Scientific reviews УДК 616.155.392-085.33-092.9:615.22-06

# *ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ІНГІБІТОРІВ ТИРОЗИНКІНАЗ НОВОГО ПОКОЛІННЯ У ДОСЯГНЕННІ ГЛИБОКОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ РЕМІСІЇ ТА РЕМІСІЇ БЕЗ ЛІКУВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ*

***Мороз Г.І.***

*Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м.Київ, Україна*

***Ключові слова:*** *хронічна мієлоїдна лейкемія, асцимініб, понатиніб, інгібітори тирозинкіназ, глибока молекулярна відповідь, ремісія без лікування, токсичність.*

*Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 95-100.*

***DOI:*** *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.15*

***E-mail:*** *mormich1956@gmail.com*

***Резюме.*** *Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є модельним захворюванням, у якому поява інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) кардинально змінила природний перебіг і прогноз, трансформувавши колись фатальну патологію на хронічно контрольований стан. Проте ескалація терапевтичних цілей — від цитогенетичної ремісії до глибокої молекулярної відповіді (ГМВ) та, зрештою, ремісії без лікування (TFR) — актуалізувала потребу у високоактивних і водночас безпечних препаратах. Сучасний арсенал новітніх ІТК II–III поколінь та алостеричного інгібітору асцимініб відкриває принципово нові можливості, але й поставив перед клініцистами питання оптимального вибору з огляду на ефективність, токсичність і резистентність.*

*З метою узагальнення дані порівняльного аналізу ефективності та безпеки ІТК другого, третього поколінь та асцимініб виконано огляд літератури. Асцимініб радикально змінює терапевтичний ландшафт ХМЛ. У клінічних дослідженнях він достовірно перевершує всі наявні схеми дебютної терапії, зокрема ІТК II покоління, за частотою великої і глибокої молекулярних відповідей (ВМВ, ГМВ), демонструючи водночас більш сприятливий профіль безпеки. Це спростовує традиційний компроміс «ефективність чи токсичність» і дає підстави розглядати препарат як імовірний новий стандарт першої лінії для більшості пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ-ХФ. Швидка та стійка індукція глибоких відповідей за меншої частоти побічних явищ потенційно збільшує кількість хворих, які зможуть досягти ремісії без лікування (TFR).*

*Понатиніб залишається ключовим засобом у разі високорівневої резистентності. Як найпотужніший АТФ-конкурентний інгібітор він особливо важливий для пацієнтів із мутацією T315I чи складними мутаціями. Запровадження у дослідженні OPTIC адаптивної схеми дозування дало змогу зберегти високу ефективність, істотно зменшивши ризик артеріальних оклюзійних ускладнень. Вибір між понатинібом і асциміні бом у третій лінії є практичним прикладом персоніфікованої медицини, де рішення ґрунтується на мутаційному профілі, коморбідності та індивідуальних терапевтичних цілях пацієнта.*

*Комбіноване або послідовне застосування фармакодинамічно комплементарних агентів (асциміні бу з АТФ-конкурентним ІТК) може стати шляхом до подолання найстійкіших форм резистентності й, можливо, до елімінації лейкемічних стовбурових клітин, що наблизить TFR до ширшого кола хворих.*

# *COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF NEW-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITORS IN ACHIEVING DEEP MOLECULAR REMISSION AND REMISSION WITHOUT TREATMENT IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA*

***Moroz H.I.***

***Key words:*** *chronic myeloid leukemia, asciminib, ponatinib, tyrosine kinase inhibitors, deep molecular response, remission without treatment, toxicity.*

***Resume.*** *Chronic myeloid leukemia (CML) is a model disease in which the emergence of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has radically changed the natural course and prognosis, transforming a once fatal pathology into a chronically controlled condition. However, the escalation of therapeutic goals — from cytogenetic remission to deep molecular response (DMR) and, ultimately, treatment-free remission (TFR) — has highlighted the need for highly active yet*

*Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 95-100.*

*safe drugs. The modern arsenal of the latest second- and third-generation ITKs and the allosteric inhibitor asciminib opens up fundamentally new possibilities, but also poses the question of optimal choice for clinicians in terms of efficacy, toxicity, and resistance.*

*A literature review was conducted to summarize the comparative analysis of the efficacy and safety of second- and third-generation TKIs and asciminib.*

