Клиническая онкогематология. 2026;19(4):419–33

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-419-433

Эффективность терапии понатинибом у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза: данные трех центров Российской Федерации

О.В. Кулемина[1], Е.Ю. Челышева[2], С.В. Волошин[3], А.Н. Величко[2], И.С. Мартынкевич[4], Е.В. Ефремова[4], О.А. Шухов[2], Ю.Д. Матвиенко[5], Т.В. Читанава[6], Н.Т. Сиордия[1], Н.С. Лазорко[1], Е.И. Сбитякова[1], Е.Н. Точеная[1], Ю.А. Алексеева[1], Е.С. Милеева[4], А.А. Пирхало[4], Н.Н. Немсцверидзе[4], Н.А. Шналиева[1], Л.О. Хорджасов[7], Н.С. Казанская[8], В.А. Шуваев[9,10], А.Г. Туркина[2,11], Е.Г. Ломаиа[1]

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

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

[3] ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

[4] ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

[5] ЗАО «Фарм-Холдинг», ул. Кирочная, д. 64, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

[6] ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Российская Федерация, 350040

[7] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

[8] БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртии, Воткинское ш., д. 57, Ижевск, Удмуртская Республика, Российская Федерация, 426039

[9] Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

[10] ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

[11] ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

Clinical oncohematology. 2026;19(4):419–33

ONCO clinical HEMATOLOGY

MYELOID TUMORS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-419-433

Ponatinib Efficacy in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Data from Three Centers in the Russian Federation

O.V. Kulemina[1], E.Yu. Chelysheva[2], S.V. Voloshin[3], A.N. Velichko[2], I.S. Martynkevich[4], E.V. Efremova[4], O.A. Shukhov[2], Yu.D. Matvienko[5], T.V. Chitanava[6], N.T. Siordiya[1], N.S. Lazorko[1], E.I. Sbityakova[1], E.N. Tochenaya[1], Ju.A. Alekseeva[1], E.S. Mileeva[4], A.A. Pirkhalo[4], N.N. Nemstsveridze[4], N.A. Shnalieva[1], L.O. Khordzhasov[7], N.S. Kazanskaia[8], V.A. Shuvaev[9,10], A.G. Turkina[2,11], E.G. Lomaia[1]

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

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

[3] Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 korp. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

[4] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

[5] Pharm Holding, 64 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

[6] Clinical Oncology Dispensary No. 1, 146 Dimitrova ul., Krasnodar, Russian Federation, 350040

[7] Moscow City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

[8] First Republican Clinical Hospital, 57 Votkinskoe sh., Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation, 426039

[9] AF Tsyb Medical Radiological Research Center, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

[10] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

[11] IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

© «Практическая медицина» 2026. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и переносимость понатиниба у пациентов в 1-й хронической фазе (ХФ) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), резистентных к предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) или имеющих мутацию T315I в гене *BCR::ABL1*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании представлены данные ретроспективного анализа 99 пациентов с ХФ ХМЛ, получавших понатиниб в ≥ 2 линий терапии (83,8 % в качестве 3-й и последующих линий) в рамках клинических исследований OPTIC, OPTIC-2L и программы расширенного доступа в трех медицинских учреждениях Российской Федерации. Мутация T315I выявлена у 31/96 больных (32,3 %). Большинство пациентов (86/99; 58,6 %) не имели полного гематологического ответа на момент начала терапии понатинибом, а 39/99 (39,4 %) не достигли какого-либо цитогенетического ответа (ЦО) на предшествующие линии терапии ИТК.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На фоне терапии понатинибом доля пациентов, достигших полного ЦО и молекулярного ответа 2 (ПЦО/МО2), большого (БМО) и глубокого молекулярного ответа (ГМО), составила 55,4, 43,4 и 33,7 % соответственно. Медиана длительности терапии понатинибом была 27,6 мес. (диапазон 0,5–88,5 мес.). Вероятность достижения ПЦО/МО2 к 1 и 2 годам терапии составила 45,9 и 57,0 % соответственно. Медиана времени до достижения ПЦО/МО2 равнялась 2,8 мес. (диапазон 2,7–43,1 мес.), у 38/51 пациентов (74,5 %) ПЦО/МО2 сохранялся в течение 24 мес. Число пациентов с мутацией T315I, достигших ПЦО/МО2, составило 12/31 (38,7 %), а медиана времени до достижения МО2 оказалась сопоставима с таковой в общей когорте — 2,8 мес. (диапазон 2,7–8,3 мес.). Около половины пациентов достигли БМО и ГМО к 5 годам терапии понатинибом (57,7 и 49,4 % соответственно). Медиана времени до достижения БМО и ГМО составила 9,6 (диапазон 2,7–70,9 мес.) и 22,3 мес. (диапазон 2,7–82,7 мес.) соответственно. При многофакторном регрессионном анализе выявлены благоприятные предикторы достижения МО2 и БМО: уровень экспрессии BCR::ABL1 ≤ 10 %, отсутствие мутаций и возраст ≤ 42 лет на момент начала терапии понатинибом. Показатели 5-летней ОВ, ВБП, БСВ составили 85,2, 86,6 и 34,3 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Понатиниб продемонстрировал высокую эффективность как при наличии мутации T315I, так и у пациентов, получавших ранее несколько линий терапии. Показано, что исходно высокий уровень транскрипта гена *BCR::ABL1* и/или отсутствие какого-либо ЦО резко ухудшают отдаленные результаты терапии. Неблагоприятным прогностическим фактором также является недостижение ПЦО/МО2 в течение 1-го года терапии понатинибом, что требует рассмотрения альтернативных методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический миелоидный лейкоз, хроническая фаза, понатиниб, молекулярный ответ, выживаемость.

Получено: 10 марта 2026 г.
Принято в печать: 9 сентября 2026 г.

ABSTRACT

AIM. To assess the efficacy and tolerability of ponatinib in patients with the 1st chronic phase (CP) of chronic myeloid leukemia (CML) and with either prior tyrosine kinase inhibitor (ITK) resistance or the T315I mutation in the *BCR::ABL1* gene.

MATERIALS & METHODS. The study is based on the retrospective analysis of 99 CP CML patients treated with ponatinib in ≥ 2 therapy lines (83.8 % in the third and subsequent lines) as part of the clinical studies OPTIC, OPTIC-2L, and expanded access program in three medical institutions of the Russian Federation. The T315I mutation was identified in 31/96 patients (32.3 %). Most patients (86/99; 58.6 %) did not show complete hematologic response upon the start of ponatinib therapy, and 39/99 patients (39.4 %) did not achieve any cytogenetic response (CyR) on prior ITK therapy lines.

RESULTS. On ponatinib therapy, the percentage of patients with complete CyR and molecular response 2 (CCyR/MR2) as well as major (MMR) and deep molecular response (DMR) was 55.4 %, 43.4 %, and 33.7 %, respectively. The median ponatinib therapy duration was 27.6 months (range 0.5–88.5 months). The probability of achieving CCyR/MR2 within 1 and 2 years of therapy was 45.9 % and 57.0 %, respectively. The median time before achieving CCyR/MR2 was 2.8 months (range 2.7–43.1 months), 38/51 patients (74.5 %) maintained CCyR/MR2 for 24 months. The number of patients with the T315I mutation and CCyR/MR2 was 12/31 (38.7 %), and the median time before achieving MR2 appeared to be comparable with that in the total cohort, i.e., 2.8 months (range 2.7–8.3 months). About half of patients achieved MMR and DMR by the 5th year of ponatinib therapy (57.7 % and 49.4 %, respectively). The median time before achieving MMR and DMR was 9.6 months (range 2.7–70.9 months) and 22.3 months (range 2.7–82.7 months), respectively. The multivariate regression analysis revealed favorable predictors of MR2 and MMR: BCR::ABL1 expression level ≤ 10 %, absence of mutations, and age ≤ 42 years at the start of ponatinib therapy. Rates of the 5-year OS, PFS, and EFS were 85.2 %, 86.6 %, and 34.3 %, respectively.

CONCLUSION. Ponatinib demonstrated high efficacy both in patients with the T315I mutation and in heavily pre-treated patients. This study showed that baseline high level of *BCR::ABL1* gene transcript or/and the absence of any CyR dramatically worsen long-term therapy outcomes. Another unfavorable prognostic factor is a failure to achieve CCyR/MR2 within the 1st year of ponatinib therapy, which calls for finding alternative treatment.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia, chronic phase, ponatinib, molecular response, survival.

Received: March 10, 2026
Accepted: September 9, 2026

Для переписки: Ольга Владимировна Кулемина,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341;
тел.: +7(921)778-31-42; e-mail: olkulem@gmail.com

Для цитирования: Кулемина О.В., Челышева Е.Ю., Волошин С.В. и др. Эффективность терапии понатинибом у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза: данные трех центров Российской Федерации. Клиническая онкогематология. 2026;19(4):419–33. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-419-433.

For correspondence: Olga Vladimirovna Kulemina,
2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341;
Tel.: +7(921)778-31-42; e-mail: olkulem@gmail.com

For citation: Kulemina O.V., Chelysheva E.Yu., Voloshin S.V., et al. Ponatinib Efficacy in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Data from Three Centers in the Russian Federation. Clinical oncohematology. 2026;19(4):419–33. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-419-433.

ВВЕДЕНИЕ

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в терапии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) с таргетным воздействием на онкобелок BCR::ABL1 приводит к подавлению роста опухолевых клеток и позволяет приблизить показатели выживаемости к популяционным [1–3]. Однако часть пациентов сталкивается с неудачей терапии ИТК вследствие токсичности либо резистентности к препарату. Зачастую резистентность к терапии ИТК является результатом точечных мутаций в киназном домене гена *BCR::ABL1,* которые ухудшают связывание ИТК с белком вследствие снижения аффинности ИТК либо конформационных изменений киназы [4, 5].

Среди известных резистентных мутаций в гене *BCR*::*ABL1* мутация T315I устойчива как к ИТК 1-го (иматиниб), так и ИТК 2-го поколения (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб), но чувствительна к терапии понатинибом [6].

