Клиническая онкогематология. 2026;19(1):1–13

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-1-1-13

Клиническое исследование III фазы применения вамотиниба в дозе 300 мг в прямом сравнении с высокой дозой иматиниба у больных хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе с неудачей терапии иматинибом в стандартной дозе: промежуточный анализ

***А.Г. Туркина*[1], *О.Ю. Виноградова*[2], *Е.Г. Ломаиа*[3], *Б.А. Бакиров*[4], *Н.М. Калимулина*[5], *Т.В. Шелехова*[6], *И.Л. Давыдкин*[7], *Т.И. Поспелова*[8], *О.А. Шухов*[1], *Е.Ю. Челышева*[1], *В.А. Шуваев*[9], *Ш. Лавана*[10], *В. Кушу*[11], *Ш. Апте*[12], *Т.К. Долай*[13], *Р.К. Саху*[14], *Г.Г. Чилов*[15]**

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

[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

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

[4] ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 3, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450008

[5] ООО «Клиника УЗИ 4Д», Калинина пр-т, д. 107, Пятигорск, Российская Федерация, 357500

[6] ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Российская Федерация, 410012

[7] ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

[8] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

[9] ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

[10] Больница Марудхар, Хатипура, А 93-99, Джайпур, Индия, 302012

[11] Всеиндийский институт медицинских наук, сек. 20, уч. 2, Нагпур, Индия, 441108

Clinical oncohematology. 2026;19(1):1–13

ONCO clinical HEMATOLOGY

CLINICAL TRIALS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-1-1-13

Phase 3 Clinical Trial of 300 mg Vamotinib Directly Compared with High-Dose Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase with Failure of Standard-Dose Imatinib: Interim Analysis

***A.G. Turkina*[1], *O.Yu. Vinogradova*[2], *E.G. Lomaia*[3], *B.A. Bakirov*[4], *N.M. Kalimulina*[5], *T.V. Shelekhova*[6], *I.L. Davydkin*[7], *T.I. Pospelova*[8], *O.A. Shukhov*[1], *E.Yu. Chelysheva*[1], *V.A. Shuvaev*[9], *S. Lavana*[10], *V. Khushoo*[11], *S. Apte*[12], *T.K. Dolai*[13], *R.K. Sahoo*[14], *G.G. Chilov*[15]**

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

[2] SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

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

[4] Bashkir State Medical University, 3 Lenina ul., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450008

[5] UZI 4D Clinic, 107 Kalinina pr-t, Pyatigorsk, Russian Federation, 357500

[6] VI Razumovskii Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya ul., Saratov, Russian Federation, 410012

[7] Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya ul., Samara, Russian Federation, 443099

[8] Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

[9] NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

[10] Marudhar Hospital, A 93-99 Khatipura, Jaipur, India, 302012

[11] All India Institute of Medical Sciences, sector 20, plot 2, Nagpur, India, 441108

[12] Sahyadri Super Speciality Hospital, Pune, India, 400058

[13] Nil Ratan Sircar Medical College & Hospital, 138 A.J.C. Bose road, Kolkata, India, 700014

[12] Специализированная больница Сахьядри, Пуна, Индия, 400058

[13] Медицинский колледж и больница им. Нила Ратана Сиркара, Э.Дж.С. Боуз ш., д. 138, Калькутта, Индия, 700014

[14] Онкологическая больница и исследовательский центр Кайлас, Ашрам Муни Сева, Горадж, Вадодара, Индия, 391760

[15] ООО «Фьюжн Фарма», ул. Нобеля, д. 5, Москва, Российская Федерация, 121205

[14] Kailash Cancer Hospital & Research Centre, Muni Seva Ashram, Goraj, Vadodara, India, 391760

[15] Fusion Pharma, 5 Nobelya ul., Moscow, Russian Federation, 121205

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Резистентность и непереносимость лечения при Ph+ хроническом миелолейкозе (ХМЛ) после неудачи терапии иматинибом остаются актуальной проблемой в клинической онкогематологии. Вамотиниб (прежнее название PF-114) — отечественный инновационный ингибитор BCR::ABL1-тирозинкиназы (ИТК) 3-го поколения. Предыдущие доклинические исследования и клиническое исследование I фазы продемонстрировали эффективность и безопасность препарата при Ph+ ХМЛ, в т. ч. у пациентов с резистентностью и/или непереносимостью ИТК 2-го поколения и с мутацией T315I.

ЦЕЛЬ. Изучить профиль безопасности и эффективность вамотиниба в сравнении с высокой дозой иматиниба по частоте достижения большого молекулярного ответа (БМО) на сроке терапии 12 мес. у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (ХФ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Настоящее исследование III фазы является проспективным, рандомизированным, открытым, многоцентровым, международным (Россия и Индия). Пациентов в ХФ ХМЛ с резистентностью к иматинибу в дозе 400 или 600 мг рандомизировали в группу повышенной дозы иматиниба (600 или 800 мг) либо в группу вамотиниба 300 мг. При неудаче лечения иматинибом пациент мог перейти на терапию вамотинибом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включено 180 пациентов (группа вамотиниба — 89, иматиниба — 91); проведен промежуточный анализ на сроке терапии 12 мес. Первичная конечная точка была достигнута: продемонстрировано превосходство вамотиниба по частоте достижения БМО (47,2 %) над иматинибом (12,1 %) ($p < 0,001$). Вамотиниб отличается благоприятным профилем безопасности; число пациентов с нежелательными явлениями (НЯ) III–IV степени составило 11, в группе иматиниба — 8. Наиболее распространенным НЯ при лечении вамотинибом была кожная токсичность; гематологическая токсичность нехарактерна, сосудистых окклюзий не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По промежуточным данным, на сроке терапии 12 мес. продемонстрированы перспективы применения вамотиниба у пациентов с ХФ ХМЛ, резистентных к терапии иматинибом в дозе 400 или 600 мг.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический миелолейкоз, вамотиниб, PF-114, иматиниб, ингибитор тирозинкиназы, резистентность.

ABSTRACT

BACKGROUND. Resistance and intolerance to treatment for Ph+ chronic myeloid leukemia (CML) after failure of imatinib therapy remain an issue in clinical oncohematology. Vamotinib (former name PF-114) is a domestic innovative third-generation BCR::ABL1-tyrosine kinase inhibitor (TKI). Previous pre-clinical studies and a phase 1 clinical trial demonstrated the efficacy and safety of this drug in Ph+ CML therapy, also in patients with resistance and/or intolerance to second-generation TKIs as well as with T315I mutation.

AIM. To study vamotinib efficacy and safety profile compared with high-dose imatinib in terms of the major molecular response (MMR) rate after 12-month treatment in CML patients in chronic phase (CP).

MATERIALS & METHODS. The present phase 3 trial is prospective, randomized, open-label, multi-center, and international (Russia and India). CML patients in CP with 400 mg or 600 mg imatinib resistance were randomized into the high-dose imatinib (600 mg or 800 mg) and 300 mg vamotinib groups. After imatinib therapy failure, patients could switch to vamotinib treatment.

RESULTS. The trial enrolled 180 patients (89 in vamotinib and 91 in imatinib groups); interim analysis was carried out after 12 months of therapy. The primary endpoint was reached: superiority of vamotinib was demonstrated in terms of MMR rate (47.2 % *vs.* 12.1 % on imatinib; $p < 0.001$). Vamotinib is distinguished by a favorable safety profile; the number of patients with adverse events (AEs) grade 3/4 was 11 in vamotinib *vs.* 8 in imatinib groups. The most prevalent AE on vamotinib therapy was cutaneous toxicity; hematologic toxicity was not characteristic, no vascular occlusions were observed.

CONCLUSION. The interim analysis after 12 months therapy with vamotinib showed that it holds promise for the treatment of CP CML patients with 400 mg or 600 mg imatinib resistance.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia, vamotinib, PF-114, imatinib, tyrosine kinase inhibitor, resistance.

Получено: 9 октября 2025 г.
Принято в печать: 15 декабря 2025 г.