*Asciminib radically changes the therapeutic landscape of CML. In clinical trials, it significantly outperforms all existing first-line treatment regimens, including second-generation TKIs, in terms of the frequency of major and deep molecular responses (MMR, DMR), while demonstrating a more favorable safety profile. This refutes the traditional "efficacy versus toxicity" trade-off and provides grounds for considering the drug as a likely new first-line standard for most patients with newly diagnosed CML-CP. Rapid and sustained induction of deep responses with a lower incidence of adverse events potentially increases the number of patients who can achieve treatment-free remission (TFR).*

*Ponatinib remains a key agent in cases of high-level resistance. As the most potent ATP-competitive inhibitor, it is particularly important for patients with the T315I mutation or complex mutations. The introduction of an adaptive dosing regimen in the OPTIC study has maintained high efficacy while significantly reducing the risk of arterial occlusive complications. The choice between ponatinib and asciminib in the third line is a practical example of personalized medicine, where decisions are based on the mutation profile, comorbidity, and individual therapeutic goals of the patient.*

*The combined or sequential use of pharmacodynamically complementary agents (asiminib with ATP-competitive TKI) may be a way to overcome the most persistent forms of resistance and, possibly, to eliminate leukemic stem cells, bringing TFR closer to a wider range of patients.*

**Вступ.** Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є парадигмальним прикладом успіху молекулярно-таргетної терапії в онкології. Відкриття філадельфійської хромосоми (Ph) та її молекулярного наслідку — химерного гена *BCR:ABL1*, який кодує онкопротеїн з конститутивною тирозинкіназною активністю, — заклало фундамент для розробки інгібіторів тирозинкіназ (ІТК). Впровадження іматинібу на початку 2000-х років кардинально змінило прогноз для пацієнтів, перетворивши ХМЛ зі смертельного захворювання з медіаною виживаності 3–5 років на хронічний керований стан, за якого тривалість життя більшості пацієнтів у хронічній фазі (ХФ) наближається до загальнопопуляційної [1].

З часом терапевтичні цілі при ХМЛ зазнали значної еволюції. Початкові завдання досягнення повної гематологічної та цитогенетичної відповіді поступилися місцем прагненню до глибокої молекулярної відповіді (ГМВ), яка вимірюється за рівнем транскриптів $BCR:ABL1^{IS}$ (англ. International Scale). ГМВ, зокрема велика молекулярна відповідь (ВМВ, Major Molecular Response, MMR; $BCR:ABL1^{IS} \leq 0{,}1\%$), стала ключовим сурогатним маркером довготривалого сприятливого прогнозу [1]. Найновішою та найамбітнішою метою терапії стала ремісія без лікування (англ. Treatment-Free Remission, TFR) — можливість безпечно припинити прийом ІТК у пацієнтів зі стійкою та тривалою ГМВ, що дозволяє уникнути кумулятивної токсичності, покращити якість життя та знизити економічний тягар лікування [2].

Однак шлях до цих цілей ускладнюється розвитком резистентності до ІТК та проблемами їхньої непереносимості. Поява резистентності, найчастіше зумовленої точковими мутаціями в кіназному домені *BCR:ABL1*, стимулювала розробку ІТК другого покоління (дазатинібу, нілотинібу, бозутинібу) та третього покоління (понатинібу) [3]. Ці препарати продемонстрували вищу ефективність порівняно з іматинібом, але водночас виявили власні унікальні профілі токсичності, що вимагає ретельної індивідуалізації терапії [4]. Нещодавня поява асцимінібу, першого у своєму класі алостеричного інгібітору STAMP (англ. Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), відкрила нову еру в лікуванні ХМЛ, пропонуючи унікальний механізм дії та потенційно кращий профіль безпеки, хоча і він не є панацеєю і для досягнення терапевтичного ефекту виконують індивідуалізовані протоколи [5, 6, 7].

**Мета дослідження** — узагальнити дані порівняльного аналізу ефективності та безпеки ІТК другого, третього поколінь та асцимінібу.