Понатиниб является ИТК 3-го поколения и зарегистрирован для применения у больных ХМЛ с резистентностью к двум и более линиям ИТК, а также у пациентов с мутацией T315I [7]. Эффективность понатиниба продемонстрирована в двух ключевых клинических исследованиях II фазы: PACE (Ponatinib Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) and CML Evaluation) и OPTIC (Optimizing Ponatinib Treatment in CP-CML). В исследовании PACE оценивалась безопасность и эффективность терапии понатинибом в начальной дозе 45 мг у пациентов с ХМЛ и Ph+ острым лимфобластным лейкозом, получавших ранее несколько линий лечения, с резистентностью или неприемлемой токсичностью ИТК 2-го поколения либо с наличием мутации T315I. В первоначальном отчете у 267 пациентов с хронической фазой (ХФ) ХМЛ, пригодных для оценки, из которых более 90 % получили по крайней мере два ранее одобренных ИТК, наблюдалось быстрое достижение ответа: 56 % больных достигли большого цитогенетического ответа (БЦО) к 12 мес. терапии [8]. Всего 60 % пациентов достигли БЦО, 34 % — большого молекулярного ответа (БМО) [8]. Стоит отметить, что 82 и 59 % пациентов, достигших соответственно БЦО к 12 мес. и БМО в любое время, сохраняли его в течение 5 лет [9]. Показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) на фоне терапии понатинибом у пациентов с ХФ ХМЛ составили 53 и 73 % соответственно [9]. Ключевым лимитирующим фактором применения понатиниба стало развитие артериальных окклюзионных осложнений (АОО). Апостериорный анализ выявил дозозависимый характер АОО [8, 9].

В исследовании OPTIC была реализована стратегия минимизации рисков развития АОО у пациентов с ХФ ХМЛ и резистентностью к двум и более ИТК или с наличием мутации T315I в гене *BCR::ABL1* в виде редукции дозы понатиниба при достижении молекулярного ответа 2 (МО2) с уровнем транскрипта BCR::ABL1 ≤ 1 %. Кумулятивная частота МО2 к 12 мес. терапии составила 51,6, 35,5 и 25,3 % в когортах 45, 30 и 15 мг соответственно [10]. При этом наибольшая доля пациентов с мутацией T315I, достигших МО2 (60 %), была в когорте 45 мг [10]. Вместе с тем редуцированная начальная доза понатиниба 15 мг по сравнению с дозой 45 мг была связана как со снижением риска развития АОО (9,6 *vs* 3,2 %), так и со снижением частоты МО2 к 12 мес. терапии (25,3 *vs* 51,6 %) [10]. В исследовании OPTIC-2L (Optimizing Ponatinib Treatment In CP-CML, Second Line) сравнивали эффективность двух стартовых доз понатиниба (30 и 15 мг) и нилотиниба в стандартной дозе у пациентов с зарегистрированной резистентностью к иматинибу. Оказалось, что достижение БМО к 12 мес. в когортах терапии понатинибом 30 и 15 мг оказалось сопоставимым с таковым в группе нилотиниба 800 мг и составило 40, 33 и 46 % соответственно [11].

Применение понатиниба в ХФ ХМЛ также продемонстрировало удовлетворительные результаты в реальной клинической практике, когда большинству пациентов проводилось не менее двух линий терапии ИТК. Так, в многоцентровом наблюдательном исследовании PONDEROSA достижение или сохранение БМО отмечались у 58,6 % пациентов по сравнению с 19 % пациентов на момент начала терапии, а вероятность 2-летней ВБП и ОВ составила 84,4 и 85,7 % соответственно [12]. В других единичных наблюдательных исследованиях достижение БМО варьировало от 37 до 58 % [13–15]. Частота развития АОО составляла 12,1–14,0 % с преимущественным развитием событий в 1-й год терапии [12–14].

Учитывая небольшое число накопленных данных длительного применения понатиниба, а также неоднозначность терапевтической тактики в третьей и последующих линиях терапии ИТК, актуальным становится вопрос о возможности прогнозирования отдаленных результатов лечения понатинибом.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и переносимость понатиниба у пациентов в ХФ ХМЛ, резистентных к предшествующей терапии ИТК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследования

В ретроспективное исследование включены пациенты, участвовавшие в исследованиях OPTIC, OPTIC-2L, а также пациенты, получавшие терапию понатинибом в рамках программы расширенного доступа (Max Access Solution) в трех медицинских центрах Российской Федерации: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ФГБУ «НМИЦ гематологии», ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России». Все пациенты подписывали информированное согласие в рамках клинических исследований или программы расширенного доступа на обследование и проводимую терапию. К моменту сбора данных все больные завершили участие в указанных выше исследованиях. Часть пациентов после окончания клинических испытаний продолжает прием препарата в рамках программы поддержки, организованной спонсором исследования OPTIC/OPTIC-2L. В настоящей работе собраны данные (демографические данные, анамнез заболевания, результаты обследования и терапии понатинибом, статус пациента при последнем визите) в виде базы MS Excel 2003 с указанием только инициалов пациентов в целях соблюдения конфиденциальности.

Критерии включения в настоящее исследование:

- диагноз Ph+ ХМЛ в 1-й ХФ (критерии ELN-2013) [16];
- возраст ≥ 18 лет на момент начала терапии понатинибом;
- наличие дополнительных хромосомных аберраций (ДХА) «большого пути» (major route): трисомия 8, 19, удвоение Ph-хромосомы, изохромосома 17, моносомия 7, делеция 7q, перестройки хромосомного района 3q26.2, комплексные аберрации, включающие ≥ 2 ДХА, при условии отсутствия иных критериев фазы акселерации (ФА) или бластного криза (БК), которые рассматривались в рамках ХФ ХМЛ согласно критериям протоколов OPTIC и OPTIC-2L;
- получение хотя бы одной дозы понатиниба.

Критерии исключения:

- наличие поздней фазы в анамнезе (ФА/БК);
- наличие трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в анамнезе.

Режим дозирования понатиниба

- У пациентов — участников протокола OPTIC начальные дозы понатиниба были 45, 30 или 15 мг 1 раз в сутки, а у участников OPTIC-2L — 30 или 15 мг 1 раз в сутки. При достижении полного цитогенетического ответа/МО2 ($BCR::ABL1^{IS}$ ≤ 1 %) проводилось плановое снижение дозы до 15 мг у пациентов, получавших исходную дозу понатиниба 45 или 30 мг. У участников OPTIC-2L дозы снижали до 15 и 10 мг для исходных когорт 30 и 15 мг соответственно при достижении БМО ($BCR::ABL1^{IS}$ ≤ 0,1 %). У всех пациентов, участвовавших в программе расширенного доступа, исходная доза понатиниба составила 45 мг [11, 17].
- Снижение дозы понатиниба также проводилось в случае развития нежелательных явлений, согласно условиям протокола исследования и/или инструкции к препарату [7, 11, 17].

Для оценки эффективности лечения выполнялось стандартное кариотипирование через 6 и 12 мес., далее — каждые 12 мес. Для определения уровня p210-транскрипта гена *BCR::ABL1* проводилась полимеразная цепная реакция в реальном времени каждые 3 мес. Ответ на терапию оценивали в соответствии с рекомендациями European LeukemiaNet 2020 г. [18] и Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ 2020 г. [19].

Характеристика пациентов

В данное многоцентровое ретроспективное исследование включено 99 пациентов (мужчины 46 %), удовлетворяющих критериям исследования. Медиана возраста на момент начала терапии понатинибом составила 46 лет (диапазон 20–71 год). Большинство пациентов (84 %) получали 2 и более линий терапии ИТК в анамнезе. Полный гематологический ответ (ПГО) достигнут у 41 (41,4 %) из 99 пациентов на момент начала терапии понатинибом.

Подробная характеристика пациентов перед началом терапии понатинибом представлена в табл. 1.

Мутационный статус гена *BCR::ABL1* ко времени начала терапии понатинибом оценивался у 96/99 пациентов, из них у 31 (32,3 %) выявлена мутация T315I (табл. 2).

Перед началом терапии понатинибом всего у 7 пациентов определялись ДХА в Ph-позитивных клетках без иных критериев ФА и БК, что расценивалось как наличие 1-й ХФ заболевания.

Таблица 1. Характеристика пациентов ко времени начала терапии понатинибом (*n* = 99)

Показатель	Пациенты, *n* (%)
Медиана (диапазон) возраста, лет	
На момент постановки диагноза	39 (12–67)
На момент начала терапии понатинибом	46 (20–71)
Мужской пол	46 (46,5)
Медиана (диапазон) длительности ХМЛ до начала терапии понатинибом, мес.	61 (5–285)
Медиана (диапазон) длительности терапии ИТК до назначения понатиниба, мес.	55 (5–217)
ДХА в клетках Ph+ в анамнезе	
Нет	87 (87,9)
Есть	9 (9,1)
Высокого риска:	
–7/7q–	1 (1,0)
+8	2 (2,0)
der(22)	3 (3,0)
Нет данных	3 (3,0)
ДХА в клетках Ph+ на момент начала терапии понатинибом	
Нет	89 (90,0)
Есть	7 (7,0)

Окончание на следующей странице

Таблица 1. Окончание

Показатель	Пациенты, *n* (%)
Высокого риска:	
–7/7q–	1 (1,0)
der(22)	3 (3,0)
Нет данных	3 (3,0)
Группы риска по шкале ELTS	
Низкий риск	14 (14,1)
Промежуточный риск	13 (13,1)
Высокий риск	15 (15,2)
Нет данных	57 (57,6)
Предшествующие ИТК	
Иматиниб	96 (96,9)
Нилотиниб	64 (64,6)
Дазатиниб	62 (62,6)
Бозутиниб	18 (18,2)
PF114	19 (19,4)
Число предшествующих линий ИТК	
1	16 (16,2)
2	34 (34,3)
3	33 (33,3)
4	14 (14,1)
≥ 5	2 (2,0)
Причина прекращения терапии последним ИТК	
Неудача терапии	98 (98,9)
Непереносимость	1 (1,0)
ПГО перед началом терапии понатинибом	
Нет	58 (58,6)
Есть	41 (41,4)
Наилучший ЦО перед началом терапии понатинибом	
Отсутствие ЦО (Ph > 95 %)	59 (59,6)
Минимальный ЦО (Ph > 65–95 %)	24 (24,2)
Малый ЦО (Ph > 35–65 %)	9 (9,1)
Частичный ЦО (Ph 1–35 %)	7 (7,1)
Полный ЦО (Ph 0 %)	0
Наилучший ЦО когда-либо до терапии понатинибом	
Отсутствие ЦО (Ph > 95 %)	39 (39,4)
Минимальный ЦО (Ph > 65–95 %)	13 (13,1)
Малый ЦО (Ph > 35–65 %)	4 (4,0)
Частичный ЦО (Ph 1–35 %)	17 (17,2)
Полный ЦО (Ph 0 %)	26 (26,3)
Уровень BCR::ABL1 на момент начала терапии понатинибом	
≤ 1 %	0
> 1–10 %	19 (19,2)
> 10 %	80 (80,8)
Наилучший молекулярный ответ когда-либо до терапии понатинибом	
BCR::ABL1 ≤ 1 %	28 (28,3)
BCR::ABL1 > 1–10 %	24 (24,2)
BCR::ABL1 > 10 %	47 (47,5)
Мутации в гене *BCR::ABL1* на момент начала терапии понатинибом	
Нет	53 (53,6)
Есть	43 (43,4)
Мутация T315I	31 (31,3)
Другие мутации, кроме T315I	12 (12,1)
Нет данных	3 (3,0)
Мутации в гене *BCR::ABL1* когда-либо до начала терапии понатинибом	
Нет	50 (50,5)
Есть	49 (49,5)
Мутация T315I	31 (31,3)
Другие мутации, кроме T315I	18 (18,2)
Начальная доза понатиниба	
45 мг	32 (32,3)
30 мг	31 (31,3)
15 мг	36 (36,4)

ELTS — шкала долгосрочной выживаемости EUTOS; ДХА — дополнительные хромосомные аберрации; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ПГО — полный гематологический ответ; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; ЦО — цитогенетический ответ.