Received: October 9, 2025
Accepted: December 15, 2025

Для переписки: Гермес Григорьевич Чилов, канд. хим. наук, Большой б-р, д. 42, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 121205; тел.: +7(916)307-48-42; e-mail: ghermes@fusion-pharma.com

For correspondence: Germes Grigorevich Chilov, PhD in Chemistry, 42 korp. 1 Bolshoi b-r, Moscow, Russian Federation, 121205; Tel.: +7(916)307-48-42; e-mail: ghermes@fusion-pharma.com

Для цитирования: Туркина А.Г., Виноградова О.Ю., Ломаиа Е.Г. и др. Клиническое исследование III фазы применения вамотиниба в дозе

For citation: Turkina A.G., Vinogradova O.Yu., Lomaia E.G., et al. Phase 3 Clinical Trial of 300 mg Vamotinib Directly Compared

300 мг в прямом сравнении с высокой дозой иматиниба у больных хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе с неудачей терапии иматинибом в стандартной дозе: промежуточный анализ. Клиническая онкогематология. 2026;19(1):1–13. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-1-13.

with High-Dose Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase with Failure of Standard-Dose Imatinib: Interim Analysis. Clinical oncohematology. 2026;19(1):1–13. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-1-13.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое применение АТФ-конкурентных ингибиторов BCR::ABL1-тирозинкиназы (ИТК) позволило совершить прорыв в лечении хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), значительно увеличив продолжительность жизни пациентов [1, 2]. Терапия ИТК способствует быстрому снижению объема опухолевой нагрузки, достижению клинико-гематологической ремиссии заболевания и восстановлению Ph-негативного кроветворения. Это выражается в достижении полного цитогенетического ответа (ПЦО, эквивалентом которого является молекулярный ответ МО2 с уровнем *BCR::ABL1* < 1 %) и большого молекулярного ответа (БМО, или уровень *BCR::ABL1* ≤ 0,1 %), при которых значительно снижается вероятность прогрессирования заболевания [3].

Согласно принятым клиническим рекомендациям, всем пациентам с впервые диагностированным ХМЛ в хронической фазе (ХФ) рекомендуется назначение иматиниба в режиме монотерапии в качестве препарата первой линии [4]. При неудаче первой линии терапии иматинибом показан переход на ИТК 2-го поколения (ИТК 2) с учетом переносимости и мутационного статуса. В условиях ограниченного доступа к ИТК 2 наиболее часто используется подход с повышением дозы иматиниба до 600–800 мг с учетом переносимости. Применение иматиниба в высоких дозах может способствовать достижению ПЦО и БМО, но часто связано с нежелательными явлениями (НЯ) [5, 6] как в реальной клинической практике, так и по данным клинических исследований, что зачастую делает затруднительным и нецелесообразным продолжение данной терапии. Так, результаты международного клинического исследования III фазы Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) [7] показали очевидную связь между высокой дозой иматиниба (800 мг) и повышенной частотой НЯ (таких, как нейтропения III–IV степени, сыпь любой степени тяжести, диарея, артралгия/миалгия и отек любой этиологии) в сравнении с дозой 400 мг. Кроме того, токсичность, связанная с высокой дозой иматиниба, может приводить к снижению приверженности пациентов к назначенному лечению [8], даже несмотря на достижение целей терапии [9]. При неудаче терапии иматинибом в стандартных дозах наиболее оправдано назначение более эффективных препаратов ИТК 2 (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб). Однако применение ИТК 2 также не лишено определенных недостатков. Приобретенная резистентность к ИТК, вызванная в т. ч. мутациями в гене *BCR::ABL1*, служит причиной рецидива и прогрессирования заболевания [10, 11]. Значительное число пациентов в клинической практике сталкиваются с неудачей терапии [12]. У пациентов с ХФ ХМЛ, резистентных к ИТК 2, наблюдаются низкий уровень достижения ответа и различные НЯ на фоне лечения ИТК 2 [13].

Помимо резистентности для ИТК 2 характерен ряд токсических проявлений, в т. ч. отсроченных угрожающих жизни состояний, которые становятся причиной прекращения или коррекции лечения. Особого внимания при терапии ИТК 2 заслуживает проблема развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, окклюзионное поражение периферических артерий. Отдельно стоит отметить высокую частоту развития гематологической токсичности (нейтропении, тромбоцитопении, анемии). Кроме того, характерными осложнениями терапии нилотинибом являются гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (наиболее часто проявляется при синдроме Жильбера), гепатотоксичность и гипергликемия; нилотиниб может потенциально замедлять процесс реполяризации желудочков (отмечается удлинение интервала QT, как и при использовании других ИТК). Прием дазатиниба связан с задержкой жидкости, что может приводить к перикардиальному или плевральному выпоту. Диарея и гепатотоксичность являются характерными НЯ бозутиниба [14, 15].

Таким образом, существующие препараты ИТК 2 имеют значительные недостатки, связанные как с резистентностью, так и неудовлетворительной переносимостью, поэтому поиск альтернативных ИТК для пациентов с ХФ ХМЛ остается актуальной проблемой современной онкогематологии [1].

Вамотиниб (прежнее название PF-114) — пероральный АТФ-конкурентный ингибитор BCR::ABL1-киназы 3-го поколения, разработанный с помощью методов рационального компьютерного дизайна с целью повысить эффективность ингибирования Abl-киназы и ее мутантных форм, включая мутацию T315I, и одновременно снизить активность в отношении других киназ для минимизации побочных эффектов [16, 17]. В экспериментах *in vitro* вамотиниб продемонстрировал высокую селективность ингибирования Abl-киназы и ее мутантных форм в сравнении с другими тирозинкиназами человека. Кроме того, показана высокая безопасность в доклинических исследованиях *in vivo*, в которых не было выявлено токсичности со стороны сердечно-сосудистой системы, характерной для понатиниба, другого ИТК 3-го поколения [18, 19]. Была также продемонстрирована эффективность вамотиниба в различных *in vivo* моделях ХМЛ и Ph+ острого лимфобластного лейкоза, в т. ч. с мутацией T315I в гене *BCR::ABL1* [16]. На основании положительных результатов доклинических исследований было спланировано и проведено клиническое ис-

следование I фазы с вамотинибом, в котором изучалась безопасность и эффективность различных доз препарата в диапазоне от 50 до 750 мг у пациентов с Ph+ ХМЛ в ХФ и фазе акселерации с резистентностью хотя бы к одному ИТК 2 или с мутацией T315I. По результатам проведенного клинического исследования I фазы была установлена максимально переносимая доза препарата 600 мг 1 раз в сутки, при этом кожная токсичность была дозолимитирующей [19]. Доза вамотиниба, оптимальная с точки зрения эффективности и безопасности, составила 300 мг в сутки однократно. В частности, в когорте из 9 пациентов, получавших препарат в данной дозе, 4 достигли БМО, при этом токсичности III–IV степени не наблюдалось. Ни в одном случае применения этих доз не было зафиксировано сосудистых окклюзий или клинически значимых отклонений лодыжечно-плечевого индекса, характерных для ряда других ИТК [20–22].

Принимая во внимание описанную выше неудовлетворенную медицинскую потребность в выборе оптимального ИТК для лечения пациентов с ХФ Ph+ ХМЛ с неудачей терапии иматинибом в стандартной дозе 400 или 600 мг, было запланировано клиническое исследование III фазы вамотиниба, применяемого в дозе 300 мг в сутки однократно. В качестве препарата сравнения был выбран иматиниб в повышенной дозе 600 и 800 мг/сут при неудаче терапии иматинибом в дозе 400 и 600 мг соответственно. Выбор данной контрольной группы обусловлен богатым историческим опытом изучения ИТК 2 у пациентов с неудачей терапии иматинибом в стандартной дозе в прямом сравнении с высокой дозой [23–25]. Поскольку достижение БМО является основным предиктором долгосрочной выживаемости пациентов с ХМЛ [26], первичной конечной точкой настоящего исследования было выбрано достижение БМО при сроке терапии 12 мес. с задачей продемонстрировать превосходство вамотиниба над высокой дозой иматиниба по данному показателю. Вторичные конечные точки включали достижение полного гематологического ответа (ПГО), характеристику уровня *BCR::ABL1* в разные сроки терапии. Кроме того, исследовались параметры безопасности и качества жизни пациентов. Запланированный срок лечения пациентов составлял 24 мес.

Настоящая публикация представляет промежуточные данные клинического исследования по состоянию на 12 мес. терапии. В работе приводятся результаты анализа первичной конечной точки, а также оценка эффективности и безопасности вамотиниба к 12 мес. терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Популяция пациентов

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–75 лет с подтвержденным положительным по филадельфийской хромосоме (Ph+) ХФ ХМЛ с резистентностью к иматинибу в стандартной суточной дозе 400 или 600 мг согласно определению Европейской сети по изучению лейкозов (ELN) 2013 г. [27]. Одним из ключевых критериев невключения было наличие мутаций в гене *BCR::ABL1*, свидетельствующих о высокой резистентности к терапии иматинибом: L248V, Q252R, Y253H/F, E255K/V, T315I/D, F317L, F486S. Больные с дополнительными хромосомными аномалиями в Ph+ клетках из исследования исключались.