***Сучасний ландшафт інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) у лікуванні ХМЛ***

Еволюція терапії ХМЛ є яскравим прикладом динамічного циклу «проблема-рішення» в клінічній онкології. Кожне нове покоління препаратів розробляли як відповідь на виклики, поставлені попередниками. Іматиніб встановив стандарт, але виявив проблеми резистентності та недостатньої глибини відповіді у частини пацієнтів [4]. Представники ІТК другого покоління розв'язали проблему глибини відповіді, але створили нову

проблему — специфічну органну токсичність [8]. Понатиніб подолав «непереможну» мутацію T315I, але загострив проблему серцево-судинної токсичності, що вимагало розробки стратегій її мінімізації [9]. Нарешті, асцимініб розроблено як потенційне розв'язання проблеми кумулятивної токсичності, пропонуючи принципово інший механізм дії [5]. Цей розвиток демонструє, що кожен новий препарат є не просто «кращим», а «іншим», розширюючи арсенал для індивідуалізованого лікування.

***ІТК другого покоління (дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб): баланс між ефективністю та токсичністю***

Інгібітори тирозинкіназ 2-го покоління (2G-TKI) розроблено з метою подолання резистентності до іматинібу та для досягнення швидших і глибших молекулярних відповідей [4]. Дазатиніб, нілотиніб та бозутиніб схвалено для застосування як у першій, так і в наступних лініях терапії ХМЛ-ХФ [1].

Численні клінічні дослідження продемонстрували, що 2G-TKI індукують ВМВ у більшої частки пацієнтів та в коротші терміни порівняно з іматинібом за використання у першій лінії терапії [4]. Це має важливе клінічне значення, оскільки швидке досягнення ранніх молекулярних віх (наприклад, $BCR{:}ABL1^{IS} \leq 10\%$ на 3-му місяці) асоціюється з кращими довгостроковими результатами та вищою імовірністю досягнення ГМВ, що є передумовою для спроби TFR [1]. У педіатричній популяції 2G-TKI також асоціюються зі швидшими відповідями, що є особливо важливим з огляду на необхідність мінімізації тривалості терапії у дітей [10–12].

Ключовим фактором, який визначає вибір конкретного 2G-TKI, є його унікальний спектр побічних ефектів. На відміну від іматинібу, для якого характерні переважно неспецифічні побічні ефекти (нудота, набряки, судоми), 2G-TKI мають більш виражену органоспецифічну токсичність, що вимагає ретельної оцінки коморбідності пацієнта перед початком лікування [2, 3, 10].

Застосування *нілотинібу* асоційоване з підвищеним ризиком серцево-судинних подій, зокрема артеріальної оклюзійної хвороби (АОХ), атеросклерозу та інсульту. Характерними є метаболічні порушення — гіперглікемія, гіперхолестеринемія, а також панкреатит [2, 3, 10]. Довгострокові дані дослідження ENESTnd підтвердили вищі кумулятивні показники серцево-судинних подій у групах нілотинібу порівняно з іматинібом, навіть у пацієнтів з низьким вихідним ризиком за Фремінгемською шкалою [8].

Основним побічним ефектом, специфічним для *дазатинібу*, є плевральний випіт, ризик якого зростає у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або аутоімунними захворюваннями в анамнезі [13]. Можливий розвиток легеневої артеріальної гіпертензії та перикардиту, що робить його небажаним вибором для пацієнтів із захворюваннями легень чи серця [2, **3**, 10].

*Бозутиніб* найчастіше викликає побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема діарею, яка може бути вираженою на початку терапії. Також можлива гепатотоксичність (підвищення рівня трансаміназ), що вимагає регулярного моніторингу функції печінки [14].

Клінічні настанови, зокрема European LeukemiaNet (ELN) 2020 та National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024, підкреслюють, що вибір ІТК першої лінії має бути індивідуалізованим [3, 10]. Рішення ухвалюють на основі прогностичного ризику пацієнта (за шкалами ELTS або Sokal), віку, а головне — профілю супутніх захворювань [3]. Економічно ефективною опцією, особливо для пацієнтів з низьким ризиком та наявністю протипоказань до 2G-TKI, залишається іматиніб, особливо з появою генеричних форм [1, 15].

***Понатиніб (ІТК третього покоління): «приборкання» потужності***

Понатиніб є панінгібітором *BCR:ABL1*, розробленим для подолання широкого спектра мутацій, які надають резистентність до ІТК першого та другого поколінь. Його клінічна ніша — це, перш за все, пацієнти з мутацією T315I, яка є нечутливою до всіх інших АТФ-конкурентних ІТК, а також пацієнти з резистентністю до кількох попередніх ліній терапії [3]. Початкове дослідження PACE продемонструвало вражаючу ефективність понатинібу в сильно передлікованих пацієнтів, досягаючи глибоких та стійких відповідей. Однак це дослідження також виявило тривожно високу частоту артеріальних оклюзійних подій (АОП), включаючи інфаркти міокарда та інсульти, що поставило під сумнів його безпеку та широке застосування [9].

