность достижения молекулярного и цитогенетического ответов, а также факторы, связанные с вероятностью достижения ответов и НЯ терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследования

Показания к проведению терапии асциминибом определялись медицинским консилиумом в каждом из центров-участников. До начала программы лечение пациентов было одобрено этическими комитетами центров.

Основные критерии включения в программу MAP:

- диагноз Ph+ ХМЛ;
- возраст пациентов старше 18 лет;
- хроническая фаза (ХФ) ХМЛ на момент включения в программу (допускалось участие больных с фазой акселерации [ФА] или бластным кризом [БК] в анамнезе);
- неудача терапии ≥ 2 линий ИТК (включая непереносимость ИТК);
- любая линия ИТК при наличии мутации T315I;
- соответствие специфическим требованиям программы MAP:

а) отсутствие коммерчески доступных вариантов лечения ИТК;
б) отсутствие возможности включения пациента в клиническое исследование;
в) соответствие запроса об участии в программе MAP законам и правилам Российской Федерации.

Со всеми пациентами моложе 60 лет перед включением в программу MAP обсуждалась возможность выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при наличии показаний.

Режим дозирования асциминиба определялся в зависимости от наличия или отсутствия мутации T315I и был следующим:

- 200 мг внутрь 2 раза в сутки при наличии мутации T315I;
- 40 мг внутрь 2 раза в сутки у больных без мутации T315I.

Контрольные визиты для оценки эффективности и переносимости лечения проводились с частотой 1 раз в 3 мес. Ответ на терапию определяли в соответствии с рекомендациями European LeukemiaNet 2020 г. [10] и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ 2020 г. [31].

Регистрация НЯ проводилась в соответствии с рекомендациями, разработанными Национальным институтом рака США, — общими терминологическими критериями для нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 5.0.

Характеристика пациентов

За период с сентября 2019 г. по декабрь 2021 г. в программу MAP в Российской Федерации включено 68 больных ХМЛ.

Анализу подвергнуты данные 50 пациентов со сроком терапии минимум 3 мес. Медиана наблюдения за больными составила 11 мес. (диапазон 4–30 мес.). Из анализа исключены 18 пациентов: 11 — со сроком терапии менее 3 мес. и 7 — с аллоТГСК до или после терапии асциминибом (при длительности терапии < 3 мес. до аллоТГСК).

Ко времени включения в программу MAP 42 (82 %) пациента были в ХФ ХМЛ. У 7 пациентов была вторая ХФ после ФА, а у 1 со второй ХФ — миелоидный БК в анамнезе (табл. 1).

У 29 (58 %) больных выявлены мутации гена *BCR::ABL1*, у 20 (40 %) из них обнаружена мутация T315I, включая сочетание с другими мутациями (n = 5). Всего у 7 (14 %) больных было 2 мутации *BCR::ABL1*.

У 8 больных определялись дополнительные хромосомные аберрации (ДХА) в Ph-позитивных клетках, у 7 из них имели место факторы высокого риска прогрессирования ХМЛ (+8, der22, +19, –7/del(7p), комплексный кариотип).

У 3 пациентов была скрытая транслокация t(9;22), не определяемая с помощью стандартного цитогенетического исследования. В связи с этим при оценке ответа на терапию принимался во внимание результат FISH-исследования. У 2 больных выявлен атипичный *BCR::ABL1*-транскрипт p230; молекулярный ответ (МО) оценивался методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Дозу асциминиба 40 мг 2 раза в сутки получало 30 больных без мутации T315I, дозу 200 мг 2 раза в сутки — 20 больных с мутацией T315I. У 1 пациента, получавшего асциминиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки, мутация T315I была выявлена ошибочно и ее наличие не подтвердилось при пересмотре; пациент продолжил прием асциминиба в указанной дозе.

1 пациент принимал асциминиб в дозе 40 мг 2 раза в сутки в течение первых 3 мес. Однако позже был получен результат исследования, проведенного перед началом терапии, подтверждающий наличие мутации T315I. В связи с этим доза асциминиба была увеличена до 200 мг 2 раза в сутки. Ко времени выполнения анализа ответ после повышения дозы препарата еще не оценивался. Данные этого пациента анализировалась в группе, получавшей 40 мг 2 раза в сутки.

Статистический анализ

Общая выживаемость и выживаемость без прекращения терапии рассчитывались с использованием метода Каплана—Мейера. Для построения кривой общей выживаемости срок жизни рассчитывался от даты приема первой дозы асциминиба до летального исхода по любой причине или до даты последнего визита больного. Выживаемость без прекращения терапии определялась как время от даты приема первой дозы асциминиба до прекращения лечения по любой причине, включая отсутствие оптимального ответа, прогрессирование до ФА/БК, непереносимость терапии.

Для расчета вероятности достижения ответов использовали функцию оценки кумулятивной частоты событий (CIF) с применением теста Грея для сравнения ответов в подгруппах. Уровень молекулярного ответа МО2 (≤ 1 %) учитывался как эквивалент ПЦО при расчете вероятности достижения цитогенетического ответа.

Многофакторный анализ проводился с применением регрессионного анализа Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p \le 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статус пациентов ко времени проведения анализа

Ко времени выполнения анализа лечение асциминибом в рамках программы MAP продолжали получать 43 (86 %) пациента. Вероятная 2-летняя общая выживаемость больных составила 96 % (рис. 1, *А*). У 2 (4 %) больных отмечалось прогрессирование до БК ХМЛ с летальным исходом через 2 мес. после завершения участия в программе при проведении другой терапии. Оба пациента до включения в программу MAP были во второй ХФ (после БК и ФА).

Выживаемость без прекращения терапии составила 92 и 70 % через 12 и 24 мес. соответственно (рис. 1, *Б*). Терапия прекращена у 7 (14 %) больных в связи с отсутствием оптимального ответа (n = 5) и из-за прогрессирования до БК ХМЛ (n = 2).

4 больных, прекративших лечение асциминибом в связи с отсутствием оптимального ответа, были пере-