Дизайн исследования

Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное исследование III фазы в параллельных группах, проводимое для оценки эффективности и безопасности терапии препаратом PF-114 (вамотиниб) по сравнению с иматинибом в суточной дозе 600 и 800 мг у взрослых пациентов с Ph+ ХМЛ в ХФ и резистентностью к иматинибу в суточной дозе 400 или 600 мг. Запланированный срок наблюдения по протоколу составлял 24 мес. В случае неудачи терапии иматинибом пациенты переводились на прием вамотиниба в дозе 300 мг. Критерии неудачи терапии включали резистентность к проводимому лечению согласно определению ELN-2013 [27], или наступление НЯ III–IV степени, которое не удавалось скорректировать с помощью сопутствующей терапии, прерывания приема либо снижения дозы препарата, или наличие НЯ II степени, которое не удавалось скорректировать в течение 1 мес. и которое было несовместимо с дальнейшим приемом препарата, по мнению пациента или исследователя. В случае недостижения адекватного ответа на терапию вамотинибом при условии адекватной его переносимости (отсутствие в течение предшествующих 28 дней гематологических НЯ III–IV степени, а также не поддающихся коррекции негематологических НЯ II степени) разрешалось повышение суточной дозы препарата до 400 мг. Кроме того, допускалось снижение ежедневной дозы вамотиниба до 200 мг в случае развития НЯ III–IV степени, а также непереносимых пациентом НЯ I–II степени, по мнению исследователя.

Конечные точки

Первичная конечная точка оценки эффективности — БМО к 12 мес. терапии (БМО12). Вторичные конечные точки оценки эффективности: МО2 к 6 мес. терапии, МО4 (уровень *BCR::ABL1* ≤ 0,01 %) и МО4.5 (уровень *BCR::ABL1* ≤ 0,0032 %) к 12 мес. терапии, показатели выживаемости, качества жизни пациентов, времени до достижения ответа, длительность ответа, взаимосвязь мутационного статуса *BCR::ABL1* и противоопухолевой активности вамотиниба. Оценка молекулярного ответа (соотношение *BCR::ABL1/ABL1* по Международной шкале (IS) в %) и цитогенетического ответа проводилась в лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», лаборатории Metropolis Healthcare Ltd. (Индия) и лаборатории Mudra Diagnostics (Индия).

Оценка безопасности проводилась с учетом данных о развитии НЯ. В соответствии с протоколом клинического исследования для оценки безопасности у пациентов измеряли показатели жизненно важных функций, выполняли ЭКГ в 12 отведениях, Эхо-КГ, физикальное исследование, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (включая анализ ли-

пидного профиля, уровня амилазы и липазы), анализ мочи, определяли лодыжечно-плечевой индекс. Оценивали параметры свертывающей системы крови, международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время. Все НЯ, зарегистрированные в ходе настоящего исследования, вносили в индивидуальные регистрационные карты (ИРК) с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA) версии 27.1. Для представления данных в настоящей публикации НЯ группировались в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE) версии 5.0.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием языка программирования для статистической обработки данных R (версия 4.4.0). Категориальные (качественные) данные описывались с помощью частоты и доли (в %). Сравнение частоты показателей между группами пациентов выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Интервальные (количественные) данные описывались с помощью среднего арифметического значения, стандартного отклонения, медианы, нижнего (25 %) и верхнего (75 %) квартилей, диапазона, коэффициента вариации. Показатели сравнивали между группами терапии с помощью непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни для двух независимых выборок, распределенных по отличному от нормального закону распределения, или с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента для двух независимых выборок, если данные в каждой группе соответствовали нормальному закону распределения. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро—Уилка. Метод Каплана—Мейера использовался для анализа общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и выживаемости без прогрессирования или неудачи терапии. Двусторонний логранговый критерий использовался для сравнения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и выживаемости без прогрессирования или неудачи терапии за 12 мес. после даты рандомизации.

Согласно протоколу, общей выживаемостью считалось время от рандомизации до смерти по любой причине; выживаемостью без прогрессирования — время от рандомизации до возникновения одного из следующих событий: смерть по любой причине или прогрессирование до фазы акселерации либо бластного криза. У пациентов без указанных выше событий выживаемость без прогрессирования цензурировалась датой последней оценки заболевания по любому из вариантов: оценка гематологического, цитогенетического ответа или внекостномозговых очагов. У пациентов, выбывших до первой оценки заболевания после рандомизации, выживаемость без прогрессирования цензурировалась днем рандомизации. Выживаемостью без прогрессирования или неудачи терапии считалось время от рандомизации до возникновения одного из следующих событий: смерть по любой причине, прогрессирование до фазы акселерации или бластного криза либо неудача терапии, определенная как появление непереносимости или резистентности к проводимой терапии, предусмотренных протоколом. У пациентов без указанных выше событий выживаемость без прогрессирования или неудачи терапии цензурировалась датой последней оценки заболевания по любому из вариантов оценки. У пациентов, выбывших до первой оценки заболевания после рандомизации, выживаемость без прогрессирования цензурировалась днем рандомизации. При смене терапии данные пациентов при анализе выживаемости цензурировались датой смены терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статус исследования

Набор пациентов осуществлялся в клинических центрах Российской Федерации и Республики Индия в период с 20.12.2021 по 16.10 2023 г. В 25 клинических центрах в Индии было набрано 173 пациента, рандомизировано — 110; в России в 14 центрах набрано 92 пациента, рандомизировано — 70. На этапе скрининга выбыло 85 пациентов. Наиболее частыми причинами невключения в исследование было отсутствие подтвержденного диагноза ХФ ХМЛ, положительного по филадельфийской хромосоме, согласно перечисленным критериям руководства ELN-2013 [27] (< 15 % бластных клеток в периферической крови и костном мозге, < 20 % базофилов в периферической крови, < 30 % бластных клеток + промиелоцитов в периферической крови и костном мозге, > 100 × 10^9/л тромбоцитов в периферической крови, отсутствие клональных хромосомных аномалий, а также отсутствие резистентности к терапии иматинибом в суточной дозе 400 или 600 мг). Среди наиболее частых причин выбывания пациентов во время скрининга было также соответствие критериям исключения (согласно протоколу, в исследование не включались пациенты с БМО по результатам последнего анализа, а также с мутациями в гене *BCR::ABL1*, свидетельствующими о высокой резистентности к терапии иматинибом: L248V, Q252R, Y253H/F, E255K/V, T315I/D, F317L, F486S).

Основные характеристики рандомизированных в исследование пациентов по результатам скрининга представлены в табл. 1. В исследование рандомизировано и допущено к применению препаратов 180 пациентов (117 мужского пола и 63 — женского). Медиана возраста была 44 года в обеих группах терапии. Медиана длительности заболевания составила 4,7 года в группе вамотиниба и 3,2 года в группе иматиниба; в обеих группах были случаи длительности течения ХМЛ более 15 лет. ПГО на момент скрининга отсутствовал у 52,8 % (47 из 89) пациентов в группе терапии вамотинибом и у 58,2 % (53 из 91) — в группе терапии иматинибом. Таким образом, исследуемая популяция включала пациентов с неблагоприятным течением заболевания: по данным литературы, доля больных без ПГО в исследованиях ИТК составляла менее половины от общего числа наблюдений [28, 29]. Статистически

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ХМЛ, рандомизированных в исследование

Показатель	Группа, *n*		
	Вамотиниб (*n* = 89)	Иматиниб (*n* = 91)	Всего (*n* = 180), *n*
Медиана (диапазон) возраста, лет	44 (20–75)	44 (18–72)	44 (18–75)
Пол			
Женщины	27 (30,3 %)	36 (39,6 %)	63 (35,0 %)
Мужчины	62 (69,7 %)	55 (60,4 %)	117 (65,0 %)
Раса			
Европеоидная	33 (37,1 %)	32 (35,2 %)	65 (36,1 %)
Монголоидная	56 (62,9 %)	59 (64,8 %)	115 (63,9 %)
Медиана (диапазон) длительности заболевания, годы	4,7 (0–24,9)	3,19 (0,3–17,7)	3,84 (0–24,9)
Предыдущая терапия иматинибом 400 мг	64 (71,9 %)	70 (76,9 %)	134 (74,4 %)
Предыдущая терапия иматинибом 600 мг	25 (28,1 %)	21 (23,1 %)	46 (25,6 %)
Статус по шкале ECOG			
0 баллов	60 (67,4 %)	59 (64,8 %)	119 (66,1 %)
1 балл	29 (32,6 %)	32 (35,2 %)	61 (33,9 %)
Полный гематологический ответ	42 (47,2 %)	38 (41,8 %)	80 (44,4 %)
Большой цитогенетический ответ*	14 (19,2 %)	19 (24,1 %)	33 (21,7 %)
Полный цитогенетический ответ*	8 (11,0 %)	9 (11,4 %)	17 (11,2 %)
Ответ МО2 (уровень *BCR::ABL1*-транскрипта ≤ 1 %)	10 (11,2 %)	9 (9,9 %)	19 (10,6 %)
Уровень *BCR::ABL1*-транскрипта ≤ 10 %	24 (27,0 %)	26 (28,6 %)	50 (27,8 %)
Уровень *BCR::ABL1*-транскрипта > 10 %	65 (73,0 %)	65 (71,4 %)	130 (72,2 %)
Мутации в гене *BCR::ABL1*	30 (33,7 %)	21 (23,1 %)	51 (28,3 %)
Мутации, выявленные у > 1 пациента			
M244V	6 (6,7 %)	6 (6,6 %)	12 (6,7 %)
G250E	4 (4,5 %)	5 (5,5 %)	9 (5,0 %)
Q252H	3 (3,4 %)	6 (6,6 %)	9 (5,0 %)
H396R	4 (4,5 %)	1 (1,1 %)	5 (2,8 %)
H396P	2 (2,2 %)	2 (2,2 %)	4 (2,2 %)
Пациенты с несколькими мутациями	3 (3,4 %)	5 (5,5 %)	8 (4,4 %)

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; ХМЛ — хронический миелолейкоз.
* Процент пациентов с заданным уровнем цитогенетического ответа рассчитан по отношению к числу пациентов, у которых такая оценка была доступна при скрининге: *n* = 73 в группе вамотиниба и *n* = 79 в группе иматиниба.

