Клиническая онкогематология. 2023;16(3):311–20
ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Clinical oncohematology. 2023;16(3):311–20
ONCO clinical HEMATOLOGY

## МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

# Результаты применения асциминиба, первого аллостерического ингибитора BCR::ABL1-тирозинкиназы, у больных хроническим миелолейкозом со множественной резистентностью к предшествующей терапии

***А.Г. Туркина, Е.А. Кузьмина***

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

**РЕФЕРАТ**

В настоящее время существует острая необходимость разработки новых подходов к лечению с целью преодолеть резистентность и непереносимость нескольких линий терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Асциминиб — первый в своем классе ингибитор BCR::ABL1-тирозинкиназы, связывающийся с миристоиловым карманом (specifically targeting ABL myristoyl pocket — STAMP), показавший свою эффективность и безопасность у больных ХМЛ с предшествующей неудачей терапии ИТК, включая наблюдения с панрезистентной мутацией T315I в химерном гене *BCR::ABL1*. В настоящем обзоре представлена информация о механизме действия асциминиба, результатах как доклинических, так и клинических исследований I и III фаз. Благоприятный профиль сердечно-сосудистой токсичности асциминиба расширяет возможности его применения у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Асциминиб зарегистрирован к применению в Российской Федерации в январе 2023 г., в связи с чем алгоритмы лечения больных ХМЛ с неэффективностью или непереносимостью предшествующей терапии должны быть обновлены с учетом этой новой опции.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, STAMP-ингибиторы, асциминиб, понатиниб, мутация T315I.

**Получено:** 7 апреля 2023 г.
**Принято в печать:** 15 июня 2023 г.

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

## MYELOID TUMORS

# Treatment Outcomes with Asciminib, the First Allosteric BCR::ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitor, in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Multiple Resistance to Prior Therapy

***AG Turkina, EA Kuzmina***

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

**ABSTRACT**

Currently, there is a crucial need for new treatment approaches to overcome the resistance and intolerance of several tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy lines in chronic myeloid leukemia (CML) patients. Asciminib, the first in its class BCR::ABL1-tyrosine kinase inhibitor specifically targeting ABL myristoyl pocket (STAMP), demonstrated efficacy and safety in CML patients with prior TKI therapy failure, including the cases with pan-resistant T315I mutation in the chimeric *BCR::ABL1* gene. The present review focuses on the asciminib mechanism of action, the results of both preclinical and clinical phase I and III studies. Due to the favorable cardiovascular toxicity profile of asciminib, the scope of its application can be extended to patients with cardiovascular co-morbidities. Asciminib is registered in the Russian Federation in January 2023, so treatment algorithms for CML patients with ineffectiveness or intolerance of prior therapy should be updated in line with this new option.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, STAMP inhibitors, asciminib, ponatinib, T315I mutation.

**Received:** April 7, 2023
**Accepted:** June 15, 2023

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

*Для цитирования:* Туркина А.Г., Кузьмина Е.А. Результаты применения асциминиба, первого аллостерического ингибитора BCR::ABL1-тирозинкиназы, у больных хроническим миелолейкозом со множественной резистентностью к предшествующей терапии. Клиническая онкогематология. 2023;16(3):311–20.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-311-320

*For citation:* Turkina AG, Kuzmina EA. Treatment Outcomes with Asciminib, the First Allosteric BCR::ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitor, in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Multiple Resistance to Prior Therapy. Clinical oncohematology. 2023;16(3):311–20. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-311-320

## ВВЕДЕНИЕ

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) привело к тому, что продолжительность жизни пациентов с хронической фазой (ХФ) заболевания, у которых достигнут оптимальный ответ, стала сопоставимой с общепопуляционной [1]. По данным отечественных и зарубежных источников, 10-летняя общая выживаемость у больных ХМЛ в ХФ на фоне применения ИТК составляет от 77 [2] до 85–87 % [3, 4]. Заболеваемость больных ХМЛ составляет около 0,7 случая на 100 000 населения [5]. При длительном наблюдении за пациентами на первый план стали выходить причины смерти, не связанные с прогрессированием ХМЛ [1, 6, 7]. В связи с этим число больных ХМЛ, получающих терапию, постепенно растет. В 2016 г., по данным Всероссийского регистра больных ХМЛ, в Российской Федерации насчитывалось около 7600 пациентов [8]. Число пациентов с ХМЛ постоянно растет и составляет к 2020–2022 гг., по примерным оценкам, около 12 000.

Несмотря на достигнутые успехи терапии ХМЛ, связанные с возможностью максимального подавления опухолевого клона, проблема резистентности остается актуальной и острой. При объективизации ответа на терапию с помощью оценки уровня *BCR::ABL1* по данным регистра ХМЛ в Российской Федерации (2016 г.) было установлено, что у 27 % больных оптимальный ответ (большой молекулярный ответ [БМО] или *BCR::ABL1* < 0,1 % IS) не достигнут при сроке лечения ИТК более 12 мес. При использовании нилотиниба во второй линии (медиана 38 мес.) БМО не было у 32 % больных, молекулярный ответ МО2 (*BCR::ABL1* < 1 % IS, эквивалент полного цитогенетического ответа — ПЦО) не удалось достичь у 21 % больных [8]. Эти результаты согласуются с данными многочисленных исследований по терапии ИТК, представленных в современных обзорах и рекомендациях [9].

Одним из доказанных и изученных механизмов резистентности к воздействию ИТК первого поколения иматиниба является возникновение точечных мутаций в киназном домене (КД) гена *BCR::ABL1*, препятствующих связыванию препарата с опухолевой киназой [10–15]. Среди выявленных более 90 точечных мутаций в КД гена *BCR::ABL1* в 85 % случаев они представлены следующими наиболее часто встречающимися вариантами: T315I,Y253F/H, E255K/V, M351T, G250E, F359C/V, H396R/P, M244V, E355G, F317L, M237I, Q252H/R, D276G, L248V, F486S [11, 16]. Новые ИТК второго поколения (ИТК2), к которым относятся нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб, обладают большей активностью по отношению к опухолевой киназе. Кроме того, они были разработаны с учетом возможности воздействия на мутантные клоны. Клинически значимыми для выбора ИТК2 у больных ХМЛ являются 6 мутаций: V299L (предпочтительнее назначение нилотиниба), F317L/V/I/C, T315A (предпочтительнее назначение нилотиниба или бозутиниба), Y253H, E255K/V, F359V/C (предпочтительнее назначение дазатиниба или бозутиниба).

Однако панрезистентная мутация T315I длительное время оставалась нерешенной проблемой в лечении больных ХМЛ. Происходящая в результате данной точечной мутации замена остатка треонина на более объемную гидрофобную боковую цепь в молекуле BCR::ABL1-киназы не только стерически препятствует связыванию иматиниба и ИТК2 в области АТФ-связывающего сайта, но и формирует протяженный гидрофобный фрагмент белковой молекулы, способствующий стойкому сохранению ее активной конформации. Следствием этого является непосредственная активация многих других киназ [17], обусловливающих прогрессию опухоли. В случае продолжения терапии ИТК, которые не воздействуют на данный мутантный клон, селекция T315I-клона и прогрессирование ХМЛ могут происходить быстрее.