Таблица 1. Клинико-гематологические и молекулярно-генетические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа пациентов: Асциминиб 40 мг 2 раза в сутки (*n* = 30)	Группа пациентов: Асциминиб 200 мг 2 раза в сутки (*n* = 20)	Все пациенты (*n* = 50)
Медиана (диапазон) возраста на момент постановки диагноза, лет	39 (12–69)	43 (26–65)	40 (12–69)
Медиана (диапазон) возраста на момент начала терапии асциминибом, лет	53 (28–81)	52 (34–58)	53 (28–81)
Соотношение мужчин/женщин, *n* (%)	9/21 (30/70)	8/12 (40/60)	17/33 (34/66)
Медиана (диапазон) длительности ХМЛ до начала терапии асциминибом, годы	8,2 (0,9–23,6)	6,9 (0,9–15,9)	7,6 (0,9–23,8)
Фаза ХМЛ, *n* (%)			
Первая хроническая фаза	26 (86,7)	16 (80,0)	42 (84,0)
Фаза акселерации в анамнезе	4 (13,3)	3 (15,0)	7 (14,0)
Бластный криз в анамнезе	0 (0)	1 (5,0)	1 (2,0)
ДХА в клетках Ph+ в анамнезе, *n* (%)			
Нет	27 (90,0)	15 (75,0)	42 (84,0)
Есть	3 (10,0)	5 (25,0)	8 (16,0)
Группа риска по шкале Sokal, *n* (%)			
Низкий риск	7 (23,0)	2 (10,0)	9 (18,0)
Промежуточный риск	8 (27,0)	2 (10,0)	10 (20,0)
Высокий риск	4 (13,0)*	9 (45,0)*	13 (26,0)
Нет данных/неприменимо	11 (37,0)	7 (35,0)	18 (36,0)
Группа риска по шкале ELTS, *n* (%)			
Низкий риск	13 (44,8)	2 (10,0)	15 (30,6)
Промежуточный риск	3 (10,4)	8 (40,0)	11 (22,5)
Высокий риск	1 (3,5)*	2 (10,0)*	3 (6,1)
Нет данных	12 (41,3)	8 (40,0)	20 (40,8)
Предшествующие ИТК, *n* (%)			
Иматиниба мезилат	29 (96,7)	19 (95,0)	48 (96,0)
Нилотиниб	25 (83,3)	15 (75,0)	40 (80,0)
Дазатиниб	29 (96,7)	11 (55,0)	40 (80,0)
Бозутиниб	26 (86,7)	4 (20,0)	30 (60,0)
Понатиниб	9 (30,0)*	12 (60,0)*	21 (42,0)
PF-114 (вамотиниб)	6 (20,0)	6 (30,0)	12 (24,0)
Число предшествующих линий ИТК, *n* (%)*			
2	0 (0)	4 (20,0)	4 (8,0)
3	7 (23,3)	6 (30,0)	13 (26,0)
4	14 (46,7)	7 (35,0)	21 (42,0)
≥ 5	9 (30,0)	3 (15,0)	12 (24,0)
Причина прекращения терапии последним ИТК, *n* (%)			
Неудача терапии	23 (76,7)	18 (90,0)	41 (82,0)
Непереносимость	7 (23,3)	1 (5,0)	8 (16,0)
Другое†	—	1 (5,0)	1 (2,0)
Мутации *BCR::ABL1*			
Пациенты без мутаций *BCR::ABL1*, *n* (%)	21 (70,0)	—	21 (42,0)
Пациенты с мутациями *BCR::ABL1*, *n* (%)	9 (30,0)	20 (100,0)	29 (58,0)
T315I‡	1 (3,3)*	19 (95,0)*	20 (40,0)
Другие мутации	8 (30,0)	1 (5,0)	9 (18,0)
Уровень *BCR::ABL1* (IS) на момент начала терапии асциминибом, *n* (%)			
< 1 %	4 (13,3)	4 (20,0)	8 (16,0)
≥ 1–< 10 %	5 (16,7)	3 (15,0)	8 (16,0)
≥ 10 %	21 (70,0)	13 (65,0)	34 (68,0)
Наилучший молекулярный ответ на предыдущие линии терапии, *n* (%)			
BCR::ABL1 < 1 %	12 (40,0)	8 (40,0)	20 (40,0)
BCR::ABL1 ≥ 1–< 10 %	11 (37,0)	6 (30,0)	17 (34,0)
BCR::ABL1 ≥ 10 %	7 (23,0)	6 (30,0)	13 (26,0)
Цитогенетический ответ перед началом терапии асциминибом (клетки Ph+), *n* (%)			
0 %	5 (16,7)	4 (20,0)	9 (18,0)
1–35 %	3 (10,0)	3 (15,0)	6 (12,0)
36–95 %	10 (33,3)	5 (25,0)	15 (30,0)
100 %	12 (40,0)	8 (40,0)	20 (40,0)

ДХА — дополнительные хромосомные аберрации; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ХМЛ — хронический миелолейкоз.
* Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).
† По решению врача.
‡ T315I в сочетании с другими мутациями (*n* = 5).

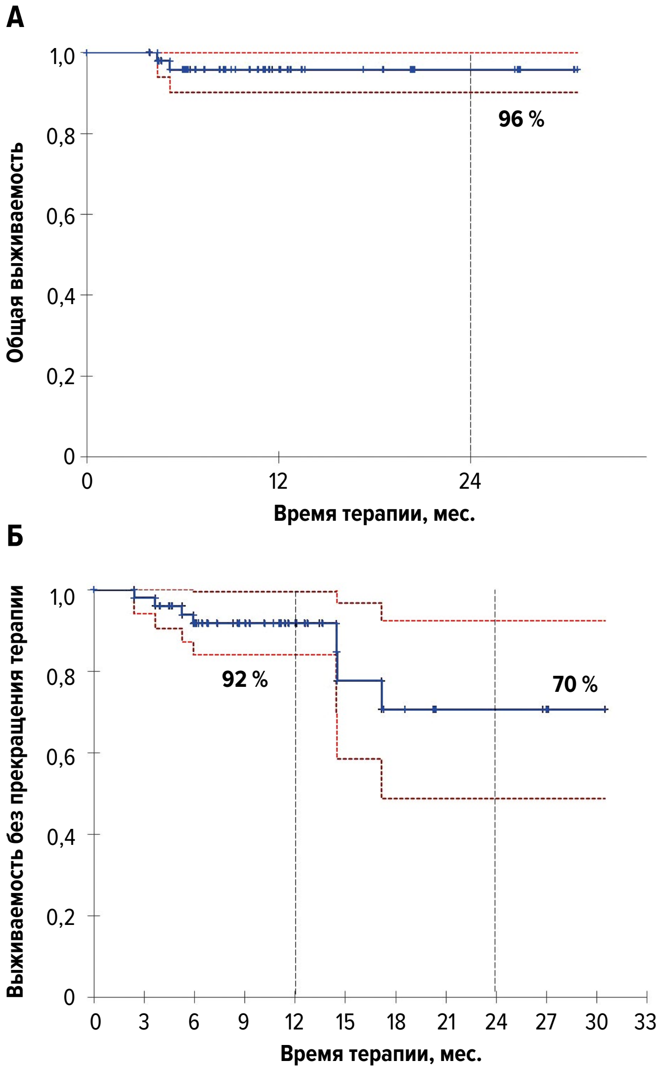

Рис. 1. Выживаемость больных ХМЛ в программе МАР (n = 50):
А — общая выживаемость; *Б* — выживаемость без прекращения терапии асциминибом

Fig. 1. Survival of CML patients under the MAP (n = 50):
А — overall survival; *Б* — asciminib discontinuation-free survival

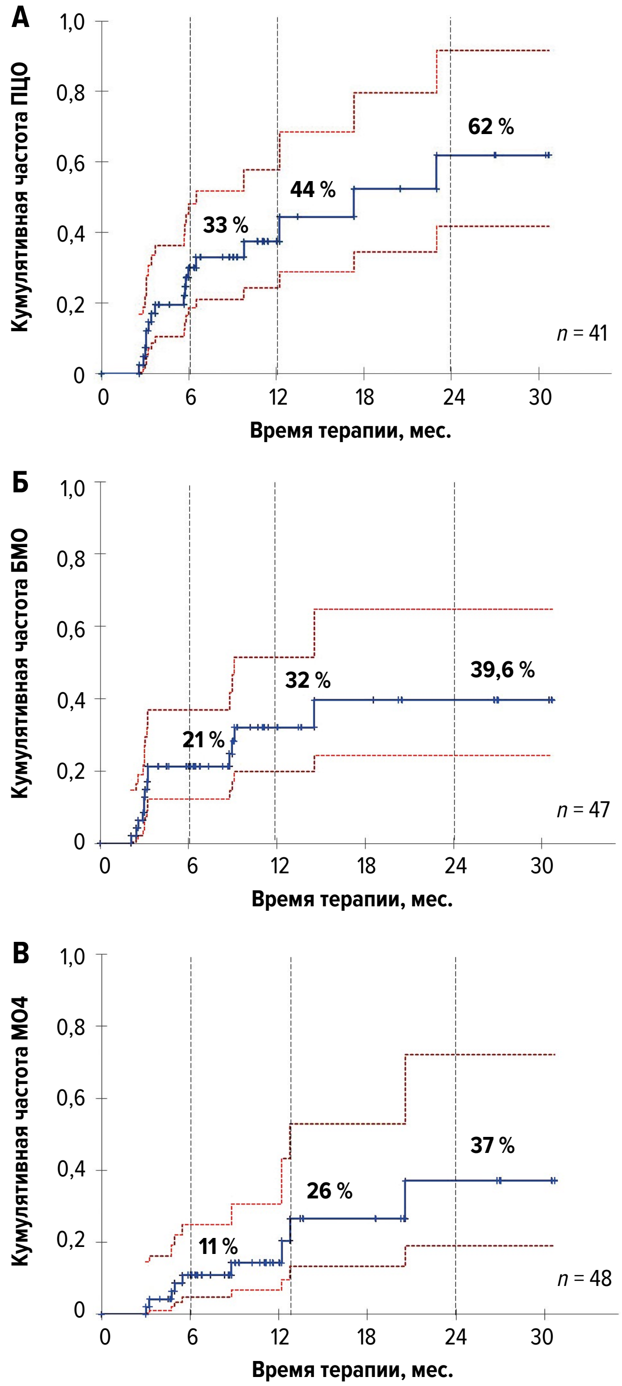

Рис. 2. Вероятность достижения ответа при лечении асциминибом у больных ХМЛ в рамках программы МАР:
А — достижение ПЦО/МО2; *Б* — достижение БМО; *В* — достижение глубокого МО
БМО — большой молекулярный ответ; МО — молекулярный ответ; МО4 — глубокий МО; ПЦО — полный цитогенетический ответ.

