

Е.В. КАРАБИНА¹, Л.Н. ЛЮБЧЕНКО², д.м.н., М.М. ДАВЫДОВ², д.м.н., чл.-корр. РАН¹Тульский областной онкологический диспансер²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

АФАТИНИБ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО С НАЛИЧИЕМ МУТАЦИИ EGFR:

НОВЫЕ ГРАНИ ИЗУЧЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

Рациональная стратегия лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями EGFR заключается в применении ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) в первой линии лечения, обеспечивая двукратное увеличение продолжительности жизни больных с метастатической или местно-распространенной формой заболевания. Результаты нескольких рандомизированных исследований определена и доказана роль селективного необратимого ингибитора протеинкиназы рецепторов семейства ErbB афатиниба, которая заключается в следующих позициях: достоверное увеличение времени без прогрессирования (ВБП) в качестве 1-й линии метастатического EGFR-мутированного НМРЛ в сравнении с химиотерапией, независимо от типа мутации гена EGFR; преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ) в качестве 1-й линии терапии при частых мутациях гена EGFR НМРЛ, в частности, при Del19 (увеличение ОВ более чем на 1 год в сравнении с химиотерапией); преимущество в отношении ВБП, времени продолжительности лечения (ВПЛ) и частоты объективных ответов (ЧОО) в сравнении с gefitinibом при метастатическом EGFR-мутированном НМРЛ; терапевтическая эффективность в отношении метастазов в головной мозг и многих редких мутаций; коррекция дозы афатиниба с учетом переносимости является эффективной мерой снижения частоты лекарственно-обусловленной токсичности без влияния на терапевтическую эффективность. В данной статье представлены итоги клинико-экономических анализов эффективности и полезности затрат сравниваемых препаратов (афатиниба, gefitinibа и erlotinibа) для лечения пациентов с НМРЛ в Российской Федерации (РФ), а также результаты небольших исследований, в которых продемонстрированы новые возможности афатиниба и его комбинаций с другими «партнерами». В частности, показана эффективность использования афатиниба в лечении пациентов с HER2-мутированным раком легкого. Кроме того, обозначены безопасность и эффективность комбинаций афатиниб + бевацизумаб и афатиниб + цетуксимаб после формирования приобретенной резистентности к ИТК, которая может служить терапевтической опцией при наличии мутации T790M. Существующие на сегодняшний день спорные вопросы эффективности данного препарата при новых и других нечастых мутациях, предположительно неполная перекрестная резистентность к двум предыдущим средствам этой группы, отсутствие информации о терапевтическом эффекте афатиниба в случае дискордантности первичного очага и его метастазов требуют проведения дальнейших клинических исследований и совершенствования диагностических тестов и систем.

Ключевые слова: местно-распространенный и метастатический немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, ингибиторы тирозинкиназы EGFR, активирующие мутации EGFR, таргетная терапия, резистентность, афатиниб.

E.V. KARABINA¹, L.N. LUBCHENKO², PhD in medicine, Prof., M.M. DAVYDOV², PhD in medicine, member-correspondent of the Russian Academy of Sciences

¹ Tula Regional Oncology Center. Hospital

² Blokhin Federal State Budgetary Establishment National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia

AFATINIB IN THE TREATMENT OF METASTATIC AND LOCALLY ADVANCED LUNG ADENOCARCINOMA WITH EGFR MUTATIONS: NEW SIDES STUDIED POSSIBILITIES

A reasonable strategy for drug therapy of non-small-cell lung cancer (NSCLC) with activating mutations of EGFR is the use of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in front-line therapy, providing a two-fold increase in life expectancy for patients with metastatic or locally advanced form of the disease. The results of several randomized trials determined and proved the role of Afatinib, the selective irreversible inhibitor of protein kinase receptors of the ErbB family, which consists in the following positions: a verifiable increase in progression-free period (PFP) as front-line metastatic EGFR-mutated NSCLC as compared to chemotherapy, regardless of the EGFR gene mutation type; the advantage in respect of overall survival (OS) as front-line therapy with frequent EGFR gene mutation in NSCLC, with Del19 in particular (OS increase by more than 1 year in comparison with chemotherapy); the advantage in progression-free survival (PFS), treatment time duration (TTD) as well as in objective response rate (ORR) in comparison with Gefitinib against metastatic EGFR-mutated NSCLC; therapeutic efficacy against brain metastasis and many rare mutations; dose adjustment of Afatinib with a view of its tolerability is an effective measure to decrease the drug-induced toxicity rate without affecting its therapeutic efficacy. This article also presents the results of clinical and economic research of the response and benefit of comparable drugs (Afatinib, Gefitinib and Erlotinib) for treatment of patients with NSCLC in the Russian Federation and the results of minor studies demonstrating the new opportunities of Afatinib and its combinations with other «partners». In particular, the efficiency of Afatinib use in the treatment of patients with HER2-mutated lung cancer is provided. In addition, the safety and efficacy of combinations of Afatinib + Bevacizumab and Afatinib + Cetuximab after the formation of acquired resistance to TKI is also noted, which can be used as a therapeutic option in case of T790M mutation. Current controversial issues concerning the effectiveness of this drug with the new and other rare mutations, the allegedly incomplete cross-resistance against the previous two drugs of this group, lack of information about the therapeutic benefit of Afatinib in case of discordancy of the primary tumor and its metastasis call for further clinical research studies and refinement of diagnostic tests and systems.

Keywords: locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer, adenocarcinoma of the lung, tyrosine kinase inhibitors of EGFR, EGFR-activating mutations, targeted therapy, resistance, afatinib.

Горизонты эффективных опций для лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с наличием активирующих мутаций существенно расширились и давно стали повседневной клинической реальностью. Что же касается перспектив лечебных стратегий в отношении пациентов с НМРЛ, резистентных к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК), то можно утверждать, что в рутинной практике они достаточно широки, но в настоящее время пока недоступны в полном объеме. Более пессимистичной выглядит картина в отношении плоскоклеточного НМРЛ, где обилие препаратов, а также скорость их регистрации, отсутствие четких предикторов и «идеальных портретов пациентов» не дают клиницистам однозначных суждений о правильности выбора.

С учетом того факта, что каждая пятая злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин в Российской Федерации (РФ), локализуется в органах дыхания (21,4%), а злокачественные новообразования (ЗНО) трахеи, бронхов и легких входят в тройку ведущих локализаций в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости (10,2%) и смертности, масштабы и актуальность проблемы не вызывают сомнений [1]. Именно поэтому в условиях нашей страны очень важно понимать значимость формирования адекватных регистров, включающих демографические и молекулярно-генетические характеристики российской популяции больных НМРЛ, показатели встречаемости мутаций, виды лекарственной терапии этого заболевания и исходы данной патологии. Различия в доступности современных методов диагностики и лечения в разных лечебных учреждениях РФ, связанные, как правило, с разным экономическим статусом каждого конкретного региона, нацеливают на проведение клинико-экономического анализа эффективности и полезности затрат сравниваемых препаратов для лечения пациентов с НМРЛ.

