|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-AFT (L011058) |
| **МНН:** | Афатиниб |
| **Торговое название** | АФАТИНИБ |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Монотерапия для лечения местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста; местно-распространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL011058164 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 31 мая 2023 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 07 декабря 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | Никольская Мария Викторовна,  Руководитель отдела медицинской документации Департамента доклинической и клинической разработки МД АО «Р-Фарм»  Адрес: Ленинский проспект, д.111, к.1, Москва 119421, Российская Федерация  Тел.: +7 (495) 956-79-37,  моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc136854599)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc136854600)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc136854601)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc136854602)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc136854603)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc136854604)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc136854605)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc136854606)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc136854607)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc136854608)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc136854609)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc136854610)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc136854611)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc136854612)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc136854613)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 14](#_Toc136854614)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 15](#_Toc136854615)

[Список литературы 15](#_Toc136854616)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 15](#_Toc136854617)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 15](#_Toc136854618)

[2.1.1. Химическая формула 15](#_Toc136854619)

[2.1.2. Структурная формула 15](#_Toc136854620)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 16](#_Toc136854621)

[2.2. Лекарственная форма 16](#_Toc136854622)

[2.2.1. Название лекарственной формы 16](#_Toc136854623)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 16](#_Toc136854624)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 16](#_Toc136854625)

[2.2.4 Форма выпуска 20](#_Toc136854626)

[2.3. Правила хранения и обращения 20](#_Toc136854627)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 20](#_Toc136854628)

[2.3.2. Срок годности 20](#_Toc136854629)

[Список литературы 21](#_Toc136854630)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 21](#_Toc136854631)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 21](#_Toc136854632)

[Введение и резюме 21](#_Toc136854633)

[3.1 Доклиническая фармакология 23](#_Toc136854634)

[3.1.1. Механизм действия 23](#_Toc136854635)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 24](#_Toc136854636)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 24](#_Toc136854637)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 25](#_Toc136854638)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 29](#_Toc136854639)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 30](#_Toc136854640)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 30](#_Toc136854641)

[3.2.1. Всасывание 30](#_Toc136854642)

[3.2.2. Распределение 31](#_Toc136854643)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 32](#_Toc136854644)

[3.2.4. Метаболизм 33](#_Toc136854645)

[3.2.5. Выведение 34](#_Toc136854646)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 35](#_Toc136854647)

[3- 35](#_Toc136854648)

[17- 35](#_Toc136854649)

[3.3. Токсикологические исследования 37](#_Toc136854650)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 37](#_Toc136854651)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 38](#_Toc136854652)

[3.3.3. Генотоксичность 46](#_Toc136854653)

[3.3.4. Канцерогенность 52](#_Toc136854654)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 53](#_Toc136854655)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 54](#_Toc136854656)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 55](#_Toc136854657)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 56](#_Toc136854658)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 57](#_Toc136854659)

[3.3.6. Местная переносимость 57](#_Toc136854660)

[3.3.7. Токсикокинетика 57](#_Toc136854661)

[3.3.8. Прочие исследования 58](#_Toc136854662)

[3.3.8.1. Фототоксичность 59](#_Toc136854663)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 59](#_Toc136854664)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 59](#_Toc136854665)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 59](#_Toc136854666)

[Список литературы 60](#_Toc136854667)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 61](#_Toc136854668)

[Введение и резюме 61](#_Toc136854669)

[4.1. Фармакокинетика у человека 67](#_Toc136854670)

[4.1.1. Всасывание 67](#_Toc136854671)

[4.1.2. Распределение 67](#_Toc136854672)

[4.1.3. Метаболизм 67](#_Toc136854673)

[4.1.4. Выведение 68](#_Toc136854674)

[4.1.5. Линейность фармакокинетики 69](#_Toc136854675)

[4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 70](#_Toc136854676)

[4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 70](#_Toc136854677)

[4.1.6.2. Почечная недостаточность 70](#_Toc136854678)

[4.1.6.3. Печеночная недостаточность 71](#_Toc136854679)

[4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия и другие формы взаимодействия 71](#_Toc136854680)

[4.2. Фармакодинамика у человека 73](#_Toc136854681)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 73](#_Toc136854682)

[4.3. Безопасность и эффективность 73](#_Toc136854683)

[4.3.1. Клиническая эффективность 74](#_Toc136854684)

[4.3.1.1. Лечение местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR 74](#_Toc136854685)

[4.3.1.2. Лечение местно-распространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины 79](#_Toc136854686)

[4.3.2. Клиническая безопасность 82](#_Toc136854687)

[4.3.2.1. Степень воздействия на пациентов 89](#_Toc136854688)

[4.3.2.2. Нежелательные явления 94](#_Toc136854689)

[4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес 97](#_Toc136854690)

[4.3.2.4. Лабораторные отклонения 98](#_Toc136854691)

[4.3.2.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями 99](#_Toc136854692)

[4.3.2.6. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями 99](#_Toc136854693)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 100](#_Toc136854694)

[Список литературы 101](#_Toc136854695)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 104](#_Toc136854696)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 104](#_Toc136854697)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 106](#_Toc136854698)

[5.3. Инструкции для исследователя 111](#_Toc136854699)

[5.3.1. Показания к применению 111](#_Toc136854700)

[5.3.2. Противопоказания 111](#_Toc136854701)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 112](#_Toc136854702)

[5.3.4. Способ применения и дозы 112](#_Toc136854703)

[5.3.5. Побочное действие 113](#_Toc136854704)

[5.3.6. Передозировка 114](#_Toc136854705)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 115](#_Toc136854706)

[5.3.8. Особые указания 115](#_Toc136854707)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 116](#_Toc136854708)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 116](#_Toc136854709)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 31 мая 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-AFT (МНН: афатиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Гиотриф® (МНН: афатиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (производитель: Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия; владелец РУ: Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия).

**Заявляемые показания** в монотерапии у взрослых для лечения:

* местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR;
* местно-распространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| 14C | Меченый радиоактивным изотопом углерод |
| β-NAG | N-ацетилглюкозаминидаза |
| ADME | Исследования баланса масс: абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция |
| AUC | Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени |
| AUC0-24 | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от 0 до 24 ч |
| AUC0-∞ | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» с момента приёма препарата до бесконечности |
| AUC0-tz | Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение временного интервала от нуля до последней поддающейся количественному определению временной точки/концентрации |
| BCRP | Белок устойчивости к раку молочной железы |
| BSC | Наилучшая поддерживающая терапия |
| Cmax | Максимальная концентрация вещества в плазме крови |
| Cmaxss | Максимальная концентрация препарата в равновесном состоянии |
| CACO-2 | Иммортализованная клеточная линия клеток колоректальной аденокарциномы человека |
| Clt | Общий клиренс препарата |
| CL/F | Кажущийся общий клиренс |
| CYP | Цитохром Р450 |
| EBSS | Сбалансированный солевой раствор Эрла |
| EC50 | Полумаксимальная эффективная концентрация |
| ECOG | Восточной кооперативной онкологической группы |
| eGFR | Рецептор эпидермального фактора роста |
| ECOG | (Eastern Cooperative Oncology Group |
| ER | Коэффициент экспозиции |
| F | Биодоступность |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FMO3 | Мутация, ассоциированная с триметиламинурией |
| GD | День гестации |
| HD | Высокая доза |
| IC50 | Концентрация полумаксимального ингибирования |
| IQR | Межквартильный размах |
| Ki | Константа ингибирования |
| Km | Константа Михаэлиса |
| MDRD | Модификация диеты при заболеваниях почек |
| MNC | Мононуклеарные клетки |
| MTD | Максимально толерантная доза |
| NCI | Комплексная информация о раке |
| NOAEL | Доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта |
| NR | Нейтральный красный |
| ОАТ | Переносчик органических анионов |
| ОАТР | Переносчик органических анионов полипептида |
| ОСТ | Переносчик органических катионов |
| PCSA | Возможно клинически значимое отклонение |
| Pgp | P-гликопротеин |
| PND | Поснатальный день |
| T1/2 | Период полувыведения |
| T/C | Тест/контроль |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| TGI | Ингибирование роста опухоли |
| TTF | Время до неэффективности лечения |
| UGT1A1 | UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A1 |
| Vd | Объем распределения |
| WT | Дикий тип |
| V2/F | Объем распределения |
| АД | Артериальное давление |
| АГП | α1-кислый гликопротеин |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| ВГН | Верхняя граница нормы |
| ВБП | Выживаемость без прогрессирования |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ГГТ | Гамма-глютамилтранспептидаза |
| ДЛТ | Дозолимитирующая токсичность |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИЗЛ | Интерстициальное заболевание легких |
| КК | Клиренс креатинина |
| КРР | Колоректальный рак |
| ЛДГ | Лактатдегидрогеназа |
| МПД | Максимальная переносимая доза |
| МРЛ | Местно-распространенный рак |
| НМРЛ | Немелкоклеточный рак легкого |
| НР | Нежелательная реакция |
| НЯ | Нежелательные явления |
| ОАК | Общий анализ крови |
| ОВ | Общая выживаемость |
| ОР | Отношение рисков |
| ПКР | Плоскоклеточный рак |
| ПО | Полный ответ |
| СНЯ | Серьезные нежелательные явления |
| ТКИ | Ингибитор тирозинкиназа |
| УГТ | УДФ-глюкуронозилтрансферазы |
| УДФ | Уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза |
| УФ | Ультрафиолет |
| ФВЛЖ | Фракция выброса левого желудочка |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧКЗ | Частота контроля заболевания |
| ЧО | Частичный ответ |
| ЧОО | Частота объективного ответа |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЩФ | Щелочная фосфатаза |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 31-мая-2023 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Афатиниб представляет собой пероральный необратимый блокатор семейства ErbB, который ковалентно связывается с киназными доменами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), EGFR человека (HER) 2 и HER4, что приводит к необратимому ингибированию аутофосфорилирования тирозинкиназы. FDA США в 2018 г одобрило дополнительную заявку на новое лекарственное средство для препарата Гиотриф (афатиниб) компании Берингер Ингельхайм в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), опухоли которых имеют нерезистентный эпидермальный фактор роста. мутации рецептора (EGFR), обнаруженные с помощью одобренного FDA теста. Новая этикетка включает данные о трех дополнительных мутациях EGFR: L861Q, G719X и S768I.

Афатиниб применяют в качестве второй линии химиотерапии НМРЛ. В исследованиях II фазы у больных с распространенным НМРЛ с мутацией гена EGFR была показана высокая частота эффективности при лечении афатинибом, а в другом исследовании также значительное увеличение ВБП у больных с неудачей в лечении гефитинибом или эрлотинибом. Были получены также данные о преимуществах афатиниба по сравнению с комбинацией пеметрексед + цисплатин в качестве 1-й линии лечения больных с аденокарциномой легкого и с мутациями EGFR с увеличением ОВ до 30,3 месяцев.

Для изучения афатиниба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства афатиниба.

В качестве первичных фармакодинамических исследований рентгеновская кристаллография показала, что афатиниб ковалентно связывается с киназным доменом EGFR/ErbB1 и необратимо ингибирует киназную активность очищенного EGFR (как дикого типа, так и мутантного), ErbB2 (HER2) и ErbB4 со значениями IC50 ~0,3-10 нМ, ~20 нМ и ~1 нМ соответственно. Афатиниб также эффективно подавлял пролиферацию клеток и аутофосфорилирование EGFR в клеточных линиях, экспрессирующих белок дикого типа или мутантный белок. Во всех этих проявлениях афатиниб показал сравнимое или большее ингибирование, чем препараты сравнения. Афатиниб также вызывал задержку роста или регрессию различных типов опухолей человека, выращенных в виде подкожных имплантатов, у мышей при концентрациях препарата в плазме, сравнимых с Cmax у пациентов.

Во вторичных фармакодинамических исследованиях тестирование панелей протеинкиназ и рецепторов не выявило мишеней, которые, вероятно, будут значительно ингибироваться при клинических уровнях афатиниба в плазме. Исследования фармакологической безопасности не показали влияния на ЦНС или дыхательные пути при сверхклинических уровнях воздействия, в то время как сердечно-сосудистые и почечные эффекты наблюдались только при сверхклинических уровнях воздействия. Однако исследования на крысах показывают, что афатиниб может снижать моторику желудочно-кишечного тракта и желудочную секрецию у пациентов.

В клинических исследованиях было показано, что абсолютная биодоступность афатиниба составила 92 % по сравнению с раствором для приема внутрь. Время достижения Cmax после приема афатиниба составляло 2–5 часов. Стабильное состояние достигалось в течение 8 дней при повторном введении афатиниба, при этом наблюдалось 2,1- и 2,8-кратное накопление Cmax и AUC0-∞ соответственно.

Проводилось 4 клинических исследования у пациентов с раком лёгкого, имеющих мутацию EGFR. В исследованиях в общей сумме приняло участие 1028 пациентов. Первичными конечными точками выступали ВБП, ОВ, ЧОО. Пациенты принимали афатиниб 40/50 мг 1 р/д либо препараты сравнения, которыми выступали пеметрексед/ цисплатин, либо гемцитабин/ цисплатин, либо гефитиниб. Во всех исследованиях афатиниб продемонстрировал превосходствопревосходство по первичным конечным точкам.

Эффективность и безопасность афатиниба в качестве терапии второй линии у пациентов с распространенным НМРЛ с плоскоклеточной гистологией изучали в рандомизированном открытом глобальном исследовании III фазы LUX-Lung 8. В исследовании приняли участие 795 пациентов, получивших не менее 4 циклов терапии препаратами платины в первой линии терапии и впоследствии они были рандомизированы в соотношении 1:1 для ежедневного приема афатиниба 40 мг или эрлотиниба 150 мг до прогрессирования. Афатиниб во второй линии терапии значительно улучшал ВБП и ОВ у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ по сравнению с эрлотинибом.

Побочные реакции обычно были связаны с ингибирующим действием афатиниба на EGFR. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея и кожные нежелательные явления, а также стоматит и паронихия. В целом снижение дозы привело к снижению частоты общих побочных реакций. У пациентов, получавших афатиниб 40 мг 1 раз в сутки, снижение дозы из-за нежелательных реакций произошло у 57% пациентов в исследовании LUX-Lung 3 и у 25% пациентов в исследовании LUX-Lung 8. Прекращение лечения из-за побочных реакций, диареи и сыпи/акне, составило 1,3% и 0% в исследованииLUX-Lung 3 и 3,8% и 2,0% в группе LUX-Lung 8 соответственно. Побочные реакции, подобные интерстициальному заболеванию легких, были зарегистрированы у 0,7% пациентов, получавших афатиниб. Сообщалось о буллезных, пузырчатых и эксфолиативных состояниях кожи, включая редкие случаи, свидетельствующие о синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе, хотя в этих случаях существовала потенциальная альтернативная этиология.

DT-AFT – воспроизведенный препарат афатиниба, разработанный подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». По качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке препарат DT-AFT (АО «Р-Фарм», Россия) полностью соответствует оригинальному препарату афатиниба – Гиотриф® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия). Для доказательства эквивалентности препарата DT-AFT были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Гиотриф® (владелец РУ: Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) в дозировке 40 мг (в трех модельных средах: буферный раствор рН 1,2, ацетатный буферный раствор рН 4,5 и фосфатный буферный раствор рН 6,8, а также в среде по НД (буферный раствор рН 4,0). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-AFT эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Гиотриф®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов, что позволяет приступить к проведению исследования биоэквивалентнсоти.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата афатиниба позволит снизить цену современной терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и повысить доступность терапии НМЛР.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

N-[4-[(3-Хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамид.

## 1.2. Международное непатентованное название

Афатиниб.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – АФАТИНИБ

Внутреннее название продута - DT-AFT

Внутренний код продукта – L011058

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - афатиниб.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевое средство - протеинтирозинкиназы ингибитор.

## 1.6. Код по АТХ

L01XE13.

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Рак лёгкого развивается из клеток различных тканей легких, которые начинают аномально расти и делиться, образуя опухоль. Немелкоклеточный рак легкого представляет собой один из подтипов рака легкого, который отличается от мелкоклеточного рака легкого видом опухолевых клеток под микроскопом. В НМРЛ входят следующие гистологические формы рака легкого: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный (недифференцированный) рак. Все они диагностируются одинаково, но имеют особенности лечения.

Рак легкого – одно из самых часто встречающихся опухолевых заболеваний в Европе [2]. На НМРЛ приходится около 85-90 % всех случаев рака легкого. Курение является основным фактором риска развития рака легкого. К моменту установления диагноза более 75 % всех больных раком легкого имеют местнораспространенный или метастатический процесс. По данным ВОЗ, на разных этапах лечения до 80 % больных раком легкого нуждаются в химиотерапии [1].

Местно-распространенный НМРЛ (III стадия) представляет собой опухоль, распространяющаяся на лимфатические узлы и/или другие части легкого, дыхательные пути или окружающие области непосредственно за пределами легкого, например, в диафрагму или в более удаленные от легких, такие как сердце, трахею или пищевод, но не распространяющийся на другие части тела.

Метастатический НМРЛ – определяется как метастатическое заболевание (IV стадия), когда опухоль распространяется за пределы легкого, которое было первоначально поражено (например, печень, надпочечники, мозг или кости) [2].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Виды лечения НМРЛ включают: хирургическое лечение, химиотерапию, лучевую терапию, иммунотерапию, таргетную терапию или комбинацию различных видов лечения. Таргетная терапия – новейшие препараты, которые блокируют сигналы, поступающие к опухолевым клеткам и потенцирующие их к росту. Афатиниб – один из представителей таргетной терапии класса тирозинкиназных ингибиторов ErbB EGFR — ErbB1, HER2 (ErbB2) и ErbB4 [1 ,2].

Лечение местно-распространенного НМРЛ обычно включает различные виды терапии (мультимодальная терапия). При неоперабельном НМРЛ III стадии химиолучевая терапия и/или химиолучевая терапия в сочетании с иммунотерапией является предпочтительным лечением. Если возможно удалить опухоль (то есть опухоль резектабельна), варианты лечения могут включать:

- индукционную терапию (начальное лечение, проводимое для уменьшения опухоли перед последующим запланированным лечением), состоящую из химиотерапии в комбинации с лучевой терапией или без нее и последующей операцией;

- операцию с последующей адъювантной химиотерапией и/или лучевой терапией;

- химиолучевую терапию (то есть химиотерапия и, проводимые одновременно или последовательно).

Для лечения метастатического НМРЛ (стадия IV) применяют:

- хирургическую или радикальную лучевую терапию;

- внутривенную химиотерапию комбинацией из двух препаратов (с добавлением или без добавления таргетной терапии) (дуплетная химиотерапия может включать соединение на основе платины и гемцитабин, винорелбин или препарат из группы таксанов.). Добавление пеметрекседа, таргетной терапии бевацизумабом или иммунотерапевтического препарата пембролизумаба также может рассматриваться для лечения неплоскоклеточного НМРЛ. У пациентов в тяжелом общем состоянии химиотерапия одним препаратом -гемцитабином, винорелбином или доцетакселом – является оптимальным вариантом лечения);

- иммунотерапию первой линии с использованием пембролизумаба для пациентов, у которых в опухоли выявляется относительно высокий уровень лиганда рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) (Первая линия: пембролизумаб (с высокой экспрессией PD-L1 в опухоли); пембролизумаб в сочетании с пеметрекседом и химиотерапией на основе платины (неплоскоклеточный тип); Вторая линия: ниволумаб, пембролизумаб или атезолизумаб (независимо от экспрессии PD-L1));

- таргетную терапию для пациентов, опухоли которых содержат специфические мутации (изменения) в генах рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), BRAF, анапластической лимфома киназы (ALK) или ROS1 (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб или эрлотиниб в сочетании с бевацизумабом являются вариантами для EGFR-мутированных опухолей. Дабрафениб в комбинации с траметинибом рекомендуется для пациентов с опухолями, которые имеют мутацию BRAF V600E. Кризотиниб, церитиниб или алектиниб предлагаются пациентам с перестройкой ALK, а кризотиниб рекомендуется для пациентов с перестройкой ROS1);

- поддерживающая химотерапия или таргетная терапия после 4-6 циклов дуплетной химиотерапии;

- лечение второй и третьей линиях в случае рецидива или прогрессирования (EGFR- и ALK-отрицательные опухоли: пеметрексед (не плоскоклеточный тип НМРЛ) или доцетаксел; мутации EGFR / ALK - осимертиниб / церитиниб, алектиниб, бригатиниб или лорлатиниб после кризотиниба в первой линии; таргетная терапия опухолей без специфических мутаций - эрлотиниб, нинтеданиб + доцетаксел (аденокарцинома), рамуцирумаб + доцетаксел, афатиниб) [2].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Афатиниб представляет собой пероральный необратимый блокатор семейства ErbB, который ковалентно связывается с киназными доменами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), EGFR человека (HER) 2 и HER4, что приводит к необратимому ингибированию аутофосфорилирования тирозинкиназы [4]. FDA США в 2018 г одобрило дополнительную заявку на новое лекарственное средство для препарата Гиотриф (афатиниб) компании Берингер Ингельхайм в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), опухоли которых имеют мутации EGFR, обнаруженные с помощью одобренного FDA теста - *theraskireen*® EGFR RGQ PCR Kit. Новая этикетка включает данные о трех дополнительных мутациях EGFR: L861Q, G719X и S768I [3].

Афатиниб применяют в качестве второй линии химиотерапии НМРЛ. В исследованиях II фазы у больных с распространенным НМРЛ с мутацией гена EGFR была показана высокая частота эффективности при лечении афатинибом, а в другом исследовании также значительное увеличение ВБП у больных с неудачей в лечении гефитинибом или эрлотинибом. Были получены также данные о преимуществах афатиниба по сравнению с комбинацией пеметрексед + цисплатин в качестве 1-й линии лечения больных с аденокарциномой легкого и с мутациями EGFR с увеличением ОВ до 30,3 месяцев [1].

DT-AFT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг – воспроизведенный препарат афатиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Гиотриф® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия). Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-AFT в дозировке 40 мг в сравнении с референтным препаратом Гиотриф® в дозировке 40 мг, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-AFT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Гиотриф® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата афатиниба позволит снизить цену современной терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и повысить доступность терапии НМЛР.

## Ожидаемые показания к применению

Афатиниб показан в качестве монотерапии для лечения:

* местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR;
* местно-распространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины.