Таблица 2. Мутационный статус гена *BCR::ABL* у пациентов с разными дозами понатиниба ко времени начала терапии

Мутации в гене *BCR::ABL1*	Доза понатиниба			Всего (*n* = 96), *n* (%)
	45 мг (*n* = 30), *n* (%)	30 мг (*n* = 30), *n* (%)	15 мг (*n* = 36), *n* (%)	
Не выявлены	12 (40,0)	16 (53,4)	25 (69,5)	53 (55,2)
Мутация T315I	13 (43,3)	10 (33,3)	8 (22,2)	31 (32,3)
Другие мутации	5 (16,7)	4 (13,3)	3 (8,3)	12 (12,5)

Оценка эффективности

Оценка ответа проводилась в соответствии с критериями ELN-2020 [18] и Национальными российскими рекомендациями [19] и включала оценку достижения ПГО, полного цитогенетического ответа (ПЦО), молекулярного ответа: BCR::ABL1 ≤ 1 % (МО2), BCR::ABL1 ≤ 0,1 % (БМО), BCR::ABL1 ≤ 0,01 % (МО4). Достижение BCR::ABL1 ≤ 1 % (МО2) расценивалось как эквивалент достижения ПЦО [20], а МО4 и глубже — как глубокий молекулярный ответ (ГМО).

Оценка безопасности

Безопасность оценивалась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE) версии 5.0.

Статистический анализ

Вероятность достижения ПЦО/МО2, БМО и ГМО оценивалась с помощью функции кумулятивной частоты событий с применением теста Грея. Конкурирующим риском для оценки кумулятивной частоты событий была длительность терапии менее 3 мес., смерть во время терапии, не связанная с прогрессированием ХМЛ, или аллоТГСК. Показатели ОВ, ВБП и бессобытийной выживаемости (БСВ) рассчитывались по методу Каплана—Мейера, сравнительный анализ проводился с использованием логрангового критерия. ОВ определялась как время от начала терапии понатинибом до даты смерти по любой причине или до даты последнего визита больного; ВБП — как время от даты начала терапии понатинибом до прогрессирования заболевания в ФА/БК, или до даты смерти по любой причине, или до даты последнего визита больного, или до даты аллоТГСК в случае, если она была проведена в ХФ ХМЛ, в зависимости от того, какое событие произошло раньше [21]. Событие для БСВ определялось как смерть по любой причине, прогрессирование заболевания или прекращение терапии по любой причине. Показатели вероятной 5-летней ОВ, ВБП, БСВ оценивались в зависимости от глубины молекулярного ответа (МО2 и БМО) исходно и к 3, 6 и 12 мес. терапии. Многофакторный анализ проводился с применением регрессионного анализа Кокса. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков (возраста, длительности ХМЛ, количества ИТК до терапии понатинибом) при прогнозировании МО2 и БМО к 12 и 24 мес. применялся анализ ROC-кривых. Пороговое значение количественного признака (точка «cut-off») определялось по наивысшему показателю индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К моменту сбора данных (01.08.2024 г.) медиана длительности наблюдения от начала терапии понатинибом составила 69 мес. (диапазон 1,4–88,8 мес.), медиана длительности терапии понатинибом — 27,6 мес. (диапазон 0,5–88,5 мес.).

Эффективность терапии понатинибом

Большинство пациентов без ПГО на момент начала терапии достигли его на фоне терапии понатинибом (48/58; 82,7 %). За время наблюдения утрата ПГО имела место у 13 пациентов: 2/41 (4,9 %) и 11/48 (22,9 %) с наличием ПГО исходно и достигших его на фоне приема понатиниба соответственно (p = 0,018).

Оценка молекулярного ответа на фоне терапии понатинибом проводилась у 92 пациентов: достижение ПЦО/МО2, БМО и ГМО зарегистрировано у 51 (55,4 %), 40 (43,4 %), 31 (33,7 %) из них соответственно.

Из оценки ответа были исключены 7 пациентов, получавших понатиниб менее 3 мес. Терапия понатинибом до оценки ответа была прекращена по следующим причинам: гематологическая токсичность IV степени (n = 4), включая 1 пациента с развитием желудочно-кишечного кровотечения, смерть (n = 1) вследствие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), отказ (n = 2) от приема понатиниба. При анализе кумулятивной частоты молекулярного ответа данные пациенты были включены в категорию конкурирующего риска.

Вероятность достижения ПЦО/МО2 к 6 мес., 1 и 2 годам терапии составила 32,4 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 24,4–43,1 %), 45,9 (95% ДИ 36,8–57,2 %) и 57,0 % (95% ДИ 46,7–69,6 %) соответственно (рис. 1, *А*). Медиана времени до достижения ПЦО/МО2 равнялась 2,8 мес. (диапазон 2,7–43,1 мес.). Достигнутый ответ в большинстве случаев был устойчивым: у 38/51 пациентов (74,5 %) ПЦО/МО2 сохранялся в течение 24 мес. после достижения, медиана времени сохранения ПЦО/МО2 составила 40,7 мес. (диапазон 2,3–85,8 мес.).

Около половины пациентов имели БМО и ГМО к 5 годам терапии понатинибом. Так, вероятность достижения БМО к 1, 2 и 5 годам терапии составила 27,0 (95% ДИ 19,3–37,9 %), 38,6 (95% ДИ 29,0–51,3 %) и 57,7 % (95% ДИ 44,4–74,9 %) соответственно (рис. 1, *Б*). Вероятность получения ГМО к 1, 2 и 5 годам достигла 9,9 (95% ДИ 5,3–18,4 %), 20,6 (95% ДИ 13,1–32,2 %) и 49,4 % (95% ДИ 36,6–66,7 %) соответственно (рис. 1, *В*).

Медиана времени до достижения БМО и ГМО была 9,6 (диапазон 2,7–70,9 мес.) и 22,3 мес. (диапазон 2,7–82,7 мес.) соответственно.

Утрата ПЦО/МО2 зарегистрирована у 16/51 пациентов (31,3 %), а БМО — у 14/40 (35 %). При этом в большинстве случаев (11/16; 68,7 %) утрата ПЦО/МО2 была связана со снижением дозы понатиниба. У всех пациентов доза понатиниба была увеличена до исходной с восстановлением ПЦО/МО2. Медиана времени от снижения дозы до утраты ПЦО/МО2 составила 8 мес. (диапазон 0,7–44,6 мес.).

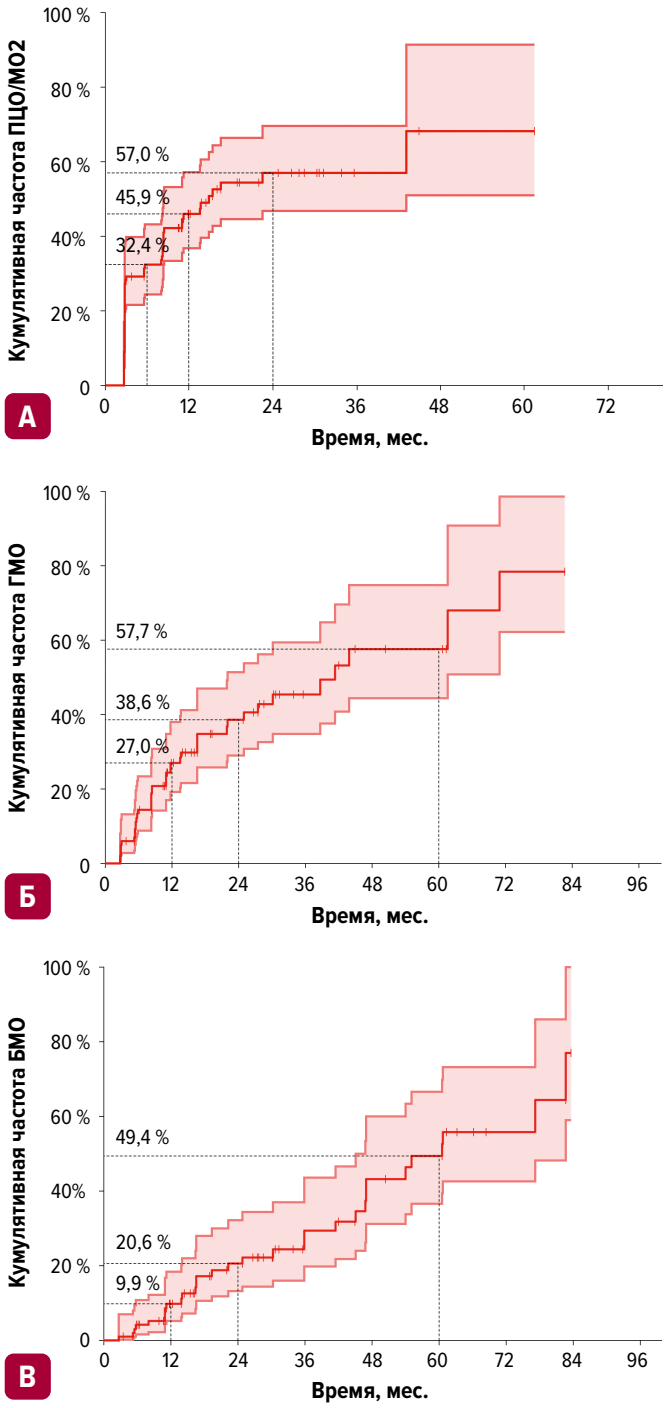

Рис. 1. Кумулятивная частота достижения молекулярного ответа на терапию понатинибом у пациентов в ХФ ХМЛ (n = 99):
А — достижение ПЦО/МО2; *Б* — достижение БМО; *В* — достижение ГМО.
БМО — большой молекулярный ответ; ГМО — глубокий молекулярный ответ; ПЦО/МО2 — полный цитогенетический ответ/молекулярный ответ 2.

Fig. 1. Cumulative incidence of molecular response to ponatinib in CP CML patients (n = 99):
A — CCyR/MR2; *Б* — MMR; *B* — DMR.
БМО — major molecular response; ГМО — deep molecular response; ПЦО/МО2 — complete cytogenetic response/molecular response 2.