Наблюдая на протяжении 10 лет принципиальные изменения в лечении метастатического и местно-распространенного НМРЛ, трудно не признать успех молекулярно-направленной терапии в 1-й линии при наличии соответствующих драйверных мутаций [17–19]. Применение ИТК (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) в качестве 1-й линии терапии НМРЛ улучшает показатели объективного ответа (ОО), результаты выживаемости и качество жизни пациентов с активирующими мутациями EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста) по сравнению с платиносодержащей химиотерапией [2, 3]. Однако в более ранних исследованиях продемонстрированы преимущества использования вышеуказанных лекарственных препаратов, которые заключались в их позитивном влиянии на выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту объективных ответов (ЧОО) и качество жизни пациентов с хорошим соматическим статусом (performance status – PS 0-2) [4–11]. Данные выводы не исключают возможности использования ИТК в случаях тяжелого общего состояния (PS 3-4), поскольку в работе A. Inoue et al. было показано, что этим больным могут быть предложены ИТК, т. к. они, скорее

всего, получают такую же клиническую пользу, как и пациенты с хорошим PS [11, A] [12].

Рациональная стратегия лекарственной терапии НМРЛ с активирующими мутациями EGFR заключается в применении ИТК в первой линии лечения [13], обеспечивая двукратное увеличение продолжительности жизни больных с метастатической или местно-распространенной формой заболевания. Этим выводам предшествовало большое количество клинических исследований, посвященных изучению эффективности ИТК первого поколения (гефитиниб, эрлотиниб) [4–8, 11–13, 15–18, 20, 21], в т.ч. и с негативными результатами. Сложности внедрения в повседневную практику и эволюция научного поиска «точек приложения» для гефитиниба после создания данной молекулы в очередной раз доказывают то, что эффективность разработанного средства находится в прямой зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли, позволяя тем самым определить критерии отбора целевой популяции пациентов и грамотно спланировать клинические исследования.

С этих позиций наиболее прагматичным и научно обоснованным представляется вывод на лекарственный рынок селективного необратимого ингибитора протеинкиназы рецепторов семейства ErbB афатиниба, блокирующего передачу сигналов от гомо- и гетеродимеров, образованных рецепторами ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4. Актуальность разработки данного препарата, являющегося представителем ИТК второго поколения, была обусловлена тем, что все больные, имеющие значимый положительный эффект на фоне ИТК первого поколения, демонстрируют прогрессирование заболевания. Необратимое ингибирование мутированного рецептора и широкий спектр активности, включающий способность афатиниба блокировать HER2, а также, возможно, неполная перекрестная резистентность к двум предыдущим средствам этой группы позволяли предполагать улучшение результатов лечения, большую эффективность за счет усиления ингибирования сигнальных путей EGFR и более длительное сохранение эффекта по сравнению с ИТК первого поколения у больных EGFR-мутированным НМРЛ [31, 47]. Кроме того, наличие широкого спектра дозировок (20, 30, 40, 50 мг) афатиниба обуславливает одну из отличительных его особенностей в плане возможности проведения своевременной коррекции дозы, обеспечивая тем самым предотвращение и регулирование тяжести лекарственно-обусловленных нежелательных явлений [48]. Причем, согласно обновленному анализу результатов регистрационных исследований, опубликованному в журнале *Annals of Oncology*, показано, что коррекция дозы афатиниба не влияет на терапевтическую эффективность данного препарата [49].

В рандомизированных исследованиях III фазы LUX-Lung 3 (сравнение действия афатиниба и цисплатина/пеметрекседа в качестве препаратов первой линии у больных с распространенной аденокарциномой легкого с активирующими мутациями EGFR) и LUX-Lung 6 (эффективность и переносимость афатиниба по сравнению с эффективностью стандартной химиотерапии первой

линии (цисплатин + гемцитабин) у пациентов-азиатов с распространенным НМРЛ и активирующими мутациями EGFR) было показано преимущество данного препарата с точки зрения объективного ответа и выживаемости до прогрессирования на фоне первой линии терапии НМРЛ с частыми мутациями (Del19 и L858R). Кроме того, в объединенном подгрупповом анализе этих исследований проводилось изучение показателей ВБП, ОБ и ЧОО у пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг [53]. Авторами отмечено улучшение ВБП в группе больных НМРЛ с частыми мутациями EGFR и наличием метастазов в головной мозг со снижением риска прогрессирования до 50%. Также было выявлено улучшение ВБП в группе пациентов с НМРЛ и делецией в 19-м экзоне с метастазами в головной мозг со снижением риска прогрессирования до 76% [53].

Однако дополнительный анализ исследования LUX-Lung 3 продемонстрировал сохранение возможности получения эффекта от приема афатиниба и при редких мутациях [39]. Группа пациентов с нечастыми мутациями

была незначительной – 37 человек (11%) и генетически разнородной: 10 молекулярных подтипов, в т. ч. мутации T790M, вставки в 20 экзоне, S768I, G719X, L861Q, а также комбинации мутаций. У всех пациентов наблюдался ответ на терапию афатинибом и/или длительный контроль заболевания [39]. Результаты объединенного анализа исследований LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 также продемонстрировали терапевтическую активность рассматриваемого препарата в отношении ряда редких мутаций гена EGFR: G719X (n = 18), L861Q (n = 16), S768I (n = 8) [50]. Данные по максимальным изменениям от исходной оценки представлены на *рисунке 1*, а характеристики различных генотипов – в *таблице* (по критериям показателя объективного ответа (ПОО), медианы ВБП и медианы ОБ). На основании проведенной работы авторы сделали вывод о том, что применение афатиниба в качестве первой линии терапии должно быть рекомендовано для лечения пациентов с мутацией Del19 EGFR и остается одним из вариантов лечения для пациентов с мутацией L858R EGFR и редкими мутациями [50].