## Список литературы

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ. Москва 2014. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak-legkogo.pdf>.
2. ESMO Рекомендации для пациентов. Что такое немелкоклеточный рак дегкого <https://rosoncoweb.ru/patients/guidelines/NSCLC/>.
3. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08916> [дата обращения 12.09.2022].
4. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. Clin Pharmacokinet. 2017 Mar; 56(3):235-250, doi: 10,1007/s40262-016-0440-1. PMID: 27470518; PMCID: PMC5315738.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

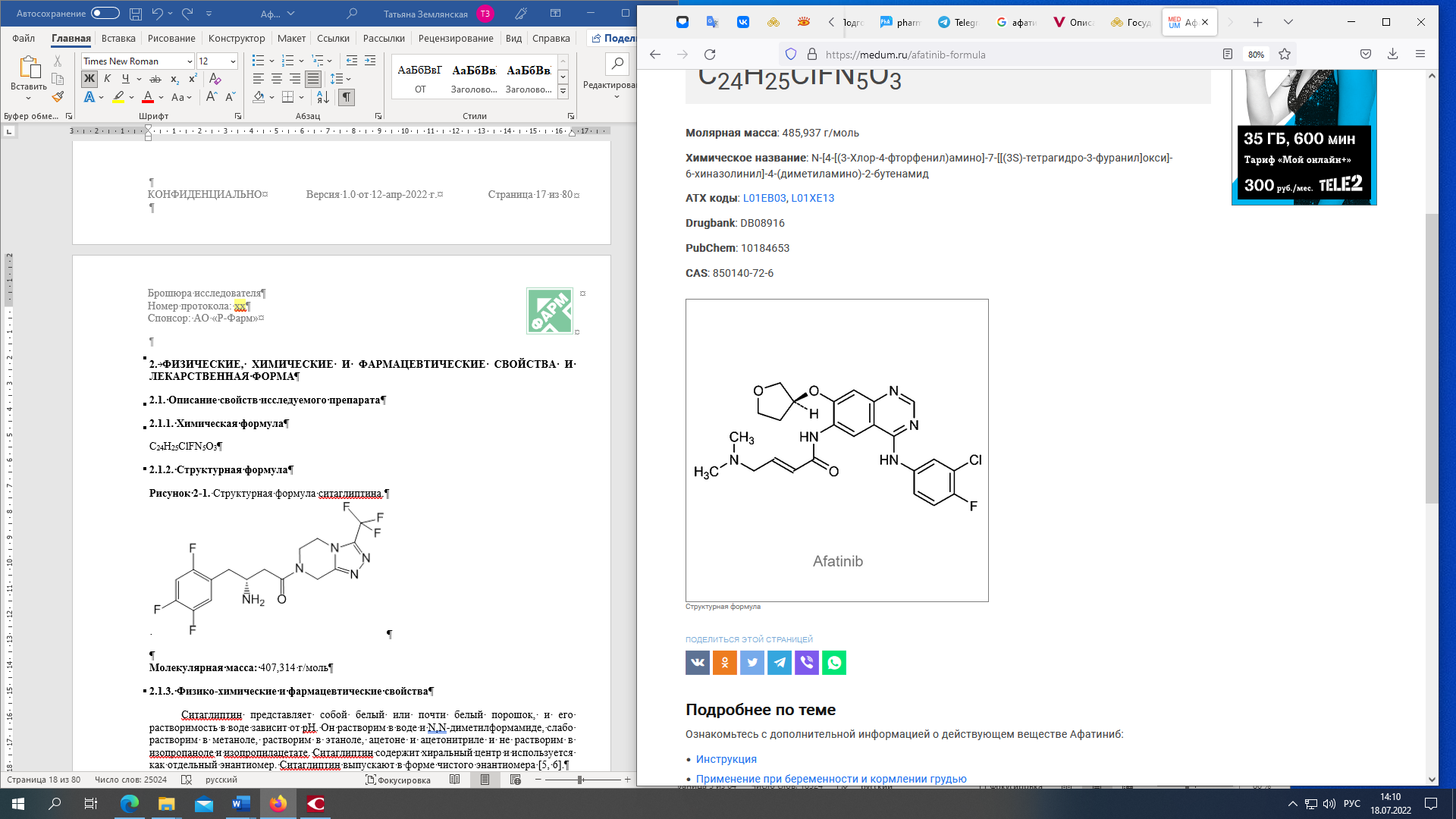
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

C24H25ClFN5O3

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула афатиниба.



**Молекулярная масса:** 485,937 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Дималеат афатиниба представляет собой порошок от белого до коричнево-желтого цвета. Хорошо растворим в воде, растворимость в воде зависит от pH. Наибольшая растворимость в органических растворителях наблюдается в ДМСО, затем в метаноле. Для большинства других органических растворителей растворимость составляет менее 1 мг/мл. Он хорошо растворим в водной буферной среде с рН менее 6. Свободное основание имеет две ионизируемые группы из-за присутствия диметиламина и хиназолинового фрагмента. Дималеат афатиниба получают в виде кристаллической безводной формы А. Афатиниб содержит хиральный центр внутри фураноильного фрагмента в конфигурации 3S. Субструктура 2-бутенамида допускает изомерию E/Z. Активное вещество производится и существует в виде E-изомера [1].

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-AFT планируется выпускать в двух дозировках – 30 и 40 мг.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого цвета до желтого с коричневатым отткенком цвета. На поперечном разрее ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой, 30 и 40 мг.

| **Для дозировки:** | **30 мг** | **40 мг** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Афатиниба дималеат  в пересчете на афатиниб | 44,34 мг  30,00 мг | 59,12 мг  40,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Лактозы моногидрат | 185,79 мг | 247,72 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 112 | 27,72 мг | 36,96 мг |
| Кросповидон | 5,40 мг | 7,20 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 1,35 мг | 1,80 мг |
| Магния стеарат | 5,40 мг | 7,20 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **270,00 мг** | **360,0 мг** |
| *Пленочная оболочка:* | | |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 21,8 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 2,0 %, краситель железа оксид красный – 1,2 %. | 7,00 | - |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %, титана диоксид – 20,2 %, макрогол 3350\*– 20,2 %, тальк – 14,8 %,  краситель железа оксид желтый – 4,8 %. | - | 8,0 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** |  | **368,0 мг** |

Препарат DT-AFT, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу вспомогательных веществ референтному препарату Гиотриф® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ), имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки (табл. 2-2). Промышленное производство препарата DT-AFT (АО «Р-Фарм», Россия) запланировано на площадке АО «ОРТАТ», Россия (ГК «Р-Фарм»).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-AFT (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Гиотриф®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ).

| **Компонент** | **DT-AFT** | **Гиотриф®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Афатиниба дималеат  в пересчете на афатиниб | 59,12 мг  40,00 мг | 59,12 мг  40,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Лактозы моногидрат | 247,72 мг | 247,72 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 36,96 мг | 39,96 мг |
| Кросповидон | 7,20 мг | 7,20 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 1,80 мг | 1,80 мг |
| Магния стеарат | 7,20 мг | 7,20 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **360,0 мг** | **360,0 мг** |
| *Пленочная оболочка:* |  |  |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %, титана диоксид – 20,2 %, макрогол 3350\*– 20,2 %, тальк – 14,8 %,  краситель железа оксид желтый – 4,8 %. | 8,0 мг | - |
| Гипромеллоза 2910 - 4 мг, макрогол 400 – 0,8 мг, титана диоксид (E171) – 1,808 мг, тальк – 1,04 мг, полисорбат 80 – 0,24 мг, краситель индигокармин лак алюминиевый 11-14% (E132) – 0,112 мг. | - | 11 – 14 % |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **368,0 мг** | **-** |

Афатиниб относится к I или III классу по БКС [1].

Для доказательства эквивалентности препарата DT-AFT были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Гиотриф®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) в дозировке 40 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 75 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали четыре среды растворения: буферный раствор рН 4,0 (среда по НД), буферный раствор рН 1,2, ацетатный буферный раствор рН 4,5 и фосфатный буферный раствор рН 6,8. Анализ проб в точках 5, 10, 15, 20, 30, 45 мин выполняли методом УФ-спектрофотометрии.

Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5 [2].

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-AFT (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с препаратом Гиотриф®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия).

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество действующего**  **вещества, высвбодившееся в среду растворения, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-AFT** | **Гиотриф®** |
| **серия 010423** | **серия 204893** |
| Буферный раствор рН 4,0 (среда по НД) | 5  10  15  20  30  45 | 63,2  94,3  96,2  98,9  99,6  99,8 | 65,4  98,5  100,3  100,6  100,8  101,3 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической оценки*** | |
| Буферный раствор рН 1,2 | 5  10  15  20  30  45 | 63,1  96,8  97,8  97,8  97,9  97,4 | 58,0  97,4  99,8  100,4  101,2  101,0 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической оценки*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 5  10  15  20  30  45 | 69,7  93,7  93,5  93,5  93,7  93,9 | 71,1  99,5  101,0  101,9  102,6  102,7 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической оценки*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 5  10  15  20  30  45 | 56,9  86,7  87,2  87,0  87,2  87,4 | 60,8  91,6  93,7  94,0  94,6  94,8 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической оценки*** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-AFT и Гиотриф®, в дозировке 40 мг в буферном растворе с рН 4,0.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-AFT и Гиотриф®, в дозировке 40 мг в буферном растворе с рН 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-AFT и Гиотриф®, в дозировке 40 мг в ацетатном буферном растворе с рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-AFT и Гиотриф®, в дозировке 40 мг в фосфатном буферном растворе с рН 6,8.

Таким образом, по результатам проведения ТСКР препаратов DT-AFT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (АО «Р-Фарм, Россия») и Гиотриф®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ) показана эквивалентность растворения для сред растворения: буферный раствор рН 4,0 (среда по НД), буферный раствор рН 1,2, ацетатный буферный раствор рН 4,5 и фосфатный буферный раствор рН 6,8.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытыепокрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 40 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной.

По 30 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 3 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25 °С.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

## Список литературы

1. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. Clin Pharmacokinet. 2017 Mar;56(3):235-250, doi: 10,1007/s40262-016-0440-1. PMID: 27470518; PMCID: PMC5315738.
2. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов АФАТИНИБ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, производства АО «ОРТАТ» Российская Федерация, и Гиотриф, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, производства Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия», ОТ-ТСКР.ОЛД.126-01 от 20.04.2023 г.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-AFT (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат афатиниба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату Гиотриф® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-AFT были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата афатиниба. Поскольку лекарственный препарат DT-AFT является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований афатиниба включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Афатиниб является мощным ингибитором EGFR, HER2 и HER4 с полуингибирующими концентрациями (IC50) 0,5, 14 и 1 нМ соответственно, а также рецепторных тирозинкиназ класса II, IV и VII с концентрациями IC50 для BIRK > 100000, EGFR = 0,5, HER2 = 14, ErbB4 = 1, VEGFR-2/KDR >100000 и HGFR = 13000 и тироксинкиназ нерецепторного типа с IC50 для c-src > 4000, Lck = 1718 и Lyn = 1832 [1]. Он также ингибирует трансфосфорилирование HER3.

Доклинические исследования афатиниба, включающие *in vitro* и *in vivo* исследования, были проведены для оценки его фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических свойств.

Абсолютная биодоступность афатиниба у крыс и мини-свиней варьировала в пределах от 11 до 45 %. Афатиниб после перорального и внутривенного введения крысам быстро и хорошо распределялся из крови в большинство тканей, за исключением ЦНС. Объем распределения афатиниба после внутривенного введения животным был высоким (12,4 и 16,2 л/кг у мини-свиней и крыс соответственно).

Метаболизм как путь экскреции имел второстепенное значение у всех видов по сравнению с экскрецией неизмененного исходного соединения, на которую приходилось > 50 %, > 60 %, > 72 % и > 87 % у крыс, мышей, мини-свиней и кролика соответственно. Аналогичным образом, общее количество метаболитов (10), которые наблюдались в экскрементах всех видов в количестве > 1% введенной дозы, было относительно небольшим. Были лишь незначительные различия в структуре метаболитов между исследованными видами, характере метаболизма экскрементов и характере метаболизма плазмы.

У всех исследованных видов животных (мышей, крыс, кроликов и мини-свиней) афатиниб преимущественно выводился с фекалиями (85–94 % пероральной дозы) и лишь в незначительной степени выделялся с мочой. У крыс экскреция с желчью была относительно медленной, и другие процессы, такие как кишечная секреция, также могут способствовать экскреции афатиниба.

Токсикологическая программа исследования афатиниба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования однократной дозы афатиниба проводились на мышах и крысах. Одно исследование, проведенное на мышах и крысах, показало, что максимальные несмертельные дозы перорально вводимого дималеата афатиниба составляют 382 (1146 мг/м2) и 191 мг/кг (1146 мг/м2) соответственно. Это свидетельствует об умеренной токсичности афатиниба. Для обоих видов желудочно-кишечный тракт был основным органом-мишенью для токсичности.

Токсикокинетические исследования для получения информации о воздействии афатиниба проводились в рамках исследований токсичности повторных доз на мышах, крысах и мини-свиньях в течение трех месяцев, шести месяцев и одного года соответственно. Основными органами-мишенями для афатиниба у мышей были кожа и ЖКТ. У крыс наблюдались кожные изменения, такие как алопеция (связанная с фолликулитом) и воспаление (наиболее выраженное в области лица), а также сопутствующие побочные эффекты (аналогично мышам). Желудочно-кишечные эффекты (диффузное покраснение и диарея) были заметны при высоких дозах (> 18 мг/кг/день; ER > 2) после 2-4-недельного периода дозирования, но не в более длительных исследованиях при более низких дозах (< 10 мг/кг/день; ER ≤ ~1). Основными мишенями токсичности афатиниба у свиней были ЖКТ и роговица.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности и канцерогенности афатиниба. Только в испытании афатиниба методом Эймса дало слабоположительный результат (до 2,2 раза, воспроизводимое увеличение при множественных концентрациях с метаболической активацией и без нее в анализе включения в чашку, но не в анализе до инкубации) для бактериального штамма ТА98.

Было проведено исследование по подбору дозы для изучения канцерогенности на трансгенных мышах. Пометы самцов и самок мышей rasH2 дикого типа (CByB6F1-Tg [HRAS] 2Jic) перорально получали афатиниб в дозе 0, 9, 18 или 36 мг/кг/день в течение 8 недель. Ни одно животное не было умерщвлено или умерло в связи с лечением афатинибом.

Афатиниб не проявлял признаков тератогенного действия (AUC было немного выше в 2,2 раза у крыс или ниже в 0,3 раза у кроликов по сравнению с уровнями у пациентов) и не влиял на фертильность самцов и самок крыс (AUC0-24 было в диапазоне или меньше, чем у пациентов в 1,3 раза и 0,51 раза соответственно) и на пре-/постнатальное развитие (AUC0-24 у самок крыс было меньше, чем у больных (0,23 раза) при приеме максимально переносимой дозы. Результаты введения беременным крысам 14C-афатиниба показали его способность проникать через плаценту. 14С-афатиниб, вводимый перорально крысам на 11-й день лактации, выделялся с грудным молоком самок (отношение радиоактивности молока/плазмы 137, исходя из AUC).

Местная переносимость афатиниба была проверена на кроликах при его нанесении на кожу или в глаза. Афатиниб не вызывал раздражения кожи. При введении 20 мг афатиниба в конъюнктивальный мешок кролика, сразу после применения наблюдались выраженные глазные побочные эффекты (хемоз, отек век, гиперемия радужной оболочки и конъюнктивы), некоторые из них сохранялись до 17-го дня периода наблюдения. Дополнительные исследования с помощью щелевой лампы не выявили никаких изменений на 3-й и 18-й день, но на 12-й день были отмечены расширенные кровеносные сосуды склеры, а также прорастание сосудов. Макроскопическая оценка пролеченного глаза при вскрытии выявила покраснение третьего века. Гистопатологические исследования выявили изменения местного раздражения конъюнктивы. Афатиниб был классифицирован как раздражающий глаза.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Афатиниб подавляет передачу сигналов посредством ErbB путем ковалентного связывания и необратимого блокирования передачи сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных членами семейства ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4 [2].

Афатиниб ковалентно связывается с киназными доменами EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) и HER4 (ErbB4) и необратимо ингибирует аутофосфорилирование тирозинкиназы, что приводит к подавлению сигнальной метки ErbB. Некоторые мутации в EGFR, в том числе нерезистентные мутации в его киназном домене, могут приводить к повышенному аутофосфорилированию рецептора, приводя к активации рецептора, иногда в отсутствие связывания с лигандом, и могут поддерживать пролиферацию клеток в НМРЛ. Нерезистентные мутации определяются как мутации, возникающие в экзонах, составляющих киназный домен EGFR, которые приводят к повышенной активации рецептора и эффективность которых определяется 1) клинически значимым уменьшением опухоли при применении рекомендуемой дозы афатиниба и/или 2) ингибированием клеточной пролиферации или фосфорилированием тирозинкиназы EGFR при концентрациях афатиниба, устойчивых при рекомендуемой дозировке. Наиболее часто встречающимися из этих мутаций являются замены L858R в экзоне 21 и делеции в экзоне 19.

Афатиниб продемонстрировал ингибирование аутофосфорилирования и/или пролиферации *in vitro* в клеточных линиях, экспрессирующих EGFR дикого типа, а также в линиях, экспрессирующих отдельные делеционные мутации экзона 19 EGFR, мутации экзона 21 L858R или другие менее распространенные нерезистентные мутации, при достигнутых концентрациях афатиниба у пациентов. Кроме того, афатиниб ингибировал *in vitro* пролиферацию клеточных линий, сверхэкспрессирующих метку HER2 [3].

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Афатиниб является мощным ингибитором EGFR, HER2 и HER4 с полуингибирующими концентрациями (IC50) 0,5, 14 и 1 нМ соответственно, а также рецепторных тирозинкиназ класса II, IV и VII с концентрациями IC50 для BIRK > 100000, EGFR = 0,5, HER2 = 14, ErbB4 = 1, VEGFR-2/KDR >100000 и HGFR = 13000 и тироксинкиназ нерецепторного типа с IC50 для c-src > 4000, Lck = 1718 и Lyn = 1832 [1]. Он также ингибирует трансфосфорилирование HER3 [6].

10 мкМ афатиниба *in vitro* не ингибировало набор из 27 серин/треонинкиназ, включающий MKK-1, ERK2, JNK/SAPK1c, SAPK2α/p38α, SAPK2βp38β, SAPK3/p38γ, SAPK4/p38δ, PKBα/AKT, SGL, S6K1, GSK3β, ROCK II, AMPK, CHK1, MAPKAP-K1α, MAPKAP-K2, MSK-1, PRAK, PKA PKCα, PDK1, CK II, PhosK, CSK, CDK2/циклинA, CK-I и DYRK1α.

В краткосрочных исследованиях фосфорилирования рецепторов было подтверждено, что афатиниб достигает ингибирования при низких наномолярных концентрациях в клетках, лишенных сыворотки: EC50 = 13 нМ в клетках A431 EGFR и EC50 = 35 нМ в клетках BT-474 HER2. Таким же образом афатиниб ингибирует пролиферацию клеток NCI-N87 и BT-474 в 72-часовом анализе роста клеток с EC50 = 4 и EC50 = 12 нМ соответственно [1].

*In vitro* аутофосфорилирование и пролиферация клеточных линий, экспрессирующих EGFR дикого типа или EGFR с делеционными мутациями в экзоне 19 или замещающими мутациями в экзоне 21 L858R (включая вторичные мутации T790M), ингибировались при концентрациях афатиниба, достигаемых (кратковременно) у пациентов [7–11].

Афатиниб был более эффективен, чем гефитиниб, эрлотиниб или лапатиниб, в ингибировании выживаемости клеточных линий рака легкого, экспрессирующих EGFR дикого типа или мутантный EGFR L858R/T790M (NCI-H1975) с IC50 ниже 100 нМ для этих изоформ, устойчивых к ингибиторам первого поколения [9] или инсерции экзона 20 [1]. Пролиферация клеточных линий, сверхэкспрессирующих HER2, также ингибировалась афатинибом *in vitro* [7].

**Таблица 3-1.** Ингибирующая активность афатиниба и других ингибиторов киназ в анализах индуцированного EGF фосфорилирования EGFR с использованием клеточных линий НМРЛ с различными мутантными изоформами EGFR.

| **Препарат** | **EC50 для клеток H1666 EGFR (WT), нМ** | **EC50 для клеток H3255 EGFR с мутацией L858R, нМ** | **EC50 для клеток NCI-H1975 EGFR с мутацией L858R/T790M, нМ** |
| --- | --- | --- | --- |
| афатиниб | 7 | 6 | 93 |
| канертиниб | 127 | 5 | 79 |
| эрлотиниб | 87 | 52 | >4000 |
| гефитиниб | 72 | 11 | >4000 |

**Таблица 3-2.** Ингибирующая активность афатиниба и других ингибиторов киназ в анализах независимой от прикрепления пролиферации с использованием клеточных линий НМРЛ с различными мутантными изоформами EGFR.

| **Препарат** | **EC50 для клеток H1666 EGFR (WT), нМ** | **EC50 для клеток H3255 EGFR с мутацией L858R, нМ** | **EC50 для клеток NCI-H1975 EGFR с мутацией L858R/T790M, нМ** |
| --- | --- | --- | --- |
| афатиниб | 60 | 0,7 | 99 |
| канертиниб | 198 | 1 | 101 |
| эрлотиниб | 110 | 40 | >4000 |
| гефитиниб | 157 | 5 | >4000 |

Результаты, когда мутанты T790M были введены в фон мутантов с делецией экзона 19 в клетках B-лимфоидных мышей Ba/F3, показаны в таблице 3-3.

**Таблица 3-3.** Ингибирование выживания клеток Ba/F3 афатинибом, эктопически экспрессирующих различные мутанты EGFR [1].

| **Мутация** | **Афатиниб EC50, нМ** | **Эрлотиниб EC50, нМ** |
| --- | --- | --- |
| L858R | 4 | 16 |
| L858R + T790M | 119 | >10 000 |
| E746\_A750del5 | 0,9 | 5 |
| E746\_A750del5 + T790M | 64 | >10 000 |
| S752\_I759del8 | 0,2 | 33 |
| S752\_I759del8 + T790M | 103 | >10 000 |
| L747\_A750del4insP | 1 | 5 |
| L747\_A750del4insP + T790M | 60 | >10 000 |
| L747\_P753del7insS | 2 | 0,3 |
| L747\_P753del7insS + T790M | 49 | >10 000 |
| E746\_S752del7insV | 0,2 | 25 |
| E746\_S752del7insV + T790M | 102 | >10 000 |
| vIII (вариант III делеции) | 0,9 | 144 |

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

Афатиниб ингибировал рост опухоли в мышиных моделях опухолей, сверхэкспрессирующих EGFR дикого типа или HER2, или в мышиных моделях опухолей, экспрессирующих мутации EGFR, в том числе в модели двойных мутантов EGFR L858R/T790M [7, 9, 11]. Например, выживаемость была значительно (p < 0,01) увеличена при использовании афатиниба по сравнению с гефитинибом в мышиной модели рака легкого с мутацией делеции экзона 19 [11].