Історія понатинібу є унікальним прикладом того, як клінічні дослідження можуть не просто тестувати препарат, а й розробляти стратегію його безпечного застосування. Замість того, щоб відмовитися від високоефективного, але токсичного агента, розроблено дослідження OPTIC для «приборкання» його потужності. Гіпотеза полягала в тому, що висока доза необхідна для індукції відповіді, але для її підтримки може бути достатньо нижчої, безпечнішої дози.

У дослідження OPTIC рандомізовано пацієнтів на три стартові дози (45мг, 30мг та 15мг на добу) з обов'язковим зниженням дози до 15мг після досягнення відповіді $BCR{:}ABL1^{IS} \leq 1\%$. Дані 5-річного дослідження підтвердили, що стартова доза 45мг забезпечує найвищу ймовірність досягнення цієї відповіді (60% пацієнтів), особливо у групі з мутацією T315I, порівняно з 41% та 40% для доз 30мг та 15мг відповідно [9]. Така стратегія зниження дози значно зменшила частоту АОП порівняно з даними дослідження PACE, демонструючи, що ризик можна ефективно контролювати [12]. Хоча частина пацієнтів (23–29%) втрачала відповідь після зниження дози, більшість (69–80%) успішно її відновлювала після тимчасового повернення до вищої дози, що підтверджує керованість та безпеку цього підходу [16].

На основі даних OPTIC, ELN 2020 рекомендує

диференційований підхід до дозування понатинібу. Для пацієнтів з високим ризиком (за мутації T315I, складних мутацій, прогресії до просунутих фаз) рекомендовано починати з дози 45мг/добу з подальшим зниженням. Для пацієнтів з меншим ступенем резистентності або з вираженими серцево-судинними ризиками можна розглянути нижчі стартові дози (30мг або 15мг) [3]. Це є яскравим прикладом персоналізованого управління ризиками в сучасній онкогематології.

***Асцимініб — новий клас алостеричних інгібіторів STAMP***

Асцимініб є першим представником нового класу препаратів для лікування ХМЛ, який докорінно змінює підхід до таргетної терапії.

На відміну від усіх попередніх ІТК, які конкурують з АТФ за зв'язування в активному центрі кінази, асцимініб є алостеричним інгібітором. Він зв'язується зі специфічною міристоїловою кишенею на С-кінцевій частці домену ABL1. Це зв'язування імітує природний механізм аутоінгібування та стабілізує неактивну конформацію кінази. Цей механізм отримав назву STAMP (англ. Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) [4].

Цей унікальний механізм дії зумовлює дві ключові переваги:

- високу селективність — міристоїлова кишеня є значно менш консервативною структурою серед кіназ людини, ніж АТФ-зв'язуючий сайт, це призводить до меншої кількості позатаргетних ефектів і до значно кращого профілю безпеки та переносимості порівняно з АТФ-конкурентними ІТК;
- відсутність перехресної резистентності — оскільки асцимініб діє на іншу ділянку білка, він залишається ефективним проти більшості мутацій, які викликають резистентність до АТФ-конкурентних ІТК, включаючи T315I (за вищих доз) [6,17]. І навпаки, мутації, які викликають резистентність до асцимінібу (у міристоїловій кишені), не впливають на ефективність традиційних ІТК, що відкриває шлях для раціональної послідовної терапії.

Асцимініб був спочатку схвалено для лікування пацієнтів з ХМЛ-ХФ, які отримали дві або більше попередні лінії ІТК, а також для пацієнтів з мутацією T315I [17]. Нещодавно на основі вражаючих результатів дослідження ASC4FIRST він отримав прискорене схвалення FDA для використання в першій лінії терапії, що потенційно може змінити стандарти лікування для пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ [18, 19].

***Порівняльна ефективність ІТК нового покоління у досягненні глибокої молекулярної відповіді***

Досягнення ГМВ є центральною метою сучасної терапії ХМЛ, оскільки саме вона відкриває шлях до TFR. Нові покоління ІТК демонструють значні переваги у досягненні цієї мети, проте їхня порівняльна ефективність та місце в терапевтичному алгоритмі потребують детального аналізу.

