

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-53-66>



Результаты терапии асциминибом больных хроническим миелолейкозом с мутацией T315I в рамках программы расширенного доступа

А.Н. Петрова¹, Е.Г. Ломаи², Е.В. Морозова³, О.А. Шухов¹, Е.Ю. Чельшева¹, Ю.Ю. Власова³, Е.А. Кузьмина¹, О.В. Кулемина², И.С. Немченко¹, А.В. Быкова¹, А.Б. Судариков¹, А.В. Кохно¹, А.Г. Туркина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

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

Контакты: Анна Николаевна Петрова ap996@mail.ru

Введение. Наиболее частым механизмом развития резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) являются точечные мутации гена *BCR::ABL1*. Особое значение имеет мутация T315I, вызывающая нечувствительность лейкозных клеток ко всем АТФ-конкурентным ИТК: иматинибу и ИТК 2-го поколения.

Асциминиб – первый препарат класса STAMP-ингибиторов, который специфически взаимодействует с миристоил-связывающим активным центром молекулы *BCR::ABL1*. По результатам клинического исследования I фазы асциминиб показал эффективность при терапии больных ХМЛ с мутацией T315I в хронической фазе (ХФ) в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Данные об эффективности терапии асциминибом у пациентов с мутацией T315I и дополнительными хромосомными аномалиями (ДХА) или продвинутыми фазами заболевания отсутствуют.

В российской части программы расширенного доступа (МАР) накоплен собственный опыт применения асциминиба у больных ХМЛ с мутацией T315I, в том числе с наличием ДХА и прогрессированием до фазы акселерации/бластного криза в анамнезе.

Цель исследования – анализ 3-летних результатов терапии асциминибом больных ХМЛ с мутацией T315I в программе МАР.

Материалы и методы. В программу МАР по обеспечению асциминибом за период с октября 2019 г. по январь 2022 г. включены 26 больных ХМЛ с мутацией T315I с неэффективностью или непереносимостью терапии АТФ-конкурентными ИТК. Для терапии применяли асциминиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Оценка эффективности и переносимости терапии асциминибом проводили в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и рекомендациями Европейской организации по лечению лейкозов 2020 г.

На момент начала терапии асциминибом у 19 (73 %) пациентов была ХФ. У 4 (15 %) пациентов в анамнезе – фаза акселерации ($n = 3$) и бластный криз ($n = 1$). У 4 (15 %) больных имелись ДХА непосредственно перед началом лечения асциминибом, в том числе у пациента с бластным кризом в анамнезе. Для анализа результатов терапии асциминибом пациенты с прогрессированием в анамнезе и/или ДХА объединены группу 2ХФ/ХФ^{ДХА+} ($n = 7$). Более половины пациентов (54 %) ранее получали терапию понатинибом.

Результаты. Медиана времени терапии асциминибом составила 31,6 (3,3–50) мес. Из 26 пациентов живы 25 (96 %), 1 пациент группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} умер от прогрессирования ХМЛ до миелоидного бластного криза. Во всей группе продолжают терапию асциминибом 14 (54 %) больных, прекратили лечение 12 (46 %): большинство – вследствие неудачи терапии ($n = 9$ (75 %)). У 3 (25 %) пациентов причиной прекращения лечения было выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (все трое достигли полного цитогенетического ответа при терапии асциминибом). Ни один пациент не прекратил лечение из-за лекарственной токсичности. Новых мутаций, в том числе мутаций резистентности к асциминибу, в процессе терапии не обнаружено.

Выживаемость без прогрессирования и выживаемость без прекращения терапии к 3-му году наблюдения во всей группе составили 92 и 58 % соответственно. При отдельном анализе групп ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} выживаемость без прогрессирования к 3-му году терапии асциминибом была сопоставима. Выявлена тенденция к более низкой выживаемости без прекращения терапии у больных группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} (28 %) по сравнению с группой ХФ (63 %) ($p = 0,0856$).

Вероятность достижения полного цитогенетического ответа/молекулярного ответа M02 у всех больных с мутацией T315I к 3-му году лечения асциминибом составила 59 %; в группах ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} – 47 и 80 % соответственно; значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,08$). Вероятность достижения большого молекулярного

ответа (БМО) во всей группе больных к 3-му году лечения асциминибом составила 42 %; в группах ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} – 44 и 33 % соответственно; значимых различий между группами также не выявлено ($p = 0,6$).

По результатам однофакторного анализа значимыми благоприятными факторами для достижения БМО были молекулярный ответ на момент начала терапии асциминибом ≤ 10 %, наилучший молекулярный ответ при предыдущей терапии ИТК ≤ 1 %, а также отсутствие предлеченности понатинибом. По результатам многофакторного анализа независимым значимым фактором, влияющим на вероятность достижения БМО при терапии асциминибом, была терапия понатинибом в анамнезе ($p = 0,02$; отношение рисков 12,08).

Заключение. Результаты терапии пациентов изначально неблагоприятной группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} оказались сопоставимы с группой ХФ как по показателям выживаемости, так и по вероятности достижения ответов. Однако с учетом небольшого числа пациентов в нашей когорте вопрос эффективности лечения асциминибом больных ХМЛ Т315I⁺ с ДХА и прогрессированием в анамнезе нуждается в дальнейшем изучении. Фактором, значимо снижающим вероятность достижения БМО в процессе лечения асциминибом, была терапия понатинибом в анамнезе.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, мутация Т315I, асциминиб, дополнительные хромосомные аномалии

Для цитирования: Петрова А.Н., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В. и др. Результаты терапии асциминибом больных хроническим миелолейкозом с мутацией Т315I в программе MAP. Онкогематология 2025;20(2):53–66.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-53-66>

Results of asciminib therapy as part of managed access program in patients with chronic myeloid leukemia with T315I mutation

A.N. Petrova¹, E.G. Lomaia², E.V. Morozova³, O.A. Shukhov¹, E. Yu. Chelysheva¹, Yu. Yu. Vlasova³, E.A. Kuzmina¹, O.V. Kulemina², I.S. Nemchenko¹, A.V. Bykova¹, A.B. Sudarikov¹, A.V. Kokhno¹, A.G. Turkina¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Anna Nikolaevna Petrova ap996@mail.ru

Background. The most common mechanism of resistance to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy in patients with chronic myeloid leukemia (CML) is point mutations in the *BCR::ABL1* gene. Of particular importance is the T315I mutation, which causes insensitivity of leukemia cells to all ATP-competitive TKIs: imatinib and 2nd generation TKIs. Asciminib is the first drug of the STAMP inhibitor class that specifically interacts with the myristoyl-binding active site of the *BCR::ABL1* molecule. In a phase I clinical trial, asciminib at a dose of 200 mg twice daily showed efficacy in the treatment of chronic phase (CP) CML patients with T315I mutation. There are no data on the efficacy of asciminib therapy in patients with T315I mutation and additional chromosomal abnormalities (ACA) or advanced disease. The Russian part of the managed access program (MAP) has accumulated its own experience of using asciminib in CML patients with T315I mutation, including those with ACA and history of progression to the acceleration phase/blast crisis.

Aim. To analyze the 3-year results of asciminib therapy as part of MAP in CML patients with T315I mutation.

Materials and methods. In the MAP program to asciminib between October 2019 and January 2022 were included 26 CML patients with T315I mutation who were ineffective or intolerant to ATP-competitive TKIs therapy. Asciminib was administered at a dose of 200 mg twice daily. The efficacy and tolerability of asciminib therapy were assessed in accordance with national clinical guidelines and the 2020 European LeukemiaNet guidelines.

At the time of asciminib therapy initiation, 19 (73 %) patients had CP. Four (15 %) patients had a history of acceleration phase ($n = 3$) and blast crisis ($n = 1$). Four (15 %) patients had ACA immediately before the start of asciminib therapy, including a patient with a history of blast crisis. To analyze the asciminib therapy results, patients with a history of progression and/or ACA were combined into one group: 2CP/CP^{ACA+} ($n = 7$). More than half of patients (54 %) had previously received ponatinib.