Fig. 2. Probability of achieving response on asciminib therapy in CML patients under the MAP:
А — CCyR/MR2 achievement; *Б* — MMR achievement; *В* — deep MR achievement
БМО — major molecular response; МО — molecular response; МО4 — deep MR; ПЦО — complete cytogenetic response.

ведены на терапию другими ИТК: понатиниб 45 мг/сут (n = 3), дазатиниб 100 мг/сут (n = 1). Пятому пациенту выполнена аллоТГСК, после которой возобновлена терапия асциминибом в дозе 40 мг 2 раза в сутки.

Эффективность терапии асциминибом

На фоне терапии асциминибом полный гематологический ответ (ПГО) достигнут у 18 (95 %) из 19 пациентов с его отсутствием на момент включения в программу МАР, медиана срока достижения ПГО составила 2 мес. (диапазон 1–12 мес.). У 3 из 18 больных ПГО на фоне продолжающейся терапии асциминибом в разных дозах был потерян через 2, 3 и 5 мес. У 1 больного ПГО не был достигнут в течение 3 мес., терапия асциминибом была прекращена, после чего отмечалось прогрессирование ХМЛ до фазы БК.

При оценке ответа на терапию (ПЦО/МО2, БМО, МО4) в анализ были включены только пациенты без соответствующего ответа на момент начала приема асциминиба.

Ко времени проведения анализа ПЦО/МО2, БМО и глубокий МО на фоне терапии асциминибом достигнут у 17 (42 %), 14 (30 %) и 9 (19 %) больных соответственно.

Вероятность достижения ПЦО/МО2 составила 44 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 29–69 %) и 62 % (95% ДИ 42–92 %) к 12 и 24 мес. терапии соответственно (рис. 2, *А*); вероятность достижения БМО

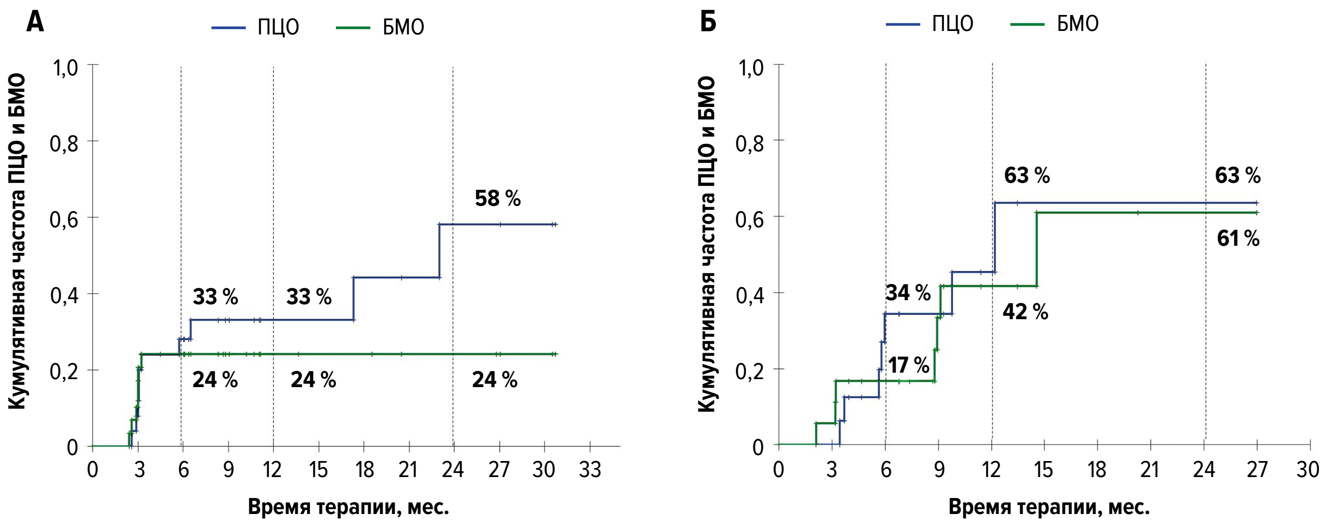

Рис. 3. Вероятность достижения ПЦО/МО2 и БМО у больных ХМЛ в рамках программы МАР в группах с разной дозой асциминиба:
А — достижение ответа при дозе 40 мг 2 раза в сутки (n = 30); *Б* — достижение ответа при дозе 200 мг 2 раза в сутки (n = 20)
БМО — большой молекулярный ответ; МО — молекулярный ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ.

Fig. 3. Probability of achieving CCyR/MR2 and MMR in CML patients under the MAP depending on asciminib dosage:
A — achieving response on 40 mg twice a day (n = 30); *Б* — achieving response on 200 mg twice a day (n = 20)
БМО — major molecular response; МО — molecular response; ПЦО — complete cytogenetic response.

к 12 и 24 мес. терапии — 32 (95% ДИ 20–52 %) и 40 % (95% ДИ 24–65 %) (рис. 2, *Б*); вероятность достижения глубокого МО — 26 (95% ДИ 13–53 %) и 37 % (95% ДИ 19–72 %) соответственно (рис. 2, *В*).

Ни у кого из 4 пациентов, прекративших терапию асциминибом, впоследствии не был достигнут ПЦО/МО2. У 3 больных сохранялся ПГО при медиане наблюдения 12,5 мес. (диапазон 1–15 мес.), у 1 — ПГО был потерян через 10 мес. У пациента, который перенес аллоТГСК, достигнут БМО.

Вероятность достижения ПЦО/МО2 и БМО у пациентов, получавших асциминиб в дозах 200 мг 2 раза в сутки и 40 мг 2 раза в сутки, отображена на рис. 3.

Различий в вероятности достижения ПЦО/МО2 у больных, получавших асциминиб в дозах 200 мг 2 раза в сутки и 40 мг 2 раза в сутки, не установлено. Однако вероятность достижения БМО к 12 и 24 мес. при большей дозе оказалась выше (42 и 61 % *vs* 24 и 24 % соответственно).

Факторы, влияющие на эффективность терапии асциминибом

Проанализированы следующие факторы, которые потенциально могут рассматриваться в качестве предикторов достижения ответа (ПЦО/МО2, БМО, глубокого МО) при лечении асциминибом: число предшествующих асциминибу линий ИТК и их продолжительность, терапия понатинибом в анамнезе, мутации *BCR::ABL1,* наличие ДХА в клоне Ph+ в анамнезе, наилучший МО при предыдущей терапии ИТК и МО на момент начала терапии асциминибом.

По данным однофакторного анализа, значимыми критериями достижения БМО были наилучший МО при предыдущей терапии ИТК, число линий ИТК до асциминиба, использование понатиниба на предыдущих этапах лечения и МО на момент начала терапии асциминибом (табл. 2).

В многофакторный анализ достижения БМО включены параметры, которые оказались значимыми по результатам однофакторного анализа: наилучший МО до начала терапии асциминибом, МО на момент начала приема асциминиба, число линий ИТК и лечение понатинибом в анамнезе (табл. 3). По данным многофакторного анализа, независимым значимым критерием, влияющим на вероятность достижения БМО при лечении асциминибом, был наилучший МО при предшествующей асциминибу терапии ИТК (отношение рисков 7,5873; p = 0,0072).