***Асцимініб як терапія першої лінії — аналіз дослідження ASC4FIRST***

Дослідження ASC4FIRST стало переломним моментом у лікуванні ХМЛ, оскільки вперше проведено пряме порівняння нового класу інгібіторів з усіма існуючими стандартами першої лінії терапії [5, 18, 19]. Це дослідження змінило усталену парадигму, де для отримання вищої ефективності доводилося миритися з вищою токсичністю. Досі вибір першої лінії був компромісом: безпечніший, але менш потужний іматиніб — проти ефективніших, але більш токсичних 2G-TKI [1]. ASC4FIRST продемонструвало, що асцимініб пропонує одночасно і вищу ефективність, і кращу безпеку, руйнуючи це рівняння і позиціонуючи себе як потенційно новий стандарт першої лінії.

У дослідженні ASC4FIRST пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ-ХФ було рандомізовано для отримання асцимінібу (80мг один раз на день) або ІТК за вибором дослідника (іматиніб або 2G-TKI: нілотиніб, дазатиніб, бозутиніб). Оновлені дані з медіаною спостереження 2,2 року (96 тижнів) підтвердили та посилили початкові висновки:

- перевага над усіма ІТК — частота ВМВ на 96-му тижні була значно вищою в групі асцимінібу (74,1%) порівняно з об'єднаною групою ІТК, обраних дослідником (52,0%);
- перевага над іматинібом — різниця була ще більшою порівняно з іматинібом: частота ВМВ 76,2% у групі асцимінібу проти 47,1% у групі іматинібу (різниця 29,7%, $p<0,001$);
- перевага над 2G-TKI — хоча дослідження не мало статистичної потужності для прямого порівняння з 2G-TKI як окремою групою, чисельні дані демонструють перевагу асцимінібу і тут: частота ВМВ 72,0% проти 56,9% [5, 17–19].

Глибокі молекулярні відповіді (DMR). Здатність індукувати DMR є важливою для майбутніх спроб TFR. Асцимініб продемонстрував безпрецедентну ефективність у досягненні цих кінцевих точок на 96-му тижні:

- MR4 ($BCR{:}ABL1^{IS} \leq 0,01\%$) — 48,8% пацієнтів у групі асцимінібу проти 27,5% у групі всіх ІТК;
- MR4.5 ($BCR{:}ABL1^{IS} \leq 0.0032\%$) — 30,9% пацієнтів у групі асцимінібу проти 17,7% у групі всіх ІТК.

Майже третина пацієнтів на асцимінібі досягає найглибшого рівня відповіді, що є передумовою для TFR, вже протягом перших двох років терапії.

Перевага асцимінібу не обмежується ефективністю. Його профіль безпеки виявився значно кращим за всіма ключовими показниками [5]:

- побічні явища (ПЯ) ≥ 3ступеня: 38,0% для асцимінібу, що нижче, ніж для іматинібу (44,4%) та 2G-TKI (54,9%);
- припинення терапії через ПЯ — частота цього показника для асцимінібу (6,0%) була вдвічі нижчою, ніж для об'єднаної групи ІТК (12,7%), і зокрема нижчою, ніж для іматинібу (11,1%) та 2G-TKI (9,8%).

Ці дані свідчать, що значно більше пацієнтів можуть продовжувати терапію асцимінібом без необхідності її переривання або припинення, що є

ключовим для досягнення та підтримки довготривалої відповіді.

***Ефективність у пізніх лініях терапії – асцимініб проти понатинібу***

У третій та наступних лініях терапії, де пацієнти часто мають множинну резистентність та непереносимість, вибір оптимального ІТК стає ще більш складним. Тут на арену виходять два найпотужніші агенти – асцимініб та понатиніб. Їхнє порівняння створює нову клінічну дилему: максимальна потужність проти кращої безпеки.

Пряме порівняння – асцимініб проти бозутинібу (ASCEMBL), це дослідження стало основою для реєстрації асцимінібу в пізніх лініях. У ньому порівнювали асцимініб (40мг двічі на день) з бозутинібом (500мг один раз на день) у пацієнтів з ХМЛ-ХФ після невдачі щонайменше двох попередніх ІТК [20]. Довгострокові дані (медіана спостереження ~ 3,7року) підтвердили стійку перевагу асцимінібу:

- за ефективністю — частота BMB на 96-му тижні становила 37,6% для асцимінібу проти 15,8% для бозутинібу (p=0,001), ця перевага зберігалася до кінця дослідження (156 тижнів), 33,8% проти 10,5% відповідно;
- за переносимістю — разюча різниця, 8,3% пацієнтів припинили прийом асцимінібу через ПЯ, порівняно з 27,6% у групі бозутинібу, що означає не лише кращу відповідь на асцимініб, але й можливість значно довше його приймати, що є критичним фактором успіху.