значимых различий между группами терапии по исходным характеристикам ($p \geq 0,05$) и демографическим показателям не обнаружено. Анализ осуществлялся по данным, внесенным в ИРК на 05.12.2024 г.

Исследуемый препарат и препарат сравнения применялись у пациентов по следующей схеме. В группе 1 больные получали вамотиниб в дозе 300 мг внутрь 1 раз в сутки. Суточная доза вамотиниба могла быть снижена до 200 мг или повышена до 400 мг при наличии у пациента критериев и условий, подробно описанных в протоколе. В группе 2 больные получали иматиниб внутрь в суточной дозе 600 (1 раз в сутки) или 800 мг (по 400 мг 2 раза в сутки). Медиана длительности терапии в группе вамотиниба составила 12 мес., в группе иматиниба — 6,8 мес. В группе терапии вамотинибом 66 (74 %) из 89 пациентов продолжали лечение через 12 мес. от его начала. Основной причиной досрочного выбывания была непереносимая токсичность (рис. 1). В группе терапии иматинибом только 34 (37 %) из 91 пациента продолжали лечение через 12 мес. после его начала; основными причинами прекращения были резистентность и непереносимость.

Протоколом клинического исследования была предусмотрена возможность смены терапии: у пациентов с развившейся непереносимой токсичностью или резистентностью к иматинибу в суточной дозе 600 либо 800 мг могло быть выбрано продолжение терапии вамотинибом в дозе 300 мг 1 раз в сутки при условии разрешения НЯ на фоне проводимого ранее лечения. Анализ данных, полученных после смены терапии, будет представлен отдельно, по результатам финального отчета.

Эффективность

ПГО на этапе скрининга отсутствовал у 52,8 % пациентов в группе терапии вамотинибом и у 58,2 % — в группе иматиниба; отсутствие МО2 ко времени включения в исследования было у 79 и 82 участников соответственно. Наличие БМО на момент скрининга было критерием исключения. Основной конечной точкой по оценке эффективности была частота достижения ответа по прошествии определенного срока терапии, что оценивалось как число пациентов с наличием заданного ответа к определенной временно́й точке по отношению к общему числу пациентов в группе, не имевших такого ответа на начало терапии.

Частота достижения ПГО в группе терапии вамотинибом составила 72,3 % (34 из 47 пациентов) к 3 мес. терапии и 70,2 % (33/47) к 6 мес. терапии, а в группе терапии иматинибом — 67,9 (36 из 53 пациентов) и 45,3 % (24/53) соответственно (рис. 2). Доля пациентов с ПГО вычислялась по отношению числа

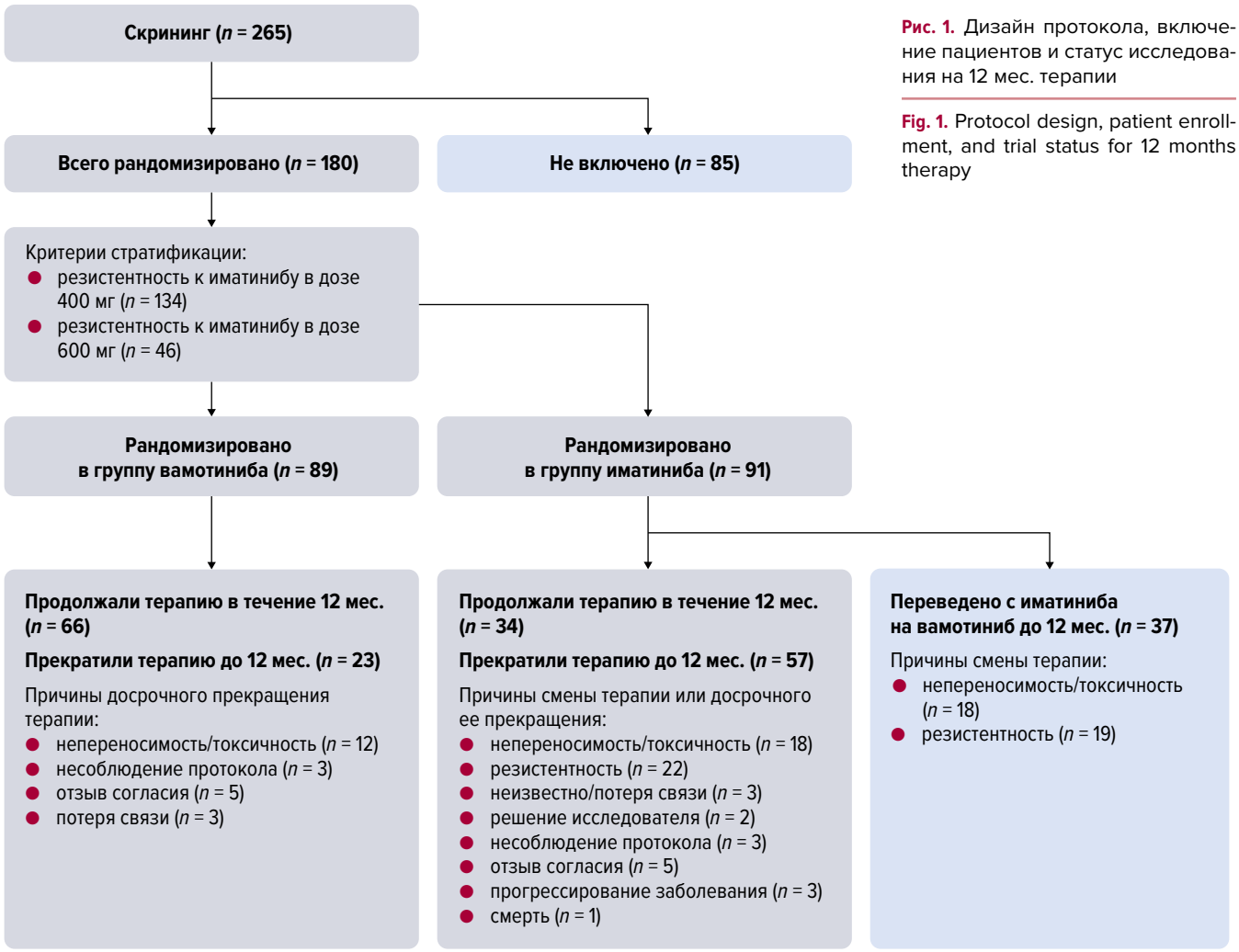

Рис. 1. Дизайн протокола, включение пациентов и статус исследования на 12 мес. терапии

Fig. 1. Protocol design, patient enrollment, and trial status for 12 months therapy

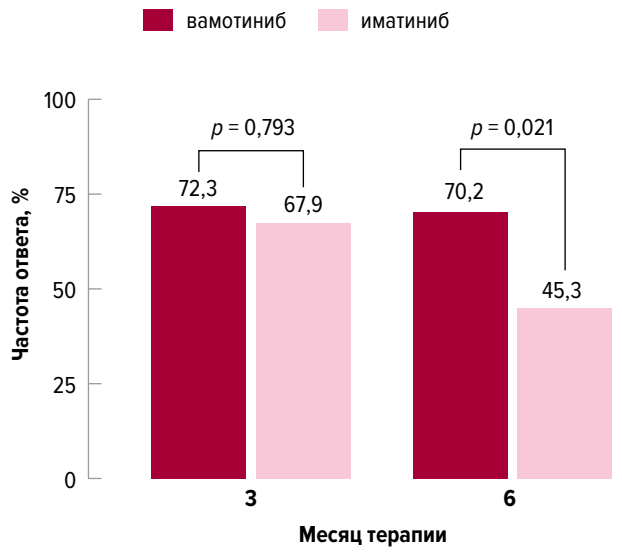

Рис. 2. Частота полного гематологического ответа при сроке терапии 3 и 6 мес. в группах вамотиниба и иматиниба