Ни у одного из 13 больных с уровнем *BCR::ABL1* > 10 % на предыдущих этапах терапии не удалось получить БМО либо ПЦО/МО2 в течение 12 мес. терапии асциминибом. У 1 пациентки МО2 установлен через 22 мес. терапии асциминибом. В группе из 13 указанных пациентов за все время наблюдения и лечения в рамках программы МАР БМО достичь не удалось.

Характеристика пациентов с впервые достигнутым ПЦО/МО2 и БМО

У 8 (28 %) из 29 больных, не достигших ПЦО/МО2 на предыдущих этапах терапии (2–5 линий ИТК в анамнезе), на фоне приема асциминиба был впервые получен ПЦО/МО2. Ко времени включения в программу МАР у всех больных была ХФ ХМЛ, у 1 пациента в анамнезе была ФА ХМЛ (установлена на основании появления ДХА в клетках Ph+). У 7 (19 %) из 37 больных без достижения БМО в анамнезе был впервые достигнут БМО, у 6 из них была ХФ ХМЛ, у 1 — вторая ХФ после БК (табл. 4).

Нежелательные явления на фоне приема асциминиба

В табл. 5 отображены все НЯ, которые были зарегистрированы у пациентов, получавших асциминиб

Таблица 2. Однофакторный анализ достижения ответа при лечении асциминибом у больных ХМЛ

Группа пациентов		Число пациентов на начало терапии	Кумулятивная частота достижения ответа, % ПЦО 6 мес.	ПЦО 12 мес.	ПЦО *p*	БМО 6 мес.	БМО 12 мес.	БМО *p*	МО4 6 мес.	МО4 12 мес.	МО4 *p*
Стартовая доза асциминиба	40 мг 2 раза в сутки	30	28,0	33,0	0,70	24,0	24,0	0,40	14,0	14,0	0,40
	200 мг 2 раза в сутки	20	34,0	45,0		17,0	42,0		5,0	13,0	
Фаза заболевания в анамнезе	ХФ	42	31,0	38,0	0,17	20,0	33,0	0,40	10,0	30,0	0,80
	ФА/БК	8	42,0	71,0		29,0	29,0		14,0	14,0	
Длительность заболевания до начала терапии асциминибом, годы (медиана 7,6 года)	< 7,6	25	37,0	57,0	0,20	20,0	35,0	0,70	17,0	38,0	0,30
	≥ 7,6	25	28,0	28,0		22,0	28,0		4,0	11,0	
Мутации *BCR::ABL1* в анамнезе	Нет	21	31,0	31,0	0,90	25,0	25,0	0,90	15,5	15,5	0,90
	T315I	20	28,0	40,0		11,0	37,0		5,0	14,0	
	Другие	9	33,0	44,0		33,0	33,0		11,0	11,0	
ДХА в анамнезе	Есть	8	33,0	33,0	0,40	28,5	28,5	0,40	0	0	0,50
	Нет/скрытые/вариантные	42	29,0	33,0		20,0	32,0		13,0	17,0	
МО перед началом терапии асциминибом, *BCR::ABL1* (IS)	0,1–10 %	16	71,0	86,0	**0,004**	54,0	54,0	**0,0017**	21,0	21,0	0,20
	> 10 %	34	18,0	27,5		9,0	24,0		6,5	11,0	
Наилучший МО до асциминиба, *BCR::ABL1* (IS)	< 1 %	20	63,0	82,0	**0,003**	59,0	67,0	**< 0,0001**	28,0	42,0	**0,02**
	1–10 %	17	30,0	46,0		0	18,0		0	9,0	
	> 10 %	13	0	0		0	0		0	0	
Число ИТК до начала терапии асциминибом	2–3	17	41,5	61,0	0,30	33,0	60,0	**0,05**	28,0	46,0	**0,006**
	4–6	33	27,0	36,5		16,0	20,0		3,0	8,0	
Терапия понатинибом в анамнезе	Есть	21	21,0	29,0	0,15	11,0	11,0	**0,05**	0	0	**0,007**
	Нет	29	39,0	58,0		29,0	50,0		19,0	37,0	

Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом.

БК — бластный криз; БМО — большой молекулярный ответ; ДХА — дополнительные хромосомные аберрации; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; МО — молекулярный ответ; МО4 — глубокий МО; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ФА — фаза акселерации; ХМЛ — хронический лимфолейкоз; ХФ — хроническая фаза.

Таблица 3. Многофакторный анализ вероятности достижения БМО при лечении асциминибом у больных ХМЛ

Фактор	Отношение рисков	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	*p*
Молекулярный ответ на момент начала терапии асциминибом: *BCR::ABL1* < 10 *vs* ≥ 10 %	1,9050	0,5741	6,3219	0,2923
Наилучший молекулярный ответ в анамнезе до терапии асциминибом: *BCR::ABL1* < 1 *vs* 1–10 *vs* ≥ 10 %	7,5873	1,7301	33,2745	0,0072
Число линий ИТК в анамнезе: 2–3 *vs* 4–6	2,6417	0,8374	8,3338	0,0975
Терапия понатинибом в анамнезе	0,5068	0,1251	2,0539	0,3411

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ХМЛ — хронический лимфолейкоз.

в разных дозах. Сочетание нескольких НЯ могло встречаться у одного и того же пациента. У 22 (44 %) больных имели место НЯ любой степени тяжести, у 8 (16 %) — НЯ III–IV степени. Никто из пациентов не прекратил терапию асциминибом по причине НЯ.

Гематологические нежелательные явления

Из гематологических НЯ учитывались нейтропения и тромбоцитопения как наиболее клинически значимые варианты токсичности.

Гематологические НЯ любой степени при терапии асциминибом отмечены у 15 (30 %) больных при применении препарата в дозах 200 мг 2 раза в сутки ($n = 3$) и 40 мг 2 раза в сутки ($n = 12$). У 14 больных гематологические НЯ отмечались и ранее, на предыдущих линиях терапии ИТК. К началу терапии асциминибом нейтропения/тромбоцитопения I–III степени уже имела место у 9 больных.

У 2 пациентов на фоне терапии асциминибом гематологическая токсичность уменьшилась со II до 0–I степени без перерывов и применения препаратов, стимулирующих гемопоэз.

Перерывы в терапии на 1–4 нед. из-за нейтропении/тромбоцитопении III–IV степени потребовались 3 больным, получавшим препарат в дозе 40 мг 2 раза в сутки, и 1 — в дозе 200 мг 2 раза в сутки. За время перерыва отмечалось уменьшение гематологической токсичности до 0–II степени.

Таблица 4. Характеристика больных ХМЛ, у которых впервые достигнут ответ при лечении асциминибом

Показатель		Группа пациентов, *n*: Впервые получен ПЦО/МО2 (*n* = 8)	Группа пациентов, *n*: Впервые получен БМО (*n* = 7)
Доза асциминиба	40 мг 2 раза в сутки	5	2
	200 мг 2 раза в сутки	3	5
Число ИТК до начала терапии асциминибом	2–3	3	2
	4–5	5	5
Наилучший МО до асциминиба, *BCR::ABL1* (IS)	< 1 %	0	5
	1–10 %	7	2
	> 10 %	1	0
МО перед началом терапии асциминибом, *BCR::ABL1* (IS)	0,1–10 %	2	3
	> 10 %	6	4
Мутации *BCR::ABL1* в анамнезе	Нет	4	1
	Есть	4	6
	1 мутация T315I	2	1
	Сочетание T315I с другими мутациями	1 (T315I и G250E)	4 (T315I и F359V, T315I и G250E, T315I и E255K, T315I и S348L)
	Другие: 1 мутация	1 (F311I)	0
	Другие: 2 мутации	0	1 (G250E и V299L)
ДХА в клетках Ph+ в анамнезе	Есть	1 (–7, del(7p), del(16q))	2 (1 пациент с der(22), 1 пациент с +8)
	Нет	7	6

БМО — большой молекулярный ответ; ДХА — дополнительные хромосомные аберрации; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; МО — молекулярный ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ХМЛ — хронический лимфолейкоз.