Results. The median duration of asciminib therapy was 31.6 (3.3–50) months. Of the 26 patients, 25 (96 %) are alive, one patient in the 2CP/CP^{ACA+} group died from progression of CML to myeloid blast crisis. In the total group, 14 patients (54 %) continued asciminib therapy, 12 (46 %) – discontinued treatment: most patients due to treatment failure ($n = 9$ (75 %)). In 3 patients (25 %), the reason for treatment discontinuation was allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (all three achieved a complete cytogenetic response with asciminib therapy). No patients discontinued treatment due to toxicity. No new mutations, including asciminib resistance mutations, were detected during therapy. Progression-free survival and survival without therapy discontinuation at 3 years of follow-up in the total group were 92 and 58 %, respectively. When analyzing the CP and 2CP/CP^{ACA+} groups, progression-free survival at 3 years of asciminib therapy was comparable. There was a trend toward decreased survival without therapy discontinuation in 2CP/CP^{ACA+} group (28 %) versus CP group (63 %) ($p = 0.0856$).

The probability of achieving a complete cytogenetic response/molecular response MR2 in all patients with T315I mutation by the 3rd year of asciminib treatment was 59 %, in the CP and 2CP/CP^{ACA+} groups – 47 and 80 %, respectively;

no significant difference were found between the groups ($p = 0.08$). The probability of achieving a major molecular response (MMR) in the total group by the 3rd year of asciminib treatment was 42 %; the probability of achieving MMR in the CP and 2CP/CP^{ACA+} groups was 44 and 33 %, respectively; no significant difference were found between the groups ($p = 0.6$).

In univariate analysis, significant favorable factors for achieving MMR were the molecular response at the start of asciminib therapy ≤ 10 %, the best molecular response in prior TKI therapy ≤ 1 %, and the absence of prior ponatinib treatment. In multivariate analysis, a history of ponatinib therapy was an independent significant factor for achieving MMR with asciminib therapy ($p = 0.02$; hazard ratio 12.08).

Conclusion. The therapy results of patients in initially unfavorable 2CP/CP^{ACA+} group were comparable with CP group in terms of both survival rates and probability of achieving responses. However, given the small number of patients in our cohort, the asciminib efficacy in patients with T315I⁺ CML with ACA and a history of progression requires further investigation. A factor that significantly reduced the probability of achieving MMR during asciminib treatment was a history of ponatinib therapy.

Keywords: chronic myeloid leukemia, T315I mutation, asciminib, additional chromosomal abnormalities

For citation: Petrova A.N., Lomaia E.G., Morozova E.V. et al. Results of asciminib therapy as part of managed access program in patients with chronic myeloid leukemia with T315I mutation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2): 53–66. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-53-66>

Введение

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) радикально изменило прогноз и значительно улучшило качество жизни больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) [1, 2]. Однако у многих пациентов развивается резистентность или непереносимость нескольких линий терапии ИТК, что приводит к снижению общей выживаемости и повышению вероятности прогрессирования до продвинутых фаз [2, 3].

Наиболее частым механизмом развития резистентности являются точечные мутации гена *BCR::ABL1*, возникающие в процессе терапии ИТК и вызывающие нечувствительность опухолевых клеток к проводимому лечению [4–6]. При последовательной терапии несколькими препаратами ИТК частота резистентности, обусловленной появлением новых мутаций гена *BCR::ABL1*, увеличивается [4, 5, 7]. Мутации чаще возникают в продвинутых стадиях заболевания — фазе акселерации (ФА) и бластного криза (БК) (до 75 % всех случаев развития резистентности) по сравнению с хронической фазой (ХФ) ХМЛ (25 %) [4–6].

Особое значение имеет мутация T315I, возникающая в результате замены аминокислоты треонина на изолейцин в положении 315 в области привратника — ключевой точке АТФ-связывающего активного центра молекулы *BCR::ABL1*: именно в этой области происходит взаимодействие с препаратами ИТК [8]. В результате развивается нечувствительность лейкозных клеток к АТФ-конкурентным ИТК: иматинибу и ИТК 2-го поколения [8–10].

Мутация T315I является одной из наиболее распространенных у больных ХМЛ: по разным данным, она встречается у 10–27 % пациентов с мутациями гена *BCR::ABL1*, возникшими при терапии иматинибом, и у 9–53 % пациентов с мутациями, возникшими в процессе терапии ИТК 2-го поколения [6, 9–11].

Возможности лечения больных ХМЛ с мутацией T315I ограничены [10–13]. ИТК 3-го поколения понатиниб показал эффективность в терапии таких па-

циентов, хотя его использование может быть связано с определенными рисками [14, 15]. В исследовании PACE при терапии больных ХМЛ понатинибом в суточной дозе 45 мг частота сердечно-сосудистых осложнений, в том числе окклюзионных поражений артерий, достигала 31 % [16]. В исследовании OPTIC применялась стратегия снижения дозы при достижении уровня *BCR::ABL1* < 1 %, что позволило снизить риски развития сердечно-сосудистых осложнений примерно на 60 % [17]. Однако результаты 4-летнего наблюдения больных ХМЛ с мутацией T315I показали выраженное преимущество дозы 45 мг у пациентов этой категории по сравнению с меньшими дозами понатиниба. Полного цитогенетического ответа (ПЦО) достигли 64, 25 и 16 % больных с мутацией T315I в когортах стартовой суточной дозы 45, 30 и 15 мг соответственно. Большого молекулярного ответа (БМО) достигли 48 % больных с мутацией T315I при терапии в стартовой дозе 45 мг по сравнению с 15 и 11 % при терапии в дозах 30 и 15 мг соответственно. У больных без мутаций и с другими мутациями гена *BCR::ABL1* значимой разницы по достижению ответов не выявлено [18].

Таким образом, актуально создание препаратов, эффективных при развитии мутации T315I, при этом не обладающих выраженной токсичностью.

Асциминиб — первый препарат класса STAMP-ингибиторов, который специфически взаимодействует с миристоилсвязывающим активным центром молекулы *BCR::ABL1*, блокируя киназную активность *BCR::ABL1* и переводя ее в неактивное состояние с помощью аллостерического связывания [19, 20].

Асциминиб обладает высокой специфичностью и избирательностью в отношении семейства киназ ABL, при этом имеет ограниченную нецелевую активность [19, 20]. Воздействуя на миристоилсвязывающий центр, асциминиб сохраняет активность против мутаций киназного домена *BCR::ABL1*, включая T315I, вызывающих резистентность к АТФ-конкурентным ИТК [20–22].

Результаты доклинических исследований показали, что для адекватного подавления BCR::ABL1 T315I⁺ требуется в 4–13 раз более высокая концентрация асциминиба по сравнению с немутированным BCR::ABL1 [19, 20, 23]. На основании результатов клинического исследования I фазы NTC02081378 оптимальная доза, одобренная для терапии больных ХМЛ с мутацией T315I, составила 200 мг 2 раза в сутки (для больных без данной мутации рекомендованная доза — 80 мг/сут) [22, 24, 25]. Недавно опубликованы 2-летние результаты терапии в данном исследовании: у 62,2 и 48,9 % больных с мутацией T315I достигнуты ПЦО и БМО соответственно, при этом результаты были значимо хуже в когорте больных, предлеченных понатинибом [26]. При терапии асциминибом в дозе 200 мг 2 раза в сутки спектр и частота нежелательных явлений были сопоставимы с меньшими дозами препарата [21, 26].

Известные данные об эффективности асциминиба при мутации T315I касаются только пациентов в ХФ; информация о его применении у больных в ФА и БК отсутствует. В России асциминиб зарегистрирован только для терапии больных ХМЛ в ХФ.

Выбор терапии для пациентов с ФА/дополнительными хромосомными аномалиями (ДХА) зависит от многих факторов: возникновения в дебюте болезни или в процессе терапии, предшествующего лечения, наличия мутаций гена BCR::ABL1, сопутствующих заболеваний, возможности выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [2, 27]. Разработка единых клинических рекомендаций терапии ФА ХМЛ осложняется трудностью проведения рандомизированных исследований, так как случаи прогрессирования ХМЛ в продвинутой фазе довольно редки (4–7 %) [3, 27]. Кроме того, возможно, из-за относительно редкой встречаемости пациентов с ФА практически не включают в клинические исследования по оценке эффективности новых поколений ИТК.

Таким образом, эффективность терапии асциминибом у пациентов с мутацией T315I и ДХА или продвинутыми фазами заболевания представляет особый интерес.

В российской части программы расширенного доступа (МАР) накоплен собственный опыт применения асциминиба у больных ХМЛ с мутацией T315I [28]. В программу включались больные с неэффективностью или непереносимостью терапии всеми доступными в России ИТК, в том числе с наличием ДХА и прогрессированием до ФА/БК в анамнезе.

Цель исследования — анализ 3-летних результатов терапии асциминибом больных ХМЛ с мутацией T315I в программе МАР.

Материалы и методы

В программу МАР по обеспечению аллостерическим STAMP-ИТК асциминибом за период с октября

2019 г. по январь 2022 г. включены 26 больных ХМЛ с мутацией T315I из 3 российских центров: НМИЦ гематологии ($n = 14$), НМИЦ им. В.А. Алмазова ($n = 8$) и клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ($n = 4$).

Критерии включения больных в программу МАР:

- возраст ≥ 18 лет;
- диагноз Ph-положительного ХМЛ;
- ХФ на момент включения в программу (допускалось включение больных во II ХФ с наличием ДХА);
- неудача терапии ≥ 2 ИТК в анамнезе или любая линия терапии ИТК при наличии мутации T315I;
- соответствие специфическим требованиям программы МАР (отсутствие других коммерчески доступных вариантов лечения, отсутствие возможности включения больного в клинические исследования, соответствие запроса об участии в МАР законам России).

Решение о наличии показаний к терапии асциминибом принимала врачебная комиссия в каждом центре. Программа МАР одобрена локальными этическими комитетами центров, где проводили лечение и наблюдение больных. С пациентами моложе 60 лет предварительно обсуждали возможность выполнения алло-ТГСК. Перед участием в программе все пациенты подписали информированное согласие.

Для терапии больных ХМЛ с мутацией T315I в программе МАР применяли дозу асциминиба 200 мг 2 раза в сутки. Одному пациенту, у которого мутацию T315I выявляли однократно в анамнезе и не выявляли на момент включения в МАР, проводили терапию асциминибом в дозе 40 мг 2 раза в сутки. Планировали повышение дозы, однако больной был исключен по причине потери полного гематологического ответа.

Оценку эффективности и переносимости терапии проводили в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и рекомендациями Европейской организации по лечению лейкозов (European Leukemia Network, ELN) 2020 г. [2, 27].

Цитогенетический ответ оценивали методом дифференциальной окраски хромосом. У пациентов со скрытой транслокацией t(9;22) ($n = 2$) при оценке цитогенетического ответа принимали во внимание результат исследования костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Уровень MO2 (BCR::ABL1 ≤ 1 %) учитывали как эквивалент ПЦО.

Молекулярный ответ оценивали количественно методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Анализ мутаций гена BCR::ABL1 проводили методом секвенирования по Сэнгеру [27].

Анализировали данные, собранные к 1 августа 2024 г.

Статистический анализ

Выживаемость без прогрессирования и выживаемость без прекращения терапии рассчитывали методом Каплана—Майера. Выживаемость без прогрессирования определяли как время от начала терапии асциминибом до прогрессирования в ФА/БК или смерти от любой причины. Выживаемость без прекращения терапии определяли как время от начала терапии асциминибом до прекращения лечения по любой причине (отсутствие/утрата оптимального ответа, прогрессирование до ФА/БК, решение врача, смерть).

Для расчета вероятности достижения ответов использовали функцию оценки кумулятивной частоты событий с применением теста Грея для сравнения ответов в подгруппах. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Для многофакторного событийного анализа применяли регрессионную модель Кокса.

Характеристика пациентов

В анализ включены 26 пациентов. На момент начала терапии асциминибом у 19 (73 %) пациентов была ХФ заболевания без анамнеза прогрессирования до продвинутых фаз. У 4 (15 %) пациентов также отмечена ХФ на момент включения в МАР, однако в анамнезе ФА ($n = 3$, в том числе у 1 пациента ФА в дебюте ХМЛ) и БК ($n = 1$). У 2 из 3 больных ФА в анамнезе установлена на основании ДХА в Ph-положительных клетках (аномалии высокого риска прогрессирования ХМЛ), у 1 пациента — на основании бластоэоза костного мозга.

У 4 (15 %) больных имелись ДХА непосредственно перед началом лечения асциминибом, в том числе у пациента с БК в анамнезе. Таким образом, всего у 6 (23 %) больных либо на момент начала терапии асциминибом, либо в анамнезе определялись ДХА высокого риска: трисомия хромосомы 8 ($n = 3$), дериват хромосомы 22 ($n = 2$), комплексный кариотип, включая $-7/del17p$ ($n = 1$).

Для анализа результатов терапии асциминибом пациенты с прогрессированием в анамнезе и/или ДХА объединены в группу 2ХФ/ХФ^{ДХА+} ($n = 7$).

У 3 пациентов группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} на момент включения в МАР выявлялись сочетанные мутации гена *BCR::ABL1*: V299L + T315I, F317L + T315I и S348L + T315I.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Редкие транскрипты *BCR::ABL1* выявлялись у 3 (11,5 %) больных, включенных в исследование: у 2 — *BCR::ABL1* p230, у 1 — *BCR::ABL1* p190.

Одиннадцать (42 %) больных получали предшествующую терапию ≥ 4 ИТК при медиане общей длительности терапии ИТК до лечения асциминибом 5,7 (0,8–15,7) года (см. табл. 1). У 6 (23 %) пациентов мутация T315I выявлена при неудаче 1-й линии терапии. Медиана времени от момента установления

диагноза до выявления мутации T315I составила 4,1 (0,6–15,3) года.

Более половины (14 (54 %) из 26) пациентов ранее получали терапию понатинибом; у 13 (93 %) из 14 имелись данные о дозе: 3 (21 %), 5 (36 %) и 5 (36 %) пациентам проводили лечение понатинибом в дозе 45, 30 и 15 мг соответственно. У 12 (46 %) больных понатинибом был последним ИТК перед назначением асциминибом. У большинства ($n = 12$) пациентов причиной прекращения терапии понатинибом была резистентность, у 2 — непереносимость.

Уровень *BCR::ABL1* на момент включения в исследование, а также наилучший МО на предшествующую терапию представлены в табл. 1. У 65 % больных на момент начала лечения наблюдался высокий уровень *BCR::ABL1* (>10 %), а 15 (58 %) из 26 больных никогда не достигали ПЦО/МО2 (*BCR::ABL1* ≤ 1 %).

Результаты

При медиане наблюдения 37 (29–57) мес на момент подведения итогов из 26 пациентов живы 25 (96 %), 1 пациент группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} умер от прогрессирования ХМЛ до миелоидного БК через 10 мес после прекращения терапии асциминибом в программе МАР.

Медиана времени терапии асциминибом составила 31,6 (3,3–50,0) мес.

Во всей группе продолжают монотерапию асциминибом 14 (54 %) больных, прекратили лечение 12 (46 %), большинство ($n = 9$ (75 %)) — вследствие неудачи терапии. Причинами неудачи были прогрессирование до ФА ($n = 2$), отсутствие ПЦО/МО2 ($n = 5$), потеря ранее достигнутого ПЦО/МО2 ($n = 2$) (табл. 2). В группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+} 5 (71 %) больных сняты с терапии асциминибом, в то время как в группе ХФ прекратили лечение 7 (37 %) пациентов. У 3 (25 %) пациентов причиной прекращения лечения было выполнение алло-ТГСК (все трое достигли ПЦО при терапии асциминибом). Ни один пациент не прекратил лечение из-за лекарственной токсичности (см. табл. 2).