Fig. 2. Complete hematologic response rate after 3 and 6 months therapy in vamotinib *vs.* imatinib groups

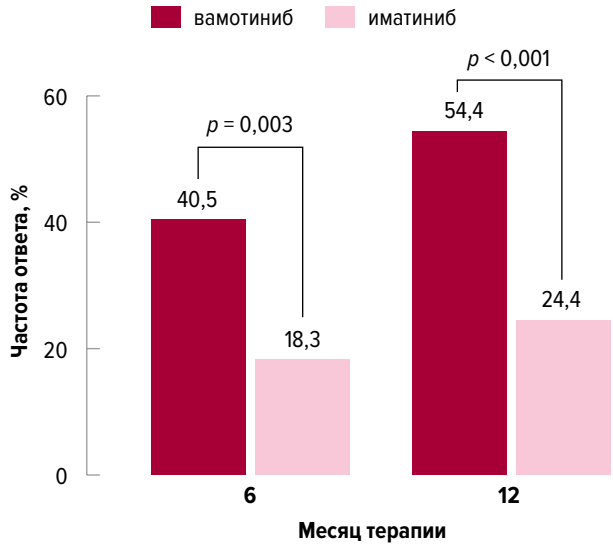

Рис. 3. Частота МО2 при сроке терапии 6 и 12 мес. в группах вамотиниба и иматиниба

Fig. 3. The rate of MO2 after 6 and 12 months therapy in vamotinib *vs.* imatinib groups

пациентов, достигших ПГО и получавших лечение в указанный срок, к числу пациентов, не имевших ПГО на момент включения в исследование. Статистически значимые различия между группами получены к 6 мес. терапии (p = 0,021).

Частота достижения МО2 в группе вамотиниба составила 40,5 % (32 из 79 пациентов) к 6 мес. терапии и 54,4 % (43/79) к 12 мес. терапии, в группе иматиниба — 18,3 (15 из 82 пациентов) и 24,4 % (20/82) соответственно (рис. 3).

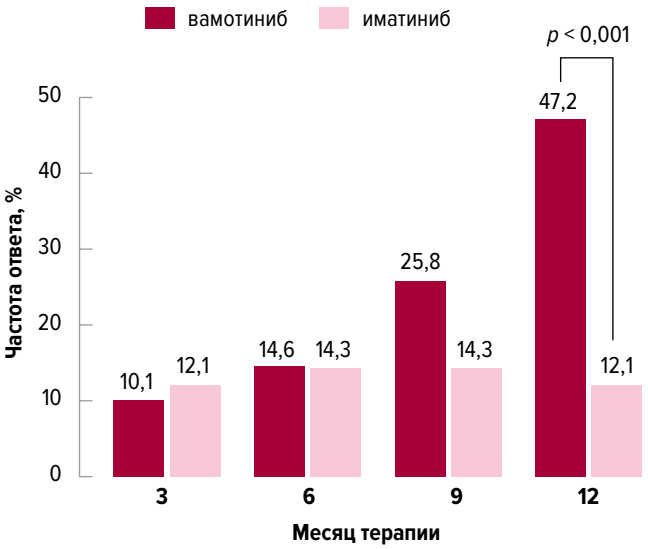

Рис. 4. Частота большого молекулярного ответа при сроке терапии 3, 6, 9 и 12 мес. в группах вамотиниба и иматиниба

Fig. 4. Major molecular response rate after 3, 6, 9, and 12 months therapy in vamotinib *vs.* imatinib groups

Отдельно стоит выделить высокую частоту достижения БМО12 (первичная конечная точка) в группе вамотиниба. Частота достижения БМО на разных сроках терапии представлена на рис. 4. К 12 мес. доля пациентов с БМО составляла 47,2 и 12,1 % ($p \leq 0,001$) в группах лечения вамотинибом и иматинибом, с МО4 — 27 и 8,8 % ($p = 0,003$), с МО4.5 — 22,5 и 6,6 % ($p = 0,005$) соответственно.

В рамках промежуточного отчета проведен анализ бессобытийной выживаемости. В группе иматиниба был зафиксирован 1 летальный исход. У пациента зарегистрировано НЯ — вторичная кардиомиопатия. Событие оценено как непредвиденное, связь с применением иматиниба расценена как неклассифицируемая, исходом которого стала смерть пациента. Данный случай также оценен как прогрессирование заболевания через 12 мес. терапии. В группе вамотиниба летальных исходов за 12 мес. терапии не зафиксировано. В итоге по результатам оценки общей выживаемости статистически значимых различий между группами к 12 мес. не выявлено ($p = 0,178$). По результатам оценки выживаемости без прогрессирования (рис. 5) получены статистически значимые различия между двумя группами ($p = 0,005$). Прогрессированием, согласно протоколу, считался переход заболевания в фазу акселерации или бластного криза (критерии ELN-2013 [27]) либо смерть по любой причине. В группе терапии иматинибом в дополнение к представленному выше случаю с прогрессированием и смертью зарегистрировано еще 5 эпизодов прогрессирования заболевания (3 — в фазе акселерации, 2 — в фазе бластного криза): 1 — через 3 мес. терапии, 3 — через 6 мес. и 1 — через 9 мес. Следует отметить, что в группе иматиниба число установленных случаев прогрессирования ($n = 6$) было больше, чем прекращения лечения ($n = 4$), поскольку у пациентов могло одновременно наблюдаться несколько критериев для стоп-терапии (например, резистентность, непереносимость и т. д.), а в ИРК отмечался только один из таких критериев (см. рис. 1).

В то же время в группе терапии вамотинибом случаев прогрессирования заболевания или смерти в течение 12 мес. терапии не зарегистрировано. Проведена также оценка данных по выживаемости без прогрессирования или неудачи терапии (рис. 6), по результатам которой выявлены статистически значимые различия между двумя группами ($p \leq 0,001$). В исследовании зарегистрировано 69 случаев неудачи терапии (определение неудачи терапии представлено в разд. «Материалы и методы»). В группе иматиниба отмечено 48 случаев неудачи лечения (19 — непере-

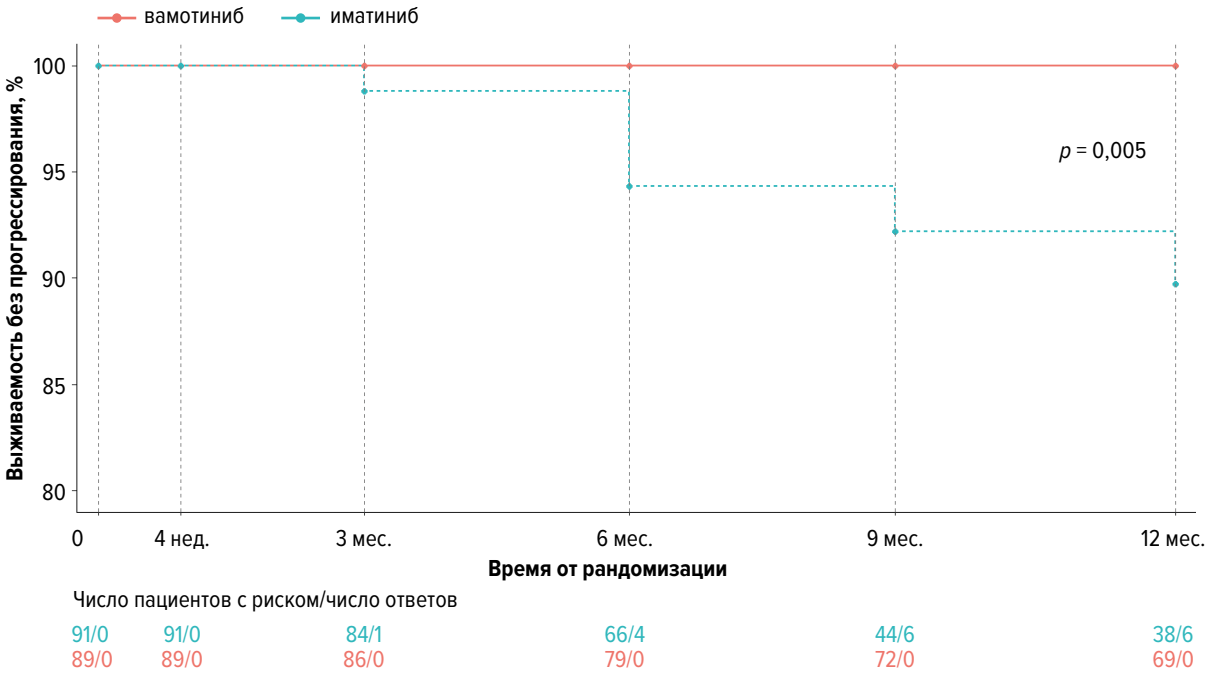

Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования по методу Каплана—Мейера в группах терапии вамотинибом и иматинибом