Таблица 5. Характеристика нежелательных явлений у больных ХМЛ, получавших лечение в рамках программы MAP, с учетом дозы асциминиба

Нежелательные явления	Любой степени, *n* (%): Асциминиб 40 мг 2 раза в сутки (*n* = 30)	Любой степени, *n* (%): Асциминиб 200 мг 2 раза в сутки (*n* = 20)	≥ III степени, *n* (%): Асциминиб 40 мг 2 раза в сутки (*n* = 30)	≥ III степени, *n* (%): Асциминиб 200 мг 2 раза в сутки (*n* = 20)
Гематологические				
Тромбоцитопения	9 (30)	3 (15)	5 (17)	
Нейтропения	2 (7)	2 (10)		2 (10)
Негематологические				
Плевральный выпот	1 (3)	1 (5)		
Симптоматическая эпилепсия	1 (3)		1 (3)	
Тремор рук		1 (5)		
Кожная сыпь		1 (5)		
Нарушение менструального цикла	1 (3)		1 (3)	
Лабораторные				
↑ триглицеридов	1 (3)	1 (5)		
↑ АСТ, АЛТ	1 (3)			
↑ холестерина	1 (3)	1 (5)		
↑ мочевой кислоты	1 (3)			
↑ креатинина	1 (3)			
↑ глюкозы	1 (3)			
Всего пациентов	20 (67)	10 (50)	7 (23)	2 (10)

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ХМЛ — хронический лимфолейкоз.

Снижение дозы асциминиба с 200 мг 2 раза в сутки до 100 и 40 мг 2 раза в сутки, а также с 40 мг 2 раза в сутки до 20 мг 2 раза в сутки в связи с нейтропенией/тромбоцитопенией III степени потребовалось 3 больным. У 2 из них достигнут эффект в виде уменьшения токсичности до II степени. У 1 больного сохранялась токсичность III степени, ему запланирована аллоТГСК.

У 1 пациента в связи с нейтропенией IV степени однократно применялся гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, после чего степень токсичности уменьшилась до I (доза асциминиба 40 мг 2 раза в сутки не снижена). У другого больного в связи с тромбоцитопенией III–IV степени, имевшейся к началу приема асциминиба в дозе 40 мг 2 раза в сутки, применялся стимулятор агонистов тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопаг в дозе 50 мг/сут в течение первых 3 мес. терапии. В результате число тромбоцитов полностью восстановилось, а доза асциминиба не снижалась.

Из всех 15 больных с гематологическими НЯ на фоне терапии асциминибом ПГО, ПЦО/МО2 и БМО достигнуты у 8, 5 и 2 соответственно.

Негематологические нежелательные явления

У 6 (12 %) из 50 пациентов отмечались клинические проявления негематологических НЯ, без учета лабораторных параметров (см. табл. 5). Каждое негематологическое НЯ рассматривалось на предмет оценки возможной связи с применением асциминиба (табл. 6).

Лабораторные нежелательные явления

Лабораторные НЯ I степени зарегистрированы у 4 больных (повышение триглицеридов, аланин-/аспартатаминотрансферазы, мочевой кислоты, креатинина, глюкозы) и не повлияли на тактику ведения.

Снижение доз асциминиба

Ко времени выполнения анализа доза асциминиба оставалась без изменений у 18 (90 %) из 20 больных, получавших препарат в начальной дозе 200 мг 2 раза в сутки, и у 27 (90 %) — в дозе 40 мг 2 раза в сутки. У 2 пациентов доза асциминиба снижена с 200 мг 2 раза в сутки до 100 и 40 мг 2 раза в сутки из-за гематологических НЯ. У 3 больных доза препарата снижена с 40 мг 2 раза в сутки до 20 мг 2 раза в сутки по следующим причинам: 1) негематологическое НЯ — нарушение менструального цикла, а также гематологические НЯ; 2) симптоматическая эпилепсия (доза в дальнейшем повышена до исходной 40 мг 2 раза в сутки); 3) отсутствие НЯ и сохранение глубокого МО (согласовано с врачом).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые представлены результаты применения STAMP-ингибитора асциминиба у больных ХМЛ в Российской Федерации в рамках программы расширенного доступа MAP. Пациенты имели ограниченные возможности выполнения аллоТГСК и не имели альтернативных вариантов лечения. У 46 (92 %) больных отмечалась неудача терапии после 3 и более линий ИТК, у 4 (8 %) — после 2 линий.

Изначальный выбор дозы асциминиба 200 мг 2 раза в сутки у больных с мутацией T315I базировался на данных, полученных *in vitro*, а также на результатах клинического исследования асциминиба I фазы [27, 30]. В представленной нами когорте доля больных с мутацией T315I составила 40 %.

Учитывая относительно небольшое общее число пациентов (*n* = 50), нами выполнен анализ эффективности и безопасности асциминиба во всей группе. Однако мы также сочли необходимым проанализировать достижение ответа на лечение в зависимости от наличия мутации T315I (асциминиб 200 мг 2 раза в сутки) и отсутствия таковой (асциминиб 40 мг 2 раза в сутки). Безусловно, прямое сопоставление результатов терапии в этих подгруппах некорректно, учитывая изначальную селекцию пациентов в зависимости от мутационного статуса по T315I, а также различия по некоторым клинико-гематологическим и молекулярно-генетическим характеристикам. Тем не менее, принимая во внимание ограниченную опубликованную информацию по применению асциминиба к настоящему времени, оценка особенностей ответа на терапию, а также оценка НЯ с учетом дозы асциминиба и мутационного статуса по T315I представляются чрезвычайно важными.

В связи с тем, что публикаций по лечению больных ХМЛ асциминибом в реальной клинической практике, включая результаты наблюдений в рамках программы MAP в разных странах, на сегодня еще крайне мало, основным ориентиром для интерпретации полученных нами данных служит исследование ASCEMBL, в котором асциминиб применяли в дозе 40 мг 2 раза в сутки [26]. Для дозы асциминиба 200 мг 2 раза в сутки доступны данные I фазы клинического исследования асциминиба, включающие также пациентов с мутацией T315I [24].

Одним из важных показателей, характеризующим особенности терапии в исследовании ASCEMBL, была бессобытийная выживаемость (БСВ), которая трактовалась как выживаемость без неудачи терапии, прогрессирования заболевания до ФА/БК, смерти от ХМЛ и прекращения лечения из-за НЯ. 2-летняя БСВ в исследовании ASCEMBL составила 57,4 % (95% ДИ 49,0–64,8 %) для асциминиба по сравнению с 25,2 % (95% ДИ 15,4–36,2 %) для бозутиниба. В случае неудачи терапии пациенты могли быть исключены из исследования ASCEMBL, в то время как в программе MAP у больных не было альтернативных методов терапии и многие из них продолжали лечение асциминибом даже при отсутствии оптимального ответа. В связи с этим мы оценивали выживаемость без прекращения терапии, в которой событием служили завершение лечения по любой причине или смерть по любой причине. Данный показатель через 24 мес. в программе MAP составил 70 %, а выживаемость без прогрессирования до ФА/БК — 96 % на этом же сроке наблюдения.