До последнего времени в качестве единственной эффективной терапии у больных ХМЛ с мутацией T315I служила трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). По данным ретроспективного исследования регистра EBMT и эпидемиологических регистров, общая выживаемость пациентов с мутацией T315I через 24 мес. после аллоТГСК составила 59, 67, 30 и 25 % у больных ХМЛ в ХФ, фазе акселерации (ФА), бластном кризе (БК) и Ph+ ОЛЛ соответственно [18].

Клинические исследования нового ИТК третьего поколения понатиниба открыли новые возможности терапии у пациентов с мутацией T315I. Данный препарат относится к АТФ-связывающим ИТК, однако его структура разработана таким образом, что он не образует водородные связи с тирозином в положении 315 и не препятствует его пространственному связыванию с опухолевой киназой [19]. Кроме того, понатиниб активен в отношении клонов с прочими обусловливающими резистентность мутациями в гене *BCR::ABL1*. По данным исследования PACE, при применении понатиниба в дозе 45 мг в третьей линии терапии ХМЛ с мутацией T315I ПЦО и БМО достигнуты у 66 и 56 % пациентов соответственно. В то же время ПЦО и БМО достигнуты у 40 и 27 % больных без мутации T315I соответственно [20, 21]. Однако при попытке применения понатиниба в первой линии

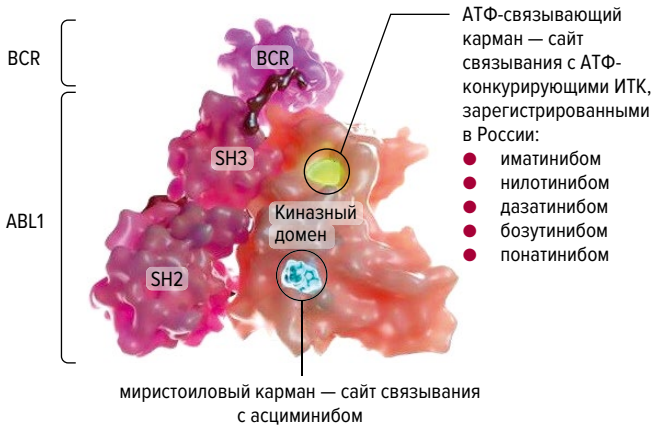


**Рис. 1.** Сайты связывания асциминиба и АТФ-конкурирующих ИТК с BCR::ABL1-тирозинкиназой (цит. по [17])
ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

**Fig. 1.** Binding sites of asciminib and ATP-competing TKIs to BCR::ABL1 tyrosine kinase (quoted from [17])
ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

терапии исследование EPIC было досрочно завершено в связи с неприемлемой сердечно-сосудистой токсичностью препарата, включавшей ишемические кардиоваскулярные и цереброваскулярные события, а также артериальные тромбозы периферических артерий нижних конечностей [22, 23]. Впоследствии, после проведения ряда других исследований, понатиниб был зарегистрирован во многих странах, включая Российскую Федерацию, для терапии резистентных форм ХМЛ (в т. ч. при наличии мутации T315I) с обязательным учетом сердечно-сосудистых рисков применения препарата.

По разным источникам, мутация T315I является одной из наиболее распространенных в КД гена *BCR::ABL1* и встречается приблизительно у 12–20 % пациентов с резистентным течением ХМЛ [11, 16]. Поиск новых подходов к терапии и разработка эффективных препаратов, способных преодолеть резистентность, вызванную T315I, и при этом обладать минимальной токсичностью, представляется чрезвычайно актуальной задачей.

Новая опция терапии ХМЛ — асциминиб (название в клинических исследованиях ABL001), который был зарегистрирован в Российской Федерации в начале 2023 г. В отличие от всех предыдущих поколений ИТК, разработанных для терапии ХМЛ, молекула асциминиба имеет другой специфический сайт связывания с опухолевой BCR::ABL1-киназой, т. е. не в области АТФ-кармана, а в области миристоилового сайта *ABL1* (рис. 1) [24–26]. В связи с этим асциминиб определяют как первый в своем классе аллостерический ингибитор BCR::ABL1-тирозинкиназы или STAMP-ингибитор (STAMP — specifically targeting ABL myristoil pocket).

### Структура и свойства STAMP-ингибитора асциминиба

При образовании химерного транскрипта *BCR::ABL1* утрачивается N-концевой участок ABL1, в связи с чем исчезает структурная способность опухолевой киназы к аутоингибированию. Активированная BCR::ABL1-киназа воздействует на сигнальные пути, способствующие увеличению пролиферативной активности клеток и ингибированию апоптоза, что играет ключевую роль в лейкозной трансформации клеток при ХМЛ [27].

Молекула асциминиба специфически связывается с участком ABL1 в области миристоилового кармана, восстанавливает утраченную функцию отрицательной ауторегуляции и переводит опухолевую киназу в неактивное состояние (рис. 2).

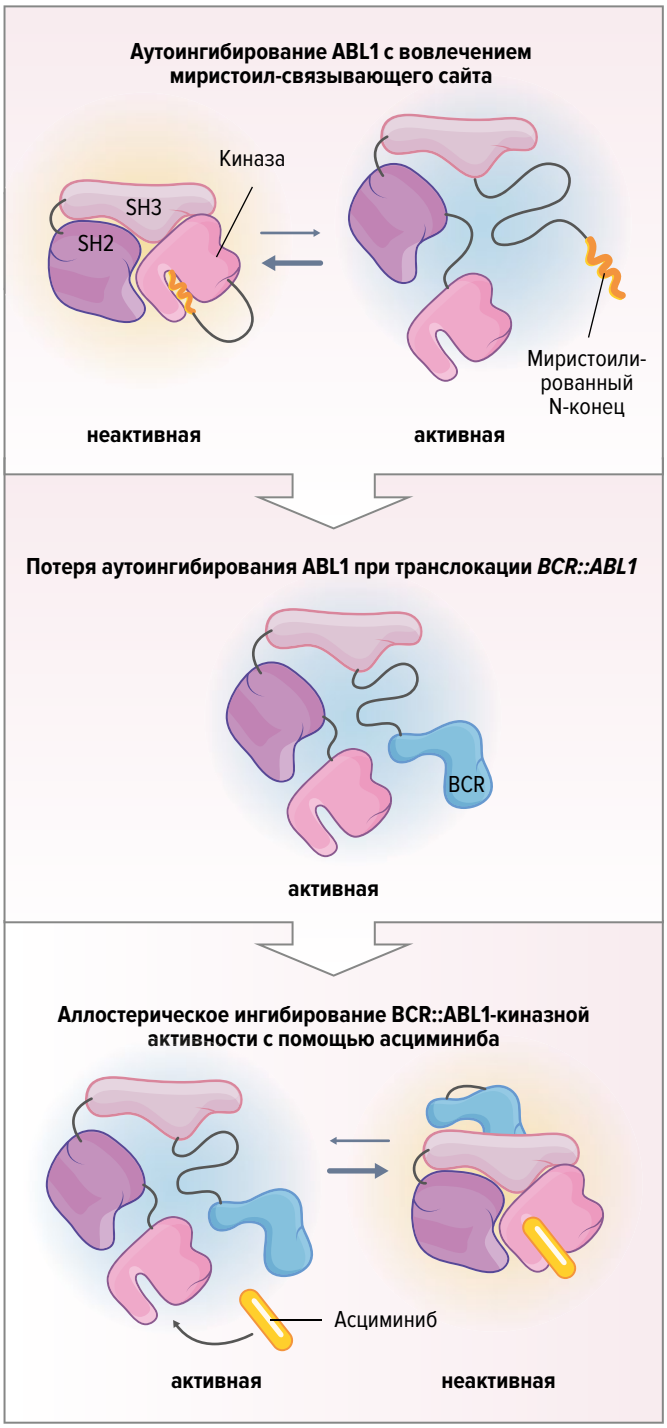


**Рис. 2.** Механизм ингибирования ABL1-тирозинкиназы в норме, при транслокации *BCR::ABL1* и при воздействии STAMP-ингибитора асциминиба (цит. по [28])