Fig. 5. Progression-free survival by Kaplan-Meier method in vamotinib *vs.* imatinib groups

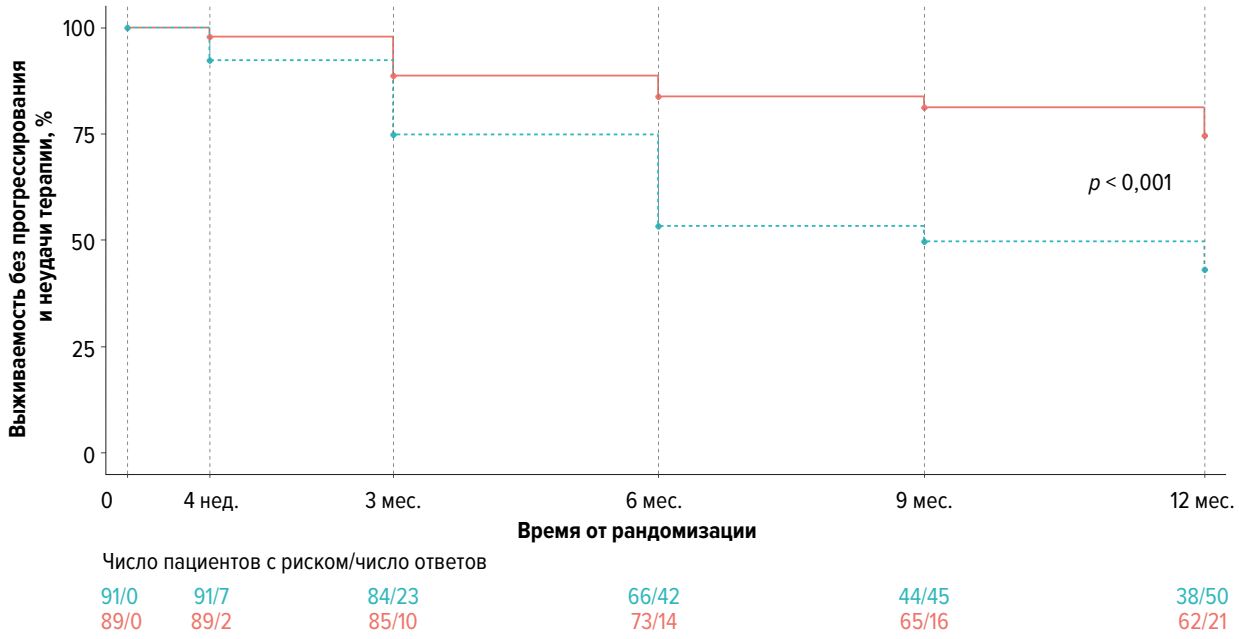

Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования или неудачи терапии по методу Каплана—Мейера в группах вамотиниба и иматиниба

Fig. 6. Progression-free survival or therapy failures by Kaplan-Meier method in vamotinib *vs.* imatinib groups

носимость терапии, 28 — резистентность, 1 — обе причины). В группе вамотиниба зарегистрирован 21 случай неудачи терапии (13 — непереносимость, 8 — резистентность). Таким образом, продемонстрирована бóльшая эффективность применения исследуемого препарата: терапия вамотинибом в течение 12 мес. улучшает как показатели выживаемости без прогрессирования, так и выживаемости без прогрессирования или неудачи терапии по сравнению с иматинибом.

Безопасность

В табл. 2 представлены зарегистрированные в исследовании НЯ с частотой ≥ 10 % и НЯ III–IV степени тяжести. В настоящей публикации отобраны только те НЯ, которым мог быть присвоен код в соответствии с критериями NCI CTCAE. Важно отметить, что медиана длительности терапии вамотинибом была практически в 2 раза больше в сравнении с иматинибом вследствие того, что большинство пациентов из группы иматиниба прекращали лечение досрочно из-за неэффективности или токсичности. Следовательно, НЯ в группе исследуемого препарата отслеживались и регистрировались за больший период времени, что могло повлиять на общее число НЯ.

Частота развития анемии составила 19,32 и 25,27 % в группах терапии вамотинибом и иматинибом, тромбоцитопении — 18,18 и 23,08 %, нейтропении — 1,14 и 6,59 % соответственно. Тяжелые НЯ (III–IV степени) были единичными при терапии вамотинибом и включали анемию, цитопению, проявления кожной токсичности, гипокальциемию, диарею, рвоту, 1 случай пневмонита и 2 — токсического гепатита. В группе иматиниба тяжелые НЯ включали анемию, тромбоцитопению, нейтропению, панцитопению, проявления кожной токсичности и рвоту. По результатам проведенной оценки можно сделать вывод об удовлетворительном профиле безопасности вамотиниба.

Кожная токсичность была наиболее частым НЯ в группе вамотиниба в дозе 300 мг. К нарушениям со стороны кожи и подкожной клетчатки более 10 % за 12 мес. терапии относились зуд (12,5 %), сухость кожи (15,91 %), сыпь (12,5 %), кожная токсичность (10,23 %) и экзема (12,5 %); при этом НЯ III–IV степени тяжести практически не встречались (зарегистрировано по 1 случаю кожной токсичности и экземы).

Характерными нарушениями метаболизма и питания в случае применения вамотиниба были гиперхолестеринемия (27,27 % в группе вамотиниба и 9,89 % в группе иматиниба) и гипертриглицеридемия (28,41 и 17,58 % соответственно), при этом тяжелые НЯ III–IV степени не зарегистрированы. В обеих группах отмечалась высокая частота повышения уровня глюкозы в крови (30,68 и 36,26 % в группах вамотиниба и иматиниба соответственно). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота), в т. ч. НЯ III–IV степени, встречались с сопоставимой частотой в обеих группах.

При терапии вамотинибом зарегистрировано 2 случая развития токсического гепатита. У 1 пациента во время визита после окончания лечения зарегистрировано тяжелое серьезное НЯ, которое было оценено как ранее описанное/известное, связь с исследуемой терапией — определенная. Исследуемая терапия была отменена, назначено дополнительное лечение, выздоровление без последствий установлено в течение 2 нед. Еще у 1 пациента при очередном визите зарегистрировано тяжелое НЯ (токсический гепатит), оцененное как не соответствующее критериям серьезных НЯ, ранее описанное/известное, связь с исследуемой терапией оценена как возможная. Исследуемая терапия была временно отменена, назначено дополнительное лечение.

Отклонения лабораторных показателей в ходе исследования, зарегистрированных как НЯ, представлены в табл. 3. Среди наиболее часто встречающихся

Таблица 2. Нежелательные явления (НЯ) с частотой ≥ 10 % и III–IV степени тяжести в группах терапии вамотинибом и иматинибом

Нежелательное явление	Вамотиниб (*n* = 89)		Иматиниб (*n* = 91)	
	Число пациентов с НЯ	Число пациентов с НЯ III–IV степени	Число пациентов с НЯ	Число пациентов с НЯ III–IV степени
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия	17 (19,32 %)	1 (1,14 %)	23 (25,27 %)	1 (1,1 %)
Тромбоцитопения	16 (18,18 %)	0 (0 %)	21 (23,08 %)	1 (1,1 %)
Нейтропения	1 (1,14 %)	0 (0 %)	6 (6,59 %)	1 (1,1 %)
Панцитопения	1 (1,14 %)	0 (0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Цитопения	1 (1,14 %)	1 (1,14 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки				
Зуд	11 (12,5 %)	0 (0 %)	6 (6,59 %)	0 (0 %)
Сухость кожи	14 (15,91 %)	0 (0 %)	3 (3,3 %)	0 (0 %)
Сыпь	11 (12,5 %)	0 (0 %)	9 (9,89 %)	0 (0 %)
Кожная токсичность	9 (10,23 %)	1 (1,14 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Экзема	11 (12,5 %)	1 (1,14 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Нарушения метаболизма и питания				
Повышение уровня глюкозы в крови	27 (30,68 %)	0 (0 %)	33 (36,26 %)	0 (0 %)
Гипертриглицеридемия	25 (28,41 %)	0 (0 %)	16 (17,58 %)	0 (0 %)
Гипокальциемия	25 (28,41 %)	1 (1,14 %)	21 (23,08 %)	0 (0 %)
Гиперхолестеринемия	24 (27,27 %)	0 (0 %)	9 (9,89 %)	0 (0 %)
Снижение уровня фосфора в крови	16 (18,18 %)	0 (0 %)	31 (34,07 %)	0 (0 %)
Повышение уровня фосфора в крови	16 (18,18 %)	0 (0 %)	5 (5,49 %)	0 (0 %)
Снижение уровня калия в крови	12 (13,64 %)	0 (0 %)	19 (20,88 %)	0 (0 %)
Повышение уровня калия в крови	11 (12,5 %)	0 (0 %)	10 (10,99 %)	0 (0 %)
Гипонатриемия	11 (12,5 %)	0 (0 %)	4 (4,4 %)	0 (0 %)
Желудочно-кишечные нарушения				
Диарея	14 (15,91 %)	1 (1,14 %)	8 (8,79 %)	0 (0 %)
Тошнота	9 (10,23 %)	0 (0 %)	8 (8,79 %)	0 (0 %)
Рвота	3 (3,41 %)	1 (1,14 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Нарушения со стороны сосудов				
Повышение АД	19 (21,59 %)	0 (0 %)	20 (21,98 %)	0 (0 %)
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Пирексия	9 (10,23 %)	0 (0 %)	3 (3,3 %)	0 (0 %)
Нарушения со стороны печени и желчных путей				
Гипербилирубинемия	4 (4,55 %)	0 (0 %)	11 (12,09 %)	0 (0 %)
Токсический гепатит	2 (2,27 %)	2 (2,27 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Пневмонит	1 (1,14 %)	1 (1,14 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Таблица 3. Отклонения лабораторных показателей в группах терапии вамотинибом и иматинибом