Четких показаний к смене ИТК у больных ХМЛ с резистентностью к 2 и более линий терапии не разработано. Согласно Российским национальным рекомендациям и рекомендациям ELN-2020, важной целью для достижения наилучших показателей выживаемости после неудачи 2 и более линий терапии является получение ПЦО/МО2. На более ранних этапах терапии (1–2 линии) достижение МО2 через 6 мес. терапии признано оптимальным ответом. В программе MAP вероятность достижения ПЦО/МО2 через 6 мес. составила 33 % во всей когорте больных. Различий по достижению ПЦО/МО2 в зависимости от дозы асциминиба в программе MAP нами не отмечено (см. рис. 3, *А*). В подгруппе больных, получавших асциминиб в дозе 40 мг 2 раза в сутки, вероятность достижения ПЦО/МО2 через 6 мес. также составила 33 %, в то время как в исследовании ASCEMBL на сроке 24 нед. (около 6 мес.) она была 40,8 % [26]. В программе MAP отмечалась возможность достижения ПЦО/МО2 у больных и на более поздних сроках терапии: постепенное увели-

Таблица 6. Оценка взаимосвязи негематологических нежелательных явлений с терапией асциминибом в программе MAP у больных ХМЛ

Пациент №	Возраст, лет	НЯ	Время первого появления НЯ	Клиническая картина на фоне терапии асциминибом	Коррекция дозы асциминиба	Динамика НЯ на фоне терапии асциминибом	Сопутствующие заболевания/состояния	НЯ в других КИ, брошюре исследователя	Заключение по связи НЯ с терапией асциминибом
1	61	Плевральный выпот (II степень)	До начала приема асциминиба в течение 5 лет (на фоне терапии дазатинибом 100–50 мг/сут, бозутинибом 500–250 мг/сут)	Односторонний плевральный выпот 1000 мл, не влияет на повседневную активность пациента, требует диуретической терапии	Доза 200 мг 2 раза в сутки, без изменений	Через 2 мес. терапии нарастание плеврального выпота с 1000 до 1500 мл, потребовавший плевральной пункции. В течение 2 лет терапии асциминибом сохранялся плевральный выпот 1000 мл	ИБС: стенокардия II–III ФК. Атеросклеротическая болезнь. ГБ 4-й стадии, III степени, риск 4	3 КИ (в т. ч. ASCEMBL)	Нельзя полностью исключить
2	36	Симптоматическая эпилепсия (III степень)	Через 6 мес. после начала терапии	3 генерализованных судорожных приступа	Отмена терапии на 1 нед. Снижение дозы с 40 мг 2 раза в сутки до 20 мг 2 раза в сутки на сроке 6 мес. терапии. Повышение дозы до 40 мг 2 раза в сутки на сроке 1 год терапии	Повторных эпизодов судорог не отмечалось	Кистозные изменения в веществе ГМ — нарушения кровообращения	—	Не связано
3	43	Тремор рук (I степень)	Через 1 мес. от начала терапии	Тремор рук	Доза 200 мг 2 раза в сутки без изменений	Постепенное исчезновение симптомов в течение 3 мес. после окончания употребления стимулирующих напитков	Принимал стимулирующие напитки. За 2 года до терапии перенес менингоэнцефалит, выявлен глиозный очаг в ГМ	—	Маловероятно
4	42	Кожная сыпь (II степень)	В начале приема асциминиба	Сыпь на коже лица	Доза 200 мг 2 раза в сутки без изменений	Местно применялись топические кортикостероиды. Регрессия сыпи в течение 2 нед.	—	Частое НЯ (в инструкции, в нескольких КИ)	Связано
5	58	Плевральный выпот (II степень)	За 3 года до начала приема асциминиба на фоне терапии дазатинибом	Плевральный выпот не влиял на повседневную активность пациента	Доза 40 мг 2 раза в сутки без изменений	В динамике количество выпота уменьшилось	СД 2-го типа, ГБ 2-й стадии, II степени, риск 4, хронический пиелонефрит, двусторонняя ТЭЛА (16.12.2019 г.)	3 КИ (в т. ч. ASCEMBL)	Не связано
6	42	Нарушение менструального цикла (III степень)	В начале приема асциминиба	Прекращаются менструации, возникают приливы	Доза снижена с 40 мг 2 раза в сутки до 20 мг 2 раза в сутки	При прекращении приема восстановление менструального цикла. При дозе 20 мг 2 раза в сутки менструальный цикл нормализовался	—	—	Нельзя исключить

ГБ — гипертоническая болезнь; ГМ — головной мозг; ИБС — ишемическая болезнь сердца; КИ — клиническое исследование; НЯ — нежелательное явление; СД — сахарный диабет; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ФК — функциональный класс.

чение этого показателя до 58 % к 24 мес. лечения (см. рис. 3, *А*).

Эффективность лечения асциминибом в дозе 200 мг 2 раза в сутки в программе МАР оказалась сопоставима с данными I фазы клинического исследования в когорте больных ХМЛ с мутацией T315I. В клиническом исследовании у пациентов с мутацией T315I вероятность достижения МО2 к 96 нед. терапии (около 2 лет лечения) составила 62,2 % [30]. По нашим данным, вероятность достижения ПЦО/МО2 через 24 мес. у больных с мутацией T315I при дозе асциминиба 200 мг 2 раза в сутки равнялась 63 % (см. рис. 3, *Б*).

Учитывая, что достижение БМО является важной суррогатной точкой для прогнозирования долгосрочных результатов лечения, свидетельствующей об успешном лечении ХМЛ и минимальной вероятности прогрессирования заболевания, мы проанализировали достижение этого ответа при разных дозах ИТК в рамках программы МАР. В программе МАР вероятность достижения БМО через 6 мес. составила 24 % у пациентов, получавших асциминиб в дозе 40 мг 2 раза в сутки, и 17 % у пациентов, принимавших асциминиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

Следует подчеркнуть, что достижения БМО при терапии асциминибом в дозе 40 мг 2 раза в сутки в течение более 6 мес. в нашей когорте больных не отмечалось. В то же время при применении препарата в дозе 200 мг 2 раза в сутки вероятность достижения БМО продолжала увеличиваться на фоне продолжения лечения и составила 42 и 61 % через 12 и 24 мес. соответственно (см. рис. 3, *Б*). При этом в исследовании ASCEMBL у пациентов, получавших асциминиб по 40 мг 2 раза в сутки, вероятность достижения БМО на сроках наблюдения 24 и 96 нед. (6 мес. и около 2 лет соответственно) увеличивалась с 25,5 до 37,6 %, что отличается от наших данных. Для корректной интерпретации этого наблюдения, безусловно, требуется большее число пациентов в программе МАР и более длительный срок терапии. Кроме того, необходимо принимать во внимание изначальные ключевые различия в подгруппах пациентов (наличие/отсутствие мутации T315I), о которых мы упоминали выше.

Достижение глубокого МО в группе больных ХМЛ после неудачи нескольких линий терапии — нечастое явление. Тем не менее мы отмечали получение глубокого МО (МО4) при лечении асциминибом в рамках программы МАР. Вероятность его достижения составила 26 и 37 % через 12 и 24 мес. соответственно (см. рис. 2, *В*). Оценка стабильности достигнутого ответа целесообразна при более длительных сроках наблюдения.

Однофакторный анализ вероятности достижения БМО показал, что значимыми предикторами достижения ответа при применении асциминиба являются МО при предыдущей терапии ИТК, МО на момент начала приема асциминиба, лечение понатинибом в анамнезе и число предшествующих линий ИТК (≤ 3 *vs* ≥ 4) [1]. В недавно опубликованных данных I фазы исследования асциминиба в дозе 200 мг 2 раза в сутки у больных с мутацией T315I также продемонстрировано негативное значение предшествующего лечения понатинибом для достижения МО2 и БМО. В группе больных, ранее не получавших понатиниб, вероятность достижения МО2 и БМО была почти в 2 раза выше (81,3 и 68,4 % соответственно) по сравнению с больными, ранее получавшими этот препарат (47,6 *vs* 34,6 %) [30]. В исследовании МАР доля больных с терапией понатинибом в анамнезе была статистически значимо больше в подгруппе с мутацией T315I, принимавших препарат в дозе 200 мг 2 раза в сутки, по сравнению с пациентами, получавшими его в дозе 40 мг 2 раза в сутки (30 *vs* 60 %). С другой стороны, среди больных с дозой 40 мг 2 раза в сутки было больше пациентов, получавших не менее 4 линий терапии ИТК, — 76,6 *vs* 50 % с дозой 200 мг 2 раза в сутки. При этом различий по уровню *BCR::ABL1* до лечения асциминибом в указанных подгруппах не было (см. табл. 1). Учитывая небольшое число наблюдений в программе МАР и гетерогенность характеристик больных, на данном этапе мы воздержались от детального анализа факторов в группах с разной дозой асциминиба.