В целом при исходных дозах понатиниба 45, 30 и 15 мг медианная доза за весь период наблюдения составила 34,3 (диапазон 16,6–45,0 мг), 25,9 (диапазон 15,6–35,8 мг) и 15 мг (диапазон 10,2–29,0 мг) соответственно.

Важно отметить, что кумулятивная частота достижения ПЦО/МО2 зависела от числа предшествующих линий ИТК и к 24 мес. составила 83,8 % (95% ДИ 65,9–100 %) на второй линии, 69,2 % (95% ДИ 52,7–93,1 %) — на третьей, 49,2 % (95% ДИ 32,8–73,6 %) — на четвертой и 43,8 % (95% ДИ 23,9–80,1 %) на пятой и последующих линиях терапии понатинибом соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2, *А*). При оценке влияния количества предшествующих линий ИТК на частоту достижения БМО статистически значимых отличий не обнаружено. Так, кумулятивная частота достижения БМО на второй линии терапии понатинибом составила 69,7 % (95% ДИ 47,7–100 %), на третьей — 48,4 % (95% ДИ 30,9–75,6 %), на четвертой — 32,4 % (95% ДИ 18,3–56,5 %), на пятой и последующих линиях — 22,1 % (95% ДИ 7,8–58,4 %) соответственно ($p = 0,0693$) (рис. 2, *Б*).

Эффективность терапии в подгруппе пациентов с мутацией T315I

Число пациентов с наличием мутации T315I, достигших ПЦО/МО2, составило 12/31 (38,7 %), а медиана времени до достижения МО2 оказалась сопоставима с таковой в общей когорте — 2,8 мес. (диапазон 2,7–8,3 мес.). Следует отметить, что только 13/31 пациентов (41,9 %) с мутацией T315I получали дозу понатиниба 45 мг. Достижение ПЦО/МО2 у пациентов с мутацией T315I составило 53,8 % (7/13) при дозе понатиниба 45 мг, 40,0 % (4/10) — при дозе 30 мг и 12,5 % (1/8) — при дозе 15 мг.

Утрата ПЦО/МО2 наблюдалась у 7/12 пациентов (58,3 %) и во всех случаях, кроме одного, была связана со снижением дозы понатиниба. Восстановление ПЦО/МО2 отмечено во всех случаях на фоне повышения дозы препарата. Медиана времени до утраты ответа составила 5,5 мес. (диапазон 2,7–44,7 мес.). В 1 случае утраты ответа, не связанной со снижением дозы понатиниба, наблюдалось прогрессирование заболевания в экстрамедуллярный БК.

Факторы, влияющие на эффективность терапии

В качестве возможных предикторов достижения ПЦО/МО2 и БМО при терапии понатинибом были проанализированы следующие факторы: возраст пациента, длительность течения ХМЛ, количество предшествующих линий ИТК, наличие любых мутаций, мутации T315I, ДХА, наличие ПГО, уровень транскрипта гена *BCR::ABL1* на момент начала терапии понатинибом, а также глубина цитогенетического ответа (ЦО) когда-либо до терапии понатинибом и начальная доза препарата. С целью повысить чувствительность и специфичность пороговое значение для количественных показателей определяли с помощью ROC-анализа.

При однофакторном регрессионном анализе значимыми показателями, благоприятно влияющими на достижение ПЦО/МО2 после 6 и 12 мес. терапии, оказались возраст 42 года и менее, отсутствие мутаций киназного домена BCR::ABL1, в частности мутации T315I, наличие ПГО, уровень транскрипта BCR::ABL1 ≤ 10 % ко времени начала терапии понатинибом, а также наличие какого-либо ЦО на предыдущих этапах лечения (табл. 3).

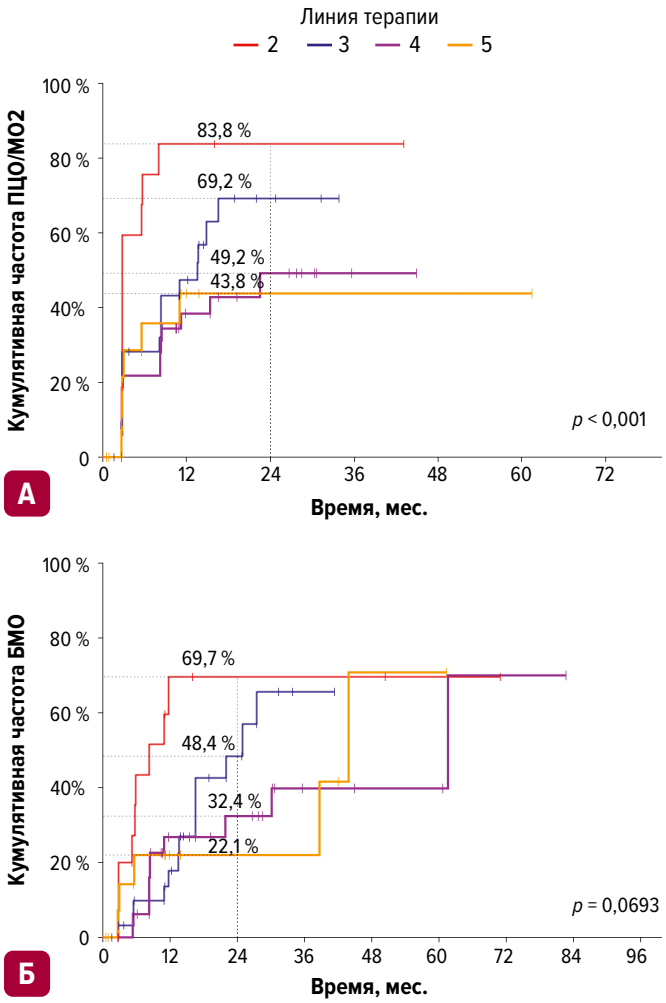

Рис. 2. Кумулятивная частота достижения молекулярного ответа в зависимости от линии терапии понатинибом:
А — достижение ПЦО/МО2; *Б* — достижение БМО.
БМО — большой молекулярный ответ; ПЦО/МО2 — полный цитогенетический ответ/молекулярный ответ 2.

Fig. 2. Cumulative incidence of molecular response depending on ponatinib therapy line:
А — CCyR/MR2; *Б* — MMR.
БМО — major molecular response; ПЦО/МО2 — complete cytogenetic response/molecular response 2.

Далее статистически значимые параметры были включены в многофакторный анализ оценки достижения ПЦО/МО2 и БМО (табл. 4 и 5). Предикторами достижения МО2 и БМО были уровень экспрессии BCR::ABL1 ≤ 10 %, отсутствие мутаций и возраст не более 42 лет на момент начала терапии понатинибом.

Выживаемость и прекращение лечения

При медиане наблюдения 69 мес. (диапазон 1,4–88,8 мес.) ОВ составила 80,1 %. Показатели вероятности 2- и 5-летней ОВ были 90,7 (95% ДИ 83,5–95,7 %) и 85,2 % (95% ДИ 78,0–92,4 %) соответственно (рис. 3, *А*).

За время наблюдения умерло 17/99 пациентов (17,2 %), из них по причине, связанной с ХМЛ (прогрессирование ХМЛ, осложнения на фоне цитопении, смерть после аллоТГСК), — 10/17 (58,8 %). Важно отметить, что во всех случаях ХМЛ-ассоциированной летальности исходный уровень транскрипта BCR::ABL1 был более 10 %, при этом никто из пациентов не

Таблица 3. Достижение ответа на терапию понатинибом у пациентов в ХФ ХМЛ (однофакторный анализ)

Фактор	Число пациентов к моменту анализа		MO2, *n* (%)				БМО, *n* (%)			
	12 мес. (*n* = 81)	24 мес. (*n* = 46)	12 мес.	*p*	24 мес.	*p*	12 мес.	*p*	24 мес.	*p*
Возраст на момент начала терапии понатинибом										
≤ 42 лет	36	27	26 (72,2)	**< 0,001**	24 (88,8)	**0,032**	16 (44,4)	**0,004**	16 (59,3)	0,231
> 42 лет	45	19	11 (24,4)		11 (57,9)		7 (15,5)		7 (36,8)	
Длительность ХМЛ до начала терапии понатинибом										
< 115 мес.	58	34	30 (51,7)	0,083	28 (82,4)	0,124	19 (32,8)	0,274	21 (61,8)	**0,017**
≥ 115 мес.	23	12	7 (30,4)		7 (58,3)		4 (17,4)		2 (16,7)	
Количество ИТК до начала терапии понатинибом										
1–2	41	22	24 (58,5)	0,311	19 (86,4)	0,171	14 (34,1)	0,245	16 (72,7)	**0,003**
3–5	40	24	16 (40,0)		16 (66,7)		9 (22,5)		7 (29,2)	
Наличие мутации T315I на момент начала терапии понатинибом										
Есть	22	11	8 (36,4)	0,220	7 (63,6)	0,421	5 (22,7)	0,582	5 (45,4)	0,738
Нет	56	34	29 (51,7)		27 (79,4)		18 (32,1)		18 (52,9)	
Наличие мутаций на момент начала терапии понатинибом										
Есть	31	13	9 (29,0)	**0,008**	7 (53,8)	0,053	6 (19,4)	0,134	5 (38,5)	0,337
Нет	47	32	28 (59,6)		27 (84,4)		17 (36,2)		18 (56,3)	
Наличие мутаций на момент начала терапии понатинибом										
Есть T315I	22	11	8 (36,4)	**0,010**	7 (63,6)	**0,032**	5 (22,7)	0,235	5 (45,5)	0,309
Есть другие мутации, кроме T315I	9	2	1 (11,1)		0		1 (11,1)		0	
Нет мутаций	47	33	28 (59,6)		27 (81,8)		17 (36,2)		18 (54,5)	
ДХА на момент начала терапии понатинибом										
Есть	3	3	0	0,248	2 (66,7)	1,000	0	0,551	2 (66,7)	1,000
Нет	75	41	35 (46,7)		31 (75,6)		23 (30,6)		21 (51,2)	
Наличие ПГО на момент начала терапии понатинибом										
Есть	48	28	28 (58,3)	**0,006**	23 (82,1)	0,296	17 (35,4)	0,132	14 (50,0)	1,000
Нет	33	18	9 (27,3)		12 (66,7)		6 (18,1)		9 (50,0)	
Молекулярный ответ перед началом терапии понатинибом										
> 10 %	64	34	24 (37,5)	**0,006**	23 (67,6)	**0,044**	13 (20,3)	**0,005**	16 (47,1)	0,738
≤ 10 %	17	12	13 (76,4)		12 (100)		10 (58,8)		7 (58,3)	
Наличие ЦО когда-либо до терапии понатинибом										
Есть	50	30	30 (60,0)	**0,002**	27 (90,0)	**0,014**	19 (38,0)	0,064	17 (56,7)	0,332
Нет	26	13	6 (23,0)		7 (53,8)		4 (15,4)		5 (38,5)	
Начальная доза понатиниба										
45 мг	25	16	12 (48,0)	0,961	14 (87,5)	0,328	6 (24,0)	0,836	9 (56,2)	0,765
30 мг	27	14	12 (44,0)		9 (64,3)		8 (29,6)		6 (42,8)	
15 мг	29	16	13 (44,8)		12 (75,0)		9 (31,0)		8 (50,0)	

Полужирным шрифтом выделено статистически значимое влияние предиктора ($p < 0,05$).
БМО — большой молекулярный ответ; ДХА — дополнительные хромосомные аберрации; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; MO2 — молекулярный ответ 2; ПГО — полный гематологический ответ; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; ХФ — хроническая фаза; ЦО — цитогенетический ответ.