Несмотря на вышеуказанные результаты, при ранее выполнявшихся анализах генетического профиля опухоли и общей выживаемости зафиксированы различия между делецией 19 экзона и точечными заменами 21 экзона [3, 9, 10]. Более высокая эффективность ИТК у больных с делецией в 19 экзоне была описана и для других препаратов, но только при афатинибе было показано увеличение продолжительности жизни [15, 16]. В исследовании LUX-Lung 3 общая выживаемость при наличии делеции в 19 экзоне в группе афатиниба была максимальной – 33,3 мес. (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 26,8–41,5) против 21,1 мес. (отношение рисков (ОР) 0,54; 95% ДИ 0,36–0,79), p = 0,0015 при химиотерапии цисплатином и пеметрекседом [9]. В аналогичной популяции (LUX-Lung 6) показатели общей выживаемости составили 31,4 (95% ДИ 24,2–35,3) и 18,4 мес. (ОР 0,64; 95% ДИ 0,44–0,94, p = 0,023) соответственно [10]. Объединенный анализ продемонстрировал улучшение общей выживаемости в группе афатиниба по сравнению с химиотерапией у пациентов с делецией в 19 экзоне [3].

В связи с полученными данными сформировалась потребность в проведении клинко-экономического анализа применения афатиниба в терапии первой линии НМРЛ с мутацией Del19 для определения целесо-

Рисунок 1. Объединенный анализ LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 продемонстрировал эффективность в группе пациентов с редкими мутациями

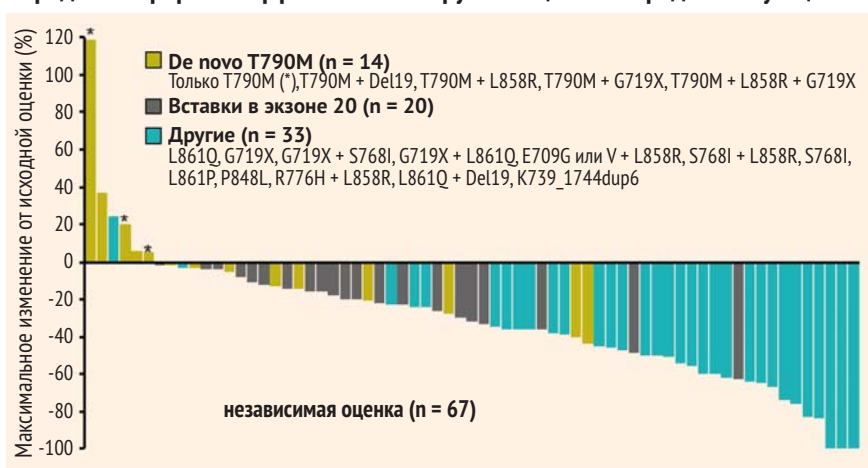


Таблица. Характеристики различных генотипов по критериям показателя объективного ответа (ПОО), медианы ВБП и медианы ОБ

Генотипы		ПОО	Медиана ВБП, месяцы (95% ДИ)	Медиана ОБ, месяцы (95% ДИ)
G719X (n = 18)	G719X (n = 8)	14 (78)	13,8 (6,8-ОН)	26,9 (16,4-ОН)
	G719X + T790M (n = 1)			
	G719X + S768I (n = 5)			
	G719X + L861Q (n = 3)			
	G719X + T790M + L858R (n = 1)			
L861Q (n = 16)	L861Q (n = 12)	9 (56)	8,2 (4,5–16,6)	16,9 (15,3–22,0)
	L861Q + G719X (n = 3)			
	L861Q + Del19 (n = 1)			
S768I (n = 8)	S768I (n = 1)	8 (100)	14,7 (2,6-ОН)	ОН (3,4-ОН)
	S768I + G719X (n = 5)			
	S768I + L858R (n = 2)			

Замечание: пациент может присутствовать более чем в одной категории.
ОН – оценка невозможна

образности использования этого лекарственного препарата при лечении вышеуказанной популяции пациентов на территории РФ. В международном ежеквартальном научно-практическом журнале «Злокачественные опухоли» в 2015 г. была опубликована статья, посвященная клинико-экономическому анализу применения препарата Гиотриф® (афатиниб) в первой линии местно-распространенного или метастатического НМРЛ с мутацией Del19 рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [14]. Целью данного исследования являлось проведение оценки клинико-экономической эффективности и полезности применения препарата афатиниб у больных НМРЛ с мутацией Del19 гена EGFR в 1-й линии терапии в сравнении с эрлотинибом, гефитинибом и комбинированной терапией пеметрекседом и цисплатином с помощью модели Маркова, которая позволяла оценить вероятность эффективного лечения, частоту развития осложнений и рассчитывала стоимость болезни [14]. В качестве критериев клинической эффективности рассматривались разница длительности ВБП сравниваемых схем терапии, количество добавленных лет жизни с учетом качества (QALY – Quality Adjusted Life Years) и добавленных лет жизни (LY – Life Years), рассчитанных как разница общей выживаемости в сравниваемых схемах терапии [14]. Критерии экономической эффективности были представлены следующими показателями: коэффициент эффективности дополнительных затрат ICER (QALY) – Incremental Cost-Effectiveness Ratio (оценивался посредством расчета добавленных лет качественной жизни через показатель QALY) и коэффициент эффективности дополнительных затрат ICER (LY) – ICER-Incremental Cost-Effectiveness Ratio (рассчитывался как дополнительные затраты, необходимые для продления жизни на более эффективном препарате). Согласно результатам, полученным в ходе этого исследования, терапия афатинибом оказалась существенно более эффективной (по всем рассматриваемым критериям эффективности – длительности ВБП, ОВ, QALY) среди сравниваемых препаратов у пациентов с мутацией Del19 [14]. Также было показано, что данный препарат в первой линии обеспечивает среднюю длительность ОВ в 3,04 года, тогда как использование эрлотиниба, гефитиниба и комбинации цисплатин/пеметрексед – 2,43, 2,05 и 2,09 года соответственно. Кроме того, была продемонстрирована превосходная экономическая эффективность терапии афатинибом у пациентов с мутацией Del19 гена EGFR по критериям коэффициента эффективности дополнительных затрат ICER (QALY) и ICER (LY) [14]. Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что лечение препаратом афатиниб больных НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR в первой линии терапии в условиях российского здравоохранения является максимально клинически эффективным и экономически целесообразным [14]. Отсутствие прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований (РКИ) между рассматриваемыми ИТК затрудняло интерпретацию полученных результатов и являлось одним из основных ограничений данной работы. Именно по этой причине была проведена серия метаанализов для выявления наиболее

эффективного препарата из указанной выше группы. Данные исследования не определили никаких значимых различий в эффективности гефитиниба, эрлотиниба и афатиниба, но указывали на разницу профилей нежелательных явлений [23–25].