**Fig. 2.** Mechanism of ABL1 tyrosine kinase inhibition under normal conditions, on *BCR::ABL1* translocation, and when exposed to the STAMP inhibitor asciminib (quoted from [28])

В связи с аллостерическим связыванием асциминиб активен при большинстве мутаций *BCR::ABL1*, которые определяют резистентность к АТФ-конкурирующим ИТК [17, 24, 25]. В доклинических экспериментах подтверждена способность асциминиба ингибировать генно-инженерные клеточные линии, соответствующие различным точечным мутациям в гене *BCR::ABL1*, включая и мутацию T315I.

Интересно отметить, что, согласно расчетам молекулярной динамики, связывание асциминиба в миристоиловом кармане T315I-позитивной опухолевой киназы могло помочь восстановить перекрестное взаимодействие между миристоиловым и АТФ-карманом и таким образом улучшить связывание ИТК в АТФ-сайте [29]. Кроме того, структурные исследования показали, что асциминиб способен связываться с ABL1-киназой в присутствии АТФ-конкурирующих ИТК с образованием тройного комплекса асциминиб + ABL1-киназа + ИТК. В ряде экспериментов *in vivo* на животных моделях подтвержден феномен синергического воздействия на лейкозные клетки асциминиба и АТФ-связывающего ИТК нилотиниба, что выражалось в продолжительной и стойкой регрессии опухоли без возникновения новых резистентных клонов [25]. Указанные данные позволяют считать перспективным направлением комбинацию АТФ-конкурирующих ИТК с асциминибом. В недавних работах *in vitro* показана возможность возникновения мутаций в сайте миристоилового кармана при ингибировании BCR::ABL1-киназы асциминибом [25]. При этом клоны с мутациями *BCR::ABL1*, при которых активность асциминиба была снижена (такие, как A337V, V468F, P465S, G463D, Y115N), оказались чувствительными к воздействию АТФ-связывающих ИТК.

В отличие от АТФ-связывающих сайтов, характерных для многих киназ в организме человека, миристоил-связывающие сайты, аналогичные ABL1, обнаруживаются в ограниченном числе киназ; по данным структурных исследований, высокой аффинности асциминиба к этим сайтам не было подтверждено. В доклинических экспериментах установлено, что асциминиб является мощным ингибитором ABL1-киназы и в то же время имеет узконаправленный спектр воздействия на другие киназы [24–26]. В связи с этими свойствами асциминиба ожидаемые побочные эффекты его клинического применения не должны включать нежелательные явления, характерные для АТФ-конкурирующих ИТК.

По данным исследований *in vitro,* асциминиб способен обратимо ингибировать цитохром P450 (CYP) 3A4/5, CYP2C9 и CYP2C8. В клиническом исследовании I фазы у здоровых добровольцев установлено, что асциминиб является слабым ингибитором CYP3A и CYP2C9 и не оказывает клинически значимого воздействия на CYP2C8 [30]. Однако в исследованиях по одновременному приему асциминиба с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кларитромицин) и индукторами CYP3A4 (рифампицин) отмечалось изменение $AUC_{tau}$ и $C_{max}$ асциминиба. В других работах при применении отдельных препаратов, субстратов изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 с узким терапевтическим индексом (мидазолам, варфарин), наблюдалось изменение их концентраций, особенно выраженное при использовании асциминиба в дозе 200 мг внутрь 2 раза в сутки. Следовательно, целесообразно исключить либо заменить при одновременном приеме с асциминибом сильные ингибиторы или индукторы указанных изоферментов. Согласно инструкции к препарату, изменение дозы асциминиба при этом не требуется [31].

### Выбор дозы асциминиба при ХМЛ с мутацией T315I

Установлено, что несмотря на отсутствие связывания в АТФ-сайте, антипролиферативная активность асциминиба в отношении клона с мутацией T315I в гене *BCR::ABL1* снижена в 10–12 раз по сравнению с воздействием на клетки дикого типа [26]. Асциминиб подавлял пролиферацию *BCR::ABL1*-позитивных клеток с мутацией T315I со средним значением IC50 (ингибирующая концентрация для 50 % клеток) 7,64 нмоль/л, тогда как для подавления клеток дикого типа показатель IC50 составлял около 0,61 нмоль/л. Предположительное объяснение этому — аномально высокая активность киназы с T315I по сравнению с диким типом *BCR::ABL1*. Нельзя также исключить, что сниженная чувствительность киназы с T315I могла быть обусловлена и дополнительными механизмами резистентности [32, 33].

Таким образом, по результатам доклинических исследований стало очевидно, что для ингибирования клона T315I потребуются относительно большие дозы асциминиба. Однако даже в этих условиях было определено, что наномолярных концентраций препарата, легко достижимых *in vivo,* было достаточно для эффективного воздействия на T315I-позитивный клон. Средняя минимальная концентрация асциминиба в плазме около 0,6 мкмоль/л достигалась при дозе асциминиба 40 мг 2 раза в сутки, достаточной для воздействия на опухолевую киназу без мутации T315I. При этом аналогичные параметры для клона с мутацией T315I составляли около 6,5 мкмоль/л при расчетных дозах асциминиба 150–200 мг 2 раза в сутки [17, 31].

В клиническом исследовании асциминиба I фазы (NCT02081378) изучаемый диапазон доз составил 10–200 мг 2 раза в сутки [28]. Впоследствии, на основании результатов наблюдения за больными ХМЛ с мутацией T315I в клинических исследованиях, была разработана фармакокинетическая/фармакодинамическая модель для характеристики взаимосвязи экспозиции-эффективности с учетом применяемой дозы асциминиба и достигнутого молекулярного ответа [34]. Данная модель подтвердила целесообразность общей суточной дозы асциминиба 80 мг (как в режиме 80 мг 1 раз в сутки, так и по 40 мг 2 раза в сутки) у пациентов без мутации T315I и дозы 200 мг 2 раза в сутки у пациентов с мутацией T315I. При дозе асциминиба 200 мг 2 раза в сутки при ХМЛ с мутацией T315I доля больных с экспозицией выше EC90 (эффективная концентрация для 90 % клеток) составила 99,4 %. В то же время при дозе асциминиба 40 мг 2 раза в сутки или 80 мг 2 раза в сутки у больных с мутацией T315I этот показатель составлял менее 5 %. При дозах асциминиба 120 мг 2 раза в сутки и 160 мг 2 раза в сутки доля пациентов с мутацией T315I, у которых достигнута

EC90, была ниже, чем при дозе 200 мг 2 раза в сутки, и составила 84,5 и 96,8 % соответственно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АСИМИНИБА

Клиническая безопасность и эффективность применения асиминиба у ранее получавших лечение больных ХМЛ в ХФ или ФА с наличием мутации T315I или без нее были продемонстрированы в нескольких клинических исследованиях.