Непряме порівняння — асцимініб проти понатинібу (MAIC) [21]. Після узгодження вихідних характеристик пацієнтів понатиніб демонструє вищі показники відповіді на 12-му місяці, особливо у пацієнтів з мутацією T315I:

- з T315I — скоригована різниця в частоті BMB становила 47,37% на користь понатинібу (статистично значуща);
- без T315I (але з резистентністю) — різниця в частоті BMB становила 6,84% на користь понатинібу (статистично незначуща).

Ці результати, хоч і мають методологічні обмеження, вказують на те, що понатиніб може бути більш потужним агентом, особливо в боротьбі з мутацією T315I. Однак ця перевага в ефективності має бути зважена проти значно вищого ризику серцево-судинної токсичності понатинібу порівняно з більш сприятливим профілем безпеки асцимінібу [9, 20]. Таким чином, вибір між цими двома препаратами в третій лінії не є однозначним і вимагає глибокої персоналізації, заснованої на мутаційному статусі, профілі коморбідності та терапевтичних цілях для кожного конкретного пацієнта.

Аналіз сучасних даних щодо лікування хронічної мієлоїдної лейкемії дозволяє зробити низку ключових висновків, що визначають поточні та майбутні напрямки терапевтичної стратегії.

**Висновки**

1. Асцимініб змінює парадигму лікування ХМЛ – він став першим препаратом, який продемонстрував статистично значущу перевагу в ефективності (частота BMB та ГМВ) над усіма існуючими стандартами першої лінії, включаючи ІТК другого покоління, і водночас показав кращий профіль безпеки та переносимості. Це руйнує усталену концепцію «ефективність в обмін на токсичність» і позиціонує асцимініб як потенційно новий стандарт першої лінії терапії для більшості пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ-ХФ. Його здатність індукувати швидкі та глибокі відповіді при меншій кількості побічних ефектів може значно збільшити частку пацієнтів, які досягнуть кінцевої мети – ремісії без лікування.
2. Понатиніб залишається незамінним інструментом за високої резистентності як найпотужніший АТФ-конкурентний інгібітор, особливо для пацієнтів з мутацією T315I та складними мутаціями. Ключовим досягненням стало впровадження стратегії дозування, адаптованої до відповіді (дослідження OPTIC), яка дозволяє максимізувати ефективність, суттєво знижуючи ризик артеріальних оклюзійних подій. Вибір між понатинібом та асцимінібом у третій лінії терапії є яскравим прикладом персоніфікованої медицини, де рішення залежить від тонкого балансу між мутаційним профілем пацієнта, його коморбідністю та терапевтичними цілями.

**Перспективи подальших досліджень**— вивчення комбінацій фармакодинамічно різних речовин (зокрема, асцимінібу, АТФ-конкурентного ІТК), це може запропонувати шляхи до подолання найскладніших форм резистентності та, можливо, до ерадикації лейкемічних стовбурових клітин, що зробить TFR реальністю для ще більшої кількості пацієнтів.

**References**

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver R, Schiffer C, Apperley J, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Mar 3;34(4):966-84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
2. Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela J-M, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2023;37(11):2150-67. DOI: 10.1038/s41375-023-02048-y.
3. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
4. Atallah EL, Mauro MJ, Sasaki K, Levy MY, Koller P, Yang D, et al. Dose-escalation of second-line and first-line asciminib in chronic myeloid leukemia in chronic phase: the ASC2ESCALATE Phase II trial. Future Oncol. 2024;20(38):3065-75. DOI: 10.1080/14796694.2024.2402680.
5. Hochhaus A, Wang J, Kim D-W, Kim DDH, Mayer J, Goh Y-T, et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N