В этой связи достаточно интересными и сложными по ряду позиций представляются результаты первого международного прямого сравнительного исследования II фазы LUX-Lung 7 «Афатиниб в сравнении с гефитинибом у пациентов с EGFR-позитивным НМРЛ» [22, 26]. В исследование включено 319 больных НМРЛ IIIB-IV стадий с наличием мутации Del19 или L858R гена EGFR, которые были рандомизированы в группу гефитиниба в дозе 250 мг внутрь ежедневно или афатиниба в дозе 40 мг внутрь ежедневно до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Рандомизация производилась с учетом двух стратификационных факторов: тип мутации (Del19 или L858R) и наличие метастазов в головной мозг. Разрешалось производить редукцию дозы препаратов в случае возникновения токсичности. Основные критерии эффективности представлены временем без прогрессирования (ВБП), временем до прекращения лечения (ВПЛ) и общей выживаемостью (ОВ). Вторичными конечными точками были ЧОО, время достижения и длительность ответа, контроль заболевания, уменьшение размеров опухоли, качество жизни. При медиане наблюдения 27 мес. медиана ВБП составила 11 (95% ДИ 10,6–12,9) и 10,9 мес. (95% ДИ 9,1–11,5) для афатиниба и гефитиниба соответственно. Кривые времени до прогрессирования при сроке 18 мес. 27,3% больных в группе афатиниба (95% ДИ 20,2–34,9) и 15,2% в группе гефитиниба (95% ДИ 9,3–22,5) живы без признаков прогрессирования, при сроке 24 мес. – 17,6% (95% ДИ 11,7–24,6) и 7,6% (95% ДИ 3,5–13,8) соответственно. Отношение рисков (ОР) составило 0,73 (95% ДИ 0,57–0,95, $p = 0,017$), что соответствует достоверному снижению риска прогрессирования на 27% в случаях лечения афатинибом по сравнению с гефитинибом. Снижение риска прогрессирования было отмечено во всех подгруппах больных. Кроме того, прием афатиниба в равной степени демонстрировал свое преимущество независимо от типа мутации гена EGFR: относительный риск прогрессирования был снижен на 24% при Del19 и на 29% – при L858R. Однако в нескольких системных обзорах и метаанализах, а также в объединенном анализе результатов исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 было показано, что подгрупповые мутации следует рассматривать как основной фактор, определяющий различие в биологических и клинических эффектах [35–37]. Что касается частоты объективного противоопухолевого эффекта, то она составила 70% при назначении афатиниба и 56% при лечении гефитинибом ($p = 0,008$), при этом медиана продолжительности ремиссии составила 10,1 и 8,4 мес. соответственно. Медиана ОВ в группе афатиниба была 27,9 мес. (95% ДИ 25,1–32,2), 25 мес. (20,6–29,3) – в группе гефитиниба (ОР 0,87 [95% ДИ 0,66–1,15]; $p = 0,33$). Частота серьезных побочных эффектов составила 44,4% и 37,1% в группе афатиниба и гефитиниба соответственно. При лечении афатинибом чаще

наблюдали диарею 3 ст. (11,9% и 1,3%) и кожную сыпь 3 ст. (9,4% и 3,1%), в то время как при приеме гефитиниба отмечена гепатотоксичность 3 ст.: повышение уровня АЛТ (7,5% и 0) и АСТ (2,5% и 0). Несмотря на серьезную токсичность, прекращение лечения по этой причине произошло у 6,3% больных в каждой группе. Авторы делают вывод о том, что афатиниб в сравнении с гефитинибом в первой линии терапии достоверно уменьшает риск прогрессирования у больных метастатическим НМРЛ с наличием мутации гена EGFR. Этот эффект наблюдается независимо от того, какая наиболее распространенная мутация (Del19 или L858R) имеется у больного. Токсичность при использовании обоих препаратов предсказуема и управляема, о чем свидетельствует незначительное число больных, вынужденных прекратить лечение в связи с побочными эффектами [22, 26]. В работе Luis Paz-Ares et al. «LUX-Lung 7: афатиниб в сравнении с гефитинибом у пациентов с EGFR-позитивным НМРЛ: общая выживаемость» (обновленные данные), доложенной на ESMO в 2016 г., отмечено клиническое количественное преимущество ОВ в 3,4 мес. со снижением риска смерти на 14% в сравнении с гефитинибом (однако статистической значимости достигнуто не было) [51]. Обобщая данные, в значительной степени положительные для многочисленных клинически значимых конечных точек в группе афатиниба, авторы предположили, что данный препарат может быть более эффективным вариантом лечения, чем гефитиниб, в качестве первой линии терапии с предсказуемым и управляемым профилем безопасности [51, 52]. Исследователи также отметили, что 1-я линия терапии афатинибом является благоприятным фактором для ОВ в случае дальнейшего назначения ИТК третьего поколения, поскольку в группе афатиниба медиана ОВ не достигнута, тогда как в группе гефитиниба она составила 46 мес. [52].

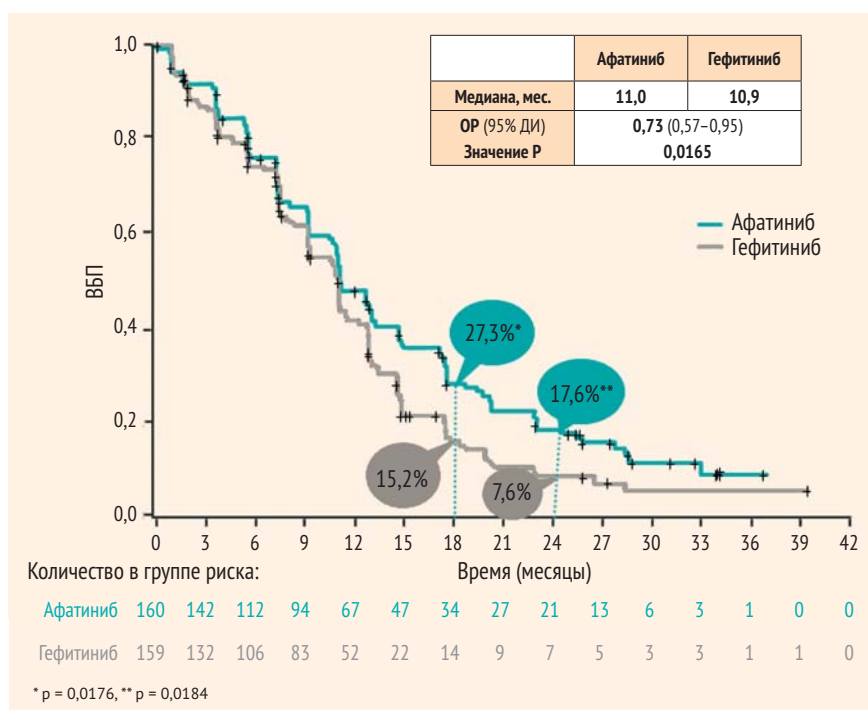
Появление свежих клинических данных исследования LUX-Lung 7 обусловило необходимость проведения обновленного клинко-экономического анализа целесообразности использования препарата афатиниб в сравнении с препаратом гефитиниб в первой линии терапии при продолжительном лечении местно-распространенного или метастатического НМРЛ [57]. Для достижения поставленной цели была разработана клинко-экономическая модель по изучению затрат и результатов применения вышеуказанных препаратов у больных НМРЛ, а также проведен клинко-экономический анализ с использованием метода «затраты – полезность». Авторы сделали вывод о том, что применение афатиниба приводит к лучшим клиническим результатам, выраженным в увеличении

ВБП и более длительной продолжительности терапии при сохранении качества жизни пациентов, чем применение гефитиниба, при меньших прямых медицинских затратах. Также было отмечено, что коэффициент «затраты/эффект» афатиниба лучше, чем у гефитиниба. Финальная часть выводов данного анализа указывала на то, что назначение препарата афатиниб позволяет экономить средства в системе здравоохранения и является целесообразным с клинко-экономической точки зрения [57].

Возвращаясь к исследованию LUX-Lung 7, необходимо отметить, что Keunchil Park et al. акцентировали внимание на существенном разделении кривых ВБП с середины срока наблюдения и обозначили то, что именно эта особенность может отражать более широкий и стойкий профиль блокирования рецепторов афатинибом, обеспечивающий тем самым потенциальную возможность отсрочки развития резистентности по сравнению с гефитинибом [22] (рис. 2). В ряде работ указывалось на вовлечение рецепторов ErbB2 и ErbB3 в формирование приобретенной резистентности к первому поколению ИТК, сигнальные пути которых ингибируются афатинибом [27–29].

Кроме того, несколько преclinical исследований демонстрировали эффективность афатиниба при наличии мутации T790M [30, 31], что явилось основанием для проведения исследования LUX-Lung 1: применение афатиниба при прогрессировании аденокарциномы легкого после 1-й или 2-й линии химиотерапии и спустя 12 нед. и более после лечения гефитинибом или эрлотинибом. Оказалось, что добавление афатиниба к симптоматическому лечению не улучшило ОВ, а значительно повысило показатель ВБП (ОР 0,38) и на 2 мес. увеличило медиану

Рисунок 2. ВБП согласно независимой оценке в исследовании LUX-Lung 7



ВБП [40]. В дальнейшем стартовало еще одно исследование, посвященное изучению эффективности и токсичности афатиниба при НМРЛ с мутациями EGFR или в качестве первой линии, или после 1-й линии химиотерапии (LUX-Lung 2) [41]. В данной работе отмечены более длительные ремиссии и стабилизации у больных, получавших ИТК, в отличие от пациентов, у которых применялась химиотерапия. После того, как процесс начинал прогрессировать, у них наблюдался положительный ответ на терапию тем же или другим препаратом, что указывало на сохраняющуюся зависимость от мутации EGFR [41]. Именно поэтому идея применения афатиниба после гефитиниба или эрлотиниба на протяжении длительного времени представляла научно-практический интерес. В исследовании II фазы LUX lung 4 (I/II фаза: афатиниб при НМРЛ после прогрессирования на ИТК) афатиниб применяли у пациентов японской популяции, заболевание которых прогрессировало спустя 12 нед. и более после лечения гефитинибом или эрлотинибом или их комбинацией. В ходе работы оценили 61 больного. У 5 (8,2%) пациентов был достигнут подтвержденный ОЭ (частичный ответ) и у 35 (57,4%) – стабилизация процесса по крайней мере на 6 нед. Клиническая эффективность (частичный ответ + стабилизация) составила 65,6% случаев и была отмечена у 40 больных. Большинство эффектов развилось в течение 8 нед. терапии афатинибом. В среднем ответ на лечение был получен на 24,4 нед. Показано, что с приемом афатиниба связано уменьшение таргетных опухолевых очагов у 79% больных, а у 16% больных – более чем на 30%. Однако уменьшение размеров очагов продолжалось не более 4 нед. у четырех из девяти больных. Медиана ВБП – 4,4 мес. Медиана ОВ – 19 мес. [42].

С целью оценки преимущества продолжения терапии ИТК EGFR после прогрессирования заболевания было инициировано проспективное исследование III фазы LUX-Lung 5, которое состояло из 2-х частей. В часть «А» вошли пациенты, получившие ≥ 1 линии химиотерапии и имевшие прогрессирование заболевания после ≥ 12 нед. успешного получения эрлотиниба/гефитиниба. Все пациенты данной группы исследования получали афатиниб в монорежиме (50 мг ежедневно). В части «В» проводилось сравнение между афатинибом и паклитакселом против химиопрепарата в монорежиме у больных с прогрессированием заболевания спустя ≥ 12 нед. успешной терапии афатинибом в качестве третьей и более линии химиотерапии. Выбор паклитаксела для комбинации с афатинибом был основан на данных доклинических исследований [43]. В связи с отсутствием прогностического маркера, свидетельствующего о клинической эффективности афатиниба в третьей и более линии терапии, основным критерием для участия в исследовании стала длительность монотерапии афатинибом ≥ 12 нед., которая позволяла бы контролировать заболевание. Все больные, вошедшие в исследование LUX-Lung 5, имели IIIb или IV стадии НМРЛ с прогрессированием заболевания после ≥ 1 линии химиотерапии (с включением платины и пеметрекседа) и эрлотиниба/гефитиниба после ≥ 12 нед. лече-

ния [43]. Помимо этого, пациенты должны были получать афатиниб в монорежиме с клиническим эффектом, продолжающимся ≥ 12 нед. (полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания), с последующим прогрессированием болезни. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы, первая из которых получала афатиниб (40 мг \times 1 р/день ежедневно) и паклитаксел (80 мг/м² в/в кап. еженедельно), а вторая – выбранный на усмотрение исследователя химиопрепарат в монорежиме. При рандомизации учитывались продолжительность терапии гефитинибом/афатинибом (≥ 6 или < 6 мес.) и пол пациента. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. Основными критериями эффективности были показатели ВБП, ЧОО, ОВ и токсичность. 1154 пациента получили афатиниб в монорежиме (часть «А»). Из них 202 пациента с клиническим эффектом, продолжавшимся не менее 12 нед., были рандомизированы в часть «В» исследования (134 получали афатиниб + паклитаксел и 68 – химиотерапию в монорежиме). По результатам данного анализа медиана ВБП в группе больных, получавших афатиниб с паклитакселом, была значительно выше, чем в группе больных, находившихся только на химиотерапии (5,6 и 2,8 мес. соответственно, ОР 0,60, 95% ДИ 0,43–0,85, $p = 0,003$). В зависимости от того, какой препарат получали пациенты из второй группы (паклитаксел, пеметрексед или другой цитотоксический препарат), медиана ВБП составила 3,8 ($n = 21$), 2,9 ($n = 16$) и 2,1 ($n = 23$) мес. соответственно. Показатель ЧОО был также выше в группе больных, получавших афатиниб с паклитакселом (32,1% и 13,2% соответственно; ОР 3,41, 95% ДИ 1,41–6,79, $p = 0,005$). Разницы в показателе ОВ между сравниваемыми группами выявлено не было (12,2 и 12,2 мес. соответственно, ОР 1,00, 95% ДИ 0,70–1,43, $p = 0,994$). Медиана продолжительности лечения в группе, получавшей афатиниб с паклитакселом, составила 133 дня, тогда как в контрольной группе – 51 день. Нежелательные явления 3–4 степени чаще встречались в группе больных, получавших два препарата (48,5% и 30% соответственно). Из нежелательных явлений в первой группе чаще всего наблюдались диарея (53,8%), алопеция (32,6%), астения (27,3%), снижение аппетита (22%) и кожная сыпь (20,5%). Частота встречаемости периферической нейропатии между группами больных, получавших два препарата и один препарат, составила 9,1% и 8,3% соответственно. Профиль безопасности препаратов соответствовал изученному ранее. Авторы исследования сделали вывод о том, что комбинация афатиниба с паклитакселом по сравнению с химиотерапией в монорежиме увеличивает показатели ВБП и ЧОО у больных с развившейся резистентностью на терапии эрлотинибом/гефитинибом и прогрессированием заболевания на афатиниб после зарегистрированного ранее клинического эффекта. Данное исследование является первой проспективной работой, продемонстрировавшей преимущество продолжения терапии ИТК после прогрессирования заболевания по сравнению со стандартной химиотерапией [44].

Что касается монотерапии афатинибом, то он показал скромную активность у пациентов с приобретенной резистентностью к обратимым ИТК первого поколения [32–34]. Результаты более поздней работы, проведенной S.G. Wu et al., свидетельствуют о том, что появление приобретенной резистентности, связанной с мутацией T790M, распространено как у больных, получавших лечение афатинибом, так и у пациентов, лечившихся эрлотинибом или гефитинибом [38]. В этом аспекте достаточно интересным представляется многоцентровое одnogрупповое исследование II фазы, посвященное изучению комбинации афатиниба и бевацизумаба после формирования приобретенной резистентности к ИТК в EGFR-мутированном НМРЛ [45]. На этапе преклинических работ было предположено, что добавление бевацизумаба к ИТК может способствовать преодолению приобретенной резистентности, и бевацизумаб продемонстрировал синергитические эффекты с афатинибом в ИТК-резистентных ксенографтных моделях. В упомянутое выше исследование [45] были включены пациенты с EGFR-мутированным НМРЛ после развития приобретенной резистентности на любой линии с ECOG 0–2. Выполнялась ребиопсия с целью выяснения статуса T790M после развития приобретенной резистентности. Назначались афатиниб в дозе 30 мг и бевацизумаб из расчета 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. до прогрессирования. В интервале с октября 2014 г. по сентябрь 2016 г. были включены 33 подходящих пациента. Медиана возраста составила 66 лет (48–86 лет). 22 (67%) пациента никогда не курили. Из 33 включенных больных 21 пациент (64%) – женщины. Среди мутационных подтипов встречались у 20 (61%) Del19, у 12 (36%) – L858R, у 1 (3%) – L861Q. T790M была обнаружена у 14 больных (42%). Среднее количество режимов составило 4 (диапазон 1–10). В качестве первой линии из ИТК у 20 человек применялся гефитиниб (61%), эрлотиниб у 10 (30%), у 3 (9%) – афатиниб. У шести пациентов был получен частичный ответ, у 23 – стабилизация, частота объективного ответа (ЧОО) – 18,2% (95% ДИ, 7,0–35,5%), частота контроля над болезнью – 87,9% (95% ДИ 71,8–96,6%). Медиана ВБП – 5,9 мес. (95% ДИ, 3,5–8,8), медиана ОВ не была достигнута. Медиана ЧОО и ВБП при мутации T790M в отличие от отсутствия данной мутации была 14,3% против 21,2% ($p = 0,6189$) и 6,2 мес. против 5,2 мес. ($p = 0,8619$) соответственно. Медиана ЧОО и ВБП при Del19 была 20%, тогда как при L858R составляла 8,3% ($p = 0,3789$) и 5,9 мес. против 5,1 ($p = 0,8996$) соответственно. Доза афатиниба была редуцирована до 20 мг у 15 пациентов (45%) и увеличена до 40 мг у 2 пациентов (6%). Среднее число введений бевацизумаба составляло 6 циклов (диапазон 1–14). Бевацизумаб был отменен у 5 пациентов (15%). Из нежелательных явлений (НЯ) 3 степени наблюдались: сыпь (3%), паронихии (24%), мукозиты (6%), диарея (3%), печеночная дисфункция (3%), гипертония (39%), протеинурия (15%). В данном исследовании не наблюдалось лекарственно-индуцированных смертей, интерстициальных заболеваний легких, бевацизумаб-ассоциированных серьезных осложнений. Авторы этой работы сделали вывод о том, что комбинация афатиниба

и бевацизумаба демонстрирует эффективность и безопасность после формирования приобретенной резистентности к ИТК и может служить терапевтической опцией при наличии мутации T790M [45]. В похожем исследовании Ib фазы [56] комбинация афатиниба и цетуксимаба продемонстрировала клиническую активность и управляемый профиль токсичности при EGFR-мутированном раке легкого с приобретенной устойчивостью к гефитинибу или эрлотинибу как с мутацией T790M, так и без нее, что послужило основанием для дальнейшего изучения вышеуказанных комбинаторных партнеров [56].

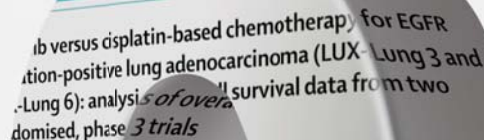
Не менее интересным представляется международное многоцентровое исследование, в котором изучалась эффективность афатиниба у пациентов с метастатическим HER2-мутированным раком легкого (РЛ) [46]. В него были включены 27 пациентов с метастатическим HER2-мутированным РЛ, получавших терапию афатинибом с 2009 г. и 2016 г. В качестве первичной конечной точки выбран общий ответ (ОО), который оценивался по шкале RECIST v 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа при солидных опухолях). Кроме того, учитывались такие данные, как виды HER2-мутаций, продолжительность лечения афатинибом и ОВ. Медиана возраста составила 63 года (диапазон от 40 до 84 лет); преимущественно мужчины ($n = 16$; 59%) и никогда не курившие пациенты ($n = 18$; 67%). У всех больных диагностирована аденокарцинома, в большинстве своем имелась IV стадия опухолевого процесса на момент постановки диагноза ($n = 16$; 59%). 12-нуклеотидная инсерция YVMA была обнаружена в 20 экзоне (p.A775_G776ins YVMA) у 16 пациентов (59%). Также в 20 экзоне выявлены три 9-нуклеотидные инсерции, две 3-нуклеотидные инсерции и две однонуклеотидные замены (L755F and D769H); две однонуклеотидные замены (S310F) в 8 экзоне; одна мутация V659E в 17 экзоне и один однонуклеотидный полиморфизм (Ile655Val). Медиана продолжительности терапии афатинибом составила 2 мес. (диапазон от 1 до 27 мес.); среднее число линий до изучаемого лечения афатинибом составило 3 (диапазон от 1 до 6). Восемь пациентов в качестве 1-й линии терапии получали трастузумаб перед афатинибом, 1 больной проходил конкурентную терапию трастузумабом и афатинибом. ОО отмечался в 15% ($n = 4$; 95% ДИ 4–34%). У четырех пациентов частичные ответы (ЧО) сохранялись на протяжении следующего количества времени: 5 мес., 5 мес., 6 мес. и 10 мес. Три случая наиболее длительных ЧО были связаны с 12-нуклеотидной инсерцией в 20 экзоне (YVMA); у одного больного с ЧО имелась 9-нуклеотидная инсерция в 20 экзоне. Медиана ОВ с момента диагностирования метастатической формы заболевания составила 23 мес. (95% ДИ 18–62%). Резюмируя результаты описанной работы, авторы акцентируют внимание на том, что афатиниб обеспечивает частичный ответ у 15% пациентов с метастатическим HER2-мутированным РЛ, включая инсерции YVMA. Именно эти данные, по мнению исследователей, подтверждают их концепцию о возможности использования афатиниба в лечении пациен-

НМРЛ*

От доказательств к практике увеличения общей выживаемости (ОВ)



Доказанная эффективность в 1-й линии терапии НМРЛ EGFR M+



inary


Study Previously untreated patients with EGFR mutant

* Median follow-up in EUS group 3 was 41 months

in the afatinib group and 28.2 months (20.7–33.2) in the cisplatin group (HR 0.88, 95% CI 0.66–1.17, $p=0.39$). In LUX-Lung 3, the overall survival

chemotherapy group (HR 0.54, 95% CI 0.34–0.84).

therapy group (HR 1.30).



100%

BR

«Берингер Ингельхайм»

Оградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
+7 (495) 544 50 44

etaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo
patients with previously treated non-small-cell lung ca
ME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised
controlled trial

0.0000

Patients from 211 centres in 37 countries with a mean age of 60 years.

receiving docetaxel 75 mg/m² by intravenous infusion on day 1 plus either nintedanib 200 mg orally

in all patients. The key secondary endpo

Between Dec 23, 2008, and Feb 9, 2011, 655 patients

etaxel plus placebo group (median 3.4 months; 95% CI 0.68–6.03).

group (199 patients; median follow-up of 31.7 months (IQR 17.8-36.1), overall survival 20.3% (95% CI 16.2-24.4)).

group and 336 in the docetaxel group [95% CI 10.6-15.1] vs 10.3 months [95% CI 9.5-12.6] vs 7.9

АРГАТЕФ® Доказательства

нинтеданиб

ВРЕМЯ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ **аденокарцином**

МА РЕЙТОРАТИ 

ЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ



ВРЕМЯ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

Доказательства эффективности во 2-й линии терапии аденокарциномы легкого

На правах рекламы

RU/VAR-151167

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44

*НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого


ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ



тов с HER2-мутированным РЛ [46]. Несколько противоречивыми выглядят предварительные результаты нидерландского однокрупного исследования II фазы ETOР NICHE, в котором изучалось влияние афатиниба на контроль заболевания (полный, частичный ответ или стабилизация на протяжении 12 нед.) у 13 предлеченных пациентов с распространенным НМРЛ и наличием мутации HER2 (медиана возраста 60 лет) [55]. Основываясь на промежуточных данных, следует отметить, что афатиниб не показал ожидаемой потенциальной выгоды в контроле над болезнью у популяции вышеуказанных пациентов. Однако продолжающийся в настоящее время сравнительный биомолекулярный анализ опухолей, возможно, позволит идентифицировать подгруппу больных, которые смогут получить пользу от лечения этим препаратом [55].

Ежегодно появляются новые работы, свидетельствующие о существовании ранее не описанных мутаций [54], комбинаций когда-то изученных генетических нарушений, лежащих в основе формирования резистентности к таргетной терапии НМРЛ. Несмотря на это, преодоление резистентности к ИТК (в особенности приобретенной) остается сложной задачей, и во многих случаях эти механизмы до сих пор неясны [54]. Вероятно, имеющиеся на сегодняшний день сведения о данных механизмах представляют собой лишь вершину огромного айсберга. По-видимому, предстоит решить еще много вопросов, касающихся поиска новых мутаций, иммунных предикторов, влияния опухолевого микроокружения, гетерогенности первичной опухоли и ее метастазов, а также взаимодействия всех вышеперечисленных факторов, внедрения диагностических тестов и систем.

Принимая во внимание многогранность нерешенных вопросов и направлений дальнейших научных поисков, нельзя забывать об имеющихся зрелых результатах исследований эффективности ИТК в первой линии терапии при местно-распространенных и метастатических формах НМРЛ с наличием активирующих мутаций. На сегодняшний день результатами нескольких рандомизированных исследований определена и доказана роль селективного необратимого ингибитора протеинкиназы рецепторов семейства ErbB афатиниба, которая заключается в следующих позициях: достоверное увеличение ВБП в качестве 1-й линии метастатического EGFR-мутированного НМРЛ в сравнении с химиотерапией, независимо от типа мутации гена EGFR; преимущество в отношении ОБ в качестве 1-й линии терапии при частых мутациях гена EGFR НМРЛ, в частности, при Del19 (увеличение ОБ более чем на 1 год в сравнении с химиотерапией); преимущество в отношении ВБП, ВПЛ и ЧОО в сравнении с гефитинибом при метастатическом EGFR-мутированном НМРЛ; терапевтическая эффективность в отношении метастазов в головной мозг и многих редких мутаций; коррекция дозы афатиниба с учетом переносимости является эффективной мерой снижения частоты лекарственно-обусловленной токсичности без влияния на терапевтическую эффективность.