К настоящему времени опубликованы результаты исследования I фазы по применению асиминиба в режиме монотерапии [28], промежуточные результаты терапии в расширенной когорте больных с мутацией T315I [35], получавших асиминиб по 200 мг 2 раза в сутки, а также промежуточные результаты применения асиминиба в комбинации с одним из трех препаратов: иматинибом, нилотинибом, дазатинибом. Кроме того, продолжается исследование III фазы по сравнению эффективности асиминиба с бозутинибом у пациентов с ХМЛ в ХФ, ранее получавших не менее 2 ИТК (ASCEMBL) [36]. Результаты исследований I и III фаз обобщены в табл. 1 [37].

### Результаты терапии асиминибом у больных с ХФ ХМЛ в клиническом исследовании I фазы

В исследование I фазы (CABL001X2101) с эскалацией дозы асиминиба включен 141 пациент с Ph+ ХМЛ в ХФ и ФА с наличием ($n$ = 33) или отсутствием мутации T315I ($n$ = 117), которые получали асиминиб в режиме монотерапии в дозах 10–200 мг 2 раза в сутки или 80–200 мг 1 раз в сутки [28]. Первичной конечной точкой данного исследования была оценка максимально

**Таблица 1.** Эффективность и безопасность асиминиба по результатам клинических исследований I и III фаз

| Категория пациентов | Эффективность | Безопасность |
|---|---|---|
| **Исследование I фазы, повышение дозы у ранее получавших лечение больных ХМЛ в ХФ или ФА: монотерапия асиминибом [28]** | | |
| Без мутации T315I | • БЦО к 6 мес.: 60 % (24/40)<br>• ПЦО к 6 мес.: 54 % (31/57)<br>• БМО к 6 мес.: 37 % (37/99)<br>• БМО к 12 мес.: 48 % (44/91) | Наиболее частые (> 20 %) НЯ любой степени:<br>• утомляемость (29,3 %)<br>• головная боль (28,0 %)<br>• повышение уровня липазы (26,7 %)<br>• артралгия (24,0 %)<br>• диарея (23,3 %)<br>• сыпь (23,3 %) |
| С мутацией T315I | • БЦО к 6 мес.: 55 % (11/20)<br>• ПЦО к 6 мес.: 41 % (9/22)<br>• БМО к 6 мес.: 25 % (5/20)<br>• БМО к 12 мес.: 28 % (5/18) | • тромбоцитопения (22 %)<br>• тошнота (20,7 %)<br>Наиболее частые (> 3 %) НЯ III–IV степени:<br>• повышение уровня липазы (10 %)<br>• тромбоцитопения (9,3 %)<br>• артериальная гипертензия (9,3 %)<br>• анемия (7,3 %)<br>• нейтропения (7,3 %) |
| **Исследование I фазы, расширение когорты больных с мутацией T315I: монотерапия асиминибом 200 мг 2 раза в сутки [35]** | | |
| С мутацией T315I | • МО2 к 96 нед.: 62,2 %<br>• БМО к 24 нед.: 42,2 %<br>• БМО к 96 нед.: 48,9 %<br>• БМО к 96 нед. без предшествующего лечения понатинибом: 64,8 %<br>• БМО к 96 нед. у получавших лечение понатинибом: 34,6 % | Наиболее частые (> 3 %) НЯ III–IV степени:<br>• повышение уровня липазы (18,8 %)<br>• тромбоцитопения (14,6 %)<br>• рвота (6,3 %)<br>• повышение уровня АЛТ (6,3 %)<br>• боль в животе (6,3 %)<br>• артериальная гипертензия (6,3 %)<br>• анемия (6,3 %)<br>• нейтропения (6,3 %) |
| **Исследование III фазы ASCEMBL у больных с ХФ ХМЛ, ранее получавших ≥ 2 ИТК: асиминиб *vs* бозутиниб* [36]** | | |
| Асиминиб *vs* бозутиниб | МО2 через 96 нед.:<br>• асиминиб: 45,1 %<br>• бозутиниб: 19,4 %<br>БМО через 96 нед.:<br>• асиминиб: 37,6 %<br>• бозутиниб: 15,8 % | Любые НЯ, связанные с лечением:<br>• асиминиб: 91 %<br>• бозутиниб: 97,4 %<br>НЯ ≥ III степени:<br>• асиминиб: 56,4 %<br>• бозутиниб: 68,4 %<br>Наиболее частые (> 10 %) НЯ ≥ III степени<br>• Асиминиб:<br>  • тромбоцитопения (22,4 %)<br>  • нейтропения (18,6 %)<br>• Бозутиниб:<br>  • повышение уровня АЛТ (14,5 %)<br>  • нейтропения (14,5 %)<br>  • диарея (10,5 %) |

АЛТ — аланинаминотрансфераза; БМО — большой молекулярный ответ; БЦО — большой цитогенетический ответ; ИТК — ингибитор тирозинкиназы; НЯ — нежелательное явление; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ФА — фаза акселерации; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; ХФ — хроническая фаза.

* Результаты по эффективности относятся к пациентам с ХМЛ в ХФ; результаты по безопасности относятся к комбинированным когортам ХМЛ в ХФ и ФА.

переносимой дозы препарата и рекомендованных доз для расширения когорт. Вторичные конечные точки включали безопасность, предварительные данные по эффективности при ХМЛ и фармакокинетический/фармакодинамический профиль [28].

Когорта больных, включенных в исследование, имела серьезное предшествующее лечение в анамнезе: почти 70 % пациентов получали более 3 линий терапии. У 37 и 48 % больных без мутации T315I удалось получить БМО к 6 и 12 мес. соответственно (см. табл. 1). Отмечалась возможность достижения ПЦО, БМО и у пациентов с мутацией T315I. Большинство ответов при наличии мутации T315I было получено при терапии асциминибом в дозе более 150 мг 2 раза в сутки, что было выше доз, необходимых для достижения ответа без указанной мутации и соответствовало данным доклинических исследований *in vitro* [28].

Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести отмечались у всех больных, НЯ III–IV степени — у 60 % (см. табл. 1). Наиболее частыми НЯ III–IV степени при применении любых доз асциминиба были гематологические, включая следующие: тромбоцитопения у 14 (9,3 %) больных, нейтропения — у 11 (7,3 %), анемия — у 11 (7,3 %). Наиболее частыми лабораторными НЯ III–IV степени были повышение уровня липазы у 15 (10 %) больных, амилазы — у 4 (2,7 %), аланинаминотрансферазы — у 4 (2,7 %), триглицеридов — у 4 (2,7 %). Из других негематологических НЯ III–IV степени чаще всего отмечались гипертензия (*n* = 14; 9,3 %), рвота (*n* = 4; 2,7 %), плевральный выпот (*n* = 4; 2,7 %) [28].

Когорта больных с мутацией T315I была расширена: включено 48 пациентов с ХМЛ в ХФ и мутацией T315I для терапии асциминибом в дозе 200 мг 2 раза в сутки [35]. Медиана продолжительности терапии составила 2 года. Среди подлежащих оценке пациентов у 19 (42,2 %) был получен БМО к 24 нед. терапии, у 22 (48,9 %) — к 96 нед. Вероятность сохранения БМО в течение 96 нед. и более составила 84 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 68,1–100,0 %). У 13 пациентов достигнут глубокий МО. У 13 (28,9 %) и 11 (24,4 %) больных получен МО4 и МО4.5 соответственно. У 20 (54,1 %) и 23 (62,2 %) из 37 пациентов с изначальным уровнем *BCR::ABL1* > 1 % достигнут МО2 (*BCR::ABL1* ≤ 1 %, эквивалент ПЦО) к 48 и 96 нед. соответственно [35].