Eng J Med. 2024;391(10):885-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2400858.
6. Batar P, Mezei G, Illes A. Treatment-emergent resistance to Asciminib in chronic myeloid leukemia patients due to Myristoyl-binding pocket-mutant of BCR::ABL1/A337V can be effectively overcome with dasatinib treatment. Curr Oncol. 2025 Feb 9;32(2):97. DOI: 10.3390/curroncol32020097.
7. Massimino M, Stella S, Tirrò E, Pennisi MS, Vitale SR, Puma A, et al. ABL1-directed Inhibitors for CML: efficacy, resistance and future perspectives. Anticancer Res. 2020;40(5):2457-65. DOI: 10.21873/anticanres.14215.
8. Hijiya N, Maschan A, Rizzari C, Shimada H, Dufour C, Goto H, et al. The long-term efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients with CML: a 5-year update of the DIALOG study. Blood Adv. 2023;7(23):7279-89. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010122.
9. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, 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.
10. Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, Begna KH, Berman E, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024 Feb;22(1):43-69. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0007.
11. Laganà A, Scalzulli E, Bisegna ML, Carmosino I, Ielo C, Costa A, et al. Treatment free remission (TFR) after second-generation tyrosine kinase inhibitors (2G-TKIs) treatment in chronic myeloid leukemia (CML): from feasibility to safety. Expert Opin Drug Saf. 2024;23(8):969-79. DOI: 10.1080/14740338.2024.2368822.
12. Jabbour E, Apperley J, Cortes J, Rea D, Deininger M, Abruzzese E, et al. Dose modification dynamics of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) from the PACE and OPTIC trials. Leukemia. 2024;38(3):475-81. DOI: 10.1038/s41375-024-02159-0.
13. Cheng F, Xu Q, Li Q, Cui Z, Li W, Zeng F. Adverse reactions after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: Characteristics, potential mechanisms, and clinical management strategies. Front Oncol. 2023;13:1113462. DOI: 10.3389/fonc.2023.1113462.
14. García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Xicoy B, Casado-Montero F, Orti G, Giraldo P, et al. Critical review of clinical data and expert-based recommendations for the use of bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. Front Oncol. 2024;14:1405467. DOI: 10.3389/fonc.2024.1405467.
15. Flynn JP, Gerriets V. Imatinib. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Aug 2]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551676/
16. Hanley MJ, Diderichsen P, Rich B, Largajolli A, Schindler E, Vorog A, et al. Response-based dosing for Ponatinib: model-based analyses of the dose-ranging OPTIC study. Clin Pharmacol Ther. 2023 Aug;114(2):413-22. DOI: 10.1002/cpt.2956.
17. Choi E-J. Asciminib: the first-in-class allosteric inhibitor of BCR::ABL1 kinase. Blood Res. 2023 Apr 30;58(S1):S29-36. DOI: 10.5045/br.2023.2023017.
18. Akhtar M, Jamal Z, Mughal S, Mahmmoud Fadelallah Eljack M. A new chapter in CML treatment: the promise of asciminib. Ann Med Surg (Lond). 2025 Mar;87(3):1117-9. DOI: 10.1097/MS9.0000000000003069.
19. Jain AG, Cortes JE. Asciminib: the tyrosine kinase inhibitor with a unique mechanism of action. Expert Opin Pharmacother. 2025 Apr;26(6):677-84. DOI: 10.1080/14656566.2025.2480762.
20. Mauro M, Minami Y, Hochhaus A, Lomaia E, Voloshin S, Turkina A, et al. Sustained efficacy and safety with Asciminib (ASC) after almost 4 years of median follow-up from Ascembl, a Phase 3 Study of ASC Vs Bosutinib (BOS) in Patients (Pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) after ≥2 prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): An End of Study Treatment (EOS Tx) update, including results from switch population. Blood. 2023;142(1):4536. DOI: 10.1182/blood-2023-186854.
21. Garcia-Gutierrez V, Huang F, Ashaye A, Dalal M, Laliman-Khara V, Breccia M, et al. Ponatinib vs. asciminib in post–second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic-phase chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison. Front Oncol. 2024 Nov 20;14:1455378. DOI: 10.3389/fonc.2024.1455378.

**Відомості про авторів**
**Мороз Г.І. –** канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна. https://orcid.org/0000-0003-4165-0176

**Information about the author**
**Moroz H. I.** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Therapy, Family Medicine, Hematology, and Transfusion Medicine, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

***Дата першого надходження рукопису до видання: 15.08.2025.***
***Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 25.08.2025.***
***Дата публікації: 30.09.2025.***

***© Мороз Г.І. 2025***