10.21518/2079-701X-2016-10-66-72

К.К. ЛАКТИОНОВ, д.м.н., **М.В. ПЕРЕГУДОВА**, к.м.н., **В.В. БРЕДЕР**, к.м.н., **Е.В. РЕУТОВА**, к.м.н., **Д.А. ПЕРЕГУДОВ**, **М.С. АРДЗИНБА**, к.м.н., **П.А. ЧЕРНЕНКО**, к.м.н., **Д.Т. МАРИНОВ**
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

ПРИМЕНЕНИЯ АФАТИНИБА В РОССИИ

Результаты рандомизированных клинических исследований доказали преимущество неселективного ингибитора тирозинкиназы гена EGFR 2-го поколения афатиниба по сравнению с платиносодержащей химиотерапией у EGFR-позитивных больных аденокарциномой легкого как в первой, так и во второй линиях лечения. Показано достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в сравнении с платиносодержащей терапией и гефитинибом в 1-й линии лечения. Преимущество в общей выживаемости (ОВ) продемонстрировано в подгруппе больных с Del19 в крупных рандомизированных исследованиях. По данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», объективный эффект (ОЭ) терапии афатинибом составил 62,7% при контроле роста опухоли 94,1%. Медиана ВБП – 18,0 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями являлись сыпь, паронихии и диарея, требующие редукции дозы препарата до 30 и 20 мг/сут у 34,5 и 16,4% пациентов соответственно. В целом отмечен благоприятный токсический профиль и улучшение качества жизни больных.

Ключевые слова: *немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, мутация гена EGFR, Del19, L858R, афатиниб.*

K.K. LAKTIONOV, MD, M.V. PEREGUDOVA, PhD in medicine, V.V. BREDER, PhD in medicine, E.V. REUTOVA, PhD in medicine, D.A. PEREGUDOV, M.S. ARDZINBA, PhD in medicine, P.A. CHERNENKO, PhD in medicine, D.T. MARINOV
FSBSI «Russian Cancer Research Center n.a. N.N. Blokhin»

THE FIRST CLINICAL EXPERIENCE WITH AFATINIB IN RUSSIAN FEDERATION

Randomized clinical trials results have shown the advantage of non-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor 2nd generation – afatinib compared with platinum-based chemotherapy in adenocarcinoma EGFR-positive patients in both the first and second-line of treatment. Shown significant improvement in PFS compared with standard platinum contain regimen and gefitinib in the first line of treatment. Also afatinib demonstrated the efficacy in the second line of treatment of squamous cell carcinoma of lung. The advantage of OS demonstrated in the subgroup of patients with Del19 in the global randomized clinical trials. According to the local experience FSBSI «Russian Cancer Research Center n.a. N.N.Blokhin» ORR afatinib therapy was 62.7% in the tumor growth control 94.1%. Median PFS – 18.0 months. The most common adverse events observed a rash, paronychia, and diarrhea requiring dose reduction of up to 30 and 20 mg / day, 34.5% and 16.4% of patients, respectively. On the whole, marked by a favorable toxicity profile and improve the quality of patients life.

Keywords: *non-small-cell lung cancer, adenocarcinoma, EGFR mutation, Del19, L858R, afatinib.*

Открытие в 2004 г. активирующих мутаций в гене EGFR ознаменовало собой прорыв в лекарственном лечении больных с таким тяжелым онкологическим заболеванием, как диссеминированный рак легкого. Последующая регистрация и внедрение в клиническую практику двух ингибиторов тирозинкиназы EGFR первого поколения (эрлотиниба и гефитиниба) позволили пациентам, имеющим активирующую мутацию гена EGFR, получить дополнительную возможность лекарственного лечения.

Частота выявления активирующих мутаций гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в Российской Федерации составляет 26,9% в неплоскоклеточном морфологическом типе опухоли (аденокарцинома – 20,2%, крупноклеточный рак – 6,7%). В аденокарциномах мутации гена EGFR наиболее часто представлены делецией в 19 экзоне (Del19) и точечными мутациями в 21 экзоне (L858R), которые были диагностированы в 61,2 и 38,8% случаев соответственно [1]. Среди пациентов с НМРЛ определение мутации гена EGFR чаще было ассоциировано с женским полом, молодым возрастом больного, морфологическим типом опухоли аденокарциномой, азиатской популяцией, а также со статусом курения: никогда не курившие пациенты или курившие мало [1].

Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы гена EGFR первого поколения (гефитиниба и эрлотиниба) по результатам рандомизированных клинических исследований доказало преимущество их применения по сравнению со стандартной платиносодержащей химиотерапией у EGFR-позитивных больных НМРЛ как в азиатской (исследования IPASS, NEJ002, WJTOG 3405, LUX-Lung 6), так и в европейской популяциях (исследования EURTAG, TORCH, LUX-Lung 3) с достоверным увеличением выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ЧОО) (*табл. 1*) [2].