У больных с мутацией T315I, получавших асциминиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки, наиболее часто (> 3 %) отмечались следующие НЯ III–IV степени: повышение уровня липазы (18,8 %), тромбоцитопения (14,6 %), рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы, боль в животе, артериальная гипертензия, анемия, нейтропения (по 6,3 %) [35]. Артериальные окклюзионные события имели место у 4 (8,3 %) больных в этой группе, ни одно из них не привело к корректировке дозы/прерыванию/прекращению лечения. НЯ, приведшие к прекращению лечения, были зарегистрированы у 2 пациентов; оба прекратили лечение и умерли из-за COVID-19. Это были единственные случаи с летальным исходом в исследовании, зарегистрированные в данной популяции пациентов [35].

### Результаты терапии асциминибом у больных с ХФ ХМЛ без мутации T315I в клиническом исследовании III фазы ASCEMBL

На основании анализа данных по эффективности и безопасности асциминиба и данных фармакокинетики для дальнейшего изучения в клиническом исследовании III фазы у больных ХМЛ без мутации T315I выбрана доза 40 мг 2 раза в сутки. В многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование III фазы ASCEMBL включено 233 пациента с ХМЛ в ХФ, ранее получавших как минимум 2 ИТК [36]. Проводилась рандомизация пациентов в соотношении 2:1 для получения либо асциминиба в дозе 40 мг 2 раза в сутки (*n* = 157), либо бозутиниба в дозе 500 мг 1 раз в сутки (*n* = 76). Первичной конечной точкой данного исследования была частота достижения БМО на 24-й неделе, ключевой дополнительной конечной точкой — достижение БМО на 96-й неделе.

По данным исследования ASCEMBL, асциминиб продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с бозутинибом. Медиана терапии составила около 24 мес. (диапазон 0–46 мес.) [36]. МО2 на 96-й неделе был достигнут у 45,1 и 19,4 % пациентов в группах асциминиба и бозутиниба соответственно. К 96-й неделе БМО установлен у 37,6 % пациентов в группе асциминиба и у 15,8 % — в группе бозутиниба. Разница показателей БМО между группами после поправки на наличие изначального БЦО составила 21,7 % (95% ДИ 10,53–32,95 %; *p* = 0,001). На 96-й неделе частота достижения глубокого МО (МО4, *BCR::ABL1* ≤ 0,01 % и МО4.5, *BCR::ABL1* ≤ 0,0032 %) была выше при применении асциминиба (17,2 и 10,8 % соответственно), чем бозутиниба (10,5 и 5,3 % соответственно) [36].

Спектр наиболее часто встречающихся НЯ при использовании асциминиба существенно не отличался от такового в клиническом исследовании I фазы (см. табл. 1). При этом любые НЯ, которые привели к прекращению лечения, реже наблюдались у больных в группе асциминиба (7,7 %) по сравнению с пациентами, получавшими бозутиниб (26,3 %). Кроме того, в группе асциминиба реже встречались НЯ, приводящие к коррекции дозы и/или перерывам в терапии, по сравнению с бозутинибом (42,3 *vs* 64,5 %). Наиболее частыми НЯ, которые потребовали прекращения терапии асциминибом, были тромбоцитопения (3,2 %) и нейтропения (2,6 %) [36].

Суммируя данные клинических исследований, можно отметить, что у пациентов, получавших асциминиб, наблюдалось два заметных вида дозолимитирующей токсичности: повышенный уровень липазы и клинически выраженный панкреатит [28]. У пациентов, получавших асциминиб, дозолимитирующее повышение уровня липазы отмечалось 3 раза (40 мг 2 раза в сутки, *n* = 2; 200 мг 1 раз в сутки, *n* = 1), а дозолимитирующий клинически выраженный панкреатит развился у 1 пациента, принимавшего 200 мг препарата 1 раз в сутки [28].

### Результаты применения асциминиба в клинической практике в рамках программ расширенного доступа

После проведения клинических исследований асциминиб стал доступен в рамках программ раннего и расширенного доступа в нескольких странах.

В Канаде в благотворительной программе раннего доступа участвовало 22 пациента [38]. Терапия проводилась у больных ХМЛ в ХФ и ФА с/без мутации T315I, получавших не менее 2 линий ИТК. Пациенты без мутации T315I (*n* = 18) принимали асциминиб в дозе 40 мг 2 раза в сутки. Пациенты с мутацией T315I (*n* = 4) начинали с дозы асциминиба 80 или 120 мг 2 раза в сутки, а затем постепенно повышали ее до 200 мг 2 раза в сутки. Медиана наблюдения за пациентами составила 16 мес. (диапазон 1–34 мес.) БМО достигнут у 3/17 (18 %) и 3/8 (38 %) пациентов через 6 и 12 мес. соответственно, МО2 — у 7/17 (41 %) и 4/8 (50 %) пациентов соответственно. У 4 пациентов прием препарата был прекращен в связи с неэффективностью лечения (*n* = 3) и тромбоцитопенией IV степени (*n* = 1). Побочные эффекты включали миалгию (*n* = 4), повышение уровня липазы (*n* = 2) и плевральный/перикардиальный выпот (*n* = 2). Таким образом, показатели достижения БМО/МО2 и профиль токсичности были сопоставимы с опубликованными данными клинических исследований. Эффективность в небольшой группе больных (*n* = 4) с мутацией T315I была сходной с представленной в клинических исследованиях. Из подлежащих оценке больных МО2 к 6-му и 12-му месяцам достигнут у 2/3 (67 %) и 1/2 (50 %) пациентов соответственно, БМО — у 1/3 (33 %) и 1/2 (50 %) больных соответственно [38].

В программе расширенного доступа MAP (Managed Access Program), спонсируемой Novartis Pharma, асциминиб применялся для лечения взрослых больных ХМЛ в ХФ с непереносимостью или рефрактерностью к не менее 2 ИТК в анамнезе, либо с наличием мутации T315I, либо отсутствием коммерчески доступных альтернативных терапевтических опций. У больных без мутации T315I применялся дозовый режим 40 мг 2 раза в сутки. У больных с мутацией T315I асциминиб назначался в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Эти критерии включения были едиными для всех центров-участников.

В опубликованных к настоящему времени данных представлены сведения суммарно о 262 пациентах с ХМЛ, у 61 (23 %) из которых определялась мутация T315I. Обобщенная информация по результатам терапии в программе MAP представлена в табл. 2.

В Испании в программу MAP был включен 31 пациент с ХМЛ, 28 (90 %) из них получали не менее 3 ИТК до асциминиба, при этом 11 (35 %) больных ранее принимали понатиниб. У 12 (39 %) пациентов определялись какие-либо мутации в гене *BCR::ABL1,* у 1 пациента выявлена мутация T315I. Перевод на терапию асциминибом был обусловлен непереносимостью предшествующих ИТК у 22 (71 %) пациентов и резистентностью — у остальных. При медиане терапии асциминибом около 9 мес. ПЦО и БМО получены у 48 (8/17) и 33 % (8/24) пациентов соответственно. У 27 % (3/11) больных, ранее получавших понатиниб, отмечено улучшение изначального ответа и достижение БМО. В целом у 58 % пациентов регистрировались НЯ любой степени, а у 32 % — НЯ III–IV степени. У 13 (42 %) пациентов наблюдались негематологические НЯ I–II степени, наиболее частыми из которых были утомляемость (19 %), боль в суставах (16 %) и тошнота (9 %). У 4 (12 %) пациентов отмечались негематологические НЯ III–IV степени: утомляемость, при-

**Таблица 2.** Эффективность и безопасность асциминиба у больных ХМЛ, участвовавших в программе расширенного доступа MAP

| Страна | Число больных: Всего | Число больных: С мутацией T315I | Медиана срока наблюдения, мес. | Эффективность | Безопасность |
|---|---|---|---|---|---|
| Испания [39] | 31 | 1 (3 %) | 9 | Доля больных с ПЦО — 48 %<br>Доля больных с БМО — 33 % | НЯ любой степени — 58 % больных, НЯ III–IV степени — 32 % |
| Нидерланды [40] | 53 | 15 (28 %) | 7 | Вероятность сохранения или достижения ответа к 6 мес.:<br>● ПЦО — 60 %<br>● БМО — 44 % | Наиболее частые НЯ — цитопения и фолликулит, не потребовавшие прекращения терапии. 2 сосудистых НЯ, 1 из которых зарегистрировано как возможно связанное с терапией |
| Канада + Россия [41] | 80* | 27 (34 %) | 9 | Вероятность достижения ответа к 12 мес.:<br>● БМО — 32,6 %<br>● МО4 — 15,9 % | У 1 больного лечение прекращено из-за тромбоцитопении IV степени. Сердечно-сосудистых событий не отмечено |
| Италия [42] | 34 | 5 (15 %) | 8 | Доля больных с БМО — 35 % | Профиль безопасности существенно не отличался от ранее опубликованных данных |
| Великобритания [43] | 44 | 11 (25 %) | 20 | Доля больных с БМО — 53 %<br>Доля больных с МО4 — 32 % | Гематологическая токсичность — 38 % больных, III–IV степени — 14 % (преимущественно, анемия и тромбоцитопения). Негематологическая токсичность — 43 % больных, III–IV степени — 4 % (усталость) |
| Австралия [44] | 20 | 2 (10 %) | 13 | Доля больных с БМО — 45 % | Снижение дозы асциминиба потребовалось только 1 больному (миалгия I степени) |
| Россия [45] | 50 | 20 (40 %) | 11 | Доля больных с ПЦО — 42 %<br>Доля больных с БМО — 30 %<br>Доля больных с глубоким МО — 19 % | НЯ любой степени — 44 % больных, НЯ III–IV степени — 16 % (преимущественно тромбоцитопения и нейтропения) |

БМО — большой молекулярный ответ; НЯ — нежелательное явление; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ХМЛ — хронический миелолейкоз.
* Из них 30 пациентов из Канады, 50 — из России.

знаки гепатотоксичности, артериальная гипертензия и перикардиальный выпот (по 1 пациенту). У 3 (9,7 %) больных развилась тромбоцитопения IV степени, у 2 — нейтропения IV степени (данные НЯ наблюдались и при применении предыдущих ИТК). Снижение дозы асциминиба и перерывы в терапии, в основном из-за гематологической токсичности, потребовались в 9 (29 %) и 7 (22,5 %) случаях соответственно. Ни один пациент не прекратил лечения из-за НЯ. У 4 больных (включая пациента с мутацией T315I) терапия была прекращена из-за резистентности ($n$ = 2) и прогрессирования до БК ($n$ = 2); после завершения терапии умерло 2 пациента. При последней оценке 27 (87 %) пациентов продолжали лечение асциминибом [39].

В Нидерландах в МАР включено 53 пациента. Большинство из них (72 %) получали не менее 3 ИТК до асциминиба, 15 (28 %) пациентов были с мутацией T315I. Пациенты с резистентностью к предшествующей терапии составляли 79 %. При медиане наблюдения 7 мес. (межквартильный интервал 3–16 мес.) вероятность сохранения или достижения ПЦО/МО2 и БМО к 6 мес. составила 60 и 44 % соответственно. Предшествующая терапия понатинибом была связана с худшим ответом на асциминиб как при наличии мутации T315I, так и у больных без данной мутации. Наиболее частыми НЯ были цитопения и фолликулит, не потребовавшие прекращения терапии. Было зарегистрировано 2 сосудистых события, включая транзиторную ишемическую атаку (НЯ, не связанное с применениям препарата) и острый коронарный синдром (возможность связи НЯ с препаратом нельзя исключить) [40].

В совместный анализ канадской и российской групп, участвовавших в МАР, было включено 80 пациентов, в среднем получивших 4 ИТК до асциминиба. Из 80 пациентов у 27 (34 %) была мутация T315I, а у 18 (23 %) — другие мутации в КД гена *ABL1*. Медиана наблюдения составила 9 мес. Вероятность достижения БМО и МО4 к 12 мес. составила 32,6 и 15,9 % соответственно. Прием асциминиба прекратило 15 пациентов, в т. ч. из-за неэффективности лечения ($n$ = 11), прогрессирования заболевания до БК ($n$ = 3), тромбоцитопении IV степени ($n$ = 1). Сердечно-сосудистых НЯ не отмечалось [41].

Из 34 пациентов, включенных в МАР в Италии, у 10 (29,4 %) были мутации в КД гена *ABL1*, у 5 (14,7 %) определялась мутация T315I. Все пациенты с T315I ранее получали понатиниб. При медиане лечения асциминибом 8,3 мес. (диапазон 3–33 мес.) почти у 35 % больных во всей группе был достигнут БМО. У 75 % пациентов с мутацией T315I уже через 3 мес. приема асциминиба отмечалось улучшение ответа по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, установлено, что у больных, ранее получавших понатиниб, реже удавалось достичь МО2, БМО и глубокого МО. Профиль безопасности существенно не отличался от ранее опубликованных данных [42].

В Великобритании в МАР включено 44 больных. Мутация T315I определялась у 11 (25 %) из них, другие мутации в КД гена *ABL1* — у 8 (18 %). Ко времени окончания сбора данных 25 (57 %) пациентов продолжали лечение с медианой наблюдения 20 мес. (диапазон 3–51 мес.). Во всей группе БМО был достигнут у 23/44 (53 %) пациентов, а у 14/44 (32 %) был получен как минимум МО4. Наличие мутаций в КД, кроме T315I, было связано со сниженной частотой достижения БМО (16 %) по сравнению с больными без мутаций или с мутацией T315I (71 %). Гематологическая токсичность отмечалась у 17 (38 %) пациентов, включая НЯ III–IV степени у 6 (14 %) (преимущественно анемия и тромбоцитопения). Негематологическая токсичность была зарегистрирована у 19 (43 %) пациентов: чаще всего утомляемость ($n$ = 4), бессонница ($n$ = 3), боль в костях ($n$ = 2), боль в спине ($n$ = 2), тошнота ($n$ = 2), задержка жидкости ($n$ = 2). Только у 2 (4 %) пациентов наблюдалась токсичность III–IV степени (усталость в обоих случаях) [43].

Из 20 пациентов программы МАР в Австралии около половины больных (11) были переведены на терапию асциминибом в связи с непереносимостью предыдущего ИТК. Из 20 пациентов 5 (25 %) уже имели БМО к началу лечения асциминибом. Анализ на наличие мутаций в КД гена *ABL1* был выполнен всего у 5 пациентов. Мутации выявлены у 3 больных: T315I — у 2 и V299L — у 1. В целом асциминиб показал удовлетворительную переносимость и эффективность: БМО достигнут у 9 (45 %) больных, а снижение дозы асциминиба потребовалось только у 1 пациента в связи с миалгией I степени [44].

В МАР в России проанализированы данные 50 пациентов, из которых 30 были без мутации T315I и получали асциминиб в дозе 40 мг 2 раза в сутки. Больные с мутацией T315I ($n$ = 20) получали препарат в дозе 200 мг 2 раза в сутки [45]. Медиана наблюдения за больными составила 11 мес. (диапазон 4–30 мес.). ПЦО, БМО и глубокий МО во всей группе был достигнут у 17 (42 %), 14 (30 %) и 9 (19 %) больных, не имевших соответствующих ответов на лечение ко времени включения в программу. Во всей группе больных вероятность достижения ПЦО/МО2 составила 44 и 62 % к 12 и 24 мес. терапии соответственно, БМО — 32 и 40 %, МО4 — 26 и 37 % соответственно. Достоверных различий в достижении ПЦО/МО2 и БМО в группах с разными дозовыми режимами (40 мг 2 раза в сутки и 200 мг 2 раза в сутки) не отмечалось. У пациентов, которые получали асциминиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки, вероятность достижения ПЦО, БМО и глубокого МО к 24 мес. терапии составила 45, 48 и 45 % соответственно. Вероятность достижения БМО была значимо выше у пациентов, которым ранее не проводилась терапия понатинибом (75 *vs* 23 % у пациентов, ранее получавших понатиниб; $p$ = 0,006) [46]. У 22 (44 %) больных наблюдались НЯ любой степени тяжести. Токсичность III–IV степени (преимущественно тромбоцитопения и нейтропения) отмечалась у 8 (16 %) пациентов. Никто из пациентов не прекратил терапию асциминибом в связи с НЯ [45].

Как было отмечено в ряде публикаций, у больных, ранее получавших понатиниб, вероятность достижения ответа на терапию асциминибом могла быть ниже. Анализу применения асциминиба в клинической практике у больных, ранее получавших понатиниб, независимо от наличия мутации T315I была посвящена работа испанских авторов [47]. В анализируемой группе 20 (38 %) из 52 пациентов получали понатиниб до асциминиба. У 2 (4 %) из этих 20 больных

была мутация T315I. В группах без предшествующего лечения понатинибом и ранее получавших его ПЦО был достигнут у 74 и 53 % пациентов соответственно, БМО — у 65 и 32 %, МО4.5 — у 19 и 11 % соответственно [47].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка и внедрение новых опций терапии для больных ХМЛ с неудачей более 2 линий лечения, а также при наличии мутации T315I являются крайне актуальными. Применение первого в своем классе STAMP-ингибитора асциминиба по результатам клинических исследований I и III фаз показало его высокую эффективность у ранее получавших лечение пациентов и благоприятный профиль безопасности. Дозовый режим 200 мг 2 раза в сутки у больных с мутацией T315I оказался наиболее оптимальным по эффективности и не отличался по токсичности от режимов со сниженной дозой асциминиба у больных ХМЛ без мутации T315I. Отмечена возможность достижения БМО даже у пациентов, ранее получавших понатиниб, у которых исчерпаны эффективные опции терапии, кроме аллоТГСК. Следует отметить, что достигнутые при терапии асциминибом ответы были стабильными.

Учитывая данные исследования ASCEMBL, можно утверждать, что у пациентов с резистентностью к ИТК2 асциминиб предпочтительнее, чем альтернативный ИТК2. У пациентов в ХФ ХМЛ с мутацией T315I в гене *BCR::ABL1* и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений асциминиб является препаратом выбора.

В январе 2023 г. асциминиб зарегистрирован к применению в Российской Федерации у больных в ХФ ХМЛ с неудачей терапии ИТК и при наличии мутации T315I. Асциминиб планируется к включению в число новых опций терапии у больных ХМЛ в Национальных клинических рекомендациях. Согласно инструкции по применению, у пациентов без мутации T315I в гене *BCR::ABL1* рекомендуемая суточная доза асциминиба составляет 80 мг. При этом режим приема препарата может быть как 40 мг 2 раза в сутки, так и 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов в ХФ ХМЛ с мутацией T315I в гене *BCR::ABL1* рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг при режиме приема по 200 мг внутрь 2 раза в сутки. Для коррекции НЯ дозу асциминиба у пациентов без мутации T315I допустимо снижать до 40 мг в сутки (40 мг в один прием или 20 мг 2 раза в сутки), а у пациентов с T315I — до 160 мг 2 раза в сутки.

В настоящее время продолжаются исследования по применению асциминиба как у больных с резистентностью, так и в первой линии терапии, а также в комбинации с другими препаратами. Ожидается, что результаты этих исследований помогут раскрыть потенциал асциминиба, определят его место и перспективы в лечении больных ХМЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные результаты клинических исследований I и III фаз позволяют рассматривать асциминиб в качестве нового варианта лечения у больных ХМЛ с неудачей терапии ИТК в анамнезе и мутацией T315I. Благоприятный профиль безопасности асциминиба при разных режимах дозирования является его дополнительным преимуществом при выборе терапии у больных ХМЛ. Доступность асциминиба в клинической практике позволит улучшить результаты лечения у больных ХМЛ с ограниченными терапевтическими опциями.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

А.Г. Туркина — спикер, консультант в компаниях Novartis, Pfizer, R-Pharm.
Е.А. Кузьмина — конфликты интересов отсутствуют.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма».

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.
**Сбор и обработка данных:** все авторы.
**Предоставление материалов исследования:** все авторы.
**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.
**Подготовка рукописи:** все авторы.
**Окончательное одобрение рукописи:** А.Г. Туркина.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

**1.** Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, 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.** Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Маслова Л.М. и др. Сегодняшний день в терапии хронического миелолейкоза: результаты и сложности. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2017;32(2):31–5. doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-2-31-35.

[Lyamkina AS, Pospelova TI, Maslova LM, et al. Today in the treatment of chronic myeloid leukemia: results and difficulty. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2017;32(2):31–5. doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-2-31-35. (In Russ)]

**3.** Лазарева О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и др. Итоги 12-летней терапии ингибиторами тирозинкиназ больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудач лечения ИФН-α. Сибирский научный медицинский журнал. 2015;35(1):90–7.

[Lazareva OV, Turkina AG, Gusarova GA, et al. The results of 12 year therapy with tyrosine kinase inhibitors in patients in the late chronic phase of chronic myeloid leukemia after IFN-α treatment failures. Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal. 2015;35(1):90–7. (In Russ)]

**4.** Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2017;376(10):917–27. doi: 10.1056/NEJMoa1609324.

**5.** Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. Терапевтический архив. 2014;86(7):24–30.

[Kulikov SM, Vinogradova OYu, Chelysheva EYu, et al. The incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009–2012 population-based study. Terapevticheskii arkhiv. 2014;86(7):24–30. (In Russ)]

**6.** Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H, et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. Cancer. 2013;119(14):2620–9. doi: 10.1002/cncr.28106.

**7.** 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):186–93. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4.

**8.** Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):390–401. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401.