Нежелательное явление	Вамотиниб (*n* = 89)		Иматиниб (*n* = 91)	
	Число пациентов с НЯ	Число пациентов с НЯ III–IV степени	Число пациентов с НЯ	Число пациентов с НЯ III–IV степени
Повышение АЛТ	18 (20,45 %)	0 (0 %)	13 (14,29 %)	0 (0 %)
Повышение липазы	17 (19,32 %)	0 (0 %)	16 (17,58 %)	0 (0 %)
Повышение ГГТ	15 (17,05 %)	0 (0 %)	9 (9,89 %)	0 (0 %)
Повышение креатинина	12 (13,64 %)	0 (0 %)	7 (7,69 %)	0 (0 %)
Повышение АСТ	12 (13,64 %)	0 (0 %)	13 (14,29 %)	0 (0 %)
Повышение ЛДГ	11 (12,5 %)	0 (0 %)	27 (29,67 %)	0 (0 %)
Повышение ЩФ	11 (12,5 %)	0 (0 %)	12 (13,19 %)	0 (0 %)
Повышение амилазы	10 (11,36 %)	0 (0 %)	10 (10,99 %)	0 (0 %)
Увеличение массы тела	1 (1,14 %)	1 (1,14 %)	—	—

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — γ-глутамилтрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; НЯ — нежелательное явление; ЩФ — щелочная фосфатаза.

НЯ (преимущественно I–II степени) в группах терапии можно отметить повышение уровня аланинаминотрансферазы (20,45 %), липазы (19,32 %) и γ-глутамилтрансферазы (17,05 %) в группе вамотиниба, а в группе иматиниба — повышение уровня лактатдегидрогеназы (29,67 %) и липазы (17,58 %). В целом отклонения лабораторных параметров встречались с сопоставимой частотой в обеих группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты являются промежуточными, в настоящее время клиническое исследование продолжается. Осуществляется сбор данных для оценки эффективности и безопасности, которые позволят получить более полные сведения об исследуемой терапии на срок 24 мес. Тем не менее ко времени настоящей публикации собраны и обработаны данные по результатам 12 мес. терапии, что достаточно для оценки первичной конечной точки и других параметров эффективности и безопасности. Исследуемая популяция включает пациентов с Ph+ ХМЛ в ХФ, при этом медиана длительности заболевания составляла около 4 лет, все пациенты ранее получали лечение, в частности иматиниб в стандартной дозе 400 или 600 мг (около 25 % пациентов — в дозе 600 мг) до развития резистентности.

В течение 1 года терапии 56 % пациентов (57 из 91) в группе терапии иматинибом в дозе 600 или 800 мг завершили исследование досрочно, при этом у 25 выбывших причины прекращения лечения были связаны с низкой его эффективностью (прогрессирование или резистентность). За тот же период в группе вамотиниба досрочно прекратило терапию менее $^1/_3$ пациентов (23 из 89).

Данные о высокой эффективности вамотиниба подтверждаются анализом результатов проведенного исследования. Вамотиниб превзошел по эффективности иматиниб в высоких дозах ($p \leq 0{,}001$) при оценке первичной конечной точки (БМО12): доля пациентов с БМО по завершении 12 мес. терапии составляла 47,2 % по сравнению с 12,1 % в группе иматиниба. При сопоставлении полученных результатов с данными литературы можно отметить, что частота достижения БМО при применении вамотиниба не только выше, чем в отдельных исследованиях ИТК 2 во второй линии терапии ХМЛ (16–36 % в исследованиях эффективности дазатиниба и нилотиниба [23, 24]), но и сопоставима с результатами применения ИТК 2 в первой линии терапии. Так, при применении в первой линии терапии дазатиниба показатель БМО12 составлял 46 %, нилотиниба в дозе 400 мг — 43 %, бозутиниба — 47 % [26]. Более высокая эффективность вамотиниба по сравнению с иматинибом продемонстрирована и при оценке других молекулярных ответов (МО2, МО4, МО4.5). Терапия вамотинибом в течение 12 мес. статистически значимо улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и выживаемости без прогрессирования или неудачи терапии по сравнению с применением иматиниба.

В настоящем исследовании продемонстрирован достаточно благоприятный профиль безопасности вамотиниба. Можно отметить невысокую гематологическую токсичность: частота развития анемии, нейтропении, тромбоцитопении ниже или сопоставима с таковой в группе иматиниба, при этом медиана терапии и, как следствие, средняя длительность наблюдения в группе вамотиниба были больше. Частота развития гематологических НЯ, в т. ч. тяжелых, ниже, чем при применении ИТК 2, по данным опубликованных результатов ранее проведенных исследований. Так, при различных сроках терапии нилотинибом наиболее частыми гематологическими нарушениями III–IV степени были нейтропения (29 %) и тромбоцитопения (16–29 %) [23, 28]; бозутинибом — тромбоцитопения (24–25 %), анемия (14 %) и нейтропения (17 %) [29, 30]; дазатинибом — лейкопения (24 %), нейтропения (63 %), тромбоцитопения (57 %) и анемия (20 %) [25]. Важным аспектом безопасности вамотиниба является отсутствие кардиотоксичности; среди часто наблюдаемых НЯ отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечены. Главным осложнением лечения остается кожная токсичность. По результатам ранее проведенного исследования I фазы наиболее характерными проявлениями токсичности вамотиниба также были нарушения со стороны кожи и подкожных тканей [19]. Одними из наиболее частых НЯ, связанных с применением исследуемого препарата в дозе 50–750 мг в сутки, были псориазоподобный дерматит (37,3 %), сухость кожи (17,6 %), токсикодермия (17,6 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам настоящего исследования можно отметить, что применение вамотиниба в дозе 300 мг в сутки позволило сократить частоту развития кожной токсичности. Показана достаточно высокая частота различных метаболических нарушений, в частности дислипидемия и гипергликемия, при этом дислипидемия чаще встречалась при применении вамотиниба, а гипергликемия — иматиниба. Безусловно, для окончательных выводов о долгосрочной безопасности терапии вамотинибом и суждения о возможности развития отдаленных НЯ необходим более длительный период наблюдения.

Итоговый анализ эффективности и безопасности вамотиниба по результатам настоящего исследования будет проведен по завершении пациентами 2 лет терапии в конце 2025 г.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Т.И. Поспелова, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», в рецензировании рукописи не участвовала. А.Г. Туркина — гонорары за лекции от компаний «Новартис», «Пфайзер», «Р-Фарм»; оплата консультаций от «Новартис». О.Ю. Виноградова — гонорары за лекции и консультации от «Новартис», «Пфайзер», «Р-Фарм». Е.Г. Ломаиа — гонорары за

лекции и экспертные заключения от компаний «Новартис», «Пфайзер», «Сотекс», «Фармстандарт», «Фьюжн Фарма». О.А. Шухов — гонорары за лекции и консультации от компаний «Новартис», «Пфайзер». В.А. Шуваев — гонорары за лекции и экспертные заключения от компаний «Новартис», «Пфайзер», «Амген», «Эббви». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. T.I. Pospelova, member of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. A.G. Turkina: honoraria for lectures from Novartis, Pfizer, R-Pharm; consultation fees from Novartis. O.Yu. Vinogradova: honoraria for lectures and consultations from Novartis, Pfizer, R-Pharm. E.G. Lomaia: honoraria for lectures and expert opinions from Novartis, Pfizer, Sotex, Pharmstandard, Fusion Pharma. O.A. Shukhov: honoraria for lectures and consultations from Novartis, Pfizer. V.A. Shuvaev: honoraria for lectures and expert opinions from Novartis, Pfizer, Amgen, AbbVie. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование проведено при поддержке АО «Фармасинтез-Норд».