Пероральное введение 1 раз в течение 30 дней афатиниба привело к ингибированию роста опухоли клеточной линии НМРЛ рака легкого человека H1975, экспрессирующих EGFR дикого типа или с мутацией L858R/T790M, которые подкожно вводились для получения ксенотрансплантанта у мышей [13].

Афатиниб проявил противоопухолевый эффект на мышиной модели ксенотрансплантата рака легкого, вызванного HER2 (HER2G776insV G/C) в эксперименте с клетками H2170 (HER2-амплифицированные клетки) и H1781 (HER2-мутантные клетки) (p < 0,0001). Афатиниб вводили перорально в виде суспензии через желудочный зонд один раз в день, 6 дней в неделю в дозе 20 мг/кг шестинедельным самкам мышей NOD/SCID [14].

У трансгенных мышей, экспрессирующих либо HER2 YVMA, либо EGFR L858R/T790M в легких, в течение нескольких недель после рождения развиваются массивные карциномы легких, и лечение этих мышей с опухолями афатинибом приводило к частичной регрессии опухоли.

Афатиниб в модели карциномы молочной железы MDA-MB-453, характеризующейся амплификации гена HER2 и чувствительностью к трастузумабу, приводил к полному подавлению роста опухоли (T/C = 3 %). В модели SUM 190 резистентного к трастузумабу BCRP со сверхэкспрессией HER2 афатиниб сильно ингибировал рост опухоли со значением T/C 11 %, что указывает на роль передачи сигналов EGFR в резистентности к трастузумабу. Лечение мышей, несущих эстрогензависимые ксенотрансплантаты MCF-7, приводило к умеренному ингибированию роста опухоли (T/C = 48 %; [02-04]). В модели тройного негативного BCRP (SUM 149) афатиниб показал высокую эффективность (T/C = 5 %).

У мышей, несущих клетки эпидермоидной карциномы A431 со сверхэкспрессией EGFR, афатиниб был эффективен (T/C = 2%) и индуцировал регрессию опухоли. В модели рака яичников SKOV 3 (амплификация гена HER2), а также в модели рака желудка NCI N87 со сверхэкспрессией HER2 лечение афатинибом достигло значений T/C 3 % и 0–4 % соответственно.

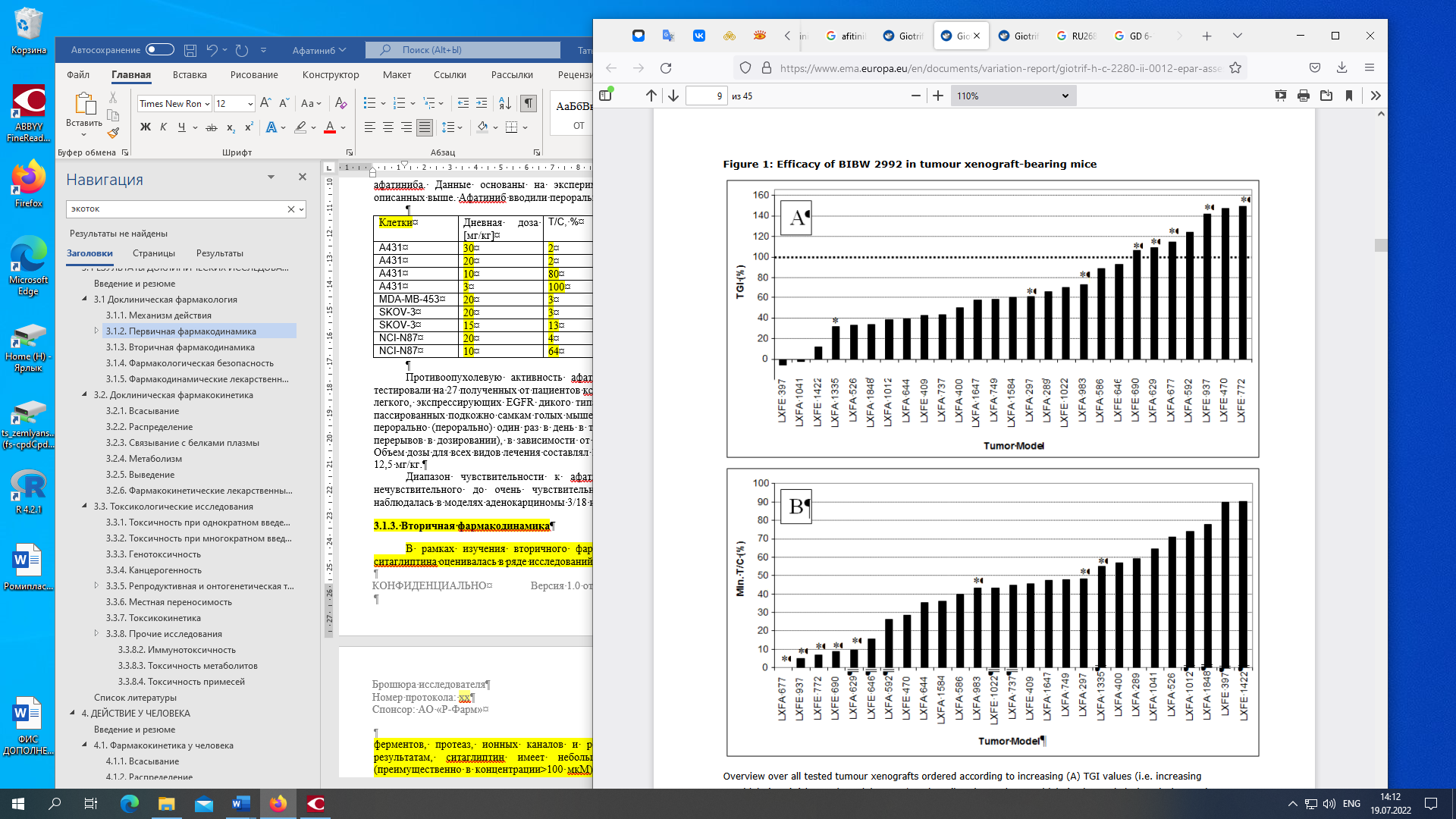
Сравнение противоопухолевой эффективности и системного воздействия у мышей с ксенотрансплантатами, получавших различные дозы афатиниба, показывает, что необходимая максимальная концентрация в плазме голых мышей для достижения полной противоопухолевой активности (определяемой как Т/С < 10 %) составляет 80–285 нМ и соответствующая AUC0-24 ч составляла 1,1-3,2 мкМ·ч (таблица 3-4).

**Таблица 3-4.** Фармакодинамический и фармакокинетический корреляционный анализ перорального введения афатиниба [1].

| **Клетки** | **Дневная доза, мг/кг** | **T/C, %** | **Cmax, нМ** | **AUC0-24, нМ.ч** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| A431 | 30 | 2 | 587 | 4007 |
| A431 | 20 | 2 | 285 | 3198 |
| A431 | 10 | 80 | 87 | 382 |
| A431 | 3 | 100 | 8 | 21 |
| MDA-MB-453 | 20 | 3 | 83 | 972 |
| SKOV-3 | 20 | 3 | 236 | 2156 |
| SKOV-3 | 15 | 13 | 83 | 589 |
| NCI-N87 | 20 | 4 | 80 | 1075 |
| NCI-N87 | 10 | 64 | 66 | 445 |

Противоопухолевую активность афатиниба в качестве монотерапии *in vivo* тестировали на 27 полученных от пациентов ксенотрансплантатах НМКРЛ, экспрессирующих EGFR дикого типа (9/27 плоскоклеточного происхождения), пассированных подкожно самкам голых мышей NMRI. Афатиниб и его носитель вводили перорально 1 раз в день в течение от 18 до 42 дней, объем дозы для всех видов лечения составлял 10 мл/кг, доза афатиниба обычно составляла 12,5 мг/кг. Диапазон чувствительности к афатинибу был широким и колебался от нечувствительного до очень чувствительного. Ингибирование роста опухоли (TGI > 100 %) наблюдалась в моделях аденокарциномы 3/18 и плоскоклеточной карциномы 4/9 (Рис. 3-1).

**Рисунок 3-1.** Эффективность афатиниба у мышей с ксенотрансплантатом опухоли [4].



**Примечание:** A - опухолевые ксенотрансплантаты, упорядоченные в соответствии с увеличением значений TGI (т.е. повышение чувствительности), B - увеличением минимальных значений T/C (т.е. снижение чувствительности), \* - статистическая значимость индуцированного афатинибом ингибирования роста опухоли по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель.

Одиннадцатинедельных трансгенных мышей с мутацией делеции экзона 19 Egfr лечили афатинибом, гефитинибом или носителем в течение 4 недель. Всех мышей умерщвляли в возрасте 15 недель и подсчитывали количество поверхностных опухолей левого легкого с длиной оси более 1 мм. В группе, получавшей афатиниб, было значительно меньше опухолей, чем в группе, получавшей носитель (p < 0,01), и, как правило, было меньше опухолей, чем в группе, получавшей гефитиниб (p = 0,06). Патологически мыши, получавшие гефитиниб, имели более четкие, более узловатые опухоли, чем мыши, получавшие афатиниб. Иммуноблотинг показал, что афатиниб подавляет не только pEGFR, но и pHER2, а также индуцировал апоптоз в течение более длительного времени, чем гефитиниб. Афатиниб был более эффективен, чем гефитиниб, в опухолях, несущих мутацию делеции экзона 19, а комбинация афатиниба с бевацизумабом эффективно подавляла опухоли, несущие вторичную мутацию T790M, когда каждое лекарство вводили 5 дней в неделю до смерти, афатиниб значительно повышал выживаемость мышей по сравнению с гефитинибом (среднее время выживания: 456 дней против 376,5 дней; логарифмический ранговый критерий, p < 0,01). Наконец, было обнаружено, что комбинация афатиниба с бевацизумабом превосходит любой препарат по отдельности при ксенотрансплантированных опухолях с делецией экзона 19/T790M и L858R/T790M [11].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

*In vitro* в серии анализов связывания, включающей 50 непептидных рецепторов, пептидных рецепторов, ядерных рецепторов, ионных каналов и переносчиков аминов, афатиниб ингибировал 2 рецептора более чем на 50 % при тестировании в концентрации 5 мкМ; связывание циметидина с Н2-рецепторами и пирензепина с М1-рецепторами, которые ингибировались на 68 % и 78 % соответственно.

Исследования *in vivo* выявили разную степень воздействия афатиниба на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, сократительную способность почек и печени, на опорожнение желудка, секрецию и перистальтику. Афатиниб не влиял на артериальное давление и ЧСС или интервалы ЭКГ (интервалы QT, PR и QRS).

При введении 100 мг/кг афатиниба крысам, наблюдалось небольшое (~10 %), но значительное повышение систолического артериального давления с незначительной тенденцией при более низких дозах (10 и 30 мг/кг). ЧСС незначительно и временно увеличивалась при приеме самой высокой дозы. Не наблюдалось влияния на температуру тела, частоту дыхания, дыхательный объем и подвижность.

Внутривенное введение афатиниба в дозах 6,65 и 20 мг/кг (p < 0,0001) снижало сократительную способность (LVdP/dt max) у мини-свиней после и при воздействии примерно в 6 и ~35 раз выше Cmaxss ~ 0,2 мкМ у людей после приема 50 мг/день соответственно (1200 нмоль/л и 7110 нмоль/л).

Однократное пероральное введение афатиниба крысам в дозах 30, 100 и 300 мг/кг увеличивало экскрецию глюкозы с мочой через 4–24 часа и приводило к повышению уровня глюкозы в сыворотке в дозе 300 мг/кг, а также повышенную экскрецию аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и снижение экскреции Mg2+. При этой дозе также наблюдалось повышение уровня ферментов в сыворотке и моче, что свидетельствует о гепато- и почечной токсичности. Анализ сыворотки после 300 мг/кг показал умеренное повышение уровня глюкозы, АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Исследования токсичности повторных доз на крысах не предоставили доказательств гепатотоксичности. Исследования токсичности при повторном введении показали почечную токсичность (гистологические поражения) у крыс и повышенное содержание мочевины в крови без структурных изменений почек у свиней.

Афатиниб уменьшал опорожнение и секрецию желудка, а также желудочно-кишечного транзита у крыс в дозах 100 и 300 мг/кг (196 % и 430 % соответственно). Интрадуоденальное введение 30–300 мг/кг афатиниба снижало параметры желудочной секреции, объем сока и выделение кислоты в зависимости от дозы (значимо отличалось от контроля только при дозе 300 мг/кг), ответы, которые могут свидетельствовать о воздействии афатиниба через H2-рецепторы при высоких дозах. Никаких существенных эффектов не наблюдалось при 30 мг/кг. Данные по абсорбции для свободного основания отсутствуют. Аналогичные эффекты могут возникать у пациентов [1, 15].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Исследования фармакологической безопасности, проведенные с афатинибом, включали оценку воздействия продукта на ЦНС и дыхательную систему у крыс после перорального введения, а также на сердечно-сосудистую систему мини-пигов после повторного перорального введения. Кроме того, *in vitro* оценивали способность афатиниба ингибировать ток hERG.

Исследования *in vitro* на клетках HEK293, экспрессирующими hERG, показали, что афатиниб обладает низким потенциалом ингибирования HERG с IC50 2,4 мкМ и не влияет на продолжительность потенциала действия (APD) в изолированных папиллярных мышцах морской свинки при концентрациях до 10 мкМ [1]. Это свидетельствует о том, что афатиниб имеет низкий потенциал индукции аритмии.

Cердечно-сосудистые эффекты афатиниба проявляются при уровнях воздействия, превышающих клинические. Тем не менее, у небольшой части пациентов, получавших обратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR/ErbB1 и ErbB2 (HER2) лапатиниб, наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка, что позволяет предположить, что этот эффект также является риском для лечения афатинибом.

У самцов крыс, которым перорально вводили основание афатиниба в дозах 10, 30 или 100 мг/кг, наблюдалось дозозависимое повышение артериального систолического артериального давления (АД) при дозах 30 и 100 мг/кг и временное увеличение ЧСС при этих дозах.

Внутривенное введение наркотизированным домашним свиньям дималеата афатиниба в дозах 0,2, 0,67, 2,0, 6,7 или 20 мг/кг (базовая эквивалентная доза) не влияло на систолическое или диастолическое АД и ЧСС и не изменяло сердечные электрические токи, измеренные с помощью ЭКГ. Две самые высокие дозы афатиниба, однако, временно снижали максимальную сократимость левого желудочка (dP/dT) примерно на 6-10 %, что позволяет предположить, что афатиниб оказывает отрицательное инотропное действие, не влияя на ЧСС или АД [15].

У мини-пигов в дозах 2,45 и 6 мг/кг (Cmax 35-85 и 70-185 нмоль/л соответственно) наблюдалось незначительное, зависящее от времени, обратимое повышение ЧСС, коррелирующее с укорочением интервала QT без влияния на морфологию ЭКГ [1].

Концентрации афатиниба в плазме после двух самых высоких доз в исследовании на свиньях были примерно в 7,5 и 44 раза выше Cmaxss у онкологических больных [15].

Введение до 18 мг/кг афатиниба не влияло на частоту дыхания, дыхательный объем или минутный объем у самцов или самок крыс, за исключением снижения минутного объема у самцов крыс при дозе 18 мг/кг через 240 минут после введения дозы. Этот эффект не считается значимым для клинической ситуации [1].

С помощью модифицированного теста Ирвина у мышей, получавших перорально дозу основания афатиниба до 300 мг/кг, и у крыс, получавших дималеат афатиниба до 18 мг/кг (базовая эквивалентная доза), не было [15] значительных изменений в поведении, физиологическом состоянии, спонтанной двигательной активности или температуре тела после введения [1]. Экспозиция в исследовании на крысах примерно в три раза превышала клиническую экспозицию на основе Cmax, полученной в ходе исследования токсичности повторных доз на крысах (~520 нМ), и клинической Cmax 160 нМ при предложенной максимальной суточной дозе для пациентов.

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Исследований не проводилось.

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетику и метаболизм афатиниба изучали на самцах и самках мышей, самцах и самках крыс, самках кроликов, самцах и самках мини-свиней, включая баланс экскреции и экскрецию с желчью, а также исследования профилей метаболитов в плазме, моче, фекалиях и желчи. Во всех исследованиях на животных афатиниб применялся в виде суспензии/раствора. Водные растворы афатиниба применяли в виде пероральных и внутривенных форм.

**3.2.1. Всасывание**

Всасывание афатиниба *in vivo* оценивали у крыс и мини-пигов после однократного перорального и внутривенного введения, а также у кроликов после однократного перорального введения. Параметры фармакокинетики, полученные в этих исследованиях, приведены в таблице 3-5.

**Таблица 3-5.** Сводка параметров фармакокинетики афатиниба по результатам исследований на крысах, кроликах и мини-пигов (p: плазма; b: кровь) [1].

| **Вид** | **Доза, мг/кг** | **Анализ** | **Cmax, нмоль/л** | **Tmax, ч** | **AUC, нмоль\*ч/л** | **t½, ч** | **Vd, л/кг** | **Clt, мл/мин\*кг** | **F, %** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы Wistar | 8, перорально | 14C-афатиниб MA2 (p) | 397 | 4 | 2600 | 4,54 | 43,6 | 108 | 44,5 |
| 14C-афатиниб MA2 (b) | 1360 | 7 | 101000 | 62,6 | 14,2 | 2,78 | - |
| 4, внутривенно | 14C-афатиниб MA2 (p) | 1620 | - | 2920 | 5,22 | 16,2 | 55,3 | - |
| 14C-афатиниб MA2 (b) | 3750 | - | 222000 | 60,2 | 3,09 | 0,624 | - |
| Кролики гималайские | 1.95, перорально | 14C-афатиниб MA2 (p) | 34 | 1 | 178 | 2,6 | 110 | 467 | Не определено |
| 14C-афатиниб MA2 (b) | 126 | 1 | 4060 | 142 | 219 | 17,5 | Не определено |
| Мини-пиги Геттинген | 2, перорально | афатиниб MA2 | 29,1 | 4 | 214 | 10,8 | Не определено | Не определено | 11,2 |
| 2, внутривенно | афатиниб MA2 | 1190 | 0,083 | 2000 | 13,8 | 12,4 | 35,4 | Не определено |

**3.2.2. Распределение**

Абсолютная биодоступность афатиниба у крыс и мини-пигов варьировала в пределах от 11 до 45 % [15-17].

Распределение афатиниба в тканях изучали у белых и пигментированных крыс-самцов методом авторадиографии всего тела после однократного внутривенного или перорального введения в дозах до 4 мг/кг или 8 мг/кг 14С-афатиниба, у самцов белых крыс методом рассечения тканей после повторное пероральное введение 3 мг/кг 14C-афатиниба, а у мини-свиней также путем рассечения тканей после однократного перорального приема 2,46 мг/кг (5,06 мкмоль/кг) 14C-афатиниба.

Результаты показали, что афатиниб быстро и хорошо распределялся из крови в большинство тканей, за исключением ЦНС, поскольку гематоэнцефалический барьер пересекался лишь в очень небольшой степени [1]. Объем распределения афатиниба после внутривенного введения животным был высоким (12,4 и 16,2 л/кг у мини-свиней и крыс соответственно), что свидетельствует о значительной секвестрации препарата в тканях. Радиоактивность медленно снижалась, так что через 312 часов в большинстве тканей все еще сохранялись обнаруживаемые уровни [18].

У мини-пигов через 168 часов после перорального введения 14C-афатиниба MA2 афатиниб обнаруживался главным образом в печени, селезенке и яичках как самцов, так и самок. Как и у крыс, афатиниб был обнаружен в сетчатке мини-свиней через 168 часов после введения дозы [1].

Кажущийся общий клиренс препарата из плазмы после перорального введения (CL/F) был быстрее у животных, чем у человека (CL/F 100-500 мл/мин/кг у крыс, кроликов и свиней по сравнению с 31 мл/мин/кг у людей с массой тела 50 кг). После перорального введения мышам, крысам и свиньям значения AUC и Cmax в плазме увеличивались более чем пропорционально дозе, что свидетельствует о насыщении механизмов клиренса. Ежедневное повторное пероральное введение мышам и свиньям афатиниба в течение 3 месяцев и одного года соответственно не показало заметного повышения уровня препарата в плазме и влияния пола. Однако повторное введение дозы крысам приводило к значительному накоплению препарата; эффект, который был более выражен у самцов, чем у самок крыс [15].

У пигментированных и белых крыс распределение афатиниба после перорального введения было качественно аналогичным таковому после внутривенного введения, но на более низком уровне [1]. Самые высокие концентрации радиоактивности в тканях (после внутривенного и перорального (перорального введения) были обнаружены в почках, селезенке, печени, гипофизе и легких, а самые низкие концентрации были в головном мозге.

Пигментированные крысы показали высокие концентрации радиоактивности в сетчатке, которые сохранялись в течение нескольких дней после введения дозы. Некоторые участки пигментированной кожи также демонстрировали стойкое сохранение радиоактивности, что свидетельствует о сродстве афатиниба и/или его метаболитов к меланину. Различные ткани крыс показали прогрессивное увеличение радиоактивности при повторных дозах афатиниба [15].

В таблице 3-6 показано распределение афатиниба в тканях после повторного перорального введения 3 мг/кг 14C-афатиниба в течение 13 дней самцам крыс.