После прекращения терапии асциминибом 7 (58 %) больным выполнялась алло-ТГСК. Двоим пациентам группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} после завершения участия в МАР по причине резистентности в дальнейшем проводилась комбинированная терапия асциминибом и ИТК 2-го поколения. Двое пациентов с резистентностью к асциминибу были впоследствии включены в клиническое исследование препарата олверембатиниб.

На момент анализа 3 пациента группы ХФ продолжали монотерапию асциминибом без ПЦО, срок терапии составлял 26, 33 и 36 мес. У всех 3 пациентов сохранялся полный гематологический ответ и отсутствовали альтернативные варианты терапии.

Исследование мутаций гена *BCR::ABL1* в процессе терапии асциминибом выполнялось у 9 из 26 больных (3 продолжали терапию асциминибом без ПЦО; 6 прекратили лечение ввиду резистентности): у 7 пациентов

Таблица 1. Клинико-гематологическая характеристика 26 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с мутацией T315I, включенных в программу MAP

Table 1. Clinical and hematological characteristics of 26 patients with chronic myeloid leukemia (CML) and T315I mutation included in the MAP program

Показатель Parameter	Все больные (n = 26) Total patients (n = 26)	Группа ХФ (n = 19) CP group (n = 19)	Группа 2ХФ/ ХФ ^{ДХА+} (n = 7) 2CP/CP ^{ACA+} group (n = 7)
Медиана возраста на момент установления диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis (range), years	40 (21–65)	44 (21–65)	36 (27–51)
Медиана возраста на момент начала терапии асциминибом (диапазон), лет Median age at asciminib therapy initiation (range), years	48 (28–71)	49 (31–71)	43 (28–57)
Женщины, n (%) Women, n (%)	16 (61,5)	14 (74)	2 (28)
Медиана длительности ХМЛ до начала терапии асциминибом (диапазон), лет Median CML duration before asciminib therapy initiation (range), years	5,7 (0,8–15,7)	5,9 (0,8–15,7)	5,5 (0,8–11,5)
Последний ИТК перед назначением асциминива, n (%): Last TKI before asciminib initiation, n (%):			
нилотиниб nilotinib	3 (12)	3 (16)	0
дазатиниб dasatinib	5 (19)	3 (16)	2 (27)
бозутиниб bosutinib	5 (19)	4 (21)	1 (14)
понатиниб ponatinib	12 (46)	9 (47)	3 (43)
радотиниб radotinib	1 (4)	1 (5)	0
Число предшествующих линий ИТК, n (%): Number of previous TKI lines, n (%):			
2	7 (27)	6 (32)	1 (14)
3	8 (31)	5 (26)	3 (43)
≥4	11 (42)	8 (42)	3 (43)
Причина прекращения терапии последним ИТК перед асциминибом, n (%): Reason for discontinuation of last TKI before asciminib, n (%):			
резистентность resistance	25 (96)	19 (100)	6 (86)
непереносимость intolerance	1 (4)	0	1 (14)
Уровень BCR::ABL1 IS на момент начала терапии асциминибом, n (%): BCR::ABL1 IS level at asciminib therapy initiation, n (%):			
<1 %*	4 (15)	2 (10)	2 (28)
≥1 %...<10 %	5 (19)	3 (16)	2 (28)
≥10 %	17 (65)	14 (74)	3 (43)
Лучший молекулярный ответ на терапию предыдущих линий, n (%): Best molecular response to previous therapy lines, n (%):			
BCR::ABL1 <1 %	11 (42)	7 (47)	4 (57)
BCR::ABL1 ≥1 %...<10 %	7 (27)	5 (26)	2 (28)
BCR::ABL1 ≥10 %	8 (31)	7 (37)	1 (14)

*В том числе большой молекулярный ответ (n = 1) и молекулярный ответ МО4 (n = 1).

Примечание. ХФ – хроническая фаза; ДХА – дополнительные хромосомные аномалии; ХМЛ – хронический миелолейкоз; ИТК – ингибитор тирозинкиназы.

*Including major molecular response (n = 1) and molecular response MR4 (n = 1).

Note. CP – chronic phase; ACA – additional chromosomal abnormalities; CML – chronic myeloid leukemia; TKI – tyrosine kinase inhibitor.

Таблица 2. Статус пациентов с мутацией T315I в программе MAP на момент подведения итогов

Table 2. Status of patients with T315I mutation in the MAP program at the time of analysis

Статус Status	Все больные (n = 26) Total patients (n = 26)	Группа ХФ (n = 19) CP group (n = 19)	Группа 2ХФ/ ХФ ^{ДХА+} (n = 7) 2CP/CP ^{ACA+} group (n = 7)
Живы, n (%) Alive, n (%)	25 (96)	19 (100)	6 (86)
Умерли (прогрессирование ХМЛ), n (%) Died (CML progression), n (%)	1 (4)	0	1 (14)
Продолжают терапию асциминибом, n (%) Continue asciminib therapy, n (%)	14 (54)	12 (63)	2 (29)
Прекратили лечение, n (%) Treatment discontinued, n (%)	12 (46)	7 (37)	5 (71)
Причина прекращения терапии, n (%): Reason for therapy discontinuation, n (%):			
прогрессирование до ФА progression to AP	2 (8)	2 (10,5)	0
неудача терапии без признаков прогрессирования до ФА/БК treatment failure without progression to AP/BC	7 (58)	4 (57)	3 (60)
лекарственная токсичность drug toxicity	0	0	0
выполнение алло-ТГСК allo-HSCT	3 (25)	1 (14)	2 (40)

Примечание. ХФ — хроническая фаза; ДХА — дополнительные хромосомные аномалии; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ФА — фаза акселерации; БК — бластный криз; алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. CP — chronic phase; ACA — additional chromosomal abnormalities; CML — chronic myeloid leukemia; AP — acceleration phase; BC — blast crisis; allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

сохранялась мутация T315I, у 1 мутация T315I не выявлялась при уровне экспрессии транскрипта BCR::ABL1 10 %. У 1 пациента мутация T315I не выявлялась на момент включения в MAP, однако была обнаружена в процессе терапии асциминибом. Новых мутаций, в том числе мутаций резистентности к асциминibu, не обнаружено. Выживаемость без прогрессирования и выживаемость без прекращения терапии к 3-му году наблюдения во всей группе составили 92 и 58 % соответственно (рис. 1). При отдельном анализе групп ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} выживаемость без прогрессирования к 3-му году терапии асциминибом была сопоставима и составила 89 и 83 % соответственно. Выявлена тенденция к меньшей выживаемости без прекращения терапии в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+} (28 %) против группы ХФ (63 %), хотя различия не значимы ($p = 0,0856$) (см. рис. 1).

Далее выполнен анализ достижения ответов, включавший больных, не имевших соответствующих ответов на момент начала терапии асциминибом: 22 пациента не имели ПЦО (17 в группе ХФ и 5 в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}); 24 — БМО (18 в группе ХФ и 6 в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}); 25 — МО4 (18 в группе ХФ и 7 в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}).

Всего достигли ПЦО/МО2 12 (54,5 %) из 22 больных (все — в течение 1-го года терапии асциминибом), а также 8 (47 %) из 17 и 4 (80 %) из 5 больных групп

ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} соответственно. БМО достигли 10 (42 %) из 24 пациентов во всей группе, 8 (44 %) из 18 в группе ХФ и 2 (33 %) из 6 в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}. В общей группе МО4 достигнут у 8 (32 %) из 25 больных (в том числе МО4,5 — у 5), у 6 (33 %) из 18 в группе ХФ и у 2 (29 %) из 7 в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}.

Вероятность достижения ПЦО/МО2 у всех больных с мутацией T315I к 3-му году лечения асциминибом составила 59 %; в группе ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} — 47 и 80 % соответственно; значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,08$) (рис. 2).

Вероятность достижения БМО во всей группе больных к 3-му году лечения асциминибом составила 42 %; в группах ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} — 44 и 33 % соответственно; значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,6$) (рис. 3).

Вероятность достижения МО4 у всех больных на том же сроке терапии составила 28 %; в группе ХФ — 27 %; в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+} — 31 %; значимых различий между группами также не выявлено ($p = 0,88$) (см. рис. 3).