достиг БМО и в 9/10 случаях (90 %) — MO2 на фоне приема понатиниба.

В то же время в группе с исходным уровнем транскрипта BCR::ABL1 ≤ 10 % не было зарегистрировано случаев смерти от прогрессирования ХМЛ ($p = 0,51$).

Среди причин смерти, не связанной с ХМЛ ($n = 7$), были следующие: инфекция ($n = 3$; пневмония — 2, новая коронавирусная инфекция — 1), сердечно-сосудистые осложнения ($n = 3$; острый коронарный синдром — 2, внезапная сердечная смерть — 1), другие опухолевые заболевания ($n = 1$; колоректальный рак). После начала терапии понатинибом медиана продолжительности жизни до летального исхода равнялась 18,3 мес. (диапазон 1,7–73 мес.), а медиана наблюдения остальных пациентов составила 76,3 мес. (диапазон 27,2–88,8 мес.).

Всего прогрессирование заболевания за весь период наблюдения отмечалось у 10 пациентов: изолированное появление ДХА ($n = 2$), ФА ($n = 2$), БК ($n = 6$), из них у 6 — на фоне терапии понатинибом.

Медиана времени до прогрессирования составила 11,1 мес. (диапазон 3,5–68,6 мес.). Показатели вероятности 2- и 5-летней ВБП составили 91,5 (95% ДИ 85,9–97,1 %) и 86,6 % (95% ДИ 79,5–93,7 %) соответственно (рис. 3, *Б*).

Медиана БСВ равнялась 27,6 мес. (диапазон 18,9–35,7 мес.). Показатели вероятности 2- и 5-летней БСВ составили 53,5 (95% ДИ 43,7–63,4 %) и 34,3 % (95% ДИ 24,9–43,7 %) соответственно (рис. 3, *В*). Среди значимых предикторов, влияющих на показатели БСВ, были глубина молекулярного ответа до начала терапии понатинибом и достижение MO2 к 12 мес. терапии (рис. 4).

Статистически значимых различий в показателях ОВ и ВБП в зависимости от исходной глубины молекулярного ответа, а также от достижения MO2 и БМО к 3, 6 и 12 мес. не выявлено. Однако в целом достижение MO2 и БМО улучшало результаты ОВ, ВБП и БСВ.

Терапия была прекращена у 70/99 пациентов (70,7 %). Причинами прекращения терапии были резистентность (34/70; 48,6 %), токсичность (25/70;

Таблица 4. Достижение MO2 у пациентов в ХФ ХМЛ (многофакторный анализ)

Фактор	Скорректированное ОШ	95% ДИ	*p*
Возраст на момент начала терапии понатинибом: ≤ 42 *vs* > 42 лет	6,614	1,908–22,943	**0,003**
Наличие мутаций на момент начала терапии понатинибом: нет *vs* есть	0,098	0,027–0,358	**< 0,001**
Наличие ПГО перед началом терапии понатинибом: нет *vs* есть	0,641	0,163–2,519	0,524
Молекулярный ответ перед началом терапии понатинибом: ≤ 10 *vs* > 10 %	0,071	0,009–0,563	**0,012**
Наличие ЦО когда-либо до начала терапии понатинибом: нет *vs* есть	1,177	0,316–4,389	0,808

Полужирным шрифтом выделено статистически значимое влияние предиктора ($p < 0,05$).
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; MO2 — молекулярный ответ 2; ОШ — отношение шансов; ПГО — полный гематологический ответ; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; ХФ — хроническая фаза; ЦО — цитогенетический ответ.

Таблица 5. Достижение БМО у пациентов в ХФ ХМЛ (многофакторный анализ)

Фактор	Скорректированное ОШ	95% ДИ	*p*
Возраст на момент начала терапии понатинибом: ≤ 42 *vs* > 42 лет	3,835	1,448–10,166	**0,007**
Наличие мутаций на момент начала терапии понатинибом: нет *vs* есть	0,368	0,136–0,996	**0,049**
Молекулярный ответ перед началом терапии понатинибом: ≤ 10 *vs* > 10 %	0,189	0,050–0,719	**0,014**

Полужирным шрифтом выделено статистически значимое влияние предиктора ($p < 0,05$).
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; БМО — большой молекулярный ответ; ОШ — отношение шансов; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; ХФ — хроническая фаза.

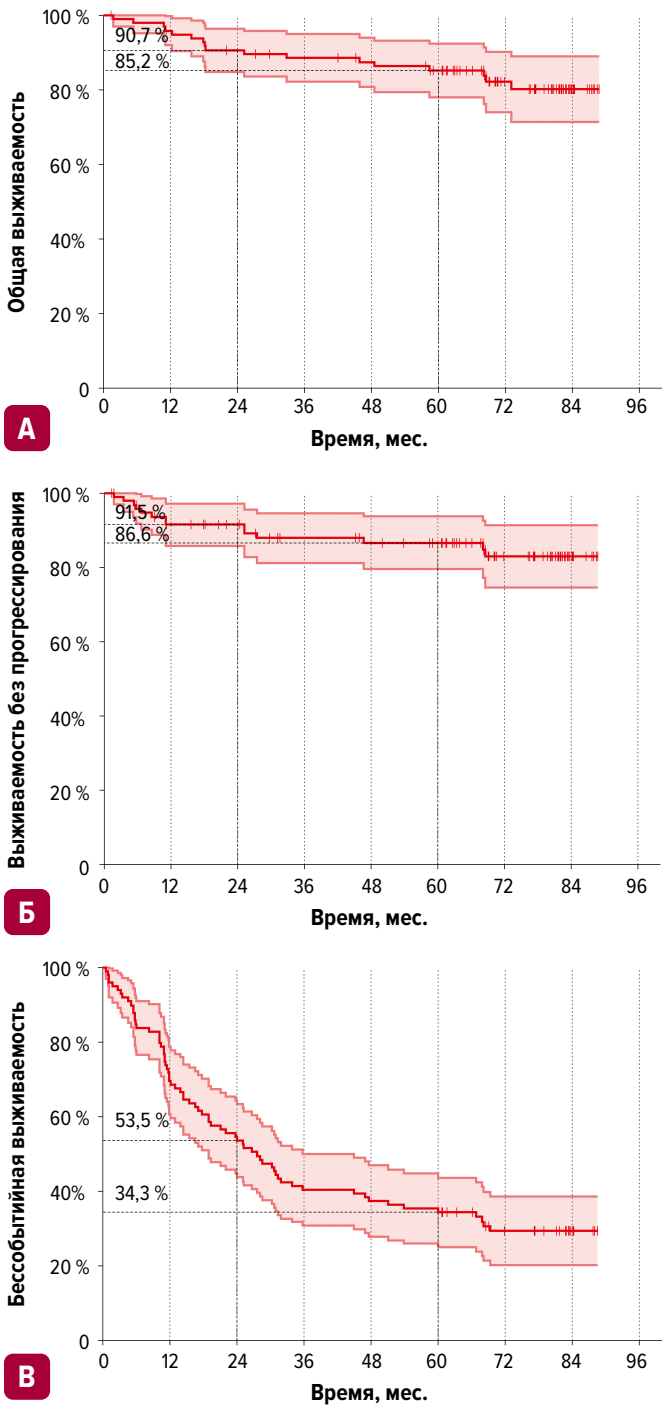

Рис. 3. Выживаемость пациентов в ХФ ХМЛ при терапии понатинибом ($n = 99$):
А — общая выживаемость; *Б* — выживаемость без прогрессирования; *В* — бессобытийная выживаемость

Fig. 3. Survival of CP CML patients on ponatinib therapy ($n = 99$):
A — overall survival; *Б* — progression-free survival; *B* — event-free survival

35,7 %), а также другие причины (11/70; 16,7 %): выбывание из-под наблюдения ($n = 4$), окончание программы расширенного доступа ($n = 2$), отказ пациента ($n = 3$), решение врача в связи с риском кардиотоксичности у пациента с сопутствующими заболеваниями ($n = 1$), острый алкогольный панкреатит ($n = 1$). В группе прекративших терапию было 26/31 (83,9 %) и 44/68 (64,7 %) пациентов с мутацией T315I и без нее соответственно ($p = 0,052$).

Статус пациентов ко времени проведения анализа

К моменту среза данных лечение понатинибом продолжали 29/99 пациентов (29,3 %): с ПЦО/MO2 — 3/29 (10,3 %), БМО — 5/29 (17,2 %) и ГМО — 19/29 (65,5 %). В группе продолжавших терапию у 5/29 пациентов (17,2 %) была мутация T315I, при этом 4/5 (80 %) при последнем визите имели ГМО.

Медиана длительности терапии у пациентов с продолженной терапией и с ее отменой составила 81,2 (диапазон 60,7–88,5 мес.) и 14,9 мес. (диапазон 0,5–83,5 мес.) соответственно. В живых оставалось 77 (77,8 %) больных, медиана продолжительности жизни составила 76,3 мес. (диапазон 27,2–88,8 мес.), 5 пациентов выбыли из-под наблюдения.