[Turkina AG, Novitskaya NV, Golenkov AK, et al. Chronic Myeloid Leukemia Patient Registry in the Russian Federation: From Observational Studies to the Efficacy Evaluation in Clinical Practice. Clinical oncohematology. 2017;10(3):390–401. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401. (In Russ)]

**9.** 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.

**10.** Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. Science. 2001;293(5531):876–80. doi: 10.1126/science.1062538.

**11.** Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. Lancet Oncol. 2007;8(11):1018–29. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70342-X.

**12.** Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at risk of disease progression. J Clin Oncol. 2008;26(29):4806–13. doi: 10.1200/JCO.2008.16.9953.

**13.** Soverini S, Branford S, Nicolini FE, 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.

**14.** Челышева 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 EYu, Shukhov OA, Lazareva OV, Turkina AG. BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya. 2012;5(1):13–21. (In Russ)]

**15.** Куцев С.И., Вельченко М.В., Зельцер А.Н. Молекулярно-генетический мониторинг хронического миелолейкоза при терапии ингибиторами тирозинкиназ. Онкогематология. 2008;4:17–25. doi: 10.17650/1818-8346-2008-0-4-17-25.

[Kutsev SI, Velchenko MV, Zelzer AN. Molecular genetics monitoring of tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia. Oncohematology. 2008;4:17–25. doi: 10.17650/1818-8346-2008-0-4-17-25. (In Russ)]

**16.** Мисюрина Е.Н., Мисюрин А.В., Крутов А.А. и др. Частота встречаемости мутаций киназного домена BCR-ABL у больных ХМЛ, резистентных к терапии иматинибом. Вестник гематологии. 2013;9(2):35–6.

[Misyurina EN, Misyurin AV, Krutov AA, et al. Frequency of BCR-ABL kinase domain mutations in CML patients resistant to imatinib therapy. Vestnik gematologii. 2013;9(2):35–6. (In Russ)]

**17.** Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. Leuk Res. 2020;98:106458. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106458.

**18.** Nicolini F, Basak GW, Soverini S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. Blood. 2011;118(20):5697–700. doi: 10.1182/blood-2011-07-367326.

**19.** 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.

**20.** Cortes JE, Kim D-W, Pinella-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.

**21.** Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2012;367(22):2075–88. doi: 10.1056/NEJMoa1205127.

**22.** Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. Leukemia. 2013;27(6):1310–5. doi: 10.1038/leu.2013.69.

**23.** Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(5):612–21. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00080-2.

**24.** Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, et al. Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. J Med Chem. 2018;61(18):8120–35. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01040.

**25.** Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. Nature. 2017;543(7647):733–7. doi: 10.1038/nature21702.

**26.** Eide CA, Zabriskie MS, Savage Stevens SL, et al. Combining the Allosteric Inhibitor Asciminib with Ponatinib Suppresses Emergence of and Restores Efficacy against Highly Resistant BCR-ABL1 Mutants. Cancer Cell. 2019;36(4):431–43.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2019.08.004.

**27.** Ben-Neriah Y, Daley GQ, Mes-Masson AM, et al. The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene. Science. 1986;233(4760):212–4. doi: 10.1126/science.3460176.

**28.** Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. N Engl J Med. 2019;381(24):2315–26. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.

**29.** La Sala G, Decherchi S, De Vivo M, Rocchia W. Allosteric Communication Networks in Proteins Revealed through Pocket Crosstalk Analysis. ACS Cent Sci. 2017;3(9):949–60. doi: 10.1021/acscentsci.7b00211.

**30.** Hoch M, Sengupta T, Hourcade-Potelleret F. Pharmacokinetic drug interactions of asciminib with the sensitive cytochrome P450 probe substrates midazolam, warfarin, and repaglinide in healthy participants. Clin Transl Sci. 2022;15(6):1406–16. doi: 10.1111/cts.13252.

**31.** Инструкция по применению асциминиба [электронный документ]. Доступно по: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2023-01-24-scemblix-sm-pc.pdf. Ссылка активна на 20.03.2023.

[Instruction for asciminib use (Internet). Available from: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2023-01-24-scemblix-sm-pc.pdf. Accessed 20.03.2023. (In Russ)]

**32.** Kumar R, Pereira RS, Zanetti C, et al. Specific, targetable interactions with the microenvironment influence imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(8):2087–101. doi: 10.1038/s41375-020-0866-1.

**33.** Bavaro L, Martelli M, Cavo M, Soverini S. Mechanisms of Disease Progression and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: An Update. Int J Mol Sci. 2019;20(24):6141. doi: 10.3390/ijms20246141.

**34.** Combes FP, Li YF, 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.

**35.** Hughes T, Cortes JE, Rea D, et al. Asciminib provides durable molecular responses in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) with the T315I mutation: updated efficacy and safety data from a phase I trial. Clin Lymphoma Myel Leuk. 2022;22:S300. doi: 10.1016/S2152-2650(22)01388-X.

**36.** Hochhaus A, Rea 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.

**37.** Rea D, Hughes TP. Development of asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;171:103580. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103580.

**38.** Khadadah F, Xenocostas A, Busque L, et al. A Real-World Canadian Experience of Asciminib Use in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Failed Multiple Lines of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. Blood. 2021;138(S1):3610. doi: 10.1182/blood-2021-149588.

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

**40.** Kockerols CC, Janssen JJ, Blijlevens NM, et al. Clinical outcome of asciminib treatment in a real-world multi-resistant CML patient population. HemaSphere. 2022;6:604–5. doi: 10.1097/01.HS9.0000845720.69342.77.

**41.** Khadadah F, Turkina AG, Lomaia E, et al. Canadian and Russian experiences of asciminib in chronic myeloid leukemia (CML) patients who failed multiple lines of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. HemaSphere. 2022;6:603–4. doi: 10.1097/01.HS9.0000845716.75856.2d.

**42.** Breccia M, Russo Rossi AV, Martino B, et al. Asciminib Italian managed access program: efficacy profile in heavily pre-treated CML patients. HemaSphere. 2022;6:607–8. doi: 10.1097/01.HS9.0000845732.28959.a9.

**43.** Innes A, Orovboni V, Claudiani S, et al. Asciminib use in CML: The UK experience. HemaSphere. 2022;6:601–2. doi: 10.1097/01.HS9.0000845708.96602.91.

**44.** Chee LCY, Lee N, Grigg A, et al. Clinical Outcomes of Chronic Myeloid Leukaemia (CML) Patients on Asciminib through the Managed Access Program (MAP) in Australia. Blood. 2022;140(Suppl 1):6800–2. doi: 10.1182/blood-2022-163221.

**45.** 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 AG, Kuzmina EA, Lomaia EG, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia Patients Without Therapeutic Alternatives Alternatives: Results of the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) Trial in Russia. Clinical oncohematology. 2023;16(1):54–68. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68. (In Russ)]

**46.** Turkina AG, Kuzmina EA, Lomaia EG, et al. Two-Year Updated Results of Asciminib Managed-Access Program (MAP) in Russia. Blood. 2022;140(Suppl 1):9654–5. doi: 10.1182/blood-2022-162268.

**47.** Luna A, Perez-Lamas L, Boque C, et al. Real-life analysis on safety and efficacy of asciminib for ponatinib pretreated patients with chronic myeloid leukemia. Ann Hematol. 2022;101(10):2263–70. doi: 10.1007/s00277-022-04932-6.