При сопоставлении характеристик больных в программе МАР и клиническом исследовании ASCEMBL можно отметить, что потенциальных неблагоприятных факторов у пациентов в исследовании МАР было больше. Так, доля больных, получивших не менее 4 линий терапии ИТК до начала лечения асциминибом в исследованиях МАР и ASCEMBL, составила 76,6 *vs* 19,8 %, а доля пациентов, получавших понатиниб до назначения асциминиба, — 30 и 14,6 % соответственно. Наличие мутаций *BCR::ABL1*, по нашим данным, не имело прогностически неблагоприятного значения. Однако следует отметить, что число пациентов с мутациями в программе МАР было больше (30 *vs* 13 %). Кроме того, в исследовании МАР у 8 (16 %) больных была так называемая вторая ХФ (после ФА и БК) по сравнению с тем, что у 100 % больных в ASCEMBL не было более поздних фаз ХМЛ в анамнезе. Однако интересно отметить, что уровни *BCR::ABL1* у больных ХМЛ до начала терапии асциминибом были практически идентичными: *BCR::ABL1* < 1 % отмечен у 12 и 10 % пациентов, *BCR::ABL1* ≥ 10 % — у 70 и 62 % в исследованиях МАР и ASCEMBL соответственно [32].

Нельзя исключить, что отсутствие достижения БМО после 6 мес. лечения в рамках программы МАР у больных, получавших препарат в дозе 40 мг 2 раза в сутки, могло быть связано с бо́льшим количеством неблагоприятных факторов, а также меньшим числом пациентов и меньшим сроком наблюдения. В недавно одобренной новой версии программы МАР больным, не достигшим МО2 к 12 мес., разрешается увеличивать дозу асциминиба до 200 мг/сут при отсутствии противопоказаний или ограничений.

По результатам многофакторного анализа нами установлено, что уровень *BCR::ABL1* < 10 % при предыдущих линиях терапии ИТК является независимым значимым благоприятным критерием, связанным с достижением БМО во всей группе пациентов независимо от дозы асциминиба. Ни у кого из 13 больных с уровнем *BCR::ABL1* > 10 % на предыдущих этапах терапии не удалось получить БМО либо ПЦО/МО2 через 12 мес. лечения асциминибом. Только у 1 пациентки МО2 был достигнут через 22 мес. терапии. В литературе на данный момент представлена одна публикация, в которой проанализированы факторы достижения ответа на терапию (без уточнения варианта ответа) у 29 больных при лечении асциминибом в рамках программы МАР в Испании (средняя доза 40 мг 2 раза в сутки). В этой работе в качестве значимого фактора рассматривается достижение ПЦО на предыдущих асциминибу этапах терапии [33].

Обнадеживающим фактом, выявленным в рамках программы МАР, по нашему мнению, является возможность достижения ПЦО/МО2 у 28 % (8 из 29) больных ХМЛ, ранее никогда не имевших такого варианта ответа при многочисленных предыдущих линиях лечения ИТК. Среди этих больных были лица с мутацией T315I и с сочетанием нескольких мутаций в анамнезе.

Наличие мутаций в АТФ-связывающем кармане тирозинкиназы BCR::ABL1, по нашим данным, не имело неблагоприятного прогностического значения для достижения ПЦО/МО2, БМО и МО4 (см. табл. 2). Это обусловлено особенностью связывания STAMP-ингибитора асциминиба с BCR::ABL1-тирозинкиназой в другом сайте (миристоиловом кармане). Последнее позволяет обходить механизмы резистентности, связанные с появлением мутаций в АТФ-связывающем кармане BCR::ABL1-тирозинкиназы и снижающие эффективность прежних поколений АТФ-связывающих ИТК. Однако для окончательного заключения о взаимосвязи отдельных мутаций с достижением ответа необходимо проанализировать большее число больных, длительно получавших асциминиб. Вопросы о частоте развития мутаций в миристоиловом кармане до назначения асциминиба и на фоне его приема, а также оценка их клинического значения также нуждаются в дополнительном изучении [26].

Несомненно, важным фактором при длительной терапии у больных ХМЛ является безопасность и переносимость лечения. В клиническом исследовании ASCEMBL связанные с асциминибом НЯ были зарегистрированы у 63,5 % пациентов. Однако число больных, прекративших лечение асциминибом в ASCEMBL из-за НЯ, было существенно ниже по сравнению с группой бозутиниба — 7,7 *vs* 26,3 % [32]. При этом наиболее частым НЯ, приводящим к отмене асциминиба в ASCEMBL, была тромбоцитопения (3,2 %).

Следует отметить, что гематологические НЯ являются серьезной проблемой у больных ХМЛ с неудачей после нескольких линий ИТК. Тромбоцитопения или нейтропении III–IV степени и обусловленные этими НЯ перерывы в лечении нередко приводят к неудаче. В исследовании ASCEMBL нейтропения отмечалась у 19,2 и 15,8 %, тромбоцитопения — у 22,4 и 11,8 % больных, получавших асциминиб и бозутиниб соответственно [26]. При этом снижение доз и перерывы в лечении в ASCEMBL отмечались реже при терапии асциминибом, чем бозутинибом, — 21,2 *vs* 42,1 % и 38,5 *vs* 56,6 % соответственно. Крайне важно подчеркнуть, что к 96-й неделе (срок терапии около 2 лет) частота гематологических НЯ при лечении асциминибом существенно уменьшалась.

Анализ результатов лечения в рамках программы МАР подтвердил хороший профиль безопасности асциминиба. В группе больных с предшествующим лечением ни один пациент не прекратил прием асциминиба из-за НЯ. Дозы асциминиба оставались без изменений у 90 % больных, никто из пациентов не завершил терапию из-за гематологической токсичности. Степень выраженности цитопении на фоне приема асциминиба в исследовании МАР постепенно снижалась, что позволяло продолжать терапию в полной дозе [34]. Аналогичные данные, свидетельствующие о высокой эффективности и удовлетворительной переносимости асциминиба, были недавно опубликованы по результатам исследований в различных клиниках Великобритании, Италии и Нидерландов [35–37].

Как в программе МАР, так и по данным клинического исследования I фазы, профиль безопасности асциминиба в дозе 200 мг 2 раза в сутки соответствовал таковому при применении препарата в более низких дозах. Большинство лабораторных НЯ, отмеченных нами в программе МАР, встречалось также и в других клинических исследованиях асциминиба. В клиническом исследовании I фазы повышение уровня липазы было наиболее распространенным лабораторным НЯ III–IV степени тяжести.

Мы уделили особое внимание оценке негематологических НЯ, наблюдаемых в рамках программы МАР, и оценили их возможную связь с приемом асциминиба (см. табл. 6). Из перечисленных НЯ не представляется возможным полностью исключить связь с приемом препарата сыпи, а также нарушений менструального цикла. Прочие НЯ были связаны с сопутствующими заболеваниями либо образом жизни. У 1 пациента в течение многих лет на фоне предшествующих линий ИТК определялся плевральный выпот, расцененный нами в большей степени как последствие терапии прежними ИТК.

Артериальные окклюзионные НЯ в программе МАР не были зарегистрированы ни у одного пациентов. В клинических исследованиях (ASCEMBL) подобные НЯ отмечались у отдельных больных, получавших ранее нилотиниб, дазатиниб и/или понатиниб либо имевших в анамнезе сосудистые осложнения. Частота развития таких НЯ невелика и не нарастает при увеличении сроков наблюдения за пациентами с ХМЛ, получавшими асциминиб.