После окончания терапии понатинибом прогрессирование заболевания отмечалось в 7/70 случаях

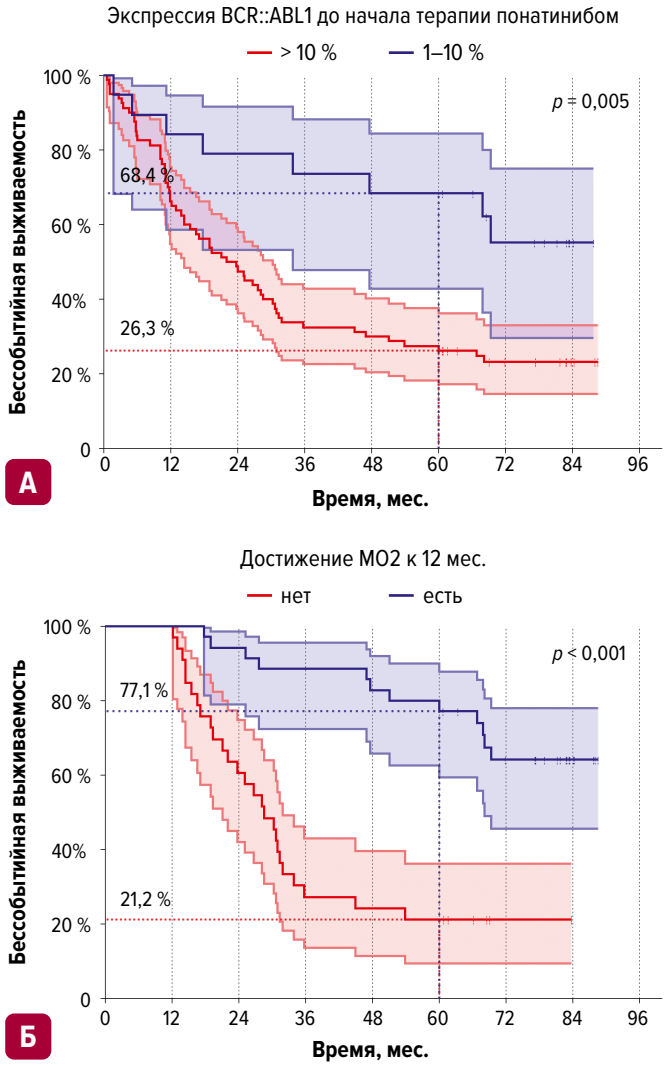

Рис. 4. Влияние молекулярного ответа на показатели бессобытийной выживаемости при терапии понатинибом у пациентов в ХФ ХМЛ (*n* = 99):

А — в зависимости от исходного уровня BCR::ABL1; *Б* — в зависимости от достижения молекулярного ответа 2 (MO2) к 12 мес. терапии

Fig. 4. The impact of molecular response on the event-free survival rates in CP CML patients on ponatinib therapy (*n* = 99):

A — depending on the baseline BCR::ABL1 level; *Б* — depending on the achievement of molecular response 2 (MO2) within 12 months of therapy

(10 %), из них в ФА — 3/7 (42,9 %), в БК — 4/7 (57,1 %). Всего с момента начала терапии понатинибом прогрессирование в ФА/БК зарегистрировано у 10/99 пациентов (10,1 %), из них у 4 (40 %) выполнена аллоТГСК. На момент сбора данных под наблюдением оставалось только 3 (30 %) из этих 10 больных.

АллоТГСК в общей группе была выполнена у 16/99 пациентов (16,2 %), из них к моменту анализа данных живы 11 (68,7 %).

Нежелательные явления

Развитие нежелательных явлений (НЯ) отмечалось у 94 (94,9 %) пациентов, у 54 (54,5 %) из них III–IV степени. Структура гематологических и негематологических НЯ отражена в табл. 6. Гематологические НЯ III–IV степени имели место у 34 (34,3 %) пациентов, из них потребовавшие перерыва в терапии — у 19

Таблица 6. Нежелательные явления, связанные с терапией понатинибом (*n* = 99)

Нежелательное явление	Любой степени	III–IV степени
Гематологическая токсичность		
Анемия	12 (12,1 %)	5 (5,1 %)
Тромбоцитопения	43 (43,4 %)	27 (27,3 %)
Нейтропения	28 (28,3 %)	19 (19,2 %)
Негематологическая токсичность		
Общие проявления	1 (1,0 %)	0
Слабость	1 (1,0 %)	0
Кожные реакции	19 (19,2 %)	0
Сухость кожи	5 (5,1 %)	0
Зуд	1 (1,0 %)	0
Сыпь	6 (6,1 %)	0
Дерматит	2 (2,0 %)	0
Покраснение лица	1 (1,0 %)	0
Акне	1 (1,0 %)	0
Себорейная кератома	1 (1,0 %)	0
Обострение кожного псориаза	1 (1,0 %)	0
Гиперпигментация кожи	1 (1,0 %)	0
Лабораторные и метаболические изменения	39 (39,4 %)	7 (7,1 %)
Гиперурикемия	1 (1,0 %)	0
Повышение АЛТ	3 (3,0 %)	0
Повышение липазы	16 (16,2 %)	5 (5,0 %)
Повышение амилазы	1 (1,0 %)	0
Дислипидемия	1 (1,0 %)	0
Гипербилирубинемия	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Гипергликемия	5 (5,1 %)	0
Гипертриглицеридемия	4 (4,0 %)	0
Гиперхолестеринемия	6 (6,1 %)	1 (1,0 %)
Сахарный диабет 2-го типа	1 (1,0 %)	0
Гастроинтестинальные осложнения	8 (8,1 %)	4 (4,0 %)
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Тошнота	2 (2,0 %)	0
Токсический гепатит	5 (5,0 %)	3 (3,0 %)
Мышечно-скелетные осложнения	7 (7,1 %)	0
Миалгия	3 (3,0 %)	0
Оссалгия	3 (3,0 %)	0
Артралгия	1 (1,0 %)	0
Неврологические осложнения	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)
Головная боль	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Головокружение	1 (1,0 %)	0
Почечные осложнения	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Гломерулосклероз	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Сердечно-сосудистые осложнения	43 (43,4 %)	19 (19,1 %)
Артериальная гипертензия	20 (20,2 %)	4 (4,0 %)
Мезентериальная сосудистая недостаточность	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Нарушения ритма и проводимости	7 (7,1 %)	1 (1,0 %)
Перикардиальный выпот	1 (1,0 %)	0
Стенокардия стабильная	1 (1,0 %)	0
Артериальные окклюзионные осложнения	13 (13,1 %)	13 (13,1 %)
Стенокардия нестабильная	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Стеноз сонной артерии	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Стеноз чревного ствола	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Двусторонний стеноз почечных артерий	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
ОНМК по ишемическому типу	5 (5,1 %)	5 (5,1 %)
ОКС	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
Внезапная сердечная смерть	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)

АЛТ — аланинаминотрансфераза; ОКС — острый коронарный синдром; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

(55,8 %) и полной отмены терапии — у 10 (29,4 %). Развитие анемии любой степени тяжести не требовало перерыва или прекращения терапии.

Глубина ответа у пациентов с гематологическими НЯ: у 4/34 (11,8 %) оценить ответ было невозможно вследствие раннего прекращения терапии. Среди остальных пациентов (n = 30), получавших понатиниб не менее 3 мес., 13 (43,3 %), 9 (30,0 %) и 7 (23,3 %) достигли ПЦО/МО2, БМО и ГМО соответственно.

Негематологические НЯ разной степени тяжести отмечались у 56 (56,6 %) пациентов, у 50 % из них III–IV степени. Среди негематологических НЯ наиболее часто (> 10 %) регистрировались повышение липазы (16,2 %) и артериальная гипертензия (20,2 %).

Особую важность представляли АОО, выявленные у 13 (13,1 %) пациентов, в 4 случаях (30,7 %) со смертельным исходом: 2 — внезапная сердечная смерть, 2 — острый коронарный синдром. Прекращение терапии по причине негематологической токсичности имело место у 15 пациентов: 9 (60 %) — АОО, 1 (6,7 %) — артериальная гипертензия III степени, 1 (6,7 %) — гиперхолестеринемия III степени, 2 (13,3 %) — гепатотоксичность III–IV степени, 1 (6,7 %) — повышение активности липазы III степени, 1 — гломерулосклероз (6,7 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор терапевтической опции при развитии резистентности к двум и более ИТК в ХФ ХМЛ проводится между препаратами 2-го поколения (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб), 3-го поколения (понатиниб), аллостерическим ИТК (асциминиб) или аллоТГСК. В случае констатации резистентности к иматинибу или ИТК 2-го поколения, обусловленной появлением мутации T315I, показаны терапия понатинибом или асциминибом либо выполнение аллоТГСК [18, 19, 22–24]. В отличие от других ИТК понатиниб преодолевает резистентность не только к мутации T315I, но и практически ко всем мутациям в гене *BCR::ABL1*.

В настоящем исследовании представлены данные ретроспективного анализа когорты пациентов, получавших понатиниб как в рамках клинических исследований OPTIC и OPTIC-2L, так и по программе расширенного доступа в трех медицинских центрах Российской Федерации. Следует отметить, что более $^1/_3$ пациентов (107/282; 37,9 %) в исследовании OPTIC проходили лечение в центрах РФ [17].

Большинство пациентов в нашем исследовании получали ранее несколько линий терапии, в т. ч. другими ИТК (83,7 % пациентов ≥ 2 ИТК). Следует отметить, что у 98,9 % больных была зарегистрирована резистентность к последнему ИТК, а треть не имела какого-либо ЦО в анамнезе. Ни у кого из пациентов на момент начала терапии понатинибом не было экспрессии BCR::ABL1 ≤ 1 % (эквивалент ПЦО/МО2). В исследованиях OPTIC и PACE число пациентов с BCR::ABL1 ≤ 1 % составляло около 3 % [25]. В целом по клинико-лабораторным характеристикам когорта пациентов в нашем исследовании не отличалась от общей группы [10].

В настоящее время приемлемый ответ на лечение в третьей и последующих линиях ИТК по рекомендациям ELN и NCCN различается. Однако экспрессия транскрипта BCR::ABL1 > 1 % или отсутствие ПЦО считаются недостаточным ответом для снижения риска прогрессирования болезни и повышения показателей выживаемости [18, 26, 27].

Ключевым уровнем оценки ответа в данном исследовании было также достижение ПЦО/МО2 к 12 мес. терапии, и именно эта глубина ответа была первичной конечной точкой в клиническом исследовании OPTIC. Часть пациентов продолжала получать терапию понатинибом, несмотря на недостижение ПЦО/МО2 к 12 мес. терапии, по согласованию со спонсором OPTIC.

В нашей когорте пациенты достигли ПЦО/МО2 преимущественно в течение 1-го года терапии, а число пациентов, достигших МО2, составило 51/92 (55,4 %), что было сопоставимо с данными 5-летнего наблюдения в исследовании PACE, в котором МО2 установлен у 146/270 больных (54,1 %) [9].

Пациенты с уровнем транскрипта BCR::ABL1 ≤ 10 % чаще достигали ПЦО/МО2 и БМО к 12 мес. терапии, чем с BCR::ABL1 > 10 % (76,4 *vs* 58,8 % и 37,6 *vs* 20,3 % соответственно; p < 0,01). Прогностическая значимость исходной глубины молекулярного ответа подтверждена результатами одно- и многофакторного анализов.