**Таблица 3-6.** Распределение афатиниба в тканях крыс.

| **Ткань** | **Концентрация радиоактивности в день отбора проб, нмоль/кг ткани\*\*** | | | | | **Аккумуляционный фактор\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **24 ч** | **144 ч** | **192 ч** | **240 ч** | **312 ч** |
| печень | 288 | 2408 | 2325 | 3272 | 4095 | 14,2 |
| кожа | 39 | 523 | 504 | 815 | 932 | 23,8 |
| плазма | 2 | 10 | 14 | 16 | 19 | 7,9 |
| кровь | 105 | 992 | 829 | 1222 | 1698 | 16,1 |
| кость | 146 | 922 | 813 | 1126 | 1733 | 11,9 |
| мозг | 8 | 39 | 37 | 51 | 60 | 6,7 |
| жир | 31 | 150 | 123 | 183 | 212 | 7,0 |
| сердце | 80 | 661 | 595 | 881 | 1167 | 14,6 |
| легкие | 165 | 1068 | 1029 | 1463 | 1792 | 10,9 |
| почки | 477 | 3293 | 3210 | 4527 | 5659 | 11,9 |
| яички | 31 | 259 | 202 | 329 | 412 | 13,4 |
| мышцы | 47 | 350 | 346 | 500 | 698 | 14,5 |
| **Примечание:**  \* - концентрация через 312 ч (12-й день), деленная на концентрацию через 24 ч (2-й день). \*\* - рассчитано на основе нг-экв/г ткани, приведенной в отчете, с использованием молекулярной массы 485,95 г/моль. | | | | | | |

Пероральное введение 14С-афитиниба беременным крысам показало, что кинетика всасывания, распределения и выведения не зависит от стадии беременности. Афатиниб широко распределялся в тканях и органах, кроме головного мозга, а в плаценте его концентрация составляла примерно в 2 раза выше, чем в крови, вне зависимости от стадии беременности.

Соответствующие уровни 14C-афатиниба не были обнаружены у эмбрионов и плодов, за исключением очень низких концентраций в печени плода [1].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

Среднее связывание афатиниба с белками плазмы составляло > 92 % у всех видов животных (кролики, крысы, минисвиньи и мыши) в диапазоне концентраций 0,05–0,5 мкМ [1, 16, 17].

*In vitro* связывание дималеата афатиниба с изолированным сывороточным альбумином человека (45 г/л) было умеренным (79,6 %), а связывание с человеческим α1-кислым гликопротеином (АГП) увеличивалось с концентрацией белка от 11,6 % (0,1 г/л АГП) до 90,6 % (10 г/л АГП).

Отношение афатиниба в крови к плазме *in vitro* при инкубации 14C-афатиниба у крыс и мини-свиней было > 3, что указывает на то, что афатиниб преимущественно распределялся в клетках крови этих видов [18]. Наблюдались видовые различия в степени этого распределения: клетками крови и плазмой между 4,95 и 6,38 у крыс, 5,07 и 2,98 у мини-свиней (значения через 2 минуты и 3 часа после введения, соответственно).

В других исследованиях ADME для всех исследованных видов было обнаружено зависящее от времени увеличение распределения 14C-афатиниба в клетках крови. У крыс среднее значение распределения в крови к плазме увеличилось с 7,6 через 0,5 часа после введения дозы до 193 через 24 часа, у мини-свиней увеличилось с 5 через 6 часов после введения дозы до 28 через 168 часов, для кроликов соответствующие данные составляют 2,5 через 1 час, увеличиваясь до 7,4 через 96 часов.

Рентгеноструктурный анализ EGFR в комплексе с афатинибом показал, что афатиниб имеет структуру α,β-ненасыщенного кетона и ковалентно связывается с цистеином Cys797 в EGFR.

Это ковалентное связывание 14C-афатиниба приводит к образованию ковалентных аддуктов к белку, таких как гемоглобин, что было продемонстрировано *in vitro* в плазме и цельной крови крыс, а также в исследованиях *in vivo* на белках плазмы крыс, мини-свиней, кроликов, мышей и человека.

Ковалентно связанные белковые аддукты образуются акцепторами Михаэля из-за структурной части α,β-ненасыщенного кетона. Поскольку образование аддукта в результате присоединения по Михаэлю представляет собой химическое равновесие, ковалентные белковые аддукты могут распадаться при высвобождении исходного соединения со структурой α,β-ненасыщенного кетона, как это было продемонстрировано в экспериментах по инкубации при 37°C с использованием водного раствора аддукта 14C-афатиниб к сывороточному альбумину человека [1].

**3.2.4. Метаболизм**

Метаболизм как путь экскреции имел второстепенное значение у всех видов по сравнению с экскрецией неизмененного исходного соединения, на которую приходилось > 50 %, > 60 %, > 72 % и > 87 % у крыс, мышей, мини-пигов и кроликов соответственно. Аналогичным образом, общее количество метаболитов (10), которые наблюдались в экскрементах всех видов в количестве > 1% введенной дозы, было относительно небольшим. Были лишь незначительные различия в структуре метаболитов между исследованными видами, характере метаболизма экскрементов и характере метаболизма плазмы.

На основании исследований *in vitro* и *in vivo* метаболизм афатиниба можно разделить на три реакции: образование конъюгата за счет присоединения по Михаэлю, ферментативная фаза I метаболизма (окисление: образование N-оксида (диметиламинофрагмента) с помощью FMO3, окислительное N-деметилирование, CYP3A4, окислительное O-деалкилирование (тетрагидрофурановое кольцо), окислительное N-деалкилирование боковой цепи (диметиламинофрагмент) с последующим окислением, расщеплением боковой цепи (амидной связи) и окислительным дефторированием) и конъюгация метаболитов фазы I (O-глюкуронирование после окислительного O-деалкилирование тетрагидрофуранового кольца и образование карбамоилглюкуронида после окислительного N-деметилирования) [1].

У всех видов животных исходный препарат афатиниб был основным циркулирующим компонентом в плазме, а следующим наиболее преобладающим метаболитом была фракция ковалентно связанного афатиниба [16, 17].

**3.2.5. Выведение**

У всех исследованных видов животных (мышей, крыс, кроликов и мини-пигов) афатиниб преимущественно выводился с фекалиями (85–94 % пероральной дозы) [16, 17] и лишь в незначительной степени выделялся с мочой. У крыс экскреция с желчью была относительно медленной, и другие процессы, такие как кишечная секреция, также могут способствовать экскреции афатиниба [15]. Результаты этих исследований приведены в таблице 3-7.

**Таблица 3-7.** Сравнение данных экскреции 14C-афатиниба между видами после однократного перорального или внутривенного введения и после повторного перорального введения в течение 13 дней.

| **Вид** | **Доза, мг/кг** | **Аналит** | **Мочевина, % дозы** | **Фекалии, % дозы** | **Желчь, % дозы** | **Восставновление, % дозы** | **Время, ч** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мышь CD-1 | 8,5, перорально | 14C-афатиниб MA2 | 1,2 | 95,4 | 10,1 | 96,8 | 961 |
| Крысы-альбиносы Wistar | 8, перорально | 14C-афатиниб MA2 | 2,7 | 93,6 | 14,6 | 96,5 | 962 |
| Крысы-альбиносы Wistar | 4, внутривенно | 14C-афатиниб MA2 | 5,5 | 90,8 | 28,3 | 96,7 | 962 |
| Крысы- Wistar | 3, перорально | 14C-афатиниб MA2 | 0,7 | 85,0 | 11,7 | 91,3 | 312 |
| Кролик гималайский | 1,95, перорально | 14C-афатиниб MA2 | 0,8 | 95,4 | 22,83 | 96,8 | 964 |
| Геттингенские мини-пиги | 2,46, перорально | 14C-афатиниб MA2 | 2,2 | 92,9 | Не определено\* | 95,7 | 168 |
| **Примечание:**  1 - 6 ч для желчевыделения; 2: 4 ч для выделения с желчью и 192 ч для мочи; 3: после интрадуоденального введения; 4: 168 ч для экскреции с фекалиями; 5: 192 ч для выделения мочи; \*: у мини-свиней были взяты только точечные образцы желчи, которые не дают значимых данных для баланса экскреции. | | | | | | | | |

Самкам Wistar вводили однократно перорально дозу 4 мг/кг 14C-афатиниба на 11-й день лактации. Афитиниб показал быстрый и выраженный переход в молоко. Средние концентрации афатиниба в молоке через 1 и 6 часов после введения дозы (1220 и 2130 нмоль/л соответственно) были примерно в 80 и 150 раз выше соответствующих концентраций в плазме (15,6 и 14,3 нмоль/л). Через 24 и 48 часов после введения дозы средние концентрации афатиниба в молоке составляли 84,7 и 10,9 нмоль/л, тогда как концентрации в плазме были ниже предела обнаружения.

Индивидуальная AUC0-24 радиоактивности в молоке колебалась от 17700 до 40100 нмоль\*ч/л, что более чем в 100 раз превышало индивидуальную расчетную AUC0-24 в плазме (от 118 до 284 нмоль\*ч/л).

Предполагаемое количество общей радиоактивности, выделяемой в молоко в течение 24 часов, составляло от 2,4 до 5,0 % дозы, введенной самкам [1].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

*Ингибирование ферментов цитохрома Р-450*

*In vitro* афатиниб до 100 мкМ не показал ингибирования группы ферментов CYP человека CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP4A11, а также не было доказательств индукции ферментов CYP в гепатоцитах человека *in vitro* или после повторного введения крысам.

Введение афатиниба в дозах 4 и 8,5 мг/кг перорально пяти самцам крыс линии Wistar 1 раз в день в течение 4 дней не вызывало индукции активности CYPIA, CYP2B, CYP3A, CYP2E1 и CYP4A, а также не оказывало влияния на печень, соотношение массы тела, общее количество микросомального белка или общее количество печеночного CYP.

Обработка афатинибом в дозе до 5 мкМ в течение 48 часов культивируемых первичных гепатоцитах человека от трех разных доноров не вызывала индукции активности ферментов CYP человека (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4).

*Ингибирование ферментов УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УГТ)*

β-эстрадиол инкубировали с микросомами печени человека (50 мкМ) в присутствии потенциальных ингибиторов ферментов УГТ в различных концентрациях (0-200 мкМ) [1]. Значения IC50 для ингибирования 3- и 17-глюкуронидирования β-эстрадиола (катализируемого УГТ1A1 и преимущественно УГТ2B7 соответственно) составляли 24,2 и 73,7 мкМ афатиниба, соответственно, по сравнению с клинической Cmax 0,16 мкМ и высоким связыванием с белками [15]. Количественные данные образования 3- и 17-глюкуронидов β-эстрадиола использовали для расчета данных IC50 для ингибиторов, как показано в таблице 3-8.

**Таблица 3-8.** Данные об ингибировании потенциальных ингибиторов ферментов УГТ.

| **Ингибитор** | **IC50, мкМ** | |
| --- | --- | --- |
| **β-эстрадиол**  3-**глюкуронирование** | **β -эстрадиол**  17-**глюкуронирование** |
| BI 7325 | 1,3 | 52,6 |
| Доцетаксель | 13,6 | 32,5 |
| Паклитаксель | 18,7 | 32,4 |
| BI 2536 | 21,7 | 72,5 |
| Типранавир | 22,7 | 72 |
| Афатиниб | 24,2 | 73,7 |
| BIBF 1120 | 24,5 | 77,6 |
| Симвастатин | 60,2 | 43,8 |
| Домперидон | 74,9 | 48,2 |

*Активное поглощение афатиниба транспортерами ОАТР, ОАТ и ОСТ и ингибирование опосредованного ОАТР, ОАТ и ОСТ транспорта*

Исследования в трансфицированных клеточных линиях HEK293, которые экспрессировали различные переносчики лекарств, показали, что афатиниб не является субстратом для переносчика органических анионов человека (изоформы OAT1 или OAT3), полипептида, переносящего органические анионы человека (изоформы OATP2, OATP8 или OATP-B), или переносчика органических катионов человека (OCT1, OCT2 или OCT3 изоформы).

Однако афатиниб продемонстрировал ингибирование транспорта других соединений полипептидом, транспортирующим органические анионы (значения IC50 для OATP2, OATP8 и OATP-B составляли 82,8, 71,2 и 6,05 мкМ соответственно) и транспортером органических катионов (значения IC50 для транспортера органических катионов ОСТ1 и ОСТ3 составляли 20,0 и 11,8 мкМ соответственно). Для сравнения, концентрация несвязанного афатиниба в плазме пациента при Cmaxss, равной 0,16 мкМ, оценивается примерно в 8 нМ, что позволяет предположить, что эти ингибирующие эффекты не имеют клинического значения. Афатиниб не является ингибитором ОАТ.

**Таблица 3-9.** Ингибирование афатинибом захватного транспорта тестируемых субстратов в клеточные линии HEK293, которые экспрессируют OATP2, OATP8, OATP-B, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 и OCT3 [1].

| **Транспортер, тестируемых субстратов** | **Ингибирование афатиниба**  **IC50, мкМ** |
| --- | --- |
| OATP2, эстрадиол 17β-глукоронид | 82,8 |
| OATP8, эстрадиол 17β-глукоронид | 71,2 |
| OATP-B, эстрон 3-сульфат | 6,05 |
| OAT1, пара-аминогиппуровая кислота | > 100 |
| OAT3, эстрон 3-сульфат | > 100 |
| OCT1, N-метил-4 фенил пиридиниум | 20 |
| OCT2, N-метил-4 фенил пиридиниум | > 100 |
| OCT3, N-метил-4 фенил пиридиниум | 11,8 |

*Пассивная проницаемость через монослои клеток CaCo-2, профиль транспорта P-gp и ингибирование опосредованного P-gp транспорта*

Исследования *in vitro* с использованием монослоев поляризованной линии эпителиальных клеток Caco-2 показали, что афатиниб является субстратом для транспортеров клеточной мембраны P-gp и белка устойчивости к BCRP и имеет коэффициент оттока 4,2. Афатиниб ингибировал BCRP-опосредованный транспорт эстрона-3-сульфата с IC50 0,75 мкМ и P-gp-опосредованный транспорт дигоксина с IC50 1–18 мкМ (Ki 3,4 мкМ). При клинической дозе 50 мг расчетная кишечная концентрация составляет 0,2 мг/мл (50 мг/250 мл; 412 мкМ), что в 121 раз превышает Ki ингибирования P-gp, что позволяет предположить, что афатиниб может ингибировать отток P-gp из кишечника. субстратов и, таким образом, увеличивает абсорбцию последних препаратов. Основываясь на 95 % связывании с белками плазмы человека, концентрация несвязанного афатиниба у пациента Cmaxss, равная 0,16 мкМ, оценивается как ~8 нМ, что позволяет предположить значительное ингибирующее действие на P-gp- или BCRP-опосредованный отток других веществ. Фармацевтические препараты в некишечных тканях (например, в печени и почках), экспрессирующих P-gp, маловероятны [15]. Афатиниб МА2 обладал высокой собственной пассивной проницаемостью (75–120 нм/с), а также было показано, что он является субстратом (Km 10–30 мкМ) и ингибитором средней силы для помпы оттока лекарственного средства P-gp.

В исследованиях трансклеточного транспорта с использованием клеток LLC-PK1, экспрессирующих P-gp человека, Km для транспорта P-gp оценивается в 9,3 мкМ.

В другом исследовании с использованием клеток LLC-PK1, экспрессирующих P-gp, и дигоксина в качестве тестового субстрата IC50 афатиниба при опосредованном P-gp транспорте составила 1,6 мкМ [1].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Исследования однократной дозы афатиниба проводились на мышах и крысах. Одно исследование, проведенное на мышах и крысах, показало, что максимальные несмертельные дозы перорально вводимого дималеата афатиниба составляют 382 (1146 мг/м2) и 191 мг/кг (1146 мг/м2) соответственно. Это свидетельствует об умеренной токсичности афатиниба. Для обоих видов желудочно-кишечный тракт был основным органом-мишенью для токсичности [15].

**Таблица 3-10,** Исследования токсичности однократной дозы [1].

| **Вид** | **Доза** | **Приблизительная летальная доза / наблюдаемая максимальная несмертельная доза (мг/кг)** | **Результаты** |
| --- | --- | --- | --- |
| Мыши Crl:NMRI | 191, 382 и 763 мг/кг через пероральный желудочный зонд (деминерализованная вода) | 763/382 | Одно животное пострадало при дозе 763 мг/кг – снижение активности, брюшного дыхания, снижение температуры тела, увеличение обхвата живота и красновато-желтоватая корка вокруг рото-носовой области. Макроскопические изменения указывают на то, что системой органов-мишеней был желудочно-кишечный тракт. |
| Крысы CrlGlxBrl Han:WI | пероральный желудочный зонд (деминерализованная вода) | 191-382/191 | Основные нежелательные клинические эффекты проявляются с задержкой до 7 дней; пилоэрекция, загрязнение аногенитальной области, снижение температуры тела и исхудание. Макроскопические изменения в основном наблюдались в желудочно-кишечном тракте и включали покраснение или некротическую слизистую оболочку, а желудочно-кишечный тракт растянут и заполнен газом или красно-коричневой или беловатой жидкостью. При дозах 382 и 763 мг/кг погибло по два животных в группе в агонизирующем состоянии, найдено мертвым в каждой группе по одному животному. |

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Токсикокинетические исследования для получения информации о воздействии афатиниба проводились в рамках исследований токсичности повторных доз на мышах, крысах и мини-пигах в течение трех месяцев, шести месяцев и одного года соответственно [1].

Пероральное введение разовых доз мышам и крысам указывает на низкий острый токсический потенциал афатиниба [5].

Основными органами-мишенями для афатиниба у мышей были кожа и ЖКТ. Изменения кожи проявлялись на макроскопическом уровне в виде отека и покраснения (шейная область и морда) и выпадения волос (туловище), а на микроскопическом уровне — в виде воспаления дермы и гиперплазии эпидермиса. Другие наблюдения, такие как повышенный гранулопоэз в костном мозге, повышенный экстрамедуллярный гемопоэз в печени и селезенке, увеличение количества циркулирующих нейтрофилов и изменения пролиферативного статуса клеток в лимфатических узлах (увеличение развития зародышевых центров, гранулопоэза и апоптоза), снижение эритроцитов), увеличение количества ретикулоцитов и кожное воспаление. В ЖКТ выявлено утолщение тонкой кишки, что коррелирует с гипертрофией/гиперплазией слизистой оболочки на микроскопическом уровне. Эпителиальная гиперплазия желчного пузыря наблюдалась у самок при дозе > 27 мг/кг/день (ER = 4). У мышей, получавших лекарство, наблюдались и другие эффекты, такие как атрофия эпителия роговицы и изменение времени эстрального цикла.

У крыс наблюдались кожные изменения, такие как алопеция (связанная с фолликулитом) и воспаление (наиболее выраженное в области лица), а также сопутствующие побочные эффекты (аналогично мышам). Желудочно-кишечные эффекты (диффузное покраснение и диарея) были заметны при высоких дозах (> 18 мг/кг/день; ER > 2) после 2-4-недельного периода дозирования, но не в более длительных исследованиях при более низких дозах (< 10 мг/кг/день; ER ≤ ~1). У крыс, получавших более высокие дозы афатиниба в течение 3-6 месяцев, также наблюдались признаки некроза почечных сосочков. Причина почечных поражений была неясна, но считалось, что она связана с ролью эпидермального фактора роста (EGF) в стимуляции продукции простагландинов во внутреннем мозговом веществе собирательных трубочек крыс. Эффекты афатиниба на коже и почках крыс были улучшены, но не исчезли в течение периода восстановления без лекарств продолжительностью до 8 недель. У крыс также наблюдалось усиление экстрамедуллярного кроветворения в селезенке при дозе > 3 мг/кг/день, хотя не было доказательств снижения эритроцитов или гемоглобина. Другие гистологические данные после 4-недельного периода дозирования 18 мг/кг/день включали выраженную атрофию эпителия пищевода и ЖКТ, эрозии/изъязвление желудка (как железистого, так и нежелезистого), атрофию эпителия влагалища и матки, атрофию семенных пузырьков. и предстательной железы, а также повышенный апоптоз в яичках.

Основными мишенями токсичности афатиниба у свиней были ЖКТ и роговица. После одного года ежедневного перорального приема эпителий пищевода и желудка показал признаки атрофии и вакуолизации. Как эпителий роговицы, так и слизистые железы гортани также демонстрировали легкую или минимальную атрофию. Атрофия эпителия роговицы наблюдалась у свиней при дозе > 1,5 мг/кг/день (ER ≥ 0,05). У свиней, которым вводили дозу 5 мг/кг/день (ER = 0,5), также наблюдалось увеличение количества циркулирующих нейтрофилов, временное снижение соотношения альбумин/глобулин и повышение концентрации мочевины в крови. Последнее не было связано с почечными изменениями на гистологическом уровне. Эти эффекты были в значительной степени обращены вспять в течение 6-недельного периода восстановления без лекарств. Ежедневный пероральный прием свиней в течение более коротких периодов (3-13 недель) в более высоких дозах (по сравнению с однолетним исследованием) был связан с мягкими фекалиями/диареей и с атрофией эпителия пищеварительного тракта, гортани, трахеи, мужские добавочные железы (простата и семенные пузырьки) и роговица.

Язвы желудка также наблюдались у беременных кроликов, получавших 10 или 16 мг/кг/день (ER = ≥0,6) в течение 13 дней [15].