Согласно недавно опубликованным данным, при длительном (> 2 лет) применении асциминиба в дозе 200 мг 2 раза в сутки новых НЯ у больных с ХФ ХМЛ и мутацией T315I не отмечалось. Это подтверждает целесообразность его применения у данной категории больных, включая тех, у кого лечение понатинибом оказалось безуспешным [29]. НЯ асциминиба в разных дозах, безусловно, требуют оценки при длительном наблюдении, однако профиль безопасности на настоящий момент признается благоприятным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопленные данные подтверждают целесообразность использования асциминиба в качестве новой опции терапии ХМЛ. Данный препарат способен изменить существующие стандарты лечения. Учитывая удовлетворительную переносимость асциминиба в дозе 200 мг 2 раза в сутки, выбор такой первоначальной дозы препарата в группе больных с предшествующими линиями терапии ИТК, включая пациентов как с мутацией T315I, так и без таковой, несомненно, представляет интерес и заслуживает отдельного исследования. Кроме того, перспективным представляется изучение эффективности асциминиба на более ранних этапах лечения ХМЛ (в 1–2-й линии). Большой интерес вызывают результаты клинических исследований по оценке комбинации асциминиба с АТФ-связывающими ИТК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

А.Г. Туркина — доклады для Novartis, Pfizer, Fusion Pharma; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer.
Е.Г. Ломаиа — доклады для Novartis, Pfizer, Fusion Pharma; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer.
Е.В. Морозова — доклады для Novartis, Pfizer; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer.
Е.Ю. Челышева — доклады для Novartis, Pfizer; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer.
О.А. Шухов — доклады для Novartis, Pfizer; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer.
А.В. Кохно — доклады для Novartis.
Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.Г. Туркина.
Сбор и обработка данных: Е.А. Кузьмина, Т.В. Читанава, Ю.Ю. Власова, Е.Ю. Челышева, О.А. Шухов, А.Н. Петрова, И.С. Немченко, А.В. Быкова, Е.И. Сбитякова, М.А. Гурьянова, Н.Н. Цыба.
Предоставление материалов исследования: А.Г. Туркина, Е.Г. Ломаиа, Е.В. Морозова.
Анализ и интерпретация данных: О.А. Шухов, А.Г. Туркина.
Подготовка рукописи: А.Г. Туркина, Е.Ю. Челышева, Е.Г. Ломаиа, Е.В. Морозова, О.А. Шухов, А.Н. Петрова.
Окончательное одобрение рукописи: А.Г. Туркина, Е.В. Морозова, Е.Г. Ломаиа.
Административная поддержка: А.Г. Туркина, Е.Г. Ломаиа, Е.В. Морозова, А.В. Кохно, Е.Н. Паровичникова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2017;376(10):917–27. doi: 10.1056/NEJMoa1609324.
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):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.
3. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, 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.
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):231–7. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7162.
5. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia. 2013;27(1):107–12. doi: 10.1038/leu.2012.181.
6. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. Am J Hematol. 2016;91(9):869–74. doi: 10.1002/ajh.24423.
7. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: Final results of a phase I/II study. Haematologica. 2018;103(8):1298–307. doi: 10.3324/haematol.2017.171249.
8. Garcia-Gutierrez V, Hernandez-Boluda JC. Current treatment options for chronic myeloid leukemia patients failing second-generation tyrosine kinase inhibitors. J Clin Med. 2020;9(7):2251. doi: 10.3390/jcm9072251.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2023. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf (accessed 25.09.2022).
10. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
11. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. J Hematol Oncol. 2021;14(1):44. doi: 10.1186/s13045-021-01055-9.
12. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, et al. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leukemia. 2020;34(6):1495–502. doi: 10.1038/s41375-020-0842-9.
13. 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):4361–8. doi: 10.1182/blood-2009-05-221531.
14. 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):1206–14. doi: 10.1002/ajh.24536.
15. Ibrahim A, Paliompeis C, Bua M, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. Blood. 2010;116(25):5497–500. doi: 10.1182/blood-2010-06-291922.
16. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood. 2021;138(21):2042–50. doi: 10.1182/blood.2021012082.
17. Cortes J, Kim D-W, 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.
18. Garcia-Gutierrez V, Cortes J, Deininger MW, et al. The OPTIC study: a multicenter, randomized phase 2 trial with response-based dose reduction to evaluate three starting doses of ponatinib. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16:S59–S60. doi: 10.1016/j.clml.2016.07.086.
19. Breccia M, Pregno P, Spallarossa P, et al. Identification, prevention and management of cardiovascular risk in chronic myeloid leukaemia patients candidate to ponatinib: an expert opinion. Ann Hematol. 2017;96(4):549–58. doi: 10.1007/s00277-016-2820-x.
20. Chan O, Talati C, Isenalumhe L, et al. Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. Blood Adv. 2020;4(3):530–8. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000268.
21. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: Recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood. 2011;118(5):1208–15. doi: 10.1182/blood-2010-12-326405.
22. Redaelli S, Mologni L, Rostagno R, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2012;87(11):E125–8. doi: 10.1002/ajh.23338.
23. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. Nature. 2017;543(7647):733–7. doi: 10.1038/nature21702.
24. 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):2315–26. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
25. 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.
26. 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):2031–41. doi: 10.1182/blood.2020009984.
27. Cortes JE, Hughes TP, Mauro M, 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. Blood. 2020;136(Suppl 1):47–50. doi: 10.1182/blood-2020-139677.
28. Shukhov O, Turkina A, Lomaia E, et al. Asciminib managed-access program (MAP) in Russia. EHA Library. 2022;357580: Abstract P718.

29. Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. Leukemia. 2020;34(8):2125–37. doi: 10.1038/s41375-020-0915-9.

30. Hughes TP, Cortes JE, Rea D, et al. Asciminib Provides Durable Molecular Responses in Patients (pts) With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With the T315I Mutation: Updated Efficacy and Safety Data from a Phase I Trial. EHA Library. 2022;357566: Abstract P704.

31. Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество. Хронический миелолейкоз: клинические рекомендации [электронный документ]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/142_1. Ссылка активна на 22.09.2022.

[Russian Oncology Association, National Society for Hematology. Chronic myeloid leukemia: clinical guidelines. (Internet) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/142_1. Accessed 22.09.2022. (In Russ)]

32. Rea D, Mauro MJ, Hochhaus A, et al. Efficacy and safety results from ASCEMBL, a phase 3 study of asciminib versus bosutinib (BOS) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors (TKIs): Week 96 update. J Clin Oncol. 2022;40(16_Suppl): Abstract 7004.

33. Garcia-Gutierrez V, Luna A, Alonso-Dominguez JM, et al. Safety and efficacy of asciminib treatment in chronic myeloid leukemia patients in real-life clinical practice. Blood Cancer J. 2021;11(2):16. doi: 10.1038/s41408-021-00420-8.

34. Кузьмина Е.А., Челышева Е.Ю., Немченко И.С. и др. Характеристика гематологической токсичности и эффективность лечения у больных хроническим миелолейкозом при терапии аллостерическим ингибитором BCR::ABL1-тирозинкиназы асциминибом. Гематология и трансфузиология. 2022;67(S2):233–4.

[Kuzmina EA, Chelysheva EYu, Nemchenko IS, et al. Characterization of hematologic toxicity and therapy efficacy in chronic myeloid leukemia patients treated with allosteric BCR::ABL1-tyrosine kinase inhibitor asciminib. Gematologiya i transfuziologiya. 2022;67(S2):233–4. (In Russ)]

35. Breccia M, Russo Rossi AV, Martino B, et al Asciminib Italian managed access program: efficacy profile in heavily pre-treated CML patients. EHA Library. 2022;357574: Abstract P712.

36. Innes A, Orovboni V, Claudiani S, et al. Asciminib use in CML: The UK Experience. EHA Library. 2022;357568: Abstract P706.

37. Kockerols CCB, Janssen JJWM, Blijlevens NMA, et al. Clinical outcome of asciminib treatment in a real-world multi-resistant CML patient population. EHA Library. 2022;357571: Abstract P709.