Впоследствии ПЦО/МО2 был потерян всего у 2 пациентов из 12, достигших ПЦО в процессе терапии асциминибом. Оба пациента были из группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+}; таким образом, частота потери ПЦО в этой группе составила 50 %. Ни у одного пациента не зафиксировано потери ранее достигнутых БМО и МО4.

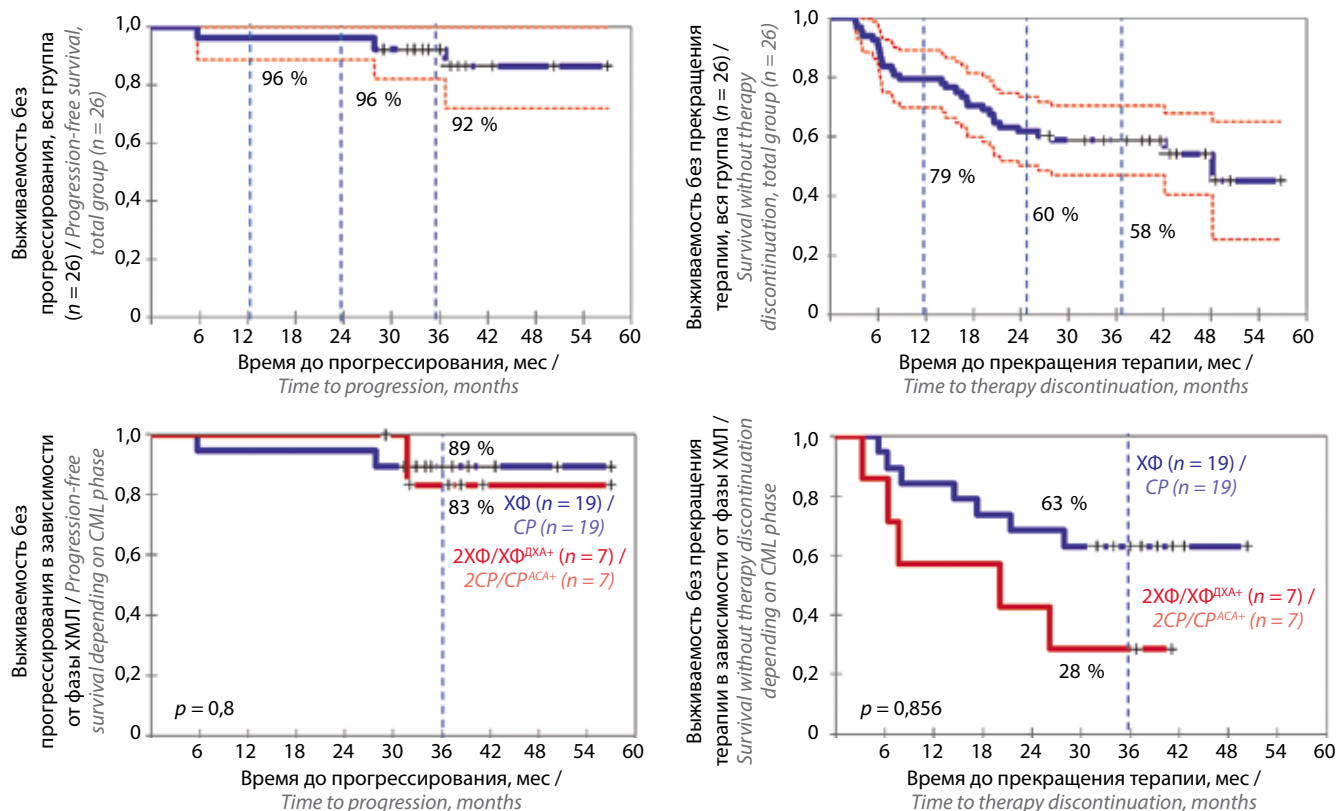


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования и выживаемость без прекращения терапии больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с мутацией T315I в программе MAP. Здесь и на рис. 2, 3: ХФ – хроническая фаза; ДХА – дополнительные хромосомные аномалии
Fig. 1. Progression-free survival and survival without therapy discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and T315I mutation in the MAP program. Here and in Fig. 2, 3: CP – chronic phase; ACA – additional chromosomal abnormalities

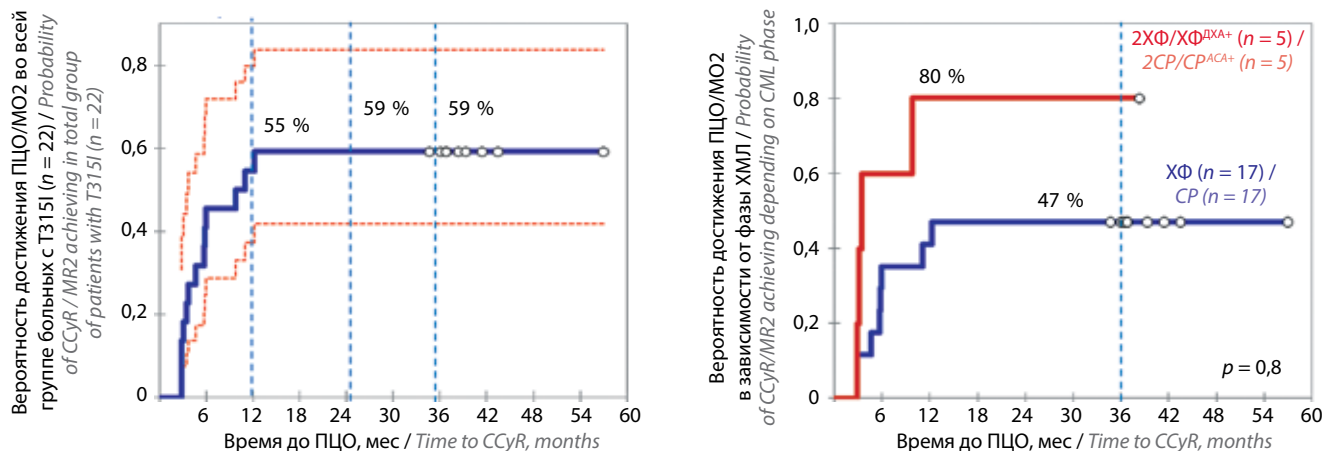


Рис. 2. Вероятность достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО)/молекулярного ответа МО2 у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с мутацией T315I в программе MAP
Fig. 2. Probability of achieving a complete cytogenetic response (CCyR)/molecular response MR2 in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and T315I mutation in the MAP program

Результаты терапии пациентов в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+} представлены в табл. 3.

Факторы, влияющие на вероятность достижения БМО при терапии асциминибом, анализировались во всей группе пациентов с мутацией T315I (n=24).

В анализ включены следующие факторы достижения БМО к 36-му месяцу терапии асциминибом:

число линий ИТК и продолжительность предшествующей терапии до асциминибом, терапия понатинибом в анамнезе, наилучший МО при предыдущей терапии ИТК и МО на момент начала терапии асциминибом.

По результатам однофакторного анализа значимыми факторами для достижения БМО были МО на момент

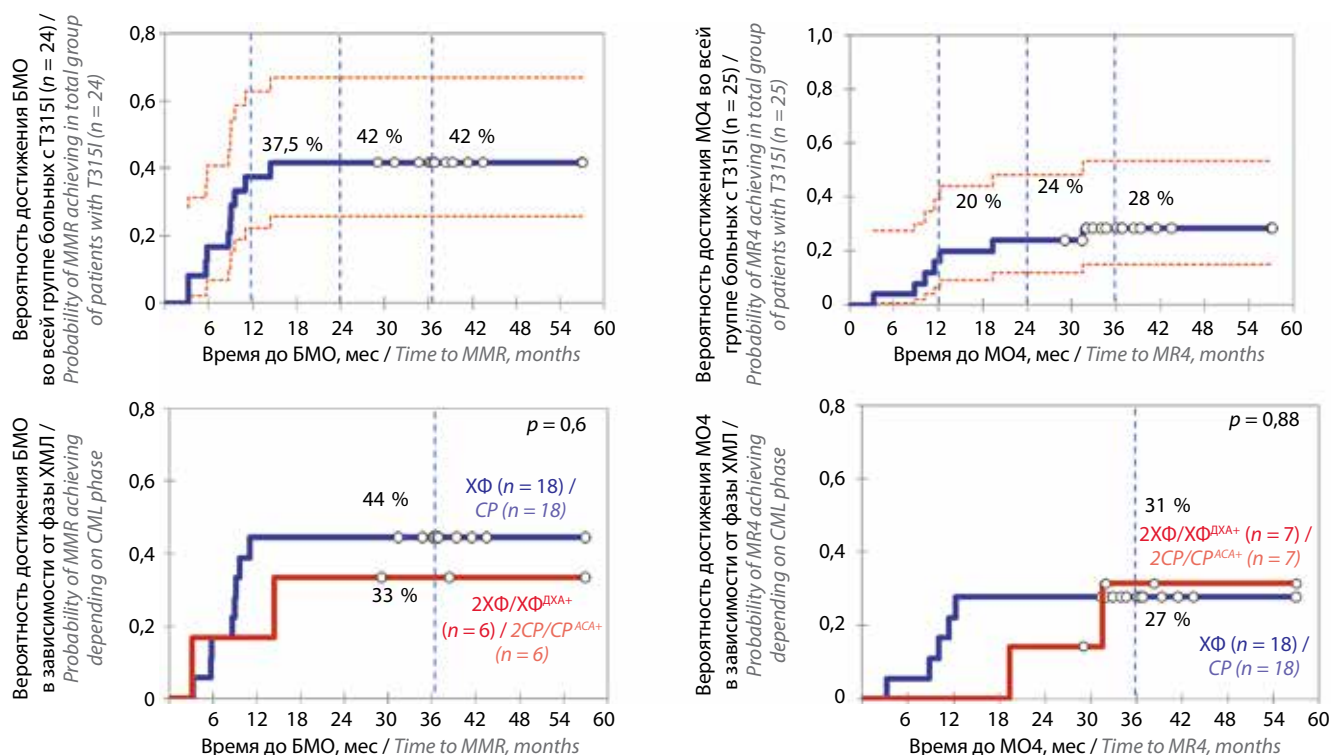


Рис. 3. Вероятность достижения большого (БМО) и глубокого (МО4) молекулярного ответа у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с мутацией T315I в программе MAP

Fig. 3. Probability of achieving major (MMR) and deep (MR4) molecular response in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and T315I mutation in the MAP program

начала терапии асциманибom, наилучший МО при предыдущей терапии ИТК, а также использование понатиниба на предыдущих этапах лечения.

Из 24 пациентов, включенных в анализ достижения БМО, 50 % получали терапию понатинибом до включения в программу MAP. Вероятность достижения БМО к 3-му году терапии асциманибom у этих пациентов составила 8 %, в то время как у больных, не предлеченных понатинибом, — 75 % ($p = 0,014$) (рис. 4).

В группе пациентов с наилучшим МО при предыдущей терапии ≤ 1 % вероятность достижения БМО к 3-му году терапии была значимо выше: 78 % против 20 % у больных, никогда не достигавших уровня транскрипта BCR::ABL1 ≤ 1 % ($p = 0,036$). Также вероятность достижения БМО к 3-му году лечения была значимо выше у больных с уровнем транскрипта BCR::ABL1 ≤ 10 % на момент начала терапии асциманибom: 71 % против 29 % у пациентов с уровнем транскрипта BCR::ABL1 > 10 % ($p = 0,05$) (см. рис. 4).

В многофакторный анализ достижения БМО включены факторы, которые были значимы по результатам однофакторного анализа: наилучший МО до начала терапии асциманибom, МО на момент начала терапии асциманибom и предлеченность понатинибом в анамнезе (табл. 4).

По результатам многофакторного анализа независимым значимым фактором, влияющим на вероятность достижения БМО при терапии асциманибom,

была терапия понатинибом в анамнезе ($p = 0,02$; отношение рисков 12,08).

Обсуждение

Мы представили 3-летние результаты терапии асциманибom больных ХМЛ с мутацией T315I в рамках программы MAP. На сегодняшний день единственной публикацией с данными длительного периода терапии асциманибom больных с мутацией T315I является статья J. E. Cortes и соавт. [26]. В ней представлены 2-летние результаты терапии асциманибom в исследовании I фазы NTC02081378. Эти данные мы использовали для сопоставления с собственными результатами. Однако у J. E. Cortes и соавт. описаны результаты лечения пациентов в ХФ, не имеющих ДХА и других признаков ФА. Таким образом, информация об эффективности асциманиба у пациентов с мутацией T315I и ДХА отсутствует.

Недавно Всемирной организацией здравоохранения ФА была исключена из классификации ХМЛ, а такой критерий, как появление ДХА, отнесен к ХФ с высоким риском прогрессирования заболевания. В то же время по критериям ELN сохраняется классификация ХМЛ, по-прежнему включающая 3 стадии заболевания: ХФ, ФА и БК [29].

Обоснованием Всемирной организации здравоохранения является то, что прогноз для больных в ФА значительно улучшился благодаря терапии ИТК.

Таблица 3. Результаты терапии асциминибом больных хроническим миелолейкозом в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}
 Table 3. Results of asciminib therapy in patients with chronic myeloid leukemia from 2CP/CP^{ACA+} group

Номер пациента Patient number	ДХА ACA	Мутации BCR::ABL1 перед началом терапии асциминибом BCR::ABL1 mutations before asciminib therapy	Лучший ответ на терапию асциминибом Best response to asciminib therapy	Потеря достигнутого наилучшего ответа Loss of achieved best response	Прекратили терапию асциминибом Discontinued asciminib therapy	Терапия после МАР Post-MAP therapy	Текущий статус Current status
1	–7, del 7p, del 16q	T315I	ПЦО CCyR	Да Yes	Да Yes	Комбинированное лечение: асциминиб + бозутиниб Combination therapy: asciminib + bosutinib	Умер Died
2	+8, +Y	T315I	ПГО CHR	Нет No	Да Yes	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Жив Alive
3	der22	T315I	ПЦО CCyR	Да Yes	Да Yes	Комбинированное лечение: асциминиб + дазатиниб Combination therapy: asciminib + dasatinib	Жив Alive
4	der22	T315I	МО4 MR4	Нет No	Нет No	–	Жив Alive
5	+8	F317L + T315I	БМО MMR	Нет No	Да Yes	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Жив Alive
6	+8	S348L + T315I	МО4 MR4	Нет No	Нет No	–	Жив Alive
7	–	V299L + T315I	ПЦО CCyR	Нет No	Да Yes	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Жив Alive

Примечание. ХФ – хроническая фаза; ДХА – дополнительные хромосомные аномалии; ПЦО – полный цитогенетический ответ; ПГО – полный гематологический ответ; МО – молекулярный ответ; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
 Note. CP – chronic phase; ACA – additional chromosomal abnormalities; CCyR – complete cytogenetic response; CHR – complete hematological response; MR – molecular response; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.



Рис. 4. Факторы достижения большого молекулярного ответа (БМО) при терапии асциминибом у больных хроническим миелолейкозом с мутацией T315I (вся группа (n = 24))
 Fig. 4. Factors for achieving major molecular response (MMR) during asciminib therapy in patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation (total group (n = 24))

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа вероятности достижения большого молекулярного ответа при терапии асциминибом
Table 4. Multivariate analysis of the probability of achieving a major molecular response with asciminib therapy

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Молекулярный ответ на момент начала терапии асциминибом BCR::ABL1 <10 % против ≥10 % Molecular response at asciminib therapy initiation – BCR::ABL1 <10 % vs ≥10 %	0,85	0,84	0,12–5,62
Наилучший молекулярный ответ в анамнезе до терапии асциминибом BCR::ABL1 <1 % против ≥1 % Best molecular response before asciminib therapy – BCR::ABL1 <1 % vs ≥1 %	0,09	5,08	0,76–33,94
Терапия понатинибом в анамнезе History of ponatinib therapy	0,02	12,08	1,45–100,66

Тем не менее исключение ФА остается предметом дискуссии, поскольку ее наличие может повлиять на выбор ИТК и его дозы. Это послужило, с одной стороны, обоснованием для включения больных в программу MAP, а с другой – подчеркивает важность отдельной оценки результатов терапии больных с ДХА и сопоставления с результатами в ХФ [29].

По данным J.E. Cortes и соавт., вероятность достижения ПЦО (уровень BCR::ABL1 <1 %) при лечении асциминибом больных ХФ ХМЛ с мутацией T315I в исследовании I фазы к 24-й неделе (6 мес) терапии составила 46 %, к 48-й (12 мес) и 96-й (24 мес) неделям – 54 и 62,2 % соответственно [26]. В нашем исследовании у больных в ХФ (*n* = 19) вероятность достижения ПЦО к 6 мес терапии асциминибом составила 20 %, к 12 мес – 42 %, к 24 мес – 47 %, при этом все пациенты достигли ПЦО уже к 13-му месяцу.

Вероятность достижения БМО, по данным J.E. Cortes и соавт., к 24-й неделе (6 мес) терапии составила 42,2 %, к 48-й (12 мес) и 96-й (24 мес) неделям – 44,4 и 48,9 % соответственно [26]. В нашем исследовании у больных в ХФ вероятность достижения БМО к 6 мес терапии асциминибом составила 17 %, к 12 мес – 44 %, после года терапии ни один пациент не достигал БМО.

Таким образом, вероятность достижения ПЦО и БМО сопоставима в 2 исследованиях, однако скорость достижения ответов разная: в исследовании NTC02081378 большинство больных достигли ответов в течение первых 6 мес лечения, в то время как в российской программе MAP большинство ответов достигались к году лечения.

По результатам J.E. Cortes и соавт., некоторые пациенты достигали БМО на более поздних сроках наблюдения (на 2-м году терапии), в то время как в нашей группе после года терапии не отмечено увеличения вероятности достижения БМО.

Статистически значимых различий в частоте достижения ПЦО и БМО у больных групп ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} по нашим данным не выявлено. Однако при оценке стабильности достигнутых ранее ответов стоит отметить, что

ПЦО потеряли впоследствии 50 % больных, достигших этого ответа в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}. В группе ХФ никто из пациентов не потерял достигнутых ранее ответов.

По результатам многофакторного анализа в нашем исследовании независимым фактором, значимо снижающим вероятность достижения БМО в процессе лечения асциминибом, оказалась терапия понатинибом в анамнезе. К 2-му году наблюдения в MAP 75 % больных, не получавших ранее понатиниб, достигли БМО, а в группе пациентов, предлеченных понатинибом, только 1 (8 %) больной из 12 достиг БМО.

По результатам J.E. Cortes и соавт., у пациентов без терапии понатинибом в анамнезе вероятность достижения БМО была выше уже к 6 мес лечения асциминибом: 58 % против 30,8 % в группе пациентов, получавших ранее лечение понатинибом. Это преимущество увеличивается на более поздних сроках наблюдения: 58 % против 34,6 % в контрольной точке 48 нед (12 мес) и 68,4 % против 34,6 % в контрольной точке 96 нед (24 мес) терапии [26].

Таким образом, результаты 2 исследований говорят о преимуществе назначения асциминива больным ХМЛ в ХФ в случае развития резистентности, обусловленной появлением мутации T315I.

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были сопоставимы у больных в ХФ как по результатам нашего исследования, так и по данным J.E. Cortes и соавт. и значимо не различались у пациентов группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+}. В то же время выживаемость без прекращения терапии в российской программе MAP составляла только 58 % (у J.E. Cortes и соавт. – 87 %), а при отдельном анализе в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+} – 28 %. Эта разница может быть обусловлена тем, что 25 % больных (40 % в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}) были направлены на алло-ТГСК по достижении ПЦО или БМО при терапии асциминибом.

Также 45 % больных группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} прекратили лечение в течение 1-го года терапии, 18 % из них – в течение первых 6 мес, а основной причиной прекращения лечения (75 %) была резистентность. Таким образом, многие пациенты при отсутствии

оптимального ответа (недостижение или потеря ПЦО/МО2) довольно быстро выводились из программы МАР и направлялись на другое лечение. Только 3 больных с неудачей терапии продолжают лечение асциминибом на сроках 26–36 мес по решению врача в связи с отсутствием альтернативных методов. Однако эти пациенты сохраняют гематологический ответ и относительно хорошее качество жизни.

Такие терапевтические подходы применялись у пациентов с мутацией T315I в МАР в значительной степени из-за непонимания возможностей достижения ответов (ПЦО и БМО) и их стабильности на более поздних сроках терапии асциминибом. До сих пор вопрос длительности терапии асциминибом у больных с отсутствием ПЦО остается предметом дискуссии. Возможность достижения ПЦО и даже БМО на 2-м году терапии асциминибом показана в исследовании NTC02081378, однако только для ХФ ХМЛ [26].

С другой стороны, для пациентов с мутацией T315I и неудачей терапии асциминибом дальнейшие терапевтические опции крайне ограничены, а какие-либо рекомендации для таких больных не разработаны. В нашем исследовании большинству исключенных из МАР больных выполнена алло-ТГСК (58 %), альтернативой было экспериментальное лечение, включая комбинацию асциминиба с ИТК 2-го поколения и участие в клинических исследованиях нового ИТК (олверембатиниб) [30].

Еще одним аспектом дальнейшего исследования являются частота приобретения новых мутаций

в процессе терапии асциминибом и их влияние на эффективность лечения. В исследовании J.E. Cortes и соавт. у 6 из 48 пациентов выявлены дополнительные мутации в ходе терапии асциминибом (M244V, M351T, F359I, A337T и F359V). Пять из них завершили терапию ввиду резистентности, 1 больной с мутацией M244V достиг ПЦО/МО2 и продолжает лечение [26]. В нашем исследовании ни у одного из 9 пациентов без оптимального ответа, которым была выполнена оценка мутационного статуса в процессе лечения асциминибом, дополнительные мутации не выявлялись.

Заключение

Таким образом, многие вопросы нуждаются в дальнейшем изучении. Как долго должен оставаться на лечении асциминибом больной ХМЛ с мутацией T315I при резистентности к этому препарату? Будет ли преимуществом для больного оставаться на лечении без оптимального ответа, но при отсутствии токсичности?

В нашем исследовании результаты терапии пациентов изначально неблагоприятной группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} оказались сопоставимы с результатами больных в ХФ как по показателям выживаемости, так и по вероятности достижения ответов. Однако с учетом небольшого числа пациентов в нашей когорте вопрос эффективности лечения асциминибом больных ХМЛ T315I⁺ с ДХА и прогрессированием в анамнезе также нуждается в исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bower H., Björkholm M., Dickman P.W. et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2851–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866
2. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
3. Шухов О.А., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Отдаленные результаты терапии хронического миелолейкоза: 20-летний анализ применения ингибиторов тирозинкиназ в России. *Гематология и трансфузиология* 2023;68(4):472–84. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484
Shukhov O.V., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu. et al. Long-term results of therapy for chronic myeloid leukemia: a 20-year analysis of the use of tyrosine kinase inhibitors in Russia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023;68(4):472–84. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484
4. Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Лазарева О.В., Туркина А.Г. Мутации киназного домена гена *BCR::ABL* при хроническом миелолейкозе. *Клиническая онкогематология* 2012;5(1):13–21. Chelysheva E.Y., Shukhov O.A., Lazareva O.V., Turkina A.G. *BCR-ABL* kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(1):13–21. (In Russ.).
5. Soverini S., Branford S., Nicolini F.E. et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2014;38(1):10–20. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.09.011
6. Кустова Д.В., Мотыко Е.В., Кириенко А.Н. и др. Ретроспективный анализ собственного многолетнего опыта исследования мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL* у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Онкогематология* 2024;19(3):45–60. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60
Kustova D.V., Motyko E.V., Kirienko A.N. et al. Retrospective analysis of own long-term experience in studying the *BCR::ABL* kinase domain mutational status in patients with chronic myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):45–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60
7. Eiring A.M., Deininger M.W. Individualizing kinase-targeted cancer therapy: the paradigm of chronic myeloid leukemia. *Genome Biol* 2014;15(9):461. DOI: 10.1186/s13059-014-0461-8
8. Mian A.A., Schüll M., Zhao Z. et al. The gatekeeper mutation T315I confers resistance against small molecules by increasing or restoring the ABL-kinase activity accompanied by aberrant transphosphorylation of endogenous BCR, even in loss-of-function mutants of BCR/ABL. *Leukemia* 2009;23(9):1614–21. DOI: 10.1038/leu.2009.69
9. Nicolini F.E., Ibrahim A.R., Soverini S. et al. The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis. *Haematologica* 2013;98(10):1510–6. DOI: 10.3324/haematol.2012.080234
10. Vlasova Yu.Yu., Morozova E.V., Shukhov O.A. et al. Clinical features and outcomes of patients chronic myeloid leukemia with