Влияние исходного уровня транскрипта BCR::ABL1 было продемонстрировано также в апостериорном анализе когорт OPTIC, где частота достижения МО2 к 24 мес. терапии составила 31/45 (68,8 %) у пациентов с BCR::ABL1 ≤ 10 % *vs* 86/238 (36,1 %) у пациентов с BCR::ABL1 > 10 % в общей когорте [28].

Уровень транскрипта BCR::ABL1 > 10 % оказывал негативное влияние на частоту достижения МО2 и БМО также на фоне терапии ИТК 2-го поколения и асциминибом у пациентов, получавших ранее несколько линий терапии [29, 30]. Так, по данным нашего исследования, в случае применения ИТК 2-го поколения в третьей линии терапии вероятность достижения ПЦО в общей группе составляла 35 %. Этот показатель был статистически значимо ниже в группе пациентов с высоким уровнем BCR::ABL1 и/или с отсутствием какого-либо ЦО на момент начала терапии [29].

Среди других неблагоприятных факторов, оказавших влияние на достижение ПЦО/МО2 в нашем исследовании, были возраст старше 42 лет и наличие мутаций в гене *BCR::ABL1*, при этом у 72,1 % пациентов обнаруживалась мутация T315I. Стоит отметить, что только 13/31 пациентов (41,9 %) с мутацией T315I получали начальную дозу понатиниба 45 мг, тем не менее частота МО2 была сопоставима с таковой в общей когорте.

Интересно, что в нашем исследовании исходная доза понатиниба не оказывала влияния на достижение ни ПЦО/МО2, ни БМО, что могло быть связано с более низкими медианными дозами препарата на протяжении длительного наблюдения.

Достижение БМО в ХФ ХМЛ при терапии понатинибом в реальной клинической практике колеблется от 37,5 до 58,0 % и зависит от статуса заболевания до назначения препарата. В частности, в исследовании M.G. Abdelmagid и соавт. у пациентов с ПЦО/МО2 на момент начала терапии в 86 % случаев ответ улучшался, что не зависело от числа предшествующих линий

терапии или наличия мутации T315I [13]. Кроме того, влияния исходной дозы препарата на глубину достигнутого молекулярного ответа не выявлено [13]. Как в исследованиях OPTIC и PACE, так и в нашей когорте пациентов частота достижения БМО к 24 мес. терапии составила около 40 % [31].

При неэффективности ИТК 2-го поколения в настоящее время наряду с понатинибом широко используется аллостерический ингибитор — асциминиб. В исследовании ASCEMBL зарегистрирована высокая частота достижения БМО (61,6 %). Однако стоит отметить меньшую долю пациентов с экспрессией BCR::ABL1 > 10 % в исследовании ASCEMBL (35,7 *vs* 80,8 % в нашем исследовании) [13–15, 32]. В то же время в российском исследовании асциминиба в рамках программы расширенного доступа (МАР) доля пациентов с BCR::ABL1 > 10 % составила 68 % [33]. В общей группе к 12 мес. терапии асциминибом ПЦО и БМО были достигнуты у 44 и 32 % пациентов, а в группе с исходно высоким уровнем BCR::ABL1 — у 27,5 и 24 % соответственно. Эти данные еще раз подчеркивают влияние исходного уровня опухолевой нагрузки в отношении прогнозирования эффективности ИТК в третьей и последующих линиях терапии ХФ ХМЛ [33].

У 70 % пациентов сохранялся достигнутый МО2, что сопоставимо с общей когортой исследования OPTIC. Наиболее часто утрата ответа была связана со снижением дозы понатиниба, а на фоне увеличения дозы восстановление уровня МО2 наблюдалось у всех пациентов.

Среди отдаленных результатов эффективности понатиниба одним из важных показателей у резистентной популяции является количество пациентов, остающихся на терапии. В нашем исследовании почти 30 % больных продолжили лечение, при этом большинство имели ПЦО/МО2 и даже ГМО на последнем визите.

Показатели 5-летней ОВ и ВБП в нашей когорте составили 85,2 и 86,6 %, что оказалось выше, чем в исследованиях PACE и OPTIC: 75 и 55 %, 63 и 63 % для когорты 45 мг соответственно [9, 34]. Высокие показатели ОВ и ВБП в нашем наблюдении, вероятно, были связаны с переводом на другие эффективные линии терапии — асциминиб или аллоТГСК.

Проведение аллоТГСК в 1-й ХФ ХМЛ значительно снизилось в последние 20 лет с появлением ИТК [35]. АллоТГСК остается терапией выбора для поздней фазы ХМЛ, а также для пациентов в ХФ ХМЛ с резистентностью к нескольким линиям ИТК, и/или наличием резистентных мутаций, и/или непереносимостью терапии ИТК [18, 19].

Ожидаемая 5-летняя ОВ и ВБП у пациентов, получавших 2 и более линий ИТК после аллоТГСК, составляет 62 и 44 % соответственно, что существенно ниже, чем в нашем исследовании [36]. В непрямом ретроспективном исследовании аллоТГСК *vs* терапия ИТК нового поколения (понатиниб и асциминиб) 2-летняя ОВ составила 62,5 *vs* 90,0 % соответственно [37].

В нашем исследовании отдаленную эффективность терапии понатинибом оценивали так же, как показатели БСВ, которая определялась такими событиями, как смерть по любой причине, прогрессирование заболевания либо прекращение терапии по любой причине, и составила 29,3 % за весь период наблюдения. При этом благоприятными предикторами оказались уровень BCR::ABL1 ≤ 10 % до начала терапии и наличие МО2 к 12 мес. терапии.

Безусловно, одним из важных предметов исследования была оценка безопасности лечения. Среди гематологических НЯ III–IV степени наиболее частыми были тромбоцитопения и нейтропения, что было сопоставимо с отдаленными результатами исследования OPTIC [33]. В целом частота возникновения всех НЯ III–IV степени, связанных с терапией, в нашем исследовании составила 54,5 % и оказалась ниже, чем в исследованиях OPTIC и PACE (68 и 84 % соответственно) [25].

Частота развития наиболее значимых негематологических НЯ, связанных с терапией, у пациентов в нашем исследовании оказалась ниже, чем в исследовании PACE [9]. Наиболее частыми НЯ были лабораторные изменения (39/99; 39,4 %) и сердечно-сосудистые осложнения (43/99; 43,4 %), из них III–IV степени — 7/99 (7,1 %) и 19/99 (19,1 %) соответственно. Развитие АОО отмечалось у 13/99 пациентов (13,1 %), что сопоставимо с результатами рутинной клинической практики: частота АОО варьировала от 9,2 до 17,7 % [12–15, 38, 39]. Ранее было продемонстрировано влияние предшествующей терапии нилотинибом на развитие АОО [13]. При анализе нашей когорты 64/99 пациентам (64,6 %) ранее проводилась терапия нилотинибом. Анализ факторов, влияющих на развитие АОО, не входил в задачи настоящего исследования, однако у 8 (61,5 %) из 13 пациентов с АОО отмечалось наличие сердечно-сосудистой патологии до начала терапии понатинибом.

Наше исследование имело ряд ограничений: ретроспективная оценка данных, получение пациентами разных доз препарата, прекращение терапии понатинибом в случае отсутствия МО2 к 12 мес. терапии в исследовании OPTIC, что снижало вероятность достижения ответа у «медленно отвечающих» пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые опубликованы результаты применения понатиниба при ХФ ХМЛ в РФ у пациентов с резистентностью к предшествующей терапии, в т. ч. обусловленной наличием мутации T315I. Наше наблюдение подтверждает высокую эффективность понатиниба у пациентов, получавших ранее несколько линий терапии, включая больных с мутацией T315I. При этом показано, что исходно высокий уровень транскрипта гена *BCR::ABL1* и/или отсутствие какого-либо цитогенетического ответа резко ухудшают отдаленные результаты лечения. Неблагоприятным прогностическим фактором является также недостижение ПЦО/МО2 в течение 1-го года применения понатиниба. Кроме того, терапия понатинибом сопряжена с высокой частотой осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. Представляется целесообразным поиск альтернативных методов лечения (асциминиб, аллоТГСК) для пациентов, имеющих исходно неблагоприятные факторы риска недости-

жения ПЦО/МО2 или не достигших данного ответа в течение 1-го года терапии понатинибом. При выборе метода лечения в этой группе пациентов также следует учитывать повышенную частоту возникновения артериальных окклюзионных осложнений на фоне приема понатиниба и выбирать альтернативные методы лечения в случае наличия у пациента факторов риска их развития.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. А.Г. Туркина, Е.Ю. Челышева — лекции для ООО «Новартис Фарма», АО «Р-Фарм», ОАО «Фармсинтез», ООО «Примафарм». Е.Г. Ломаиа — лекции для ООО «Новартис Фарма», АО «Р-Фарм», ОАО «Фармсинтез», ООО «Примафарм», АО «Фирма Евросервис». С.В. Волошин — лекции для ООО «Новартис Фарма», АО «Р-Фарм», АО «Биокад». В.А. Шуваев — лекции для ООО «Новартис Фарма», АО «Р-Фарм», ООО «Мир-Фарм», ОАО «Фармсинтез», ООО «Примафарм», АО «Фирма Евросервис». А.Н. Величко, Е.В. Ефремова, Т.В. Читанава — лекции для ООО «Новартис Фарма», АО «Р-Фарм». О.В. Кулемина — лекции для ООО «Новартис Фарма», ООО «Пфайзер». Н.Н. Немсцверидзе — лекции для ООО «Новартис Фарма», ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Н.А. Шналиева — лекции для ООО «Новартис Фарма», АО «Фармстандарт», АО «Биокад». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. A.G. Turkina, E.Yu. Chelysheva: lectures for Novartis Pharma, R-Pharm, Pharmsynthes, Primapharm. E.G. Lomaia: lectures for Novartis Pharma, R-Pharm, Pharmsynthes, Primapharm, Firm Euroservice. S.V. Voloshin: lectures for Novartis Pharma, R-Pharm, Biocad. V.A. Shuvaev: lectures for Novartis Pharma, R-Pharm, Mirpharm, Pharmsynthes, Primapharm, Firm Euroservice. A.N. Velichko, E.V. Efremova, T.V. Chitanava: lectures for Novartis Pharma, R-Pharm. O.V. Kulemina: lectures for Novartis Pharma, Pfizer. N.N. Nemstsveridze: lectures for Novartis Pharma, AstraZeneca Pharmaceuticals. N.A. Shnalieva: lectures for Novartis Pharma, Pharmstandard, Biocad. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: Е.Г. Ломаиа, А.Г. Туркина, О.В. Кулемина.
Сбор и обработка данных: О.В. Кулемина, А.Н. Величко, Е.В. Ефремова, Ю.Д. Матвиенко, Т.В. Читанава, Л.О. Хорджасов.
Предоставление материалов исследования: В.А. Шуваев, С.В. Волошин, И.С. Мартынкевич, Н.Т. Сиордия, Н.С. Лазорко, Е.И. Сбитякова, Е.Н. Точеная, Ю.А. Алексеева, Е.С. Милеева, А.А. Пирхало, Н.Н. Немсцверидзе, Н.А. Шналиева, Л.О. Хорджасов, Н.С. Казанская.
Анализ и интерпретация данных: О.В. Кулемина, Е.Ю. Челышева, О.А. Шухов, Ю.Д. Матвиенко.
Подготовка рукописи: О.В. Кулемина, Е.Г. Ломаиа, Е.Ю. Челышева, А.Г. Туркина.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.
Административная поддержка: А.Г. Туркина, Е.Г. Ломаиа.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: E.G. Lomaia, A.G. Turkina, O.V. Kulemina.
Data collection and processing: O.V. Kulemina, A.N. Velichko, E.V. Efremova, Yu.D. Matvienko, T.V. Chitanava, L.O. Khordzhasov.
Research materials provision: V.A. Shuvaev, S.V. Voloshin, I.S. Martynkevich, N.T. Siordiya, N.S. Lazorko, E.I. Sbityakova, E.N. Tochenaya, Ju.A. Alekseeva, E.S. Mileeva, A.A. Pirkhalo, N.N. Nemstsveridze, N.A. Shnalieva, L.O. Khordzhasov, N.S. Kazanskaia.
Data analysis and interpretation: O.V. Kulemina, E.Yu. Chelysheva, O.A. Shukhov, Yu.D. Matvienko.
Manuscript writing: O.V. Kulemina, E.G. Lomaia, E.Yu. Chelysheva, A.G. Turkina.
Final approval of manuscript: all authors.
Administrative support: A.G. Turkina, E.G. Lomaia.

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. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

О.В. Кулемина — https://orcid.org/0000-0002-0867-3547
Е.Ю. Челышева — https://orcid.org/0000-0001-6423-1789
С.В. Волошин — https://orcid.org/0000-0003-1784-0375
А.Н. Величко — https://orcid.org/0000-0001-5730-2593
И.С. Мартынкевич — https://orcid.org/0000-0001-5958-0490
Е.В. Ефремова — https://orcid.org/0000-0002-2183-5299
О.А. Шухов — https://orcid.org/0000-0001-5393-0816
Ю.Д. Матвиенко — https://orcid.org/0000-0002-3655-1707
Т.В. Читанава — https://orcid.org/0000-0002-9390-9154
Н.Т. Сиордия — https://orcid.org/0000-0001-7081-4999
Н.С. Лазорко — https://orcid.org/0000-0002-7199-3252
Е.И. Сбитякова — https://orcid.org/0009-0007-9943-4093

Е.Н. Точеная — https://orcid.org/0009-0000-6256-7561
Ю.А. Алексеева — https://orcid.org/0000-0003-4453-5616
Е.С. Милеева — https://orcid.org/0009-0003-6709-6019
А.А. Пирхало — https://orcid.org/0009-0003-3646-5184
Н.Н. Немсцверидзе — https://orcid.org/0000-0002-3114-5902
Н.А. Шналиева — https://orcid.org/0000-0003-2876-0434
Л.О. Хорджасов — https://orcid.org/0009-0006-9008-0463
Н.С. Казанская — https://orcid.org/0009-0009-4356-8433
В.А. Шуваев — https://orcid.org/0000-0003-3536-0770
А.Г. Туркина — https://orcid.org/0000-0001-9947-2371
Е.Г. Ломаиа — https://orcid.org/0000-0003-3290-7961

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic Signatures in Cancer. N Engl J Med. 2019;381(14):1378–86. doi: 10.1056/NEJMsr1905447.

2. 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.

3. Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. Lancet Haematol. 2015;2(5):e186–e193. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4.

4. Amarante-Mendes GP, Rana A, Datoguia TS, et al. BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Complex Signaling Transduction: Challenges to Overcome Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. Pharmaceutics. 2022;14(1):215. doi: 10.3390/pharmaceutics14010215.

5. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. 2005;105(7):2640–53. doi: 10.1182/blood-2004-08-3097.

6. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. Cancer Cell. 2009;16(5):401–12. doi: 10.1016/j.ccr.2009.09.028.

7. Iclusig® package insert. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203469lbl.pdf (accessed 19.02.2026).

8. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. N Engl J Med. 2013;369(19):1783–96. doi: 10.1056/NEJMoa1306494.

9. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018;132(4):393–404. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086.

10. 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.

11. ClinicalTrials.gov. A Study Comparing Ponatinib and Nilotinib in Participants With Chronic Myeloid Leukemia (OPTIC-2L). Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02627677?tab=results#results-overview (accessed 05.06.2026).

12. Schenk T, Fabisch C, Ernst T, et al. Ponatinib for CML patients in routine clinical practice: the PONDEROSA study. Ann Hematol. 2026;105(1):9. doi: 10.1007/s00277-026-06788-6.

13. Abdelmagid MG, Al-Kali A, Litzow MR, et al. Real-world experience with ponatinib therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia: impact of depth of response on survival and prior exposure to nilotinib on arterial occlusive events. Blood Cancer J. 2023;13(1):122. doi: 10.1038/s41408-023-00891-x.

14. Mela Osorio MJ, Osycka MV, Moiraghi B, et al. Multicenter observational study of ponatinib in cml patients in argentina. real-world experience. HemaSphere. 2022;6:610–1. doi: 10.1097/01.HS9.0000845744.70281.f8.

15. Devos T, Havelange V, Theunissen K, et al. Real-Life Outcomes of Ponatinib Treatment in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL): Data from a Nationwide Belgian Registry. Blood. 2019;134(Suppl_1):4161. doi: 10.1182/blood-2019-127923.

16. 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.

17. ClinicalTrials.gov. Ponatinib in Participants With Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses (OPTIC). Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02467270?term=OPTIC%20trial&intr=ponatinib&rank=1&tab=study#contacts-and-locations (accessed 05.06.2026).

18. 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.

19. Хронический миелолейкоз. Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество», 2020. (электронный документ) Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/hronicheskij_mielolejkoz.pdf. Ссылка активна на 05.06.2026. [Chronic myeloid leukemia. Clinical Guidelines. All-Russia National Society "Russian Oncology Association", Non-Commercial Partnership for Hematology and Bone Marrow Transplantation Support "National Society of Hematologists", 2020. (Internet) Available from: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/hronicheskij_mielolejkoz.pdf. Accessed 05.06.2026. (In Russ)]

20. Lauseker M, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Equivalence of BCR-ABL transcript levels with complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140(11):1965–9. doi: 10.1007/s00432-014-1746-8.

21. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016;30(1):48–56. doi: 10.1038/leu.2015.261.

22. Хронический миелоидный лейкоз. Клинические рекомендации. Национальное общество детских гематологов, онкологов, Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество», 2024. (электронный документ) Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1. Ссылка активна на 05.06.2026. [Chronic myeloid leukemia. Clinical Guidelines. National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Association for Hematology and Bone Marrow Transplantation Support "National Society of Hematologists", 2024. (Internet) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1. Accessed 05.06.2026. (In Russ)]

23. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leuk Res. 2015;39(1):58–64. doi: 10.1016/j.leukres.2014.10.005.

24. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. Leukemia. 2023;37(3):617–26. doi: 10.1038/s41375-023-01829-9.

25. Jabbour E, Apperley J, Cortes J, et al. Dose modification dynamics of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) from the PACE and OPTIC trials. Leukemia. 2024;38(3):475–81. doi: 10.1038/s41375-024-02159-0.

26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2026. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. (accessed 19.02.2026).

27. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39(8):1797–813. doi: 10.1038/s41375-025-02664-w.

28. Deininger MW, Apperley JF, Arthur CK, et al. Post Hoc Analysis of Responses to Ponatinib in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) By Baseline BCR-ABL1 Level and Baseline Mutation Status in the Optic Trial. Blood. 2021;138(Suppl 1):307. doi: 10.1182/blood-2021-145995.

29. Chitanava T, Matvienko I, Shuvaev V, et al. Long-term outcomes of third-line therapy with tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: A real-life experience. Front Oncol. 2023;13:1138683. doi: 10.3389/fonc.2023.1138683.

30. Mauro MJ, Hughes TP, Kim DW, et al. Asciminib monotherapy in patients with CML-CP without BCR::ABL1 T315I mutations treated with at least two prior TKIs: 4-year phase 1 safety and efficacy results. Leukemia. 2023;37(5):1048–59. doi: 10.1038/s41375-023-01860-w.

31. 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.

32. Garcia Molina A. Asciminib for third-line treatment of chronic myeloid leukemia: Cost-effectiveness analysis based on treatment-free remission approach. Farm Hosp. 2024;48(5):222–9. doi: 10.1016/j.farma.2024.03.008.

33. 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. [Turkina A.G., Kuzmina E.A., Lomaia E.G., 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. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68. (In Russ)]

34. Cortes JE, Deininger MW, Apperley J, et al. 5-Year Follow-up of the Phase 2 Optic Study in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy, Safety, and First End-of-Treatment Mutational Results. Blood. 2024;144(Suppl 1):3148. doi: 10.1182/blood-2024-207634.

35. Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Барабанщикова М.В. и др. Хронический миелоидный лейкоз: роль трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в эру ингибиторов тирозинкиназ. Клиническая онкогематология. 2020;13(2):193–8. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-193-198. [Morozova E.V., Vlasova Yu.Yu., Barabanshchikova M.V., et al. Chronic Myeloid

Leukemia: Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. Clinical oncohematology. 2020;13(2):193–8. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-193-198. (In Russ)]

36. Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working party of the EBMT. Am J Hematol. 2023;98(1):112–21. doi: 10.1002/ajh.26764.

37. Lomaia E, Kulemina O, Vlasova J, et al. Long-Term Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation Versus New Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. Blood. 2024;144(Suppl 1):6607. doi: 10.1182/blood-2024-209932.

38. Huguet F, Guerci-Bresler A, Roth-Guepin G, et al. Clinical outcomes in patients in any phase of CML treated with ponatinib in France—Data from the TOPASE observational study. Br J Haematol. 2024;205(6):2295–304. doi: 10.1111/bjh.19819.

39. Heiblig M, Rea D, Chrétien ML, et al. Ponatinib evaluation and safety in real-life chronic myelogenous leukemia patients failing more than two tyrosine kinase inhibitors: the PEARL observational study. Exp Hematol. 2018;67:41–8. doi: 10.1016/j.exphem.2018.08.006.