FUNDING. This study was supported by Pharmasyntez-Nord.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: А.Г. Туркина, О.Ю. Виноградова, Е.Г. Ломаиа, В.А. Шуваев, Г.Г. Чилов.
Сбор и обработка данных: Г.Г. Чилов.
Предоставление материалов исследования: А.Г. Туркина, О.Ю. Виноградова, Е.Г. Ломаиа, Б.А. Бакиров, Н.М. Калимулина, Т.В. Шелехова, И.Л. Давыдкин, Т.И. Поспелова, О.А. Шухов, Е.Ю. Челышева, Ш. Лавана, В. Кушу, Ш. Апте, Т.К. Долай, Р.К. Саху.
Анализ и интерпретация данных: А.Г. Туркина, О.Ю. Виноградова, Е.Г. Ломаиа, Б.А. Бакиров, Н.М. Калимулина, Т.В. Шелехова, И.Л. Давыдкин, Т.И. Поспелова, О.А. Шухов, Е.Ю. Челышева, Г.Г. Чилов.
Подготовка рукописи: А.Г. Туркина, О.Ю. Виноградова, Е.Г. Ломаиа, О.А. Шухов, Е.Ю. Челышева, Г.Г. Чилов.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: A.G. Turkina, O.Yu. Vinogradova, E.G. Lomaia, V.A. Shuvaev, G.G. Chilov.
Data collection and processing: G.G. Chilov.
Research materials provision: A.G. Turkina, O.Yu. Vinogradova, E.G. Lomaia, B.A. Bakirov, N.M. Kalimulina, T.V. Shelekhova, I.L. Davydkin, T.I. Pospelova, O.A. Shukhov, E.Yu. Chelysheva, S. Lavana, V. Khushoo, S. Apte, T.K. Dolai, R.K. Sahoo.
Data analysis and interpretation: A.G. Turkina, O.Yu. Vinogradova, E.G. Lomaia, B.A. Bakirov, N.M. Kalimulina, T.V. Shelekhova, I.L. Davydkin, T.I. Pospelova, O.A. Shukhov, E.Yu. Chelysheva, G.G. Chilov.
Manuscript writing: A.G. Turkina, O.Yu. Vinogradova, E.G. Lomaia, O.A. Shukhov, E.Yu. Chelysheva, G.G. Chilov.
Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Исследование было одобрено Минздравом России 08.07.2020 г. (протокол № 316), а также локальными этическими комитетами клинических центров-участников.

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the Ministry of Health of Russia 08.07.2020 (protocol #316), as well as by the local Ethics Committees of the clinical centers-participants.

ORCID

А.Г. Туркина — https://orcid.org/0000-0001-9947-2371
О.Ю. Виноградова — https://orcid.org/0000-0002-3669-0141
Е.Г. Ломаиа — https://orcid.org/0000-0003-3290-7961
Б.А. Бакиров — https://orcid.org/0000-0002-3297-1608
Т.В. Шелехова — https://orcid.org/0000-0002-4737-7695
И.Л. Давыдкин — https://orcid.org/0000-0002-4318-4247
Т.И. Поспелова — https://orcid.org/0000-0002-1261-5470
О.А. Шухов — https://orcid.org/0000-0001-5393-0816
Е.Ю. Челышева — https://orcid.org/0000-0001-6423-1789
В.А. Шуваев — https://orcid.org/0000-0003-3536-0770

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.

2. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia. 2021;35(2):440–53. doi: 10.1038/s41375-020-01111-2.

3. Туркина А.Г., Лазарева О.В., Челышева Е.Ю. и др. Результаты терапии больных хроническим миелолейкозом по данным российской части международного многоцентрового популяционного исследования Eutos Population-Based Study (EUTOS-PBS). Гематология и трансфузиология. 2019;64(2):106–21. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-106-121. [Turkina A.G., Lazareva O.V., Chelysheva E.Yu., et al. Treatment outcomes in patients with chronic myeloid leukemia according to the Russian part of the EUTOS population-based study. Russian journal of hematology and transfusiology. 2019;64(2):106–21. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-106-121. (In Russ)]

4. Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество», Национальное общество детских гематологов, онкологов. Клинические рекомендации «Хронический миелоидный лейкоз». 2024. (электронный документ) Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1. Ссылка активна на 01.10.2025 г. [Association for the Advancement of Hematology, Transfusiology, and Bone Marrow Transplantation “National Society of Hematologists”, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. Clinical Guidelines “Chronic Myeloid Leukemia”. 2024. (Internet) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1. Accessed 01.10.2025. (In Russ)]

5. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2014;164(2):223–32. doi: 10.1111/bjh.12618.

6. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-Adapted Imatinib 800 mg/d Versus 400 mg/d Versus 400 mg/d Plus Interferon-α in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(12):1634–42. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0598.

7. 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. 2009;28(3):424–30. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3724.

8. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Breccia M. Dose optimization of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a new therapeutic challenge. J Clin Med. 2021;10(3):515. doi: 10.3390/jcm10030515.

9. Овсянникова Е.Г., Давыдкин И.Л., Попов Е.А. и др. Эффективность дазатиниба в качестве второй линии терапии хронического миелолейкоза. Эффективная фармакотерапия. 2013;24:56–9. [Ovsyannikova E.G., Davydkin I.L., Popov E.A., et al. Efficacy of dasatinib as second-line therapy for chronic myeloid leukemia. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013;24:56–9. (In Russ)]

10. Soverini S, Hocchaus 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.

11. Loscocco F, Visani G, Galimberti S, et al. BCR-ABL Independent Mechanisms of Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. Front Oncol. 2019;9:939. doi: 10.3389/fonc.2019.00939.

12. Zhang X, Liu B, Huang J, et al. A predictive model for therapy failure in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood. 2024;144(18):1951–61. doi: 10.1182/blood.2024024761.

13. Kantarjian HM, Jabbour E, Deininger M, et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia. Am J Hematol. 2022;97(11):1419–26. doi: 10.1002/ajh.26686.

14. 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. [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)]

15. Ломаиа Е.Г., Лазорко Н.С., Саламатова Е. и др. Хронический миелолейкоз — до и после применения иматиниба (часть II): обзор научной литературы и практические рекомендации. Онкогематология. 2009;3:40–56. [Lomaia E.G., Lazorko N.S., Salamatova E., et al. Chronic myeloid leukemia — before and after imatinib (part II): literature review and practical recommendations. Onkogematologiya. 2009;3:40–56. (In Russ)]

16. Mian AA, Rafiei A, Haberbosch I, et al. PF-114, a potent and selective inhibitor of native and mutated BCR/ABL is active against Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias harboring the T315I mutation. Leukemia. 2015;29(5):1104–14. doi: 10.1038/leu.2014.326.

17. Ivanova ES, Tatarskiy VV, Yastrebova MA, et al. PF-114, a novel selective inhibitor of BCRABL tyrosine kinase, is a potent inducer of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells. Int J Oncol. 2019;55(1):289–97. doi: 10.3892/ijo.2019.4801.

18. Singh AP, Glennon MS, Umbarkar P, et al. Ponatinib-induced cardiotoxicity: delineating the signalling mechanisms and potential rescue strategies. Cardiovasc Res. 2019;115(5):966–77. doi: 10.1093/cvr/cvz006.

19. Turkina A, Vinogradova O, Lomaia E, et al. Phase-1 study of vamotinib (PF-114), a 3rd generation BCR::ABL1 tyrosine kinase-inhibitor, in chronic myeloid leukaemia. Ann Hematol. 2025;104(5):2707–15. doi: 10.1007/s00277-025-06239-8.

20. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner G-H, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. Am J Hematol. 2011;86(7):533–9. doi: 10.1002/ajh.22037.

21. Fernando F, Sol Andres M, Claudiani S, et al. Cardiovascular events in CML patients treated with nilotinib: validation of the HFA-ICOS baseline risk score. Cardiooncology. 2024;10(1):42. doi: 10.1186/s40959-024-00245-x.

22. Januzzi JL, Garasic JM, Kasner SE, et al. Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee. J Hematol Oncol. 2022;15(1):1. doi: 10.1186/s13045-021-01221-z.

23. Cortes JE, De Souza CA, Ayala M, et al. Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR): a randomised, open-label trial. Lancet Haematol. 2016;3(12):e581–e591. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30167-3.

24. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschalk N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood. 2007;109(12):5143–50. doi: 10.1182/blood-2006-11-056028.

25. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). Cancer. 2009;115(18):4136–47. doi: 10.1002/cncr.24504.

26. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;(34):966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.

27. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.

28. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome–positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood. 2007;110(10):3540–6. doi: 10.1182/blood-2007-03-080689.

29. Gambacort-Passerini C, Brummendorf TH, Kim D-W, et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: minimum 24-month follow-up. Am J Hematol. 2014;89(7):732–42. doi: 10.1002/ajh.23728.

30. 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.