После успеха ингибиторов тирозинкиназы первого поколения учеными велись разработки новых препаратов, позволяющих улучшить непосредственные и отдаленные результаты лекарственного лечения больных НМРЛ с мутациями гена EGFR.

Первым препаратом второго поколения, зарегистрированным в онкологической практике, стал селективный и необратимый ингибитор тирозинкиназы афатиниб. Существуют внутренние различия в механизме действия ингибиторов тирозинкиназы EGFR первого поколения, гефитиниба и эрлотиниба, которые обратимо связывают и ингибируют передачу сигналов через сигнальные пути EGFR, и блокатора семейства ErbB второго поколения афа-

тиниба, который необратимо блокирует передачу сигналов от всех соответствующих гомо- и гетеродимеров семейства рецепторов ErbB (EGFR/ErbB1, HER2/ErbB2, ErbB3 и ErbB4) [10, 11]. Предполагается, что широкий спектр активности афатиниба и необратимый механизм действия могут быть связаны с усилением ингибирования сигнальных путей EGFR, что, в свою очередь, замедляет рост опухоли по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы EGFR первого поколения. Также при создании афатиниба была решена задача ковалентного связывания с остатками цистеина в аденозинтрифосфат-(АТФ)-связывающих карманах EGFR, HER2 и HER4 для обеспечения длительного ингибирования рецептора даже после снижения концентрации лекарственного вещества в плазме ниже ингибирующего порога [11–13].

Основным клиническим исследованием, результаты которого легли в основу регистрации афатиниба в США, Европе и Российской Федерации, стало LUX-Lung 3. В исследовании с участием 345 пациентов авторами проанализирована эффективность афатиниба в первой линии лечения по сравнению с наилучшим стандартным режимом химиотерапии пеметрексед/цисплатин. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе афатиниба и химиотерапии составила 11,1 мес. и 6,9 мес. соответственно (отношение рисков (ОР) 0,58, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,78, p = 0,001). Медиана ВБП у пациентов с наиболее частыми мутациями гена EGFR – Del19 и L858R (n = 308) составила 13,6 мес. в группе лечения афатинибом и 6,9 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,47; 95% ДИ 0,34–0,65; p = 0,001). При терапии афатинибом ЧОО была достоверно выше (56 и 23% соответственно, p = 0,001), как и контроль над заболеванием (90 и 81% соответственно). Продолжительность жизни была достоверно выше у пациентов с мутацией Del19, получающих афатиниб, чем в группе химиотерапии (33,3 мес. и 21,1 мес., ОР 0,54, 95% ДИ 0,36–0,79, p = 0,015) [9, 13, 14]. Переносимость обоих лекарственных режимов была приемлемой. Токсический профиль отличался в зависимости от препарата: такие нежелательные явления, как диарея, кожная сыпь, стоматит и паронихии характеризовали терапию афатинибом, в то время как миелосупрессия, астения, тошнота/рвота осложняли применение химиотерапии. В целом прекращение лечения по причине токсичности было необходимо в 8% случаев в группе афатиниба и в 12% в группе химиотерапии.

В исследовании Lux-Lung 6 (n = 364), проведенном на азиатской популяции больных, были получены аналогичные результаты, на основании которых и проводилась регистрация препарата в азиатских странах. Сравнение эффективности афатиниба в первой линии с режимом химиотерапии гемцитабин/цисплатин также показало достоверное преимущество афатиниба в медиане ВБП по сравнению с химиотерапией (11,0 мес. и 5,6 мес., ОР 0,28, 95% ДИ 0,20–0,39, p < 0,0001). Медиана ВБП у пациентов с частыми мутациями EGFR – Del19 и L858R составила 13,7 мес. и 5,6 мес. соответственно (ОР 0,26; 95% ДИ: 0,19–0,36; p < 0,0001). У пациентов с Del19 в группе афатиниба также отмечено преимущество в ОВ по сравнению с химиотерапией (31,4 мес. и 18,4 мес., ОР 0,64, 95% ДИ 0,44–0,94, p = 0,023). Профиль токсичности имел значения, идентичные предыдущему исследованию [2, 9].

Таблица 1. Результаты сравнения эффективности ингибиторов тирозинкиназы и стандартной химиотерапии у больных с мутацией гена EGFR [2]

Исследование	Рандомизация	Количество пациентов	ЧОО (%)	ВБП (мес.)	ОВ (мес.)
IPASS* [3]	Гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел	261	71,2 vs 47,3 p < 0,001	9,5 vs 6,3 ОР: 0,48; p < 0,0001	21,6 vs 21,9 ОР: 1,00; p = 0,99
First-SIGNAL**[4]	Гефитиниб vs гемицитабин /паклитаксел	42	84,6 vs 37,5 p = 0,002	8,0 vs 6,3 ОР: 0,54; p = 0,086	27,2 vs 25,6 ОР: 1,043
WJTOG3405 [5]	Гефитиниб vs цисплатин/доцетаксел	177	62,1 vs 32,2 p < 0,001	9,2 vs 6,3 ОР: 0,49; p < 0,001	36 vs 39 ОР: 1,185
NEJ002 [6]	Гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел	228	73,7 vs 30,7 p < 0,001	10,8 vs 5,4 ОР: 0,30; p < 0,001	27,7 vs 26,6 ОР:0,887; p = 0,483
OPTIMAL [7]	Эрлотиниб vs гемицитабин/карбоплатин	154	83 vs 36 p < 0,0001	13,1 vs 4,6 ОР: 0,16; p < 0,0001	22,6 vs 28,8 ОР: 1,065; p = 0,685
EURTAC [8]	Эрлотиниб vs 1-я линия химиотерапии	173	58 vs 15 p < 0,0001	9,7 vs 5,2 ОР: 0,37; p < 0,0001	19,3 vs 19,5 ОР: 1,04; p = 0,87
ENSURE	Эрлотиниб vs гемицитабин/цисплатин	148	68,2 vs 39,3 p < 0,0001	11 vs 5,5 ОР: 0,33 p < 0,0001	Не представлено
LUX-Lung 3 [9]	Афатиниб vs цисплатин/ пеметрексед	345	56,0 vs 23,0 p = 0,001	13,6 vs 6,9 *** ОР: 0,47; p < 0,001	31,6 vs 28,2*** ОР: 0,78; p = 0,1090
LUX-Lung 6 [9]	Афатиниб vs цисплатин/ гемицитабин	364	67,0 vs 23,0*** p < 0,0001	11,0 vs 5,6*** ОР: 0,25; p < 0,0001	23,6 vs 23,5*** ОР: 0,83; p = 0,1756

*Были включены пациенты с редкими мутациями
*First-SIGNAL – первичная конечная точка была ОВ
***Только пациенты с частыми мутациями (LUX-Lung 3, n = 308, LUX-Lung 6, n = 324)
ОР – отношение рисков; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ЧОО – частота объективного ответа.

При объединенном анализе отдаленных результатов обоих исследований (LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6) доказано преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ) в пользу афатиниба по сравнению с химиотерапией в подгруппе Del19 – LUX-Lung 3 (33,3 и 21,1 мес.; ОР 0,54 95% ДИ 0,36–0,79, p = 0,0015) и LUX-Lung 6 (31,4 и 18,4 мес.; ОР 0,64 95% ДИ 0,44–0,94 p = 0,0229). Объединенный анализ данных, включающий в целом 631 пациента с частыми мутациями гена EGFR, впервые показал существенное улучшение ОВ в группе афатиниба в сравнении со стандартной химиотерапией (27,3 и 24,3 мес., ОР 0,81,95% ДИ 0,66-0,99, p = 0,0374) – результаты представлены в *таблице 2* [9].

Объединенный подгрупповой анализ подтвердил преимущество в отношении ОВ на фоне терапии афатинибом в сравнении с химиотерапией у пациентов с мутацией Del19, продемонстрировав абсолютное улучшение в 11 мес. (31,7 и 20,7 мес., ОР 0,59 95% ДИ 0,45–0,77, p = 0,0001) [9].

На протяжении последних лет обратимые ингибиторы тирозинкиназы EGFR 1-го поколения (эрлотиниб и гефитиниб) и необратимый блокатор семейства ErbB 2-го поколения (афатиниб) используются в качестве стандарта 1-й линии терапии НМРЛ. Однако становятся все более очевидными молекулярно-генетические различия, которые лежат в основе ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы. Терапия 1-й линии необратимым ингибитором тирозинкиназы EGFR афатинибом приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни больных более чем на 1 год, в частности в подгруппе пациентов с мутацией Del19 в сравнении со стандартной химиотерапией (исследования LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6) [9, 14–16].

Особый интерес представляют результаты прямого сравнения афатиниба с ингибиторами тирозинкиназы EGFR первого поколения. Результаты первого в мире сравнительного исследования IIb фазы LUX-Lung 7 эффективности афатиниба и гефитиниба у EGFR-позитивных больных НМРЛ продемонстрировали, что афатиниб достоверно улучшал ВБП со снижением риска прогрессирования заболевания и смерти на 27% в сравнении с гефитинибом (11,0 и 10,9 мес., ОР 0,73, 95% ДИ, 0,57-0,95, p = 0,0165). Другая первичная конечная точка, время до прекращения лечения (ВПЛ), была выбрана с целью отразить «реальную клиническую практику» и рекомендации по лечению; многие пациенты продолжают лечение ингибиторами тирозинкиназы после рентгенологического прогрессирования в отсутствие клинического ухудшения, что было разрешено в этом исследовании. ВПЛ достоверно улучшалось при лечении афатинибом со снижением риска прекращения терапии на 27% (13,7 и 11,5 мес., ОР 0,73, 95% ДИ, 0,58–0,92, p = 0,0073) в сравнении с гефитинибом. Таким образом, афатиниб может иметь дополнительные клинические преимущества у 32% пациентов, которые продолжали лечение после рентгенологического прогрессирования. Также было отмечено, что ЧОО опухоли была достоверно выше на терапии афатинибом (70% в сравнении с 56%, p = 0,0083). Токсичность была сопоставимой у обоих препаратов, частота прекращения лечения, вследствие развития нежелательных явлений, была одинаковой в каждой группе (6,3%). Таким образом, афатиниб статистически значимо улучшал ЧОО и ВБП (в период наблюдения с 18 мес. отмечалось почти двукратное преимущество по данному показателю) со снижением риска прогрессирования заболевания и прекращения лечения на 27% в сравнении с гефитинибом. Это может отражать более широкий и устойчивый ингибирующий профиль афатиниба и его способность задерживать развитие возможных механизмов резистентности по сравнению с гефитинибом. Различия в основном не зависели от типа мутации, афатиниб в целом был более эффективен, чем гефитиниб как при делеции в 19 экзоне, так и при мутации L858R [16].

В исследовании III фазы LUX-Lung 5 авторами проведено сравнение эффективности афатиниба у больных НМРЛ, не ответивших как минимум на один режим химиотерапии или на эрлотиниб/гефитиниб. Изначально все пациенты получали монотерапию афатинибом, затем при стабилизации заболевания в течение 12 мес. и более происходило распределение на группы: комбинация афатиниб/паклитаксел или монотерапия по решению исследователя.

Таблица 2. Анализ ОВ в зависимости от мутационного статуса гена EGFR (Del19/L858R) в исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6

n/ОВ/ОР	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6		LUX-Lung 3 и 6, объединенный анализ для частых мутаций (Del19/L858R)	
	Афатиниб	Химиотерапия	Афатиниб	Химиотерапия	Афатиниб	Химиотерапия
n (Del 19)	203 (112)	104 (57)	216 (124)	108 (62)	419	212
ОВ (мес.)	31,6	28,2	23,6	23,5	27,3	24,3
ОР; p	0,78 (0,58–1,06); p = 0,109		0,83 (0,62–1,09); p = 0,1756		0,81 (0,66–0,99); p = 0,0374	
ОВ при Del 19	33,3	21,1	31,4	18,4	31,7	20,7
ОР; p	0,54 (0,36–0,79); p = 0,0015		0,64(0,44–0,94); p = 0,0229		0,59 (0,45–0,77); p = 0,0001	
ОВ при L858R	-	-	-	-	22,1	26,9
ОР; p	-		-		1,25 (0,92–1,71); p = 0,160	

ОР – отношение рисков; ОВ – общая выживаемость; p – вероятность; n – количество пациентов

Таксаны были назначены 50% пациентам из группы выбора исследователя. 202 пациента с прогрессированием заболевания после клинической эффективности афатиниба были рандомизированы в группу афатиниба и паклитаксела (n = 134) или монохимиотерапии (n = 68). Отмечалось улучшение ВБП со снижением риска прогрессирования заболевания или смерти на 40% (5,6 мес. и 2,8 мес., ОР 0,60, 95% ДИ 0,43–0,85, p = 0,003). Тенденция преимущества афатиниба наблюдалась и в отношении ЧОО (32,1 против 13,2%, p = 0,005) на фоне комбинированной терапии афатинибом и паклитакселом [17, 18]. Афатиниб в комбинации с паклитакселом улучшал ВБП и ЧОО по сравнению с монохимиотерапией у пациентов с приобретенной резистентностью к эрлотинибу/гефитинибу и прогрессированием заболевания на фоне терапии афатинибом после первоначальной эффективности. LUX-Lung 5 является первым проспективным исследованием для демонстрации эффективности постоянного таргетного действия на рецепторы семейства ErbB после прогрессирования заболевания по сравнению с переходом на монохимиотерапию.

В настоящее время афатиниб рекомендован в качестве первой линии терапии пациентов с НМРЛ и наличием мутаций гена EGFR в 19 или 21 экзонах. Также афатиниб может применяться во второй линии лечения EGFR-позитивных больных НМРЛ, если препарат ранее не применялся [19]. Препарат включен в Клинические рекомендации по онкологии под редакцией академика РАН М.И. Давыдова. Также афатиниб рекомендован к применению наиболее крупными и значимыми ассоциациями онкологов, такими как Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого Ассоциации онкологов России (2014 г.), рекомендации «Немелкоклеточный рак легкого» Национальной Всеобщей Онкологической Сети NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США) версия 4. 2016; клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO – European Society for Medical Oncology) по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с метастатическим НМРЛ; обновленные практические рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO – American Society of Clinical Oncology) [20, 21, 22, 23].

Данные об эффективности и переносимости афатиниба представлены главным образом по результатам международных клинических исследований, локальный опыт применения препарата в Российской Федерации все же ограничен. В связи с этим собственный опыт работы с ингибитором тирозинкиназы EGFR 2-го поколения представляет определенный интерес для практических онкологов в Российской Федерации.

На базе отделения клинических биотехнологий ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России применение афатиниба в клинической практике ведется с 2013 г. За период с 2013 по 2016 г. терапию афатинибом получили 55 пациентов. Характеристика больных представлена в *таблице 3*.

В выборке пациентов по половому признаку преобладали женщины, ранее не курившие, в 90% случаев морфологический тип опухоли соответствовал аденокарциноме, и мутация в гене EGFR чаще была представлена Del19, что согласуется с литературными данными. Большая часть больных (70,9%) имели диссеминированный опухолевый процесс, почти у половины пациентов наблюдались метастазы в легкие, у 29% диагностирован злокачественный плевральный выпот, 16,4% имели метастазы в печени, у 14,5% исходно выявлены метастазы в головном мозге. Афатиниб в первой линии лечения применялся у 63,6% больных, еще 30,9% ранее получали 1-й режим химиотерапии, 5,5% пациентов – 2-й линии химиотерапии. Одна пациентка в 1-й линии лечения получала гефитиниб, который был отменен по причине гепатотоксичности (повышение уровня трансаминаз) 3–4-й степени с последующей заменой на афатиниб.

Оценка эффективности терапии афатинибом производилась в соответствии с критериями RECIST 1.1, эффект лечения возможно было оценить у 51 пациента (*табл. 4*). Время наблюдения составило 33 мес.

Частота объективного ответа составила 62,7% при контроле роста опухоли в 94,1%. У 2 больных зарегистри-

Таблица 3. Характеристика EGFR-позитивных пациентов, получающих афатиниб

Параметры	Число больных (n = 55)
Пол, n (%)	
• мужской	12 (21,8%)
• женский	43 (78,2%)
Возраст, медиана, диапазон	61 (30–86)
Статус курения, n (%)	
• никогда не курили	42 (76,4%)
• курили в прошлом	7 (12,7%)
• продолжают курить	6 (10,9%)
Стадия заболевания, n (%)	
• Ib–IIIb	16 (29,1%)
• IV	39 (70,9%)
Морфологический тип, n (%)	
• аденокарцинома	50 (90,9%)
• плоскоклеточный	4 (7,3%)
• смешанный	1 (1,8%)
Локализация первичной опухоли, n (%)	
• центральная	13 (23,6%)
• периферическая	42 (76,4%)
Локализация метастазов, n (%)	
• печень	9 (16,4%)
• плевральный выпот	16 (29%)
• надпочечник	4 (7,3%)
• головной мозг	8 (14,5%)
• легкие	24 (43,6%)
• кости	19 (34,5%)
• нерегионарные л/у	3 (5,5%)
Предыдущие линии химиотерапии	
• 0	35 (63,6%)
• 1	17 (30,9%)
• 2	3 (5,5%)
Мутации гена EGFR, экзон, n (%)	
• 18	1 (1,8%)
• 19	35 (63,7%)
• 20	2 (3,6%)
• 21	17 (30,9%)

Таблица 4. Эффективность лечения

Показатель	Число больных (n = 51), %
Полный эффект	2 (3,9%)
Частичный эффект	30 (58,8%)
Стабилизация	16 (31,4%)
Прогрессирование	3 (5,9%)
Объективный эффект	32 (62,7%)
Контроль роста опухоли	48 (94,1%)

рован полный эффект лечения. У одной пациентки с редкими точечными мутациями в 18 экзоне гена EGFR (p.E709A; p.G719A) сохраняется частичный эффект на терапии афатинибом в течение 30 мес.

Медиана ВБП в объединенной группе больных составила 18,0 мес. (*рис. 1*). Среди пациентов с часто встречающимися мутациями гена EGFR (Del19 и L858R) медиана ВБП не отличалась и составила 17,8 мес.

При подгрупповом анализе в зависимости от типа мутации гена EGFR (Del19 и L858R) достоверных различий в медиане ВБП в нашем исследовании достигнуто не было (15,0 и 18,0 мес. соответственно, p = 0,94). Однако отмечено преимущество в показателе двухлетней ВБП в группе больных с Del19 по сравнению с L858R (38 и 15% соответственно) (*рис. 2*).

Стартовая доза афатиниба, назначаемая пациентам, составила 40 мг/сут, однако у 4 больных изначально начата терапия в редуцированной дозе (30 мг/сут) по решению врача-исследователя. Степень выраженности нежелательных явлений оценивалась в соответствии с общепринятыми критериями CTC AE (версия 4.0), расчет токсичности произведен на число пациентов (n = 55) (*табл. 5*).

На фоне терапии афатинибом наиболее часто регистрировались такие нежелательные явления, как сыпь, диарея и паронихии, встречающиеся в той или иной степени выраженности более чем у половины пациентов. Несколько

Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования в объединенной группе больных. Метод Каплан – Мейера

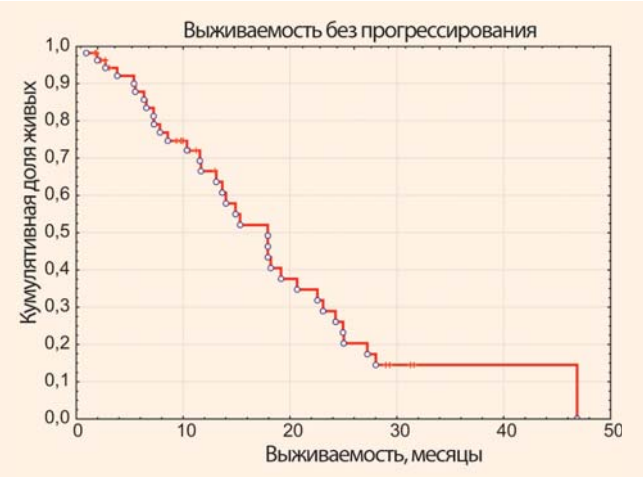
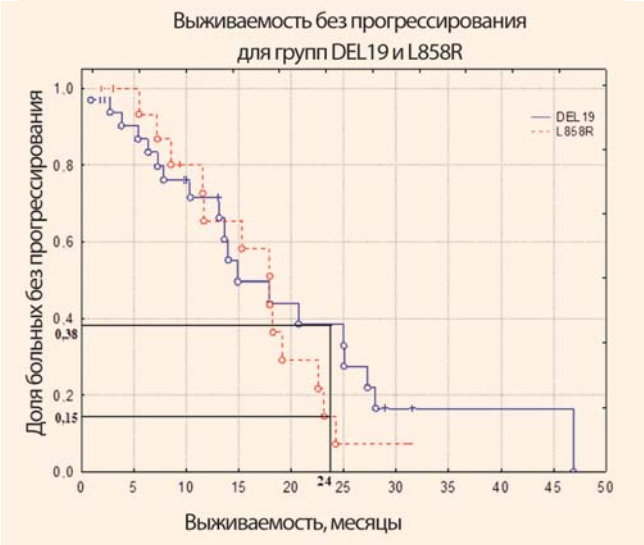


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования, подгрупповой анализ. Метод Каплан – Мейера



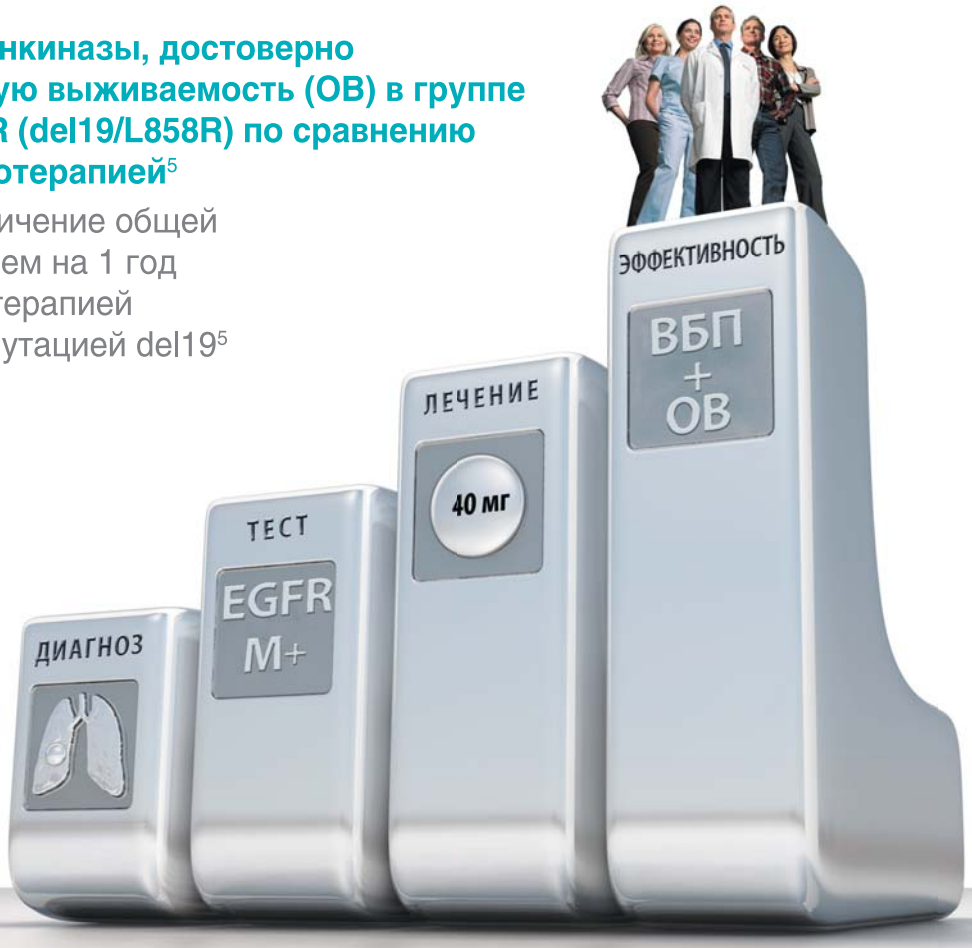
реже отмечены сухость кожи, трещины и конъюктивит. У всех больных токсичность не превышала 3-й степени, нежелательных явлений 4-й степени зарегистрировано не было. Токсичность 3-й степени или 2-й степени длительностью более 7 дней, несмотря на симптоматическую терапию, требовала временного прекращения приема препарата и возобновления приема с редукцией дозы на 1-ю ступень после регрессии нежелательного явления. В целом редукция дозы афатиниба до 30 мг/сут требовалась 19 (34,5%) пациентам, до 20 мг/сут – 9 (16,4%) больным. Наиболее частой причиной редукции дозы препарата было развитие паронихий – у 12 больных (21,8%), что существенно ухудшало качество жизни пациентов. Второй по частоте причиной редукции дозы была зарегистрирована кожная токсичность (главным образом сыпь) – 9 (16,4%) пациентов. Выраженная диарея 3-й степени вызвала необходимость снижения дозы препарата у 3 (5,5%) пациентов. Еще 2 больным (3,6%) доза афатиниба была редуцирована по причине конъюктивита и 2 (3,6%) пациентам по причине развития мукозита. Гематологической токсичности в нашем исследовании зафиксировано не было. У пациентки с ранее наблюдавшейся тяжелой гепатотоксичностью 3–4-й степени на фоне приема гефитиниба во время терапии афатинибом подъема уровня трансаминаз отмечено не было. В целом переносимость препарата была удовлетворительной даже у пожилых больных, нежелательные явления > 2-й степени обычно быстро регрессировали после временной отмены и последующей редукции дозы афатиниба. Случаев прекращения терапии афатининбом по причине токсичности в нашем исследовании зарегистрировано не было.

На момент анализа прогрессирование заболевания зарегистрировано у 34 (61,8%) больных. В подавляющем большинстве случаев прогрессирование проявлялось в виде продолженного роста опухоли и/или появления новых очагов в легких у 25 (73,5%) пациентов. Изолированное метастатическое поражение головного мозга диагностировано у 4 (7,3%) больных. Последующая

ГИОТРИФ®
афатиниб

Новый уровень эффективности терапии 1-й линии местнораспространенного или метастатического НМРЛ с мутациями EGFR[1,2]

- **1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB[3]**
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого **(НМРЛ)** с мутациями рецептора эпидермального фактора роста **(EGFR M+)[3]**; терапия местнораспространенного или метастатического **плоскоклеточного НМРЛ** у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины[4]
- **1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (ОВ) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией[5]**
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией у пациентов с частой мутацией del19[5]



ВБП – выживаемость без прогрессирования;

ОВ – общая выживаемость.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении)
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002275. **Торговое наименование:** ГИОТРИФ®. **МНН:** афатиниб. **Лекарственная форма и состав:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. *Активное вещество:* афатиниба дималеат. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. **Показания к применению.** ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения: местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR; местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, составляет 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. **Побочное действие:** диарея, тошнота, рвота, стоматит, хейлит, диспепсия, панкреатит; кровотечение из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почек/почечная недостаточность; паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пиексия; уменьшение веса и др. **Особые указания.** *Оценка статуса мутации EGFR:* для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов. *Диарея:* профилактическое лечение диареи имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. *Кожные реакции:* пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотики) может позволить продолжить лечение. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или эксфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить и др. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой с поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения.** Хранить в плотно укупоренном флаконе в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

RU/GIO-141192

На правах рекламы

1. GIOTRIF Summary of Product Characteristics 2013. 2. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3334. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гиотриф® (афатиниб) РУ ЛП-002275. 4. Soria et al. ASCO 2015. Abstract 8002. 5. Yang J., Sequist L. et al. Overall survival (OS) In patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring common (Del19/L858R) Epidermal Growth Factor Receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy. J Clin Oncol. 2014; 32 (suppl; abstr 8004): 5s. Abstract #8004 presented at 2014 ASCO Annual Meeting - абстракт и доклад на конгрессе.

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел +7 (495) 544 5044

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ

Boehringer Ingelheim

ГИОТРИФ®
(афатиниб) таблетки
БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ

Таблица 5. Токсичность проводимого лечения

Нежелательное явление	1-я степень, число больных	2-я степень, число больных	3-я степень, число больных
Сыпь	18 (32,7%)	12 (21,8%)	6 (10,9%)
Диарея	20 (36,4%)	13 (23,6%)	3 (5,5%)
Мукозит	9 (16,4%)	4 (7,3%)	4 (7,3%)
Паронихии	4 (7,3%)	13 (23,6%)	3 (5,5%)
Сухость кожи	15 (27,3%)	3 (5,5%)	0
Трещины кожи	6 (10,9%)	8 (14,5%)	1 (1,8%)
Конъюктивит	3 (5,5%)	6 (10,9%)	1 (1,8%)

линия химиотерапии (как правило, платиносодержащими режимами) и дистанционная лучевая терапия на весь объем головного мозга, при наличии симптомных метастазов, проведены 24 пациентам.

В заключение отметим, что ингибитор тирозинкиназы гена EGFR 2-го поколения афатиниб доказал свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях в терапии EGFR-позитивных больных НМРЛ по сравнению со стандартной химиотерапией, обладая преимуществом как по непосредственным, так и по отдаленным результатам. В исследовании, проведенном на базе ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ЧОО на терапии афатинибом составила 62,7%, что сопоставимо с результатами рандомизированных клинических исследований (LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6). ВБП в объединенной группе больных была равна 18,0 мес., что в целом оказалось выше литературных данных. В подгрупповом анализе ВБП среди мутаций Del19 и L858R статистически достоверных различий получено не было (15,0 и 18,0 мес., соответственно, p = 0,94), но показано преимущество в двухлетней ВБП в группе Del19 (38% и 15%, соответственно). Профиль переносимости препарата соответствовал результатам рандомизированных клинических исследований, основными нежелательными явлениями были диарея, кожная токсичность (сыпь, паронихии) и мукозиты, что потребовало редукции дозы препарата у одной трети пациентов. Случаев отмены афатиниба по причине непереносимой токсичности в нашем исследовании зафиксировано не было. В целом афатиниб обладал управляемым профилем токсичности и улучшал качество жизни больных, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для терапии EGFR-позитивных больных НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Imyanitov EN, Demidova IA, Gordiev MG et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 2016 Aug, 20(4): 401-6.
2. Reguart N, Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors. 10.2217/FON.15.15 © 2015 Future Medicine Ltd.
3. Mok T, Wu Y-L, Throngprasert S et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 361: 947-957.
4. Han JY, Park K, Kim SW et al. First-signal: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung; *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30: 1122-8. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8456.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2010, 11: 121-128.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for Non-Small-Cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362: 2380-2388.
7. Zhou C, Wu Y-L, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncology*, 2011, 12: 735-742.
8. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standart chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2012, 13: 239-246.
9. Chih-Hsin Yang J et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncology*, 2015, 16(2): 141-151. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
10. Solca F, Dahl G, Zoephel A, Bader G, Sanderson M, Klein C, Kraemer O, Himmelsbach F, Haaksma E, Adolf GR. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp* Ther, 2012,343: 342-350.
11. Li D, Ambrogio L, Shimamura T et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*, 2008, 27: 4702-11.
12. Modjtahedi H et al. A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol,* 2014, 387: 505-521.
13. Горбунова В.А. Афатиниб – первый селективный необратимый ингибитор семейства ErbB. *Эффективная Фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология*, 2014, 2(37): 20-28./ Gorbunova V.A. Afatinib is the first selective non-reversible inhibitor of ErbB family. *Effektivnaya Farmakoterapia. Onkologia, Gematologia I Radiologia*, 2014, 2(37): 20-28.
14. Sequist L, Chih-Hsin Yang J, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.,* 2013, 31: 3327-3334.
15. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for fi rst-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 213-22.
16. Keunchil Park, Eng-Huat Tan et al. Afatinib versus gefi tinib as fi rst-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol,* 2016, 17: 577-89.
17. Hall PE, Spicer J, Popat S. Rationale for targeting the ErbB family of receptors in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Future Oncol*, 2015, 11(15): 2175-2191.
18. Schuler M, Yang JC-H et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Annals of Oncology* 00: 1-7, 2016. doi:10.1093/annonc/mdv597.
19. Онкология. Клинические рекомендации под редакцией академика РАН Давыдова М.И. Москва 2015./Oncology Clinical Recommendations ed. By Academician of RAS Davydov M.I.
20. «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого». Ассоциация онкологов России. Москва 2014г. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/small-cell-lung-cancer/. Federal Clinical Recommendations on Diagnostics and Therapy of Pulmonary Cancer. Russian Oncologist Association. Moscow 2014. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/small-cell-lung-cancer/
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology "Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
22. Reck M, Popat S et al. ESMO Clinical Practice Guidelines: Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Oncol,* 2014, 25(suppl 3): iii27-iii39. http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-Cancer/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer.
23. Masters GA, Temin S et al. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Published online ahead of print at www.jco.org on August 31, 2015. doi:10.1200/JCO.2014.60.6624 *Clin Oncol,* 33. © 2015 by American Society of Clinical Oncology.