Спорные вопросы эффективности данного препарата при новых и других нечастых мутациях, предположительно неполная перекрестная резистентность к двум предыдущим средствам этой группы, отсутствие информации о терапевтическом эффекте афатиниба в случае дискордантности первичного очага и его метастазов требуют проведения дальнейших клинических исследований и совершенствования диагностических тестов и систем. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
2. Lee JK, Hahn S, Kim DW et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small-cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA*, 2014, 311: 1430-1437.
3. Yang J, Sequist L, Schuler M et al. Overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring common (del19/L858R) EGFR mutations: pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-lung 3 and LUX-lung 6) comparing afatinib with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32(5): Abstr. 8004.
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361: 947-957.
5. Han JY, Park K, Kim SW et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irstress versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1122-1128.
6. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*, 2013, 24: 54-59.
7. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2380-2388.
8. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 121-128.
9. Sequist LV, Yang JC, 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.
10. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (LUX-lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213-222.
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutations-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 239-246.
12. Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1394-1400.
13. Lee CK, Brown C, Gralla RJ et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small-cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 595-605.
14. Горбунова В.А., Орлов С.В., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ применения препарата гифтриф (афатиниб) в первой линии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией Del19 рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). *Злокачественные опухоли*, 2015, 4(5): 37-48; doi: <http://dx.doi.org/10.18027/2224-5057-2015-4-35-47>.
15. Han JY, Park K, Kim SW et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irstress versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with ade-

- nocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1122-28.
16. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2866-74.
 17. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1229-39.
 18. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, 304: 1497-500.
 19. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 169-81.
 20. Wu YL, Zhou C, Liang CK et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*, 2015, 26: 1883-39.
 21. Zhou C, Wu YL, 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 multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 735-42.
 22. Keunchil Park, Eng-Huat Tan, Ken O'Byrne et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 577-89. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30033-X](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30033-X).
 23. Haaland B, Tan PS, Castro G Jr et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations 8. *J Thorac Oncol*, 2014, 9: 805-11.
 24. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 94: 213-27.
 25. Popat S, Mok T, Yang JC et al. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC: a network meta-analysis. *Lung Cancer*, 2014, 85: 230-38.
 26. Park K, Ton E, Zhang L et al. Afatinib vs gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: results of the global randomized, open-label, phase IIb trial LUX-Lung 7. ESMO-Asia 2015, abstract LBA2.
 27. Yonesaka K, Kudo K, Nishida S et al. The pan-HER family tyrosine kinase inhibitor afatinib overcomes HER3 ligand heregulin-mediated resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2015, 6: 33602-11.
 28. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 2240-47.
 29. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*, 2007, 316: 1039-43.
 30. Li D, Ambrogio L, Shimamura T et al. BIBW 2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*, 2008, 27: 4702-11.
 31. Solca F, Dahl G, Zoepfel A et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, irreversible 343: 342-50.
 32. Katakami N, Atagi S, Goto K et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3335-41.
 33. Miller VA, Hirsh V, Cadranet J et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomized trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 528-38.
 34. Schuler M, Yang JC, Park K et al. Afatinib beyond progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol*, 2015, 27: 417-23.
 35. Kuan FC, Kuo LT, Chen MC et al. Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 2015, 113: 1519-28.
 36. Yang JC, Wu YL, Schuler M 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 randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 141-51.
 37. Lee CK, Wu YL, Ding PN et al. Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 1958-65.
 38. Wu SG, Liu YN, Tsai MF et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget*, 2016, published online Feb 4. DOI:10.18632/oncotarget.7189.
 39. Yang JC. LUX-lung 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib vs cisplatin/pemetrexed as 1st-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. 48th Ann Mtg of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, 2012.
 40. Miller VA, Phase IIb/III double-blind randomized trial of afatinib (BIBW 2992, an irreversible inhibitor of egfr/her1 and her2) + best supportive care (bsc) versus placebo + bsc in patients with nsclC failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1) [abstract LBA1]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl. 8).
 41. Yang JC, Shih JY, Su WC et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 539-48.
 42. Katakami N, Atagi S, Goto K et al. LUX-lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(27): 3335-3341.
 43. Solca F, Baum A, Himmelsbach F et al. Efficacy of BIBW 2992, an irreversible dual EGFR/HER2 receptor tyrosine kinase inhibitor, in combination with cytotoxic agents. *Eur J Cancer Suppl*, 2006, 4: 172.
 44. Schuler M, Yang J, Park K 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. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 417-423. doi: 10.1093/annonc/mdv597.
 45. Akito Hata et al. Afatinib (Afa) plus bevacizumab (Bev) combination after acquired resistance (AR) to EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Multicenter single arm phase II trial (ABC-study). Abstract 9034. Poster Session (Board #360). ASCO 2017. Clinical trial information: UMIN000014710.
 46. Wei-Chu Victoria Lai et al. Afatinib in patients with metastatic HER2-mutant lung cancers: An international multicenter study. ASCO 2017. Abstract 9071. Poster Session (Board #397).
 47. 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.
 48. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гиотриф® ЛП-002275.
 49. Yang JC-H, Sequist LV, Zhou C et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Annals of Oncology*, 2016, 00: 1-8, doi:10.1093/annonc/mdw322.
 50. Yang JC-H, Sequist LV, Sarayut Lucien Geater et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 830-38. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1).
 51. Paz-Ares L, Eng-Huat Tan, Li Zhang et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. ESMO 2016, LBA43.
 52. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of Oncology*, 2017, 0: 1-9. Doi: 10.1093/annonc/mdw611.
 53. Schuler M, Wu Y-L, Hirsh V et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016, 11(3): 380-390.
 54. Pang-Dian Fan et al. YES1 amplification as a mechanism of acquired resistance (AR) to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) identified by a transposon mutagenesis screen and clinical genomic testing. ASCO 2017. Abstract 9043. Poster Session (Board #369).
 55. Smit EF et al. A single-arm phase II trial of afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harboring a HER2 mutation: The ETOP NICHE trial. Abstract 9070. Poster Session (Board #396). ASCO 2017. Clinical trial information: NCT02369484.
 56. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJM et al. Dual Inhibition of EGFR with Afatinib and Cetuximab in Kinase Inhibitor-Resistant EGFR-Mutant Lung Cancer with and without T790M Mutations. *Cancer Discovery*: 4(9), 1-10. Published OnlineFirst July 29, 2014, doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0326 Downloaded from cancerdiscovery.aacrjournals.org on July 29, 2014. © 2014 American Association for Cancer Research.
 57. Федяев Д.В., Игнатова В.В., Деркач Е.В., Зырянов С.К., Лактионов К.К., Семиглазова Т.Ю. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения афатиниба и gefitinиба при лечении рака легкого. *Вопросы онкологии*, 2017, 63(1): 38-51.