- T315I mutation. *Cell Ther Transplant* 2017;6(2):26–35. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-2-26-35
11. Туркина А.Г., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В. и др. Эволюция терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I. *Онкогематология* 2024;19(4): 93–107. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-93-107
 - Turkina A.G., Lomaia E.G., Morozova E.V. et al. Evolution of therapeutic approaches in patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):93–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-93-107
 12. Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Моисеев И.С. и др. Роль аллогенной трансплантации костного мозга в лечении пациентов с мутацией T315I ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназ. *Вестник гематологии* 2017;13(2):46. Vlasova Yu.Yu., Morozova E.V., Moiseev I.S. et al. Role of allo-HSCT in the treatment of CML patients with T315I mutation in the TKI era. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2017;13(2):46. (In Russ.).
 13. Haddad F.G., Sasaki K., Bidikian A. et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation treated in the pre- and post-ponatinib era. *Am J Hematol* 2023;98(10):1619–26. DOI: 10.1002/ajh.27037
 14. O'Hare T., Shakespeare W.C., 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
 15. Kantarjian H.M., Jabbour E., Deininger M. et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia [published correction appears in *Am J Hematol* 2023;98(6):991]. *Am J Hematol* 2022;97(11):1419–26. DOI: 10.1002/ajh.26686
 16. Cortes J.E., Kim D.W., Pinilla-Ibarz J. et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018;132(4):393–404. DOI: 10.1182/blood-2016-09-739086
 17. 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
 18. Deininger M., Apperley J., Arthur C.K. et al. Ponatinib (PON) in patients (pts) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) and the T315I mutation (mut): 4-year results from OPTIC. *J Clin Oncol* 2024;42(16):6501. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6501
 19. Wylie A.A., Schoepfer J., Jahnke W. et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* 2017;543(7647):733–7. DOI: 10.1038/nature21702
 20. Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res* 2020;98:106458. DOI: 10.1016/j.leukres.2020.106458
 21. Hughes T.P., Mauro M.J., Cortes J.E. et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med* 2019;381(24):2315–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1902328
 22. Cortes J.E., Hughes T.P., Mauro M.J. et al. Asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, provides durable molecular response in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML) harboring the T315I mutation: primary efficacy and safety results from a phase 1 trial. *Blood* 2020;136(Suppl 1):47–50. DOI: 10.1182/blood-2020-139677
 23. Novartis Pharmaceuticals Corporation. NDA/BLA multi-disciplinary review and evaluation [NDA 215358] SCSEMBLIX (asciminib). 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215358Orig1s000,Orig2s000MultidisciplineR.pdf (accessed 29.04.2024)
 24. Combes F.P., Li Y.F., Hoch M. et al. Exposure-efficacy analysis of asciminib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112(5):1040–50. DOI: 10.1002/cpt.2699
 25. Réa D., Mauro M.J., Boquimpani C. et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021;138(21):2031–41. DOI: 10.1182/blood.2020009984
 26. Cortes J.E., Sasaki K., Kim D.W. et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia* 2024;38(7):1522–33. DOI: 10.1038/s41375-024-02278-8
 27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хронический миелоидный лейкоз. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 Ministry of Health of Russia. Chronic myeloid leukemia. Clinical recommendations. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 (In Russ.).
 28. 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 МАП (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: results of the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) trial in Russia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2023;16(1):54–68. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68
 29. Emiliano E.G., Santos G.E.A.A., Miranda E. et al. Impact of the 2022 WHO Classification on Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* 2024;144:3157.
 30. Jiang Q., Li Z., Qin Y. et al. Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T315I-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial. *J Hematol Oncol* 2022;15(1):113. DOI: 10.1186/s13045-022-01334-z

Вклад авторов

А.Н. Петрова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Е.Г. Ломаиа, Е.В. Морозова: разработка дизайна исследования, предоставление данных для анализа, редактирование текста статьи;
О.А. Шулов: статистический анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
Е.Ю. Чельшева: анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
Ю.Ю. Власова, А.Б. Судариков: предоставление данных для анализа, редактирование текста статьи;
Е.А. Кузьмина: сбор данных для анализа, редактирование текста статьи;
О.В. Кулемина, И.С. Немченко, А.В. Быкова: предоставление данных для анализа;
А.В. Кохно: редактирование текста статьи;
А.Г. Туркина: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.N. Petrova: review of publications on the article topic, data collection for analysis, data analysis, article writing;
 E.G. Lomaia, E.V. Morozova: design development, providing data for analysis, article editing;
 O.A. Shukhov: statistical analysis, article editing;
 E.Yu. Chelysheva: data analysis, article editing;
 Yu.Yu. Vlasova, A.B. Sudarikov: providing data for analysis, article editing;
 E.A. Kuzmina: data collection for analysis, article editing;
 O.V. Kulemina, I.S. Nemchenko, A.V. Bykova: providing data for analysis;
 A.V. Kokhno: article editing;
 A.G. Turkina: design development, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.H. Петрова / A.N. Petrova: <https://orcid.org/0000-0001-5730-2593>
 E.G. Ломаиа / E.G. Lomaia: <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>
 E.B. Морозова / E.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
 O.A. Шухов / O.A. Shukhov: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>
 E.Ю. Челышева / E.Yu. Chelysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>
 Ю.Ю. Власова / Yu.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>
 E.A. Кузьмина / E.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0002-9181-6050>
 O.B. Кулемина / O.V. Kulemina: <https://orcid.org/0000-0002-0867-3547>
 И.С. Немченко / I.S. Nemchenko: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>
 A.B. Быкова / A.V. Bykova: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>
 A.B. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>
 A.B. Кохно / A.V. Kokhno: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>
 A.G. Туркина / A.G. Turkina: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

Конфликт интересов

A.H. Петрова, E.G. Ломаиа, E.Ю. Челышева: чтение лекций для Novartis и R Pharm.
 E.B. Морозова, Ю.Ю. Власова: доклады для Novartis, Pfizer; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer.
 O.A. Шухов: чтение лекций для Novartis.
 O.B. Кулемина: доклады для Novartis.
 A.B. Кохно: чтение лекций для Swiss Pharma.
 A.G. Туркина: чтение лекций для Novartis, R Pharm и Pfizer.
 Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

A.N. Petrova, E.G. Lomaia, E.Yu. Chelysheva: lecturing for Novartis and R Pharm.
 E.V. Morozova, Yu.Yu. Vlasova: presentations for Novartis, Pfizer; travel, accommodation, expenses from Novartis, Pfizer.
 O.A. Shukhov: lecturing for Novartis.
 O.V. Kulemina: presentations for Novartis.
 A.V. Kokhno: lecturing for Swiss Pharma.
 A.G. Turkina: lecturing for Novartis, R Pharm, and Pfizer.
 The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Пациенты обеспечены асциминибом в рамках программы MAP за счет средств Novartis. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. Patients are provided with asciminib under the MAP program at the expense of Novartis. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Программа MAP одобрена локальными этическими комитетами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The MAP program was approved by the local ethics committees of the National Medical Research Centre for Hematology, Ministry of Health of Russia; the V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; and the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.