**Таблица 3-11**. Изучение токсичности многократных доз [1]

| **Вид** | **Доза, мг/день/кг** | **NOAEL, мг/кг** | **Результаты** |
| --- | --- | --- | --- |
| Крысы CrlGlxBrlHa n:WI | 0, 4, 8,5, 18  (в деминерализованной воде), перорально (через зонд),  4 недели + 2 недели восстановления | 4 | Смертность или преждевременная жертва: HD: 12/25M и 4/25F (>D16).  Клинические данные: HD: диарея (>D5), истощение, эксикоз; изменения кожи MD: покраснение/утолщение губ только в 1 М (>D20).  Масса тела: ↓массы тела и потребление пищи HD (более выражено у M, самцы потеряли вес, тогда как у F было увеличение ↓ массы тела).  Масса органов: предстательная железа и яичники, дозозависимая ↓абсолютной и относительной массы тела уже начинается с LD, подмышечный лимфатический узел ↑абсолютной и относительной массы тела (HD/M) ↑относительной массы тела (HD/F) (MD – тренд) - считается вторичным по отношению к кожным поражениям, тимус ↓абсолютной и относительной массы тела (HD/M) селезенка ↓абсолютный вес тела и относительный вес тренда (HD/M).  Гистология: *почки*; Папиллярный некроз в почках (HD/M>F, MD/1M), базофильные, расширенные или PAS-положительные канальцы (HD, MD/1M+ 1F). *Кожа*; фолликулит и дерматит средней и тяжелой степени (HD>MD). *ЖКТ*; атрофия эпителия пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки; атрофия эпителия эндометрия (HD>МД). *Предстательная железа и/или семенные пузырьки*; атрофический (HD). *Семенные канальцы яичек*; ↑апоптоз. *Эндометриальный* (HD/MD) */влагалищный эпителий* (HD); атрофия тимуса и селезенки; от минимальной до тяжелой атрофии (HD, M>F).  Офтальмология: никаких результатов, связанных с тестируемым веществом.  Гематология: ОАК без существенных изменений, лейкоциты ↑, ↑% нейтрофилов ↓% лимфоцитов – дозозависимый и более выраженный эффект при HD, ↑ КТ тромбоцитов (HD).  Костный мозг: ↑ предшественники нейтрофилов (HD /М+F, МD/F); ↓ предшественники эритроцитов (HD/М+F), ↑% плазматических клеток и макрофагов (доза-реакция в М, F только HD).  Клиническая химия: ↑АСТ +85% HD/М, ↑мочевина HD/М+F, незначительное ↑концентрация глобулина плазмы, незначительное ↓альбумин и соотношение альбумин/глобулин.  Моча: ↓ объем мочи HD/M+F, MD/M, ↑ β-NAG HD, ↑ креатинин (HD), ↑микропротеин HD, ↑ белок в моче HD/M и лейкоциты в мочевом осадке HD/M.  Иммунотоксичность: *периферический*; ↓% анализируемых клеток (↓%MNC) MD+HD, ↑%моноцитов и ↓% В-лимфоцитов HD, *селезенки*; ↓количество проанализированных клеток (HD) ↓% В-лимфоцитов (HD+MD) ↓активность естественных киллеров (HD).  Восстановление: клинические изменения уменьшились по частоте и выраженности, масса тела достигла практически контрольных значений, уменьшились нейтрофилезы, нормализовались костномозговые показатели. Гистологические изменения обратимы, за исключением изменений в почках и коже. |
| Крысы CrlGlx  BrlHan:W | 0, 2, 5, 10  (в деминерализованной воде), перорально (через зонд),  13 недель + 6 недель восстановления | 2 | Смертность: 2M, 1F (HD) преждевременно умерщвлены между D39-D82 (микроскопические данные у этих животных были связаны с кожей и почками).  Клинические данные: волнистая/грубая или тусклая шерсть (HD и MD8/20M), выпадение волос, опухшая морда с кожными изменениями (HD>D28/M>F). Масса тела: ↓масса тела + небольшое ↓потребление пищи (HD/M).  Вес органа: ↑ подмышечные лимфатические узлы (HD) – считаются вторичными по отношению к воспалительным поражениям кожи, ↑ гипофиз (F/HD+MD).  Гистология: *почки*; односторонний или двусторонний некроз почечных сосочков у 6/19 (HD, в том числе преждевременно умерщвленных). *кожи*; Фолликулит от минимального до тяжелого, выраженный в области лица и на хвост (19/19/HD; 8/10M+1/10F/MD).  Офтальмология: никаких результатов, связанных с тестируемым веществом.  Гематология: ОАК без существенных изменений, ↑лейкоцитов и нейтрофилов (HD/М+F, MD/М; ↑тромбоцитов (HD +21%, D86), протромбин без изменений.  Костный мозг: незначительные изменения (HD), расцененные как не имеющие биологической значимости (MD+LD не анализировались).  Клиническая химия: ↑активность альдолазы (в 2,2 раза HD, в 1,5 раза MD), ↑активность глутамат дегидрогеназы (в 1,7 раза HD/F) ↑глобулин (HD, MD), ↓альбумин и соотношение альбумин/глобулин (HD D86/87).  Моча: ↓объем мочи (HD/M); ↑ концентрация белка, ↑ лейкоцитов и эритроцитов, наблюдаемые у некоторых животных (9HD, 1LD, 1 контроль) Выздоровление: папиллярный некроз почки у 4/18 выздоравливающих животных; поражения кожи все еще присутствовали в конце выздоровления у 15/18 животных. |
| Крысы Crl:WI  (Han) | 0, 1,5, 3,6  (в деминерализованной воде), перорально (через зонд),  26 недель + 8 недель восстановления | 1,5 | Смертность: 1M (HD восстановление/D220) плохое общее состояние (застой в печени), 1F(MD/D87) связан с анестезией – не считается связанным с тест-объектом.  Клинические данные: слегка волнистая/грубая шерсть и небольшой отек лап (LD) отек морды, волнистая/грубая шерсть, опухшие/покрытые коркой лапы (MD+HD) + корковая морда и чешуйчатая кожа на хвосте (HD).  Масса тела: ↓прирост массы тела и масса тела D182 + незначительные ↓минусы питания (HD/М).  Вес органа: ↑подмышечные (HD/M) и мезентериальные (HD/F) лимфатические узлы.  Гистология: изменения кожи (фолликулит, воспалительная инфильтрация; М>F), регионарных лимфатических узлов (реактивная гиперплазия, гистиоцитоз, плазмоцитоз; М>F), селезенки (экстрамедуллярное кроветворение), почек (папиллярный некроз в 8/20 HD/M и 1/20 HD/F односторонняя (2М, 1F) или двусторонняя (6M) полость носа (воспалительная инфильтрация) HD. Офтальмология: не было никаких результатов, связанных с тестируемым элементом.  Гематология: ОАК без существенных изменений, ↑ лейкоцитов (HD/1,45x) и нейтрофилов (HD/M 2,7x, HD/F 1,5x), ↑ тромбоцитов (HD/M).  Костный мозг: мазки костного мозга не оценивались.  Клиническая химия: ↑глобулин ↓ альбумин и соотношение A/G (M>F) (незначительные изменения АЛТ и ГГТ) Моча: (HD/M); ↓ объем мочи ↑ общий белок (1,5x) ↑ лейкоциты Восстановление: почти все изменения улучшились или отсутствовали в конце выздоровления, за исключением некоторых изменений кожи (M>F) и почек (M). |
| Мини-пиги Геттинген | 0, 1, 2,45, 6  (в деминерализованной воде), перорально (через зонд),  4 недели + 2 недели восстановления | 1 | Минимальная или легкая атрофия эпителия пищевода (4/4 M), плоскоклеточной слизистой оболочки желудка (1/4 M) и семенных пузырьков (1/4 M), считающиеся переносимыми фармакодинамическими эффектами препарата.  Смертность: ни одно из животных не погибло до запланированного вскрытия.  Клинические данные: временно наблюдается мягкий или жидкий стул (2/8 MD 4/12 HD); легкое или умеренное, дозозависимое, обратимое увеличение частоты сердечных сокращений, которое коррелирует с укорочением интервала QT (MD, HD) отсутствие связанных с лечением изменений в морфологии ЭКГ.  Масса тела: на групповой основе масса тела не изменилась (1HD/M ↓прибавка массы тела и потребление пищи).  Масса органов: никаких связанных с лечением изменений абсолютной или относительной массы тела.  Гистология: MD+HD; атрофия поверхностного эпителия пищеварительного и верхних дыхательных путей, слизистых желез (HD; атрофия кишечных ворсинок) и атрофия эпителия роговицы (1 HD/F) атрофия семенных пузырьков (2HD/М).  Офтальмология: никаких результатов, связанных с тестируемым веществом.  Гематология: ОАК Нет соответствующих данных, ↑ нейтрофильных клеток (MD/M+HD/M).  Костный мозг: не оценивали (трудности окрашивания).  Клиническая химия: никаких изменений в параметрах клинической химии, которые считаются связанными с препаратом [незначительное ↑мочевины (HD+MD) [легкое по сравнению с предварительным тестом]), незначительное ↑глобулин + ↓альбумин и соотношение A/G (-10%)].  Моча: без изменений.  Восстановление: Все изменения устранены. |
| Мини-пиги Геттинген | 0, 0,5, 2, 7/5,5  (в деминерализованной воде), перорально (через зонд),  13 недель + 6 недель восстановления | 0,5 | Минимальный гиперкератоз нежелезистого отдела желудка (1/4 М) и гипертрофия серозно-ацинарных клеток в подъязычном отделе желудка (1/4 М), считающиеся переносимыми фармакодинамически лекарственные эффекты.  Смертность: нет смертельных случаев Клинические данные: мягкий кал/жидкий стул (HD/М>F при 7 мг/кг), Положительный тест на скрытую кровь в 2HD/М (D9+D77) Нет релевантных, дозозависимых, последовательных эффектов на PR-, QT-интервал, QRS - ширина комплекса, частота сердечных сокращений или морфология ЭКГ. Масса тела: небольшое снижение (HD/M).  Масса органов: Никаких изменений абсолютной или относительной массы органов, связанных с лечением лекарственными препаратами (↓яичников в группах, получавших лекарственные препараты, считали следствием необычно высокого веса яичников в контроле D92 7±2,5 г [контроль D134 3,5±1,1 г – аналогичный обработанным группам]).  Гистология: атрофические дозозависимые изменения пищеварительного тракта, слизистых отделов (под)нижнечелюстных и подъязычных желез, гортани, трахеи, предстательной железы и семенных пузырьков, и эпителия роговицы; активация эритро- и миелопоэза в костном мозге.  Офтамология: нет данных, связанных с медикаментозным лечением.  Гематология: ОАК без существенных изменений, ↑ нейтрофильных клеток и незначительное ↑ лейкоциты (HD).  Костный мозг: Активация эритро- и миелопоэза.  Клиническая химия: небольшой ↑мочевины (HD/М>F), ↓соотношение альбумин/глобулин (HD/до -29%).  Моча: значимых изменений нет (непостоянные изменения ß-NAG).  Восстановление: В период выздоровления изменения полностью регрессировали или улучшились (усиление кроветворения) при дозе 2,0 мг/кг и почти все изменения (т.е. за исключением очень слабого усиления кроветворения у 3 животных и легкой гипертрофии серозной части подъязычной железы у одного животного) регрессировала до 7,0/5,5 мг/кг. [Наблюдение жидкого стула в течение одного или нескольких дней явилось причиной снижения дозы с 7,0 до 5,5 мг/кг на 32-й день.] |
| Мини-пиги Геттинген | 0, 0,5, 1,5,5  (в деминерализованной воде), перорально (через зонд),  52 недели + 6 недель восстановления | 0,5 | Минимальная или легкая атрофия/вакуолизация эпителия/рогового слоя или плоского эпителия в пищеводе (2/4 М) и нежелезистом желудке (4/4 М), считающиеся переносимыми фармакодинамическими эффектами препарата.  Смертность: нет смертельных случаев.  Клинические данные: мягкий или жидкий кал кратковременными периодами HD/3М+3F. Отсутствие дозозависимого влияния тестируемого элемента на ЧСС и QRS, QT и продолжительность QTf. Продолжительность PQ имела тенденцию к увеличению – не в зависимости от дозы и не приводила к аурикулярно-желудочковой блокаде второй степени.  Масса тела: никаких эффектов, связанных с препаратом.  Масса органов: никаких связанных с медикаментозным лечением изменений абсолютной или относительной массы органов (более низкая масса яичников при дозах 0,5 и 1,5 мг/кг в конце периода лечения (D365) не определялась при HD и рассматривается как последствие необычно большой вес яичников в контрольной группе, вероятно, из-за отдельных стадий эстрального цикла).  Гистология: атрофический плоский эпителий пищевода и желудочной части желудка (LD/M>F, MD/M>F, HD), атрофия желез гортани (MD/2M3F, HD/1M2F) атрофия эпителия роговицы глаз (MD/1M2F, HD/4M4F). Помутнения субкапсулярного хрусталика, обнаруженные при офтальмологическом исследовании, были подтверждены гистопатологически.  Офтамология: помутнения субкапсулярного хрусталика (1LD+2HD) считаются случайными.  Гематология: незначительно ↑нейтрофильных клеток (HD/М).  Костный мозг: мазки костного мозга не оценивали, так как не было выявлено токсикологически значимых изменений гематологических показателей.  Клиническая химия: минимальный ↑мочевины (HD/М), ↑глобулин+↓альбумина и соотношение A/G (HD/М-19%, F-26%).  Моча: значимых групповых различий не наблюдалось.  Восстановление: Все изменения разрешились в течение восстановительного периода, за исключением минимальной атрофии плоского эпителия пищевода и минимальной вакуолизации плоского эпителия преджелудкового отдела желудка у ¼ самцов. |

Значения относительного воздействия афатиниба при уровне отсутствия наблюдаемых побочных эффектов (NOAEL) для исследований токсичности повторных доз были выше единицы для исследований на мышах продолжительностью до трех месяцев, но были значительно ниже единицы для всех двухнедельных и дольше исследований на свиньях и для исследований на крысах более одного месяца. Свиньи были относительно чувствительны, а мыши относительно нечувствительны к токсичности, вызванной афатинибом.

**Таблица 3-12.** Резюме проведенных исследований токсичности многократных доз [15].

| **Вид** | **Продолжительность воздействия** | **Доза, мг/кг/день1** | **AUC0-24, нМ.ч/л** | **Коэффициент экспозиции** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши (CD-1) | 13 недель | 9, 18, 27, 36 | 1615, 5225, 9385, 22250 (день 64/89) | 0,7; 2,2; 4,.0; 9,6 |
| Мыши (CByB6F1) | 8 недель | **9**, 18,36 | **1675**, 6905, 16.900  (день 54) | **0,7**; 3,0; 7,3 |
| Крысы Wistar | 4 недели | **4**, 8.5, 18 | **665**, 1830, 5950 (день 27) | **0,3**; 0,8; 2,6 |
| 13 недель | **2**, 5, 10 | **195**, 1108, 2805 (день 88) | **0,08**; 0,5; 1,2 |
| 26 недель | **1,5**, 3, 6 | 200, 614, 2445 (день 177) | 0,09; 0,3; 1,1 |
| Мини-пиги Геттинген | 4 недели | 1, 2,45, 6 | 101, 284, 1224 (день 26) | 0,04; 0,1; 05 |
| 13 недель | **0,5**, 2, 5,5, 7 | **20,4**, 289, 998, 1990  (день 28/91/92) | **0,01**; 0,1; 0,4; 0,9 |
| 1 год | 0,5, 1,5, 5 | 22.9, 124, 1073 (день 361) | 0,01; 0,05; 05 |
| **Примечание:**  1 - доза, введенная перорально (через желудочный зонд) и в виде дималеатной соли, но указанные дозы были преобразованы в эквивалент свободного основания.  2 - доза NOAEL выделена жирным шрифтом и подчеркнута. | | | | |

### 3.3.3. Генотоксичность

На основании исследований *in vitro* и *in vivo* не было выявлено признаков генотоксичности афатиниба [16, 17]. Только в испытании афатиниба методом Эймса дало слабоположительный результат (до 2,2 раза, воспроизводимое увеличение при множественных концентрациях с метаболической активацией и без нее в анализе включения в чашку, но не в анализе до инкубации) для бактериального штамма ТА98. Тестирование мутагенеза *in vivo* в анализе мутации lacZ у мышей, получавших афатиниб в дозе до 70 мг/кг/сут (ER = 9) в течение 4 недель, дало отрицательные результаты. Анализ ДНК-комет клеток печени, почек и тощей кишки крыс, которым дважды вводили афатиниб в дозе до 200 мг/кг/день, не показал признаков индукции одноцепочечных разрывов ДНК. В цитотоксической концентрации (20 мкг/мл) и в отсутствие метаболической активации афатиниб индуцирует разрывы хроматид в анализе *in vitro* с использованием нормальных лимфоцитов человека. Однако два исследования микроядер костного мозга крыс при пероральных дозах до 18 мг/кг/день (ER = 3) в течение 4 недель и до 32 мг/кг/день (ER = 5) в течение 2 недель дали отрицательные результаты. Резюме исследований приведено в таблице ниже [15].

**Таблица 3-13.** Результаты анализа обратной мутации in vitro в бактериальных клетках (Эймс) [17]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **S. *tvphimurium typhimurium* (ТА98) среднее количество мутации/чашка** | | | |
| **Без активации** | | **С активацией** | |
| **Эксперимент 1** | **Эксперимент 2** | **Эксперимент 1** | **Эксперимент 2** |
| Негативный контроль (дистиллированная вода) | 40 | 40 | 43 | 49 |
| BIВW2992BS |  |  |  |  |
| 10 | 56 | 56 | 72 | 71 |
| 20 | - | 61 | - | 95 |
| 30 | 81 | - | 93 | - |
| 40 | - | 71 | - | 101 |
| 60 | - | 78 | - | 105 |
| 100 | 67 | 69 | 49 | 88 |
| Позитивный контроль |  |  |  |  |
| 2-NF |  |  |  |  |
| 10 | 532 | 764 | - | - |
| 2-АА |  |  |  |  |
| 4 | - | - | 1006 | 1295 |

**Таблица 3-14**. Структурные хромосомные аберрации без метаболической активации [17]

| **Вещество (мкг/мл)** | **Культура** | **Воздействие препарата 4 часа** | **Воздействие препарата 24 часа** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | № | Оценка через 72 ч | Оценка через 72 ч | Оценка через 96 ч |
| Контроль |  |  |  |  |
| Негативный (диметилсульфоксид) | А | 0 | 1,0 | 2,0 |
| В | 1,0 | 0 | 3,0 |
| Среднее | 0,5 | 0,5 | 2,5 |
| Позитивный (адриамицин 0,05) | А | 14,0 | 19,0 | 26,0 |
| В | 18,0 | 19,0 | 25,0 |
| Среднее | 16,0\*  (p<0,01%) | 19,0\*  (p<0,01%) | 25,5\*  (p<0,01%) |
| Афатиниб |  |  |  |  |
| 1 | А | 0 | 2,0 |  |
| В | 2,0 | 1,0 | nd |
| Среднее | 1,0  р=100% | 1,5  р=62.3% |  |
| 3 | А | 2,0 | 5,0 |  |
| В | 0 | 2,0 | nd |
| Среднее | 1,0  р=100% | 3,5 t  р=6,8% |  |
| 10 | А | 2,0 | 4,0 | 1,0 |
| В | 0 | 2,0 | 2,0 |
| Среднее | 1,0  р=100% | 3,0 t  р=12,2% | 1,5  р=72,4% |
| 20 е | А | Nd | ne | 8,1 |
| В | 7,0 |
| Среднее | 7,5\*  P=3,21% |
| 30 t | А | Ne | Ne | ne |
| В |
| Среднее |
| **Примечание:**  t: токсичность (ингибирование митоза и/или клеточная токсичность)  nd: не проведено; ne: не оценено; na: не проанализировано.  \* p≤5% (статистически значимо по сравнению с контролем) | | | | |

**Таблица 3-15**. Результаты подсчета микроядерных полихроматических эритроцитов (МНЭ) и процентного содержания полихроматических эритроцитов (ПХЭ) [17]

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Негативный контроль** | | **афатинибит (мг/кг)** | | | | | | **Исторический контроль** | | |
| **Деминерализованная H2O** | | **4** | | **8.5** | | **18** | |  | | |
| Пол | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| ПХЭ (%) | 40,9 | 41,5 | 41,5 | 43,4 | 40,4 | 39,8 | 33,6 | 36,8 | 30,27 | 37,71 |
| МНЭ (%) | 0,17 | 0,23 | 0,16 | 0,22 | 0,12 | 0,19 | 0,16 | 0,22 | 0,15 | 0,15 |

*Другие исследования токсичности*

Проводился анализ ДК-комет *in vivo* в печени, почках и тощей кишке крыс после перорального введения (через желудочный зонд) афатиниба. Результаты кометного анализа показывают, что афатиниб не индуцирует повреждения ДНК ни в одной ткани, проверенной на крысах, получавших до 200 мг/кг афатиниба [17].

Афатиниб в дозах 0 (контроль носителя), 2, 16 и 200 мг/кг вводили 4 самцам животных с двумя интервалами в 24 часа. Группе животных дополнительного положительного контроля давали 110 мг/кг метилметансульфоната (MMS) в виде однократной дозы. Через четыре часа после второй 24-часовой обработки всех животных подвергали вскрытию, а суспензии отдельных клеток печени, почек и тощей кишки дополнительно лизировали и анализировали после миграции с помощью электрофореза и препаратов на предметных стеклах.

Все животные завершили исследование, хотя доза 200 мг/кг приводила к снижению двигательной активности и пилоэрекции у некоторых животных. Аналогичные количества повреждений ДНК с помощью измерения момента хвоста по Оливу (OTM) были зарегистрированы для клеток печени (0,75), почек (0,76) и клеток тощей кишки (0,7). Не было увеличения числа ОТМ в тканях животных, обработанных в тканях средней или высокой дозы, по сравнению с клетками контрольных животных. Образцы положительного контроля MMS показали явное увеличение количества комет-положительных клеток.

**Таблица 3-16**. Анализ ДНК-комет [17]

| **Тест**  **(мг/кг)** | | | | | **Время отбора образцов(ч)**  **после второй дозы** | **Животные**  **№**  **Самцы** | | **проанализированные клетки** | | **OTM** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Среднее** | | **SD** | **Групповое среднее** | | **Групповое SD** | |
| **Печень** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Негативный контроль (деминерализованная вода) | | | | | 4 | 101 | | 150 | | 0,60 | | 0,49 | 0,75 | | 0,89 | |
| 102 | | 150 | | 0,73 | | 0,68 |
| 103 | | 150 | | 0,77 | | 0,63 |
| 104 | | 150 | | 0,92 | | 1,43 |
| Афатиниб | | | | | 4 | 201 | | 150 | | 0,82 | | 1,04 | 0,78 | | 0,80 | |
| основание  2 | | соль  3 | | | 202 | | 150 | | 0,77 | | 0,73 |
| 203 | | 150 | | 0,80 | | 0,78 |
| 204 | | 150 | | 0,71 | | 0,56 |
| 16 | | 24.2 | | | 4 | 301 | | 150 | | 1,21 | | 3,35 | 0,81 | | 1.82 | |
| 302 | | 150 | | 0,62 | | 0,52 |
| 303 | | 150 | | 0,60 | | 0,70 |
| 304 | | 150 | | 0,80 | | 1,02 |
| 200 | | 302.2 | | | 4 | 401 | | 150 | | 0,61 | | 0,55 | 0,64 | | 0,69 | |
| 402 | | 150 | | 0,66 | | 0,78 |
| 403 | | 150 | | 0,70 | | 0,87 |
| 404 | | 150 | | 0,60 | | 0,51 |
| Позитивный контроль  ММS 110 (1x) | | | | | 4 | 501 | | 150 | | 3,93 | | 4,31 | 3,97 | | 4,78 | |
| 502 | | 150 | | 4.01 | | 5.23 |
| **Почки** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Негативный контроль (деминерализованная вода) | | | | 4 | | 101 | 150 | | 0,60 | | 0,49 | | | 0,75 | | 0,89 |
| 102 | 150 | | 0,73 | | 0,68 | | |
| 103 | 150 | | 0,77 | | 0,63 | | |
| 104 | 150 | | 0,92 | | 1,43 | | |
| Афатиниб | | | | 4 | | 201 | 150 | | 0,82 | | 1,04 | | | 0,78 | | 0,80 |
| основание  2 | | | соль  3 | 202 | 150 | | 0,77 | | 0,73 | | |
| 203 | 150 | | 0,80 | | 0,78 | | |
| 204 | 150 | | 0,71 | | 0,56 | | |
| 16 | | | 24.2 | 4 | | 301 | 150 | | 1,21 | | 3.35 | | | 0,81 | | 1.82 |
| 302 | 150 | | 0,62 | | 0,52 | | |
| 303 | 150 | | 0,60 | | 0,70 | | |
| 304 | 150 | | 0,80 | | 1.02 | | |
| 200 | | | 302.2 | 4 | | 401 | 150 | | 0,61 | | 0,55 | | | 0,64 | | 0,69 |
| 402 | 150 | | 0,66 | | 0,78 | | |
| 403 | 150 | | 0,70 | | 0,87 | | |
| 404 | 150 | | 0,60 | | 0,51 | | |
| Позитивный контроль  ММS 110 (1x) | | | | 4 | | 501 | 150 | | 3,93 | | 4,31 | | | 3.97 | | 4,78 |
| 502 | 150 | | 4,01 | | 5,23 | | |
| **Кишечник** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Негативный контроль (деминерализованная вода) | | | | 4 | | 101 | 150 | | 0,60 | | 0,49 | | | 0,75 | | 0,89 |
| 102 | 150 | | 0,73 | | 0,68 | | |
| 103 | 150 | | 0,77 | | 0,63 | | |
| 104 | 150 | | 0,92 | | 1,43 | | |
| Афатиниб | | | | 4 | | 201 | 150 | | 0,82 | | 1,04 | | | 0,78 | | 0,80 |
| основание  2 | соль  3 | | | 202 | 150 | | 0,77 | | 0,73 | | |
| 203 | 150 | | 0,80 | | 0,78 | | |
| 204 | 150 | | 0,71 | | 0,56 | | |
| 16 | 24.2 | | | 4 | | 301 | 150 | | 1,21 | | 3,35 | | | 0,81 | | 1,82 |
| 302 | 150 | | 0,62 | | 0,52 | | |
| 303 | 150 | | 0,60 | | 0,70 | | |
| 304 | 150 | | 0,80 | | 1,02 | | |
| 200 | 302.2 | | | 4 | | 401 | 150 | | 0,61 | | 0,55 | | | 0,64 | | 0,69 |
| 402 | 150 | | 0,66 | | 0,78 | | |
| 403 | 150 | | 0,70 | | 0,87 | | |
| 404 | 150 | | 0,60 | | 0,51 | | |
| Позитивный контроль  ММS 110 (1x) | | | | 4 | | 501 | 150 | | 3,93 | | 4,31 | | | 3,97 | | 4,78 |
| 502 | 150 | | 4,01 | | 5,23 | | |

Проводился анализ индукции мутаций lac Z в тканях мышей MutaTM. В этом эксперименте шести самцам мышей MutaTM вводили 24, 47 и 70 мг/кг/день афатиниб в течение 28 дней подряд. Еще шесть животных получали воду после обратного осмоса в качестве контрольного носителя. У животных со средней дозой наблюдались признаки пилоэрекции и потери массы тела. Все животные, получавшие высокие дозы, проявляли сгорбленное положение и пилоэрекцию на 12-й день эксперимента. С 16-го дня до конца периода лечения четыре из шести животных в группе с высокой дозой умерли или были подвергнуты эвтаназии из-за плохого общего состояния. У всех самцов, получавших высокие дозы, наблюдалась заметная потеря веса.

Из-за смертности при уровне дозы 70 мг/кг (группа с высокой дозой) две группы с более низкой дозой были исследованы на частоту мутаций. ДНК экстрагировали из печени, двенадцатиперстной кишки и кожи всех выживших животных на 31-й день. Контрольные значения носителя были сопоставимы с историческими контрольными данными для каждой ткани.

Статистически значимого увеличения частоты мутаций в образцах печени, двенадцатиперстной кишки и кожи при использовании ANOVA на уровне 5% по данным, полученным для трансформированных и нетрансформированных клеток, не наблюдалось. Поэтому делается вывод, что дозы афатиниба 24 или 47 мг/кг/день, не вызывают мутаций в печени, двенадцатиперстной кишке или коже мышей MutaTM [17].

**Таблица 3-17**. Результаты исследования у мышей MutaTM.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Лечение**  **(мг/кг/сут)** | **Кол-во животных** | **Частота мутаций (х10-6)** | **Стандартное отклонение** |
| Исследование печени | | | | |
| 1 | плацебо | 6 | 34,87 | 7,2 |
| 2 | Афатиниб (24) | 6 | 46,55 | 12,1 |
| 3 | Афатиниб (47) | 6 | 40,84 | 14,3 |
| Исследование двенадцатиперстной кишки | | | | |
| 1 | плацебо | 6 | 46,67 | 14,0 |
| 2 | Афатиниб (24) | 6 | 46,14 | 25,1 |
| 3 | Афатиниб (47) | 6 | 25,27 | 13,1 |
| Исследование кожи | | | | |
| 1 | плацебо | 6 | 75,25 | 353 |
| 2 | Афатиниб (24) | 6 | 56,95 | 29,5 |
| 3 | Афатиниб (47) | 6 | 43,41 | 13,1 |

**Таблица 3-18.** Резюме проведенных исследований генотоксичности [1].

| **Исследование** | **Индикаторные клетки** | **Концентрация или уровень дозы** | **Результаты** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***In vitro*** | | | | |
| Тест Эймса | S. typhimurium TA98, 100, 102, 1535, 1537 | 5 – 1000 мкг/чашку | Слабый положительный ответ в TA 98 (до 2,2-кратного увеличения при дозе 30 мкг/планшет) | Положительный |
| Хромосомные абберации | Лимфоциты человека | 1 - 30 мкг/мл | Отсутствие индукции хромосомных аберраций в нецитотоксических концентрациях | Отрицательный |
| ***In vivo*** | | | | |
| Изучение мутаций у самцов мышей Muta | Печень, двенадцатиперстная кишка, кожа | 0, 24, 47, 70 мг/кг ежедневно перорально (через зонд) в течение 4 недель | Опасная для жизни доза достигается при 70 мг/кг (не оценивалась). Отсутствие индукции мутаций при 24 и 47 мг/кг | Отрицательный |
| Микроядерный тест костного мозга у крыс Wistar | Костный мозг | 0, 4, 8,5, 18 мг/кг ежедневно в течение 4 недель | Опасная для жизни доза достигается при высоком уровне дозы. Маргинальная токсичность костного мозга. Нет индукции микроядер | Отрицательный |
| ДНК-кометы у крыс Wistar | Печень, почки и тонкая кишка | 0, 2, 16, 200 мг/кг, 2 раза с интервалом 24 часа | Отсутствие индукции повреждения ДНК до МПД | Отрицательный |

### 3.3.4. Канцерогенность

Исследования канцерогенности афатиниба не проводились [1].

Было проведено исследование по подбору дозы для изучения канцерогенности на трансгенных мышах.

Пометы самцов и самок мышей rasH2 дикого типа (CByB6F1-Tg [HRAS] 2Jic) перорально получали афатиниб в дозе 0, 9, 18 или 36 мг/кг/день в течение 8 недель. Ни одно животное не было умерщвлено или умерло в связи с лечением афатинибом.

В группе, получавшей 9 мг/кг/день, гематологические данные включали снижение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов (мужчины), а также увеличение количества нейтрофилов (F). Результаты, связанные с массой органов, включали увеличение массы щитовидной железы (самки), а гистопатологические данные включали воспалительную клеточную инфильтрацию кожи (самцы), утолщение эпидермиса (самцы) и атрофию придатков кожи (самцы), а также снижение количества желтых тел. в яичнике.

В группе, принимавшей 18 мг/кг/день, гематологические данные включали увеличение количества моноцитов (женщины), тромбоцитов (женщины) и ретикулоцитов (самцы) в дополнение к результатам, наблюдаемым при дозе 9 мг/кг/день, и клинической биохимии. результаты включали увеличение АСТ, а также снижение общего белка и альбумина (самцы). Результаты, связанные с массой органов, включали увеличение массы селезенки (самцы) в дополнение к результатам, наблюдаемым при дозе 9 мг/кг/день, а гистопатологические данные включали снижение количества желтых тел в яичниках, уменьшение секреторных гранул в слюнных железах (самки) и эпителиальной атрофии роговицы.

В группе, принимавшей 36 мг/кг/день, наблюдаемые клинические признаки включали снижение прибавки массы тела (самки) и алопецию туловища на 4-й неделе и впоследствии. Гематологические данные включали снижение уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов (у самок), а также увеличение количества нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов (у самцов) в дополнение к результатам, наблюдаемым при дозе 18 мг/кг/день, и клиническим химические результаты включали снижение уровня глюкозы (самцы), общего белка (самки), альбумина (самки) и холестерина. Результаты, связанные с массой органов, включали увеличение массы надпочечников (самки) и снижение массы тимуса (самки) в дополнение к результатам, наблюдаемым при дозе 18 мг/кг/день. Гистопатологические данные включали уменьшение количества секреторных гранул в слюнной железе (самки), атрофию эпителия роговицы, снижение количества желтых тел в яичниках, инфильтрацию воспалительными клетками кожи, утолщение эпидермиса (самцы) и атрофию придатков кожи (самцы) [19].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Основываясь на механизме действия, все лекарственные препараты, нацеленные на EGFR, включая афатиниб, могут нанести вред плоду. Афатиниб не проявлял признаков тератогенного действия (AUC было немного выше в 2,2 раза у крыс или ниже в 0,3 раза у кроликов по сравнению с уровнями у пациентов) и не влиял на фертильность самцов и самок крыс (AUC0-24 было в диапазоне или меньше, чем у пациентов в 1,3 раза и 0,51 раза соответственно) и на пре-/постнатальное развитие (AUC0-24 у самок крыс было меньше, чем у больных (0,23 раза) при приеме максимально переносимой дозы [5]. Результаты введения беременным крысам 14C-афатиниба показали его способность проникать через плаценту. 14С-афатиниб, вводимый перорально крысам на 11-й день лактации, выделялся с грудным молоком самок (отношение радиоактивности молока/плазмы 137, исходя из AUC). Как показано в таблице ниже, относительное воздействие афатиниба во всех репродуктивных исследованиях было близким или ниже клинического воздействия на основе AUC.

**Таблица 3-19.** Относительное воздействие в исследованиях репродуктивной токсичности [15].

| **Вид** | **Стадия** | **Доза (мг/кг/день)** | | **День отбора проб** | **AUC0-24 (нмоль\*ч/л)** | **Коэффиент экспозиции (ER)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крыса Wistar | Фертильность | Самец | 4 | 36 день | 824 | 0,35 |
| 6 | 1760 | 0,76 |
| 8 | 1980 | 0,85 |
| Самка | 4 | GD7 | 375 | 0,16 |
| 6 | 863 | 0,37 |
| 8 | 807 | 0,35 |
| Эмбрио-фетальная токсичность | 4 | | GD17 | 299 | 0,13 |
| 8 | | 727 | 0,31 |
| 16 | | 3540 | 1.5 |
| Пре- и постнатальное развитие | 4 | | PND20 | 161 | 0,07 |
| 6 | | 364 | 0,16 |
| 8 | | 325 | 0,14 |
| Кролик гималайский | Эмбрио-фетальная токсичность | 2,5 | | GD13 | 67.1 | 0,03 |
| 5 | | 425 | 0,18 |
| 10 | | 1340 | 0,58 |

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

В исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития повторные ежедневные дозы до 8 мг/кг не оказывали существенного влияния на спаривание самцов крыс или параметры фертильности. У самок крыс, получавших дозу 8 мг/кг/день, наблюдалось статистически значимое снижение количества живых эмбрионов в помете. Этот результат коррелировал с уменьшением количества желтых тел и имплантаций и был связан со снижением прибавки в весе [15].

**Таблица 3-20,** Результаты исследования оральной фертильности и раннего эмбрионального развития с применением афатиниба на крысах [1].

| **Вид** | **Доза, мг/кг** | **Результаты** |
| --- | --- | --- |
| Крыса | M: минимум 5 недель (от 4 недель до спаривания)  F: от 2 недель до спаривания до GD 7  0, 4, 6, 8 | Все группы: не влияет на цикл эструса, способность к спариванию и фертильность (оценивается по прекоитальному интервалу, проценту спаривания, коэффициенту зачатия и индексу фертильности).  4 мг/кг: никаких побочных эффектов.  6 мг/кг: никаких побочных эффектов. Клинические признаки (жидкие фекалии, корки, покраснение морды) с низкой частотой у М и редко у F. ↓Прирост массы тела у М (0,72x в контроле).  8 мг/кг: никаких побочных эффектов. Один спутник М пожертвован на D19. Клинические признаки (жидкий кал, налеты, покраснение морды) с низкой частотой при М и редко при F. ↓ Прирост массы тела в M (0,55x) и F (0,69x до спаривания, 0,8x в начале беременности). ↓ нет. живых эмбрионов (0,82х); ↓ нет. желтого тела (0,91х). ↓Количество имплантаций (0,88x) и ↑ потери после имплантации (2,3x). |

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

В исследовании эмбриофетального развития у беременных крыс, получавших дозу 16 мг/кг/день (ER = 1,5) во время органогенеза, не было обнаружено никакого влияния на количество живых плодов в помете, но наблюдался значительно более низкий вес плода и плаценты по сравнению с контрольной группой, связанный с уменьшением массы тела, прибавкой в весе маток. Аномалий развития плода не было. У беременных кроликов, получавших пероральные дозы афатиниба во время органогенеза, наблюдалось снижение среднего веса плода и количество абортов при дозе 10 мг/кг/день (ER = 0,6), а также повышенная скорость резорбции и последующее снижение среднего числа жизнеспособных плодов в помете у 16 мг/кг/день (ER = 1,8); последняя доза в предварительном исследовании определения диапазона доз привела к значительной материнской токсичности, что потребовало досрочного прерывания беременности (одна смерть на 16-м GD, а остальные были умерщвлены на 15-17 GD). Материнские эффекты (снижение прироста массы тела и язвы желудка) также проявлялись при дозе 10 мг/кг/день. Незначительные скелетные и кожные аномалии плодов (изгиб конечностей, аномальное искривление ребер и в меньшей степени покровы передних конечностей) наблюдались при дозе >10 мг/кг/день. Афатиниб не оказывал тератогенного действия на крыс и кроликов [15].

**Таблица 3-21.** Результаты исследования токсичности афатиниба для развития эмбриона и плода на крысах и кроликах [1].

| **Вид** | **Доза, мг/кг** | **Результаты** |
| --- | --- | --- |
| Крысы | GD 6-17  0, 4, 8, 16 | Все группы: Все самки были беременными. Не влияет на данные помета. Патология плода: Частота больших и малых аномалий и вариантов скелета не была связана с лечением. Ни тип, ни распределение пороков развития не предполагали никакой связи с лечением.  8 мг/кг: материнский NOAEL. Не оказывает отрицательного влияния на развитие эмбриона и плода.  16 мг/кг: 1 умерщвлен на GD15 (↓ массы тела выделения из анального отверстия, сгорбленная поза). Выжившие: пилоэрекция, жидкий и/или жидкий кал > GD12, корки вокруг морды/носа, ↓масса тела и ↓потребление пищи в период лечения. Эмбриофетальный NOAEL. |
| Кролики | GD 6-18  0, 2,5, 5, 10 | Все группы: пороки развития равномерно распределены между контрольной и дозовой группами, без зависимости от дозы или в пределах нормы.  2,5 мг/кг: материнский NOAEL. Не оказывает отрицательного влияния на развитие эмбриона и плода.  5 мг/кг: ↓/отсутствие фекалий в 2/21 F, 1/21 F с диареей или жидким калом. 1 F с полным абортом. Эмбриофетальный NOAEL.  10 мг/кг: 2F были найдены мертвыми в GD 17/19, 2F были принесены в жертву GD 22. 3F с абортом. ↓массы тела, ↓потребление пищи в период лечения, ↓ или отсутствие дефекации. ↓Масса плода, 3,1% плодов были низкорослыми (<65% от контрольной массы). Вариации: изгиб конечностей, меньше покровов на передних конечностях, 1 дополнительный сосуд на дуге аорты, 1 дополнительный сосуд справа или слева A. carotis, тонкая стенка желудка, малое яичко, поясничное ребро, изолированное поясничное ребро (летающее ребро), изменена кривизна ребра (односторонняя) и плечевая кость дистально частично не окостенела (двусторонняя). |

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

В исследовании предродового/послеродового развития у крыс не наблюдалось никаких клинических признаков или поведенческих различий у детенышей, выкормленных самками, получавших пероральные дозы до 8 мг/кг/день (ER = 0,14) афатиниба от GD6 до дня после рождения (PND) 20, Снижение массы тела щенков при рождении и прибавка массы тела наблюдались при дозе 6 или 8 мг/кг/день (ER = 0,16). В молоке были обнаружены высокие уровни афатиниба и/или его метаболитов (измеряемые как радиоактивность афатиниба, меченного радиоактивным изотопом).

Относительно низкие уровни афатиниба были обнаружены в плазме крысят (~ 10% от уровней в плазме матери) через 4 часа после введения дозы самкам на PND 4 [15].

**Таблица 3-22.** Результаты перорального исследования пре- и постнатального развития с применением афатиниба у крыс [1].

| **Вид** | **Доза, мг/кг** | **Результаты** |
| --- | --- | --- |
| Крысы | GD 6-20 от лактации  0, 4, 8, 16 | Все группы: не влияет на способность животных приносить живой помет или выращивать помет до отъема. Лечение матери афатинибом не влияло на эффективность спаривания F1 или фертильность потомства, а также на какие-либо функциональные ориентиры развития или поведенческие оценки, включая оценки обучения и памяти.  4 мг/кг: не оказывает неблагоприятного воздействия на пре- и постнатальное развитие.  6 и 8 мг/кг: не оказывает неблагоприятного воздействия на пре- и постнатальное развитие. Вес рождения и прирост массы тела потомства перед отъемом был низким (0,91x контроль в M и F при дозе 8 мг/кг). ↓массы тела животных, полученных от самок при дозе 6 или 8 мг/кг в начале поколения F1, и вес оставался ниже контроля на протяжении большей части поколения F1 (самцы F1 0,91x и 0,94x контроля на 74-й день при 6 и 8 мг/кг, соответственно; самки F1 обычно >0,9x в контроле до спаривания и не отличаются от контроля во время периода беременности). Токсикокинетика: нет значимой разницы в системном воздействии афатиниба между группами доз 6 и 8 мг/кг. |

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Нет данных.

### 3.3.6. Местная переносимость

Местная переносимость афатиниба была проверена на кроликах при его нанесении на кожу или в глаза.

Однократное введение 100 мг афатиниба MA2 4 самкам кроликов Chbb:NZW через кожу в течение 4 часов не вызывало раздражения на кожных покровах и не вызывало коррозию, только две области очень слабой эритемы наблюдались у 1 животного сразу и через 4 часа после 1-часового воздействия афатиниба.

При введении 20 мг афатиниба в конъюнктивальный мешок кролика Crl:KBL(NZW), сразу после применения наблюдались выраженные глазные побочные эффекты (хемоз, отек век, гиперемия радужной оболочки и конъюнктивы), некоторые из них сохранялись до 17-го дня периода наблюдения. Дополнительные исследования с помощью щелевой лампы не выявили никаких изменений на 3-й и 18-й день, но на 12-й день были отмечены расширенные кровеносные сосуды склеры, а также прорастание сосудов. Макроскопическая оценка пролеченного глаза при вскрытии выявила покраснение третьего века. Гистопатологические исследования выявили изменения местного раздражения конъюнктивы. Афатиниб был классифицирован как раздражающий глаза [1].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Токсикокинетические исследования для получения информации о воздействии афатиниба проводились в рамках исследований токсичности повторных доз на крысах, мышах и мини-свиньях, а также исследований развития эмбриона и плода на крысах и кроликах. Данные представлены в таблице ниже.

Токсикокинетический мониторинг у крыс показал, что экспозиция AUC0-24 увеличивалась более чем пропорционально дозе, а концентрации афатиниба в плазме были выше у самцов, чем у самок. Наблюдалась кумуляция препарата. Это накопление препарата может объяснить большую токсичность афатиниба в исследованиях токсичности повторных доз, проведенных на крысах.

У беременных крыс AUC0-24 ч увеличивалась немного больше, чем пропорционально дозе, но кумуляции не наблюдалось.

У мышей и мини-свиней кумуляции препарата не наблюдалось, хотя при более высоких дозах у мини-свиней наблюдалось более чем пропорциональное увеличение системного воздействия, и не было отмечено половых различий в экспозиции. У беременных кроликов также было обнаружено незначительное увеличение экспозиции более чем пропорционально дозе, но кумуляции препарата не наблюдалось [1].

**Таблица 3-23**. Границы безопасности, полученные в результате исследований токсичности повторных доз и исследований развития эмбриона и плода афатиниба, по сравнению с клинической ситуацией [16].

| **Вид / продолжительность лечения** | **NOAEL (мг/кг)** | **Эквивалентная доза для человека (ЭЧД) NOAEL**  **(мг/м2)** | **Средняя Cmax NOAEL**  **(нмоль/л)** | **Средняя AUC0-24h NOAEL**  **(нмоль\*ч/л)** | **Пересчет границ безопасных с животных на человека#** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Основанная на ЭЧД (мг/м2)** | **На основании§ кратных Cmax** | **На основании§ кратных AUC0-24** |
| Крысы/26 W | 1.5 | 9 | ♂: 37.9  ♀: 17.2 | ♂: 303  ♀: 97.7 | 0,3 | ♂: 0,36  ♀: 0,16 | ♂: 0,19  ♀: 0,06 |
| Мини-пиги/52 W | 0,5 | 17.5 | ♂: 2.35  ♀: 1.34 | ♂: 26.2  ♀: 19.5 | 0,6 | ♂: 0,02  ♀: 0,01 | ♂: 0,02  ♀: 0,01 |
| Крысы | 16 | 96 | 342 | 3540 | 3.1 | 3.2 | 2.2 |
| Кролики | 5 | 60 | 116 | 425 | 1.9 | 1.2 | 0,30 |
| **Примечание:**  Для сравнения используются данные, полученные в результате метаанализа клинических исследований в равновесном состоянии: 50 мг/день афатиниба, что эквивалентно 0,83 мг/кг или 31 мг/м2 для человека с массой тела 60 кг. Средняя Cmax= 158 нмоль/л, средняя AUCτ,ss= 2330 нмоль·ч/л. Примечание: 1 нмоль/л афатиниба соответствует 0,486 нг/мл афатиниба. §: Учитывалось связывание с белками: 7,4 % несвязанной фракции для крысы, 7,1 % несвязанной фракции для мини-свиньи, 8,2 % несвязанной фракции для кролика, 5 % несвязанной фракции для человека. | | | | | | | |

### 3.3.8. Прочие исследования

Анион малеиновой кислоты является противоионом афатинибу в лекарственном веществе [1]. Исследования на крысах и собаках показали, что малеат может индуцировать нефротоксичность. Нефротоксичность у собак после однократного перорального приема малеиновой кислоты в дозе ≥ 9 мг/кг (самая низкая протестированная доза) проявлялась в виде острого канальцевого некроза и повышения уровня мочевины и креатинина в сыворотке. Внутрибрюшинное введение дозы малеиновой кислоты крысам показало почечную глюкозурию, фосфатурию и аминоацидурию.

В большинстве исследований токсичности афатиниба использовалась форма дималеатной соли, и было показано повышенное содержание мочевины в крови (без повышения уровня креатинина) у крыс и свиней и папиллярный некроз почек у крыс при высоких дозах (доза основания афатиниба: > 6 мг/кг/день у крыс и > 5 мг/кг/день для свиней; соответствующая доза малеиновой кислоты 2,9 и 2,4 мг/кг/день соответственно). Никаких признаков почечной токсичности не было обнаружено у крыс при дозе афатиниба 3 мг/кг/день (доза малеиновой кислоты 1,4 мг/кг/день) в течение 26 недель и у свиней при дозе 1,5 мг/кг/день (доза малеиновой кислоты 0,7 мг/кг/день) в течение 12 месяцев.

Свиньям перорально в течение 32 последовательных дней вводили малеиновую кислоту в количестве 3 мг/кг/день (приблизительно эквивалентно содержанию малеиновой кислоты в дималеате афатиниба при дозировании в виде свободного основания афатиниба, эквивалентного 6 мг/кг/день). Никаких побочных эффектов не наблюдалось, что позволяет предположить, что почечные эффекты, наблюдаемые у крыс и свиней, получавших дималеат афатиниба, вероятно, были связаны с афатинибом, а не с малеиновой кислотой [15].

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Тест 3T3 NR *in vitro* показал, что афатиниб может обладать потенциалом фототоксичности.

В трех независимых экспериментах афатиниб оказывал цитотоксическое действие на мышиные фибробласты BALB/c 3T3 в отсутствие(-Irr) и в присутствии (+Irr) УФ-облучения. В первом эксперименте (концентрация афатиниба дималеата в EBSS составляли 4 мг/мл, 3 мг/мл и 1 мг/мл) EC50 = 12,22 мкг/мл (-Irr) и 2,31 мкг/мл (+Irr). Во втором эксперименте EC50 = 18,98 мкг/мл (-Irr) и 10,5 мкг/мл (+Irr). В третьем эксперименте EC50 = 17,86 мкг/мл (-Irr) и 8,74 мкг/мл (+Irr). Фактор фотораздражения (PIF) был рассчитан как 5,3 (первый эксперимент), как 1,87 (второй эксперимент) и как 2,04 в последнем третьем эксперименте [1].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Было проведено 4-недельное исследование токсичности при пероральном введении крысам 0, 4, 8,5 и 18 мг/кг (0, 24, 51 и 108 мг/м2) афатиниба.

Дозозависимые изменения в периферической крови и костном мозге, свидетельствующие о нейтрофилии, наблюдались у представителей обоих полов при дозах 8,5 и 18 мг/кг (снижен процент анализируемых клеток периферической крови, процент В лимфоцитов в селезенке). В группе, получавшей 18 мг/кг/день, наблюдались легкие иммунологические изменения (процент моноцитов незначительно увеличился, процент В-лимфоцитов снизился, активность естественных клеток-киллеров минимально снизилась), абсолютная и относительная масса тимуса и абсолютная масса селезенки были значительно ниже у самцов.

Описанные различия по сравнению с контролем с носителем в значительной степени также наблюдались в конце 2-недельного восстановительного периода [1]. В группе, получавшей 18 мг/кг/день, многие животные умерщвлялись из-за обострения клинических признаков. Легкие иммунологические изменения, наблюдаемые при этой дозе, расценивались как неспецифические реакции, вызванные чрезмерной токсичностью [19].

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

Нет данных.

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

Четыре примеси были проанализированы в анализах генотоксичности *in vitro* и *in vivo* и 13-недельном исследовании токсичности при пероральном многократном введении на крысах [1]. Предлагаемые пределы содержания примесей/продуктов деградации в лекарственной субстанции и продукте являются токсикологически приемлемыми (максимальные суточные клинические дозы примесей с генотоксичностью или потенциальной генотоксичностью составляют < 1,5 мкг, порог токсикологической опасности [19]). Три потенциальных примеси были мутагенными в анализах мутаций бактериального гена, и их содержание должно быть как можно меньше и не должно превышать 30 частей на миллион в лекарственной субстанции или готовом продукте [15].

Генотоксичность родственных веществ А и С показала отрицательные результаты при анализе обратной бактериальной мутации и анализа хромосомных аберраций в лимфоцитах человека.

Генотоксичность родственного вещества В в анализе обратной мутации на печени, желудке и тощей кишке у крыс показало незначительное увеличение числа колоний обратного мутанта штамма ТА98 без активации метаболизма при воздействии высокой концентрации (1000 мкг/планшет), но микроядерный анализ и анализ ДНК-комет показали отрицательные результаты.

Было проведено два 13-недельных исследования повторных доз на крысах: в одном исследовании использовали состав, содержащий родственное вещество А, родственное вещество С и родственное вещество в концентрациях не ниже верхнего предела спецификации, а в другом - состав в которых эти примеси не были обнаружены. Данные исследования показали отсутствие различий в результатах токсичности между этими исследованиями, и не было обнаружено повышенной токсичности из-за примесей. Потенциальные дозы примесей у людей массой 60 кг оценивали по их максимальным дозам у крыс в этом исследовании и сравнивали с клиническими максимальными дозами примесей у людей, содержащимися на верхнем пределе спецификации. Для всех оцениваемых примесей запас прочности был ≥15 [19].

## Список литературы

1. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giotrif-epar-public-assessment-report_en.pdf>.
2. Electronic Medicines Compendium: Giotrif 30 mg film-coated tablets Monograph https://www.medicines.org.uk/emc/product/7701/smpc.
3. <https://go.drugbank.com/drugs/DB08916>.
4. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/giotrif-h-c-2280-ii-0012-epar-assessment-report-extension_en.pdf>.
5. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_en.pdf>.
6. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. Oncogene. 2008; 27(34):4702–11.
7. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Gilotrif TM (afatinib) tablets, for oral use: US prescribing information. 2013. <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/201292s000lbl>. pdf. Accessed 25 July 2013.
8. Solca F, Dahl G, Zoephel A, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. J Pharmacol Exp Ther. 2012; 343(2):342–50,
9. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. Oncogene. 2008; 27(34):4702–11.
10. Chen G, Kronenberger P, Teugels E, et al. Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cells: the effect of combining RNA interference with tyrosine kinase inhibitors or cetuximab. BMC Med. 2012; 10:28.
11. Ninomiya T, Takigawa N, Ichihara E, et al. Afatinib prolongs survival compared with gefitinib in an epidermal growth factor receptor-driven lung cancer model. Mol Cancer Ther. 2013; 12(5):589–97.
12. Kristeleit H, Puglisi M, Middleton GW, et al. Phase II, open-label trial to assess the effect of continuous oral afatinib (BIBW 2992) at a daily dose of 50 mg on QTc, pharmacokinetics, and efficacy in relapsed or refractory solid tumors including brain metastases and glioblastoma that is not amenable to other therapy [abstract no. 2613]. J Clin Oncol. 2011; 29(15 Suppl 1).
13. Kang HJ, Kim J, Cho SH, Park SJ, Yoo HS, Kang IC. Inhibitory Effects of HangAmDan-B1 (HAD-B1) Combined With Afatinib on H1975 Lung Cancer Cell-Bearing Mice. Integr Cancer Ther. 2019 Jan-Dec;18:1534735419830765. doi: 10,1177/1534735419830765. PMID: 30866688; PMCID: PMC6419252.
14. Suzawa K, Toyooka S, Sakaguchi M, Morita M, Yamamoto H, Tomida S, Ohtsuka T, Watanabe M, Hashida S, Maki Y, Soh J, Asano H, Tsukuda K, Miyoshi S. Antitumor effect of afatinib, as a human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapy, in lung cancers harboring HER2 oncogene alterations. Cancer Sci. 2016 Jan;107(1):45-52. doi: 10,1111/cas.12845. Epub 2015 Dec 3. PMID: 26545934; PMCID: PMC4724821.
15. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-afatinib-dimaleate-140414.pdf>.
16. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report for Giotrif (afatinib). 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Public\_assessment\_report/human/002280/WC500152394.pdf](https://translate.google.com/website?sl=en&tl=ru&hl=ru&anno=2&prev=search&u=http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf). Accessed 17 Mar 2016.
17. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Afatinib pharmacology NDA# 201292 review. 2013. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2013/201292Orig1s000PharmR.pdf](https://translate.google.com/website?sl=en&tl=ru&hl=ru&anno=2&prev=search&u=http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/201292Orig1s000PharmR.pdf). Accessed 17 Mar 2016.
18. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. Clin Pharmacokinet. 2017 Mar;56(3):235-250, doi: 10,1007/s40262-016-0440-1. PMID: 27470518; PMCID: PMC5315738.
19. https://www.pmda.go.jp/files/000210320,pdf.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-AFT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-AFT, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат афатиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Гиотриф®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), которому DT-AFT полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата афатиниба.

Всего эффективность и безопасность афатиниба изучалась в рамках 48 клинических исследований. Количество пациентов и режимы дозирования приведены в таблице 4-1.

**Таблица 4-1.** Количество пациентов, которые получали афатиниб в рамках клинических исследований [34].

| **Исследование** | **Число пациентов** | **Афатиниб, различные дозы** |
| --- | --- | --- |
| 1200,33 (фаза I/II, Япония) | 74 | Фаза I - пероральная доза афатиниба один раз в день в дозе 20, 40 или 50 мг.  Фаза II - пероральная доза афатиниба 50 мг один раз в сутки. |
| 1200,32 (фаза III) | 230 | 21 день как один лечебный цикл: пероральная доза афатиниба 40 мг один раз в сутки в течение 21 дня |
| 1200,80 (фаза I) | 48 | Однократная пероральная доза афатиниба 20, 30, 40 или 50 мг |
| 1200,35 (фаза I) | 22 | Однократная пероральная доза афатиниба 20 мг (лекарственная форма [таблетки], лекарственная форма для исследования фазы II [таблетки] или раствор для приема внутрь) |
| 1200,25 (фаза I) | 8 | Однократная пероральная доза меченого 14С афатиниба 15 мг (раствор для приема внутрь) |
| 1200,79 (фаза I) | 22 | - Многократная пероральная доза ритонавира два раза в день по 200 мг в течение 3 дней и на 2-й день однократная пероральная доза афатиниба по 20 мг.  - Однократная пероральная доза афатиниба 20 мг Вымывание ≥21 дня между периодами лечения |
| 1200,151 (фаза I) | 24 | - Однократная пероральная доза афатиниба 40 мг.  - Многократная пероральная доза ритонавира два раза в день по 200 мг в течение 3 дней, а в качестве первой дозы ритонавира на 2-й день однократная пероральная доза афатиниба 40 мг.  - Многократная пероральная доза ритонавира два раза в день по 200 мг в течение 3 дней и на 2-й день однократная пероральная доза афатиниба по 40 мг с последующей первой пероральной дозой ритонавира на 2-й день с 6-часовым интервалом между приемами доз. Вымывание ≥21 дня между периодами лечения |
| 1200,152 (фаза I) | 22 | Многократная пероральная доза рифампицина один раз в день в дозе 600 мг в течение 7 дней с последующей однократной пероральной дозой афатиниба в дозе 40 мг |
| 1200,86 (фаза I) | 35 | Однократная пероральная доза афатиниба 30 или 50 мг |
| 1200,1 (фаза I) | 38 | Однократная суточная пероральная доза афатиниба 10, 20, 30, 45, 70, 85 или 100 мг в течение 14 дней с последующим 14-дневным периодом вымывания, и цикл можно повторить. |
| 1200,2 (фаза I) | 43 | Однократная суточная пероральная доза афатиниба 10, 20, 40, 55 или 65 мг в течение 21 дня с последующим 7-дневным периодом вымывания, и цикл можно повторить. |
| 1200,17 (фаза I) | 7 | Пероральное введение в оптимальной дозе для каждого пациента по той же схеме, что и в исследованиях 1200,1 и 1200,2. |
| 1200,3 (фаза I) | 53 | Однократная пероральная доза афатиниба 10, 20, 30, 40 или 50 мг |
| 1200,4 (фаза I) | 30 | Однократная пероральная доза афатиниба 10, 20, 40 или 60 мг |
| 1200,24 (фаза II) | 60 | Однократная пероральная доза афатиниба 50 мг |
| 1200,22 (фаза II) | 129 | Однократная пероральная доза афатиниба 40 или 50 мг |
| 1200,23 (фаза II/III) | 390 | Однократная пероральная доза афатиниба 50 мг |
| 1200,6 (фаза I) | 31 | 21-дневный цикл лечения, DTX вводили внутривенно в дозе 60 мг/м2 в 1-й день, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 10 или 30 мг со 2-го по 21-й день или со 2-го по 14-й день; или DTX вводили внутривенно в дозе 75 мг/м2 в 1-й день, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 10, 20 или 30 мг со 2-го по 21-й день или со 2-го по 14-й день (до 6 дней) циклы). |
| 1200,20 (фаза I) | 45 | Когорта 1: 21-дневный цикл лечения, DTX вводили внутривенно в дозе 60 мг/м2 в 1-й день, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 10 мг в 2-4 дни.  Когорта 2 и далее: 21 день в качестве одного цикла лечения, DTX вводили внутривенно в дозе 75 мг/м2 в день 1, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозах 10, 20, 40, 60, 90, 120, или 160 мг со 2-го по 4-й дни (до 8 циклов). |
| 1200,36 (фаза I) | 32 | Однократная суточная пероральная доза афатиниба 20, 40 или 50 мг и однократная суточная пероральная доза ТМЗ 75 мг/м2 в течение 21 дня с последующим 7-дневным периодом вымывания |
| 1200,36 (фаза II) | (a) 41  (b) 39 | (а) Пероральная доза афатиниба 40 мг один раз в сутки.  (b) Однократная суточная пероральная доза афатиниба 40 мг и однократная суточная пероральная доза ТМЗ 75 мг/м2 в течение 21 дня с последующим 7-дневным периодом вымывания |
| 1200,42 (фаза III) | 1154 (Часть A) | Часть A: Пероральная доза афатиниба один раз в день на 50 мг |
| 1200,37 (фаза I) | 47  (a) 26  (b) 21 | 21-дневный цикл лечения  (а) Когорта A1: CDDP 50 мг/м2 и PTX 175 мг/м2 вводили внутривенно в 1-й день, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 20 мг в дни с 3 по 21.  Когорта A2: Доза CDDP в когорте A1 увеличилась до 75 мг/м2.  Когорта A3: Доза афатиниба в когорте A2 увеличена до 40 мг.  Когорта A4: Доза афатиниба в когорте A3 увеличена до 50 мг.  (b) Когорта B1: CDDP 75 мг/м2 вводили внутривенно в 1-й день и 5-FU 750 мг/м2 в 1-4 дни, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 20 мг в 5-21 дни.  Когорта B2: Доза афатиниба в когорте B1 увеличена до 40 мг.  Когорта B3: Доза афатиниба в когорте B2 увеличена до 50 мг.  Когорта B4: для когорты B3 доза афатиниба была установлена на уровне MTD, а доза CDDP была увеличена до 100 мг/м2.  Когорта B5: Доза 5-ФУ в когорте B4 увеличена до 1000 мг/м2. |
| 1200,68 (фаза I) | 18 | Трастузумаб вводили внутривенно один раз в неделю в течение 90 минут (первая доза 4 мг/кг; вторая и последующие дозы 2 мг/кг), афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 20 или 30 мг. |
| 1239.1 (фаза I) | 28 | Афатиниб и нинтеданиб вводят одновременно в следующих дозах и способах введения.  Афатиниб: пероральное введение начинали с 10 мг один раз в сутки, затем доза увеличивалась до 40 мг с шагом 10 мг.  Нинтеданиб: Пероральное введение начинали со 150 мг два раза в день, затем доза увеличивалась до 250 мг с шагом 50 мг |
| 1239.2 (фаза II) | 46 | 28-дневный цикл лечения: нинтеданиб назначался перорально дважды в день в дозе 250 мг в дни с 1 по 7 и в дни с 15 по 21, а афатиниб вводился перорально один раз в день в дозе 70 мг в дни с 8 по 14 и дни с 22 по 28 (доза афатиниба изменена на 50 мг в соответствии с Изменением № 2 протокола) |
| 1239.3 (фаза II) | 85 | 28-дневный цикл лечения: нинтеданиб назначали перорально два раза в день в дозе 250 мг с 1 по 7 и с 15 по 21 дни, а афатиниб назначали перорально один раз в день в дозе 40 или 70 мг с 8 по 14 дни. и в дни с 22 по 28 (до 12 циклов). |
| 1200,34 (фаза III) | 242 | Афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 40 мг. |
| 1200,40 (фаза II) | 69 | Пероральная доза афатиниба 50 мг один раз в сутки. |
| 1200,72 (фаза II) | 43 | Пероральная доза афатиниба 40 мг один раз в сутки. |
| 1200,26 (фаза II) | 22 | Афатиниб назначали один раз в сутки в дозе 50 мг перорально или через гастростому. |
| 1200,10 (фаза II) | 50 | Пероральная доза афатиниба 50 мг один раз в сутки. |
| 1200,11 (фаза II) | 41 | Пероральная доза афатиниба 50 мг один раз в сутки. |
| 1200,44 (фаза II) | 29 | (а) пероральная доза афатиниба 50 мг один раз в сутки; б) внутривенное введение трастузумаба с интервалом в 1 неделю (первая доза 4 мг/кг, затем 2 мг/кг); (c) однократная суточная пероральная доза лапатиниба 1500 мг до 6 недель |
| 1200,5 (фаза II) | 28 | Афатиниб в дозе 50 мг и летрозол в дозе 2,5 мг применялись одновременно один раз в сутки. |
| 1200,74 (фаза II) | 94  (a) 36  (b) 15  (c) 43 | В случае гена KRAS дикого типа (а) афатиниб вводили перорально один раз в день (доза начиналась с 40 мг/м2, а затем увеличивалась до 50 мг/м2 на 4-й неделе); или (b) цетуксимаб вводили внутривенно с интервалом в 1 неделю (первая доза 400 мг/м2, затем 250 мг/м2). В случае мутантного гена KRAS (c) афатиниб вводили перорально один раз в день (доза начиналась с 40 мг/м2, а затем увеличивалась до 50 мг/м2 на 4-й неделе). |
| 1200,28 (фаза II) | 124  (a) 62  (b) 62 | (а) Стадия 1, афатиниб вводили перорально один раз в сутки в дозе 50 мг или через гастростому; и Стадия 2, пациентам, у которых наблюдалось прогрессирование или которые не могли переносить лечение на Стадии 1, цетуксимаб вводили внутривенно с интервалом 1 неделю (первая доза 400 мг/м2, затем 250 мг/м2).  (b) Стадия 1: цетуксимаб вводили внутривенно с интервалом в 1 неделю (первая доза 400 мг/м2, затем 250 мг/м2); и Стадия 2, пациентам, у которых наблюдалось прогрессирование или которые не могли переносить лечение на Стадии 1, афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 50 мг или через гастростому. |
| Lux-Lung 7 (фаза IIb) | 160 | Пероральная доза афатиниба 40 мг один раз в сутки. [26] |
| Всего | 3703 |  |
| **Примечание:**  В данной таблице приведено количество участников, получивших хотя бы 1 дозу афатиниба | | |

В трех исследованиях I фазы (**1200,2, 1200,3** и **1200,4**) пациенты с различными солидными опухолями получали афатиниб перорально в дозах 20-50 мг/день. Была определена максимально переносимая доза 50 мг/день. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом лекарств, были диарея, сухость кожи, стоматит, сыпь, паронихия и анорексия; большинство из них были степени 1 или 2. У 6 из 12 пациентов было уменьшение размера опухоли; стойкое стабильное заболевание было достигнуто у трех пациентов, включая одного с экзоном 19 EGFR/HER1 и мутациями T790 M.

Данные исследования фазы I **1200,17** (т.е. расширенного исследования испытаний 1200,1 и 1200,2) подтвердили установленную дозу 50 мг/день.

Исследование фазы IIb **Lux-Lung 7** было первым глобальным непосредственным сравнением ТКИ EGFR первого поколения (гефитиниб) и ТКИ EGFR второго поколения (афатиниб) у пациентов с EGFR m+ НМРЛ. Афатиниб значительно улучшил ВБП (медиана 11,0 против 10,9 месяцев; ОР 0,73 (95 % ДИ, 0,57–0,95), р  =  0,017) и TTF (медиана 13,7 против 11,5 месяцев; ОР 0,73 (95 % ДИ, 0,58–0,92, р  = 0,007) по сравнению с гефитинибом. ВБП также была численно длиннее при применении афатиниба в большинстве исследованных подгрупп пациентов, включая тип мутации EGFR (Del 19 или L858R). Афатиниб также значительно улучшил ЧОО по сравнению с гефитинибом (70 % против 56 %; p =  0,0083) с большей средней продолжительностью ответа (10,1 месяца (межквартильный размах (IQR), 5,6–16,8) по сравнению с 8,4 месяца (IQR, 6,2–13,1)), и наблюдалась тенденция к улучшению ОВ при применении афатиниба по сравнению с гефитинибом (медиана 27,9 против 24,5 месяцев; ОР 0,86 (9 5% ДИ, 0,66–1,12), р  =  0,258). Общая частота НЯ ≥3 степени, связанных с лечением, была выше при приеме афатиниба, чем при приеме гефитиниба (31,3 % против 17,6 %). Диарея ≥ 3 степени, сыпь/акне и стоматит чаще встречались при приеме афатиниба, в то время как повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы чаще наблюдалось при приеме гефитиниба. Серьезные НЯ, связанные с лечением, были зарегистрированы у 11 % пациентов, получавших афатиниб, и 4 % пациентов, получавших гефитиниб; однако частота прекращения лечения из-за НЯ, связанных с лечением, была одинаковой в группах лечения (6% в каждой группе)].

Исследование **1200,42/Lux-Lung 5** является первым проспективным исследованием, которое продемонстрировало преимущество продолжения терапии ErbB в постпрогрессивном периоде по сравнению с переходом на монохимиотерапию; представляло собой рандомизированное исследование фазы III афатиниба в сочетании с еженедельным введением паклитаксела в сравнении с химиотерапией, выбранной исследователями после монотерапии афатинибом у пациентов с НМРЛ, у которых предыдущее лечение эрлотинибом или гефитинибом оказалось неэффективным (N = 202 пациента). Пациенты с прогрессирующим заболеванием после клинической пользы от афатиниба были рандомизированы для получения афатиниба + паклитаксел (N = 134) или монотерапии химиотерапией (N = 68). ВБП (медиана 5,6 по сравнению с 2,8 месяца, ОР 0,60, р = 0,003) и ЧОО (32,1 % по сравнению с 13,2 %, р = 0,005) значительно улучшились при применении афатиниба в сочетании с паклитакселом. Разницы в ОВ не было. Общее состояние здоровья/качество жизни поддерживалось афатинибом в сочетании с паклитакселом на протяжении всего периода лечения. Средняя продолжительность лечения составила 133 и 51 день при применении афатиниба в сочетании с паклитакселом и монотерапии химиотерапией соответственно; у 48,5 % пациентов, получавших афатиниб плюс паклитаксел, и у 30,0 % пациентов, получавших монохимиотерапию, наблюдались побочные эффекты 3/4 степени, связанные с приемом препарата.

Эффективность и безопасность афатиниба по сравнению с эрлотинибом в качестве терапии второй линии у пациентов с распространенным НМРЛ с плоскоклеточной гистологией изучали в рандомизированном открытом глобальном исследовании III фазы **LUX-Lung 8(1200,125**). Пациенты, получившие не менее 4 циклов терапии препаратами платины в условиях первой линии, впоследствии были рандомизированы в соотношении 1:1 для ежедневного приема афатиниба 40 мг или эрлотиниба 150 мг до прогрессирования (N = 795 пациента). Афатиниб значительно улучшал ВБП и ОВ у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ по сравнению с эрлотинибом. Медиана ВБП афатиниба составила 2,63 месяца по сравнению с 1,94 месяцев эрлотиниба (ОР = 0,81, ДИ 95 %, 0,69, 0,96, р = 0,0103). Медиана ОВ афатиниба составила 7,92 месяца, эрлотиниба - 6,77 месяца (ОР = 0,81, ДИ 95 %, 0,69, 0,95, р = 0,0077). Скорость объективного ответа (ПО+ЧО) афатиниба составила 5,5 %, эрлотиниба – 3,8 %. Общий коэффициент риска для выживания у пациентов моложе 65 лет составил 0,68 (95 % ДИ 0,55, 0,85), а у пациентов в возрасте 65 лет и старше — 0,95 (95 % ДИ 0,76, 1,19).

## 4.1. Фармакокинетика у человека

Фармакокинетический анализ был проведен у 927 онкологических больных (764 с НМРЛ), получавших монотерапию афатинибом [5].

### 4.1.1. Всасывание

Афатиниб относится ко 2 классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System) с низкой проницаемостью и высокой растворимостью.

Биодоступность 20 мг афатиниба составляет 92 % по сравнению с раствором для приема внутрь. Время достижения Cmax после приема афатиниба составляло 2–5 часов. Стабильное состояние достигалось в течение 8 дней при повторном введении афатиниба, при этом наблюдалось 2,1- и 2,8-кратное накопление Cmax и AUC0-∞ соответственно [3]. При приеме афатиниба в дозе 20–50 мг увеличение Cmax и AUC0-∞ было несколько больше, чем пропорционально дозе. Воздействие афатиниба снижается на 50 % (Cmax) и 39 % (AUC0-∞) при приеме с пищей с высоким содержанием жиров по сравнению с приемом натощак. Основываясь на популяционных фармакокинетических данных, полученных в ходе клинических исследований при различных типах опухолей, наблюдалось снижение AUC в среднем на 26 % при употреблении пищи в течение 3 часов до или 1 часа после приема афатиниба. Поэтому не следует принимать пищу по крайней мере за 3 часа до и по крайней мере за 1 час после приема афатиниба [1].

### 4.1.2. Распределение

Афатиниб имел кажущийся объем распределения в терминальной фазе 4500 л [4] и на ≈ 95 % связывался с белками плазмы [3]. Афатиниб связывается с белками как нековалентно (традиционное связывание с белками), так и ковалентно [1].

### 4.1.3. Метаболизм

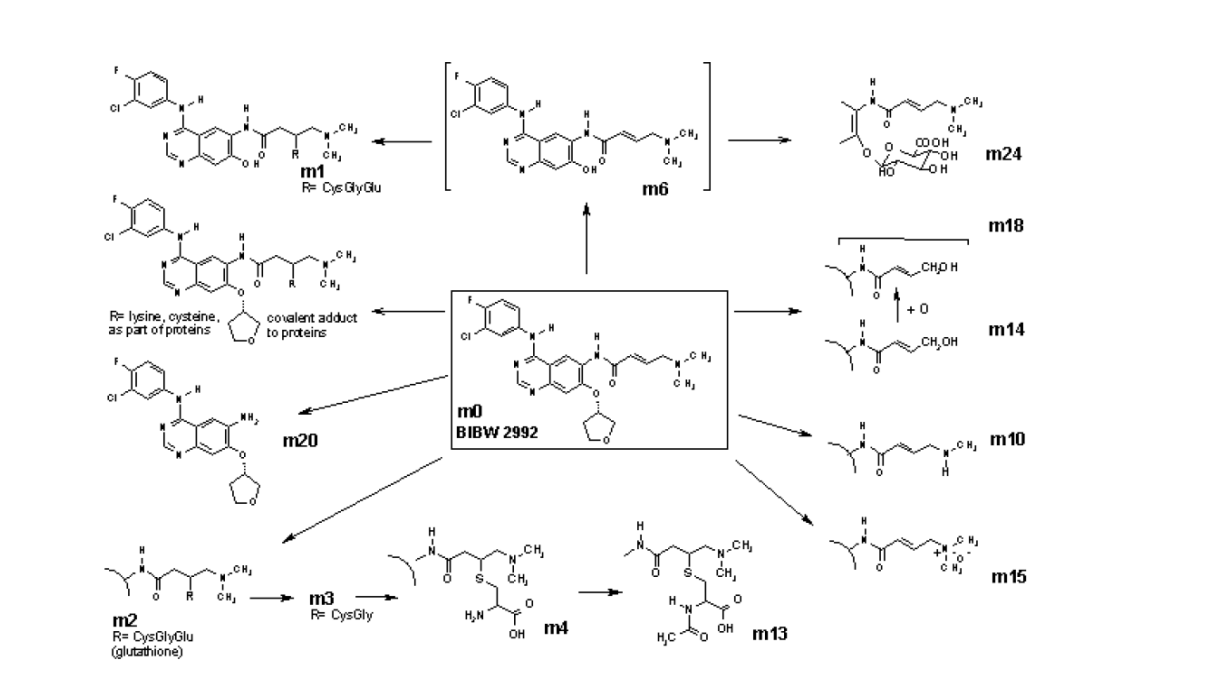
Катализируемые ферментами метаболические реакции играют незначительную роль для афатиниба *in vivo*. Ковалентные аддукты к белкам были основными циркулирующими метаболитами афатиниба [1].

Афатиниб подвергается минимальному ферментативному метаболизму, основные циркулирующие метаболиты включают аддукты афатиниба, ковалентно связанные с белками плазмы (например, глутатион, цистеин-глицин, цистеин) [3, 4]. После введения 14С-афатиниба 85 % и 4 % радиоактивности выводятся с фекалиями и мочой, соответственно, при этом исходное соединение составляет 89 % выделенной дозы [4].

Афатиниб является субстратом и ингибитором Р-гликопротеина (P-gp) и белка-транспортера резистентности BCRP. Экспозиция афатиниба может повышаться при одновременном применении с ингибиторами P-gp (например, ритонавиром, циклоспорином, кетоконазолом, итраконазолом, эритромицином, верапамилом, хинидином, такролимусом, нелфинавиром, саквинавиром, амиодароном) и может снижаться при одновременном применении индукторов P-gp (например, рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, зверобоя) назначают одновременно.

Афатиниб не ингибирует и не индуцирует ферменты цитохрома Р450 (CYP), а это означает, что афатиниб вряд ли повлияет на метаболизм субстратов ферментов CYP. Кроме того, взаимодействия между афатинибом и препаратами, которые ингибируют или индуцируют ферменты CYP, маловероятны [3].

**Рисунок 4-1**. Схема метаболизма афатиниба [43].



### 4.1.4. Выведение

Выведение афатиниба происходит в основном с фекалиями. После перорального приема раствора 15 мг афатиниба 85,4 % дозы выводилось с калом и 4,3 % – с мочой. Исходное соединение афатиниб составляло 88 % восстановленной дозы. Афатиниб выводится с эффективным периодом полувыведения примерно 37 часов. У пациентов, получавших афатиниб более 6 месяцев, конечный период полувыведения составил 344 часа [1].

### 4.1.5. Линейность фармакокинетики

Абсорбция афатиниба характеризовалась нелинейной функцией относительной биодоступности (F). F увеличивался по степенной функции с мощностью 0,49 до 70 мг с последующим пропорциональным увеличением дозы. Экспозиция афатиниба увеличивалась с повышением уровней ECOG, ЛДГ и ЩФP, воздействуя на F. У пациентов с плоскоклеточным раком (ПКР) головы и шеи F был значительно выше, чем у пациентов с ПКР головы и шеи или BCRP. CL/F увеличился с увеличением массы тела. Когда КК превышал 120 мл/мин, CL/F считался постоянным, в противном случае оно линейно снижалось с уменьшением КК. Пациенты женского пола имели несколько более низкий CL/F по сравнению с пациентами мужского пола, и CL/F уменьшался с увеличением общего белка. Увеличение V2/F с увеличением массы тела также было статистически значимым. Возраст, курение, употребление алкоголя и наличие метастазов в печени не оказывали статистически значимого влияния на фармакокинетику афатиниба [5].

Линейность фармакокинетики оценивали у здоровых добровольцев (исследование 1200.80). После однократного приема афатиниба в дозе от 20 до 50 мг Cmax и AUC0-inf увеличивались более чем пропорционально дозе. Расчетные средние отношения AUC для 20, 30 и 40 мг к 50 мг составили 0,650, 0,752 и 0,945 соответственно.

Нелинейная ФК также была охарактеризована в диапазоне доз от 10 до 160 мг в популяционном фармакокинетическом анализе (PopPK2), сочетающем однократный и многократный прием афатиниба (исследования 1200.1-4 и 1200.20). Заявитель использовал силовую модель дозозависимого F1 для объяснения более чем пропорционального дозе увеличения воздействия. F1 увеличивался с увеличением дозы до 70 мг, и не наблюдалось дальнейшего значительного увеличения для доз, превышающих 70 мг. Предсказанный F1 для 20, 30 и 40 мг по отношению к 50 мг составил 0,626, 0,770 и 0,892 соответственно, что согласуется с оценками в исследовании пропорции однократной дозы 1200,80. Как видно из таблицы 4-2, AUC, номализованная по дозе, возрастает более, чем пропорционально дозе. В частности, для дозировок 30 мг и 40 мг, увеличение AUC, нормализованной по дозе, с 10,9 до 13,7 нг\*ч/мл/мг соответствует ее возрастанию на 25,69%, что не укладывается в допустимый диапазон 25% согласно правилам ЕАЭС.[[1]](#footnote-2)

**Таблица 4-2.** Сравнение фармакокинетических параметров афатиниба после однократного приема 20-50 мг.

| **Доза** | | **20 мг**  **N=12** | | **30 мг**  **N=12** | | **40 мг**  **N=12** | | **50 мг**  **N=12** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Единица | gMean | gCV (%) | gMean | gCV (%) | gMean | gCV (%) | gMean | gCV (%) |
| AUC 0-**∞** | нг\*ч/мл | 189 | 35,1 | 327 | 35,5 | 549 | 32,1 | 724 | 48,7 |
| AUC 0-**∞,** norm | нг\*ч/мл/мг | 9,43 | 35,1 | 10,9 | 35,5 | 13,7 | 32,1 | 14,5 | 48,7 |
| Cmax | нг/мл | 7,78 | 42,3 | 13,7 | 44,7 | 24,3 | 33,1 | 37,1 | 37,4 |
| Cmax, norm | нг /мл/мг | 0,389 | 42,3 | 0,457 | 44,7 | 0,608 | 33,1 | 0,741 | 37,4 |
| tmax1 | ч | 5,00 | (2,00-8,00) | 5,00 | (1,00-6,00) | 5,00 | (5,00-6,00) | 5,00 | (4,00-5,00) |
| t1/2 | ч | 30,7 | 10,6 | 32,9 | 24,8 | 29,6 | 12,6 | 28,5 | 15,5 |
| MRTpo | ч | 36,8 | 12,3 | 36,1 | 22,8 | 33,6 | 10,1 | 32,0 | 13,4 |
| CL/F | мл/мин | 1770 | 35,1 | 1530 | 35,5 | 1210 | 32,1 | 11,50 | 48,7 |
| Vz/F | л | 4700 | 43,9 | 4350 | 42,7 | 3110 | 39,1 | 2840 | 54,8 |
| **Примечание:**  1 медиана и диапазон: AUC 0-**∞,** norm – AUC, нормализованная по дозе. | | | | | | | | | |

### 4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### 4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы

На основании популяционного фармакокинетического анализа вес (от 31,4 до 134 кг), пол, возраст (от 28 до 87 лет) и раса не оказывают клинически значимого влияния на экспозицию афатиниба [3].

Воздействие в плазме (AUC,ss) увеличилось на 26 % у пациента с массой тела 42 кг (2,5-й процентиль) и уменьшилось на 22 % у пациента с массой тела 95 кг (97,5-й процентиль) по сравнению с пациентом с массой тела 62 кг (средняя масса тела пациентов) в общей популяции пациентов).

Пол был статистически значимой ковариантной для CL/F, где у пациентов женского пола экспозиция в плазме крови (AUC,ss, с поправкой на массу тела) была на 15 % выше, чем у пациентов мужского пола.

Фармакокинетика существенно не различается между азиатскими и европеоидными пациентами, а возраст не является значимой ковариантной величиной. Экспозиция афатиниба у японских пациентов оценивалась в части MTD исследования фазы I/II с включением 12 пациентов. Вариабельность фармакокинетики была от умеренной до высокой. Наблюдалась небольшая тенденция к более высокому воздействию у японцев по сравнению с пациентами европеоидной расы в равновесном состоянии, но исследование пришло к выводу, что фармакокинетика сопоставима между двумя группами. 50 мг дималеата афатиниба были выбраны в качестве начальной дозы на этапе II исследования. Доза 55 мг была определена как MTD у пациентов европеоидной расы [5].

После введения афатиниба в дозе 18 мг/м2 равновесная экспозиция (AUC и Cmax) у детей в возрасте от 2 до 18 лет была сравнима с таковой, наблюдаемой у взрослых, принимавших афатиниб в дозе 40–50 мг [1].

#### 4.1.6.2. Почечная недостаточность

Воздействие афатиниба умеренно повышалось при снижении КК, т.е. для пациента с КК 60 мл/мин или 30 мл/мин экспозиция (AUC,ss) афатиниба увеличивалась на 13 %. и 42%, соответственно, и снизился на 6 % и 20 % для пациента с КК 90 мл/мин или 120 мл/мин, соответственно, по сравнению с пациентом с КК 79 мл/мин [1]. Афатиниб не изучался у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) [3].

Воздействие афатиниба на пациентов с почечной недостаточностью сравнивали с таковым у здоровых добровольцев после однократного приема 40 мг афатиниба. У субъектов с умеренной почечной недостаточностью (n = 8; eGFR 30-59 мл/мин/1,73 м², в соответствии с формулой MDRD, экспозиция составила 101 % (Cmax) и 122 % (AUC0-tz) по сравнению со здоровым контролем. Субъекты с тяжелой почечной недостаточностью (n = 8; eGFR 15–29 мл/мин/1,73 м², согласно формуле MDRD) подвергались воздействию 122 % (Cmax) и 150 % (AUC0-tz) по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. На основании этого исследования и популяционного фармакокинетического анализа данных, полученных в ходе клинических исследований при различных типах опухолей, сделан вывод, что корректировка начальной дозы у пациентов с легким (eGFR 60–89 мл/мин/1,73 м²), среднетяжелым (eGFR 30 -59 мл/мин/1,73 м²) или тяжелая (eGFR 15-29 мл/мин/1,73 м²) почечная недостаточность не является обязательной [1].

#### 4.1.6.3. Печеночная недостаточность

Пациенты с нарушением функции печени легкой (Чайлд-Пью А) и средней (Чайлд-Пью В) степени тяжести, выявленные по результатам печеночных тестов, не коррелировали с какими-либо значительными изменениями экспозиции афатиниба. Имелись ограниченные данные об умеренной и тяжелой печеночной недостаточности (класс Чайлд-Пью) [1].

**4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия и другие формы взаимодействия**

Афатиниб не метаболизируется в значительной степени и не является ингибитором или индуктором ферментов CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4 [3]). Поскольку он хорошо растворим в физиологическом диапазоне pH 1–7,5 [6], не ожидается каких-либо лекарственных взаимодействий с препаратами, снижающими кислотность, такими как антагонисты Н2 – рецепторов, ингибиторы протонной помпы и антациды.

По данным *in vitro*, афатиниб является субстратом и ингибитором BCRP. Поскольку нет доступных *in vivo* модуляторов или субстратов BCRP, которые можно было бы вводить субъектам, не проводилось специального клинического исследования для изучения потенциала клинического взаимодействия афатиниба с лекарственными средствами в отношении субстратов этого переносчика оттока [7].

Данные *in vitro* показали, что межлекарственные взаимодействия с афатинибом из-за ингибирования UGT1A1 и транспортеров OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 и OCT3 считаются маловероятными [1].

По данным *in vitro*, афатиниб является субстратом и ингибитором Pgp [3], но концентрации афатиниба в плазме в терапевтических дозах значительно ниже, чем концентрации, которые, как ожидается, ингибируют Pgp. В соответствии с этим, одновременное введение афатиниба с сиролимусом, субстратом Pgp, не приводило к клинически значимому изменению воздействия любого из препаратов [8], что позволяет предположить, что афатиниб имеет низкий или незначительный потенциал взаимодействия с другими субстратами Pgp [6]. Это также свидетельствует об отсутствии вероятного межлекарственного взаимодействия между афатинибом и субстратами Pgp в месте всасывания в кишечнике, где могут возникать потенциально более высокие локальные концентрации афатиниба по сравнению с системными уровнями в плазме.

Поскольку афатиниб является субстратом Pgp *in vitro*, совместное введение мощных ингибиторов и индукторов этого переносчика оттока потенциально может изменить его экспозицию (AUC и Cmax). Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия фазы I для изучения потенциала взаимодействия с мощными модуляторами Pgp [10].

Эффект времени дозирования ритонавира по отношению к однократной пероральной дозе афатиниба оценивали у здоровых добровольцев, принимавших 40 мг афатиниба отдельно, по сравнению с таковыми после одновременного введения ритонавира (200 мг два раза в день в течение 3 дней) через 6 часов после введения афатиниба. Относительная биодоступность для AUC0-∞ и Cmax афатиниба составляла 119 % и 104 % при совместном приеме с ритонавиром и 111 % и 105 % при приеме ритонавира через 6 часов после приема афатиниба.

В другом исследовании, когда ритонавир (200 мг 2раза/день в течение 3 дней) вводили за 1 час до однократной дозы 20 мг афатиниба, экспозиция афатиниба увеличивалась на 48 % для AUC0-∞ и на 39 % для Cmax.

Предварительное лечение мощным индуктором P-gp, рифампицином (600 мг 1 раз/день в течение 7 дней), снижало экспозицию афатиниба в плазме на 34 % AUC0-∞ и 22 % Cmax [3].

Фармакокинетика афатиниба изучалась в сочетании со стандартными химиотерапевтическими агентами, включая летрозол [10], паклитаксел [11], пеметрексед [12], доцетаксел [13], винорелбин [14], темозоломид [15], трастузумаб [16, 17], нинтеданиб [18], карбоплатин, паклитаксел/бевацизумаб [19], цисплатин/паклитаксел [19, 20] и цисплатин/5-фторурацил [20]. В большинстве этих исследований основной целью было определение максимально переносимой дозы комбинированного лечения у пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях. Ни в одном из исследований не было продемонстрировано значимого фармакокинетического взаимодействия между афатинибом и другими препаратами [9].

*Влияние других внутренних и внешних факторов на фармакокинетику афатиниба*

Потенциальные эффекты различных внутренних и внешних факторов были исследованы с использованием популяционного подхода. Возраст, этническая принадлежность, история курения, употребление алкоголя или наличие метастазов в печени не оказывали статистически значимого влияния на экспозицию (AUC) и клиренс афатиниба в соответствующих анализах PopPK х21]. Значимыми ковариантами, которые влияли на экспозицию афатиниба, были потребление пищи, масса тела, пол, оценка эффективности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG), функция почек и уровень нескольких сывороточных переменных (щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) или общий белок). У пациентов женского пола экспозиция увеличилась на 15 % с учетом всех других ковариантных эффектов (в частности, массы тела), в то время как экспозиция увеличилась на 26 % для пациента с массой тела 42 кг (2,5-й процентиль) по сравнению с пациенткой с массой тела 62 кг (медиана в анализируемом диапазоне населения). За исключением КК 30 мл/мин, эти ковариаты мало влияли на экспозицию афатиниба), только с верхним 95 % ДИ AUC для массы тела 42 кг (2,5-й процентиль), показатель ECOG >2 или выше, щелочная фосфатаза 509 ЕД/л (97,5-й процентиль), ЛДГ 893 ЕД/л (97,5-й процентиль) более 125 %. Варьирование этих ковариат в пределах наблюдаемых экстремальных значений (2,5-й или 97,5-й процентиль от исходных значений) увеличивало экспозицию на 27,8 % для КК 43 мл/мин (2,5-й процентиль) или снижало экспозицию на 26 % для потребления пищи менее 3 мл/мин\*ч до или менее чем через 1 ч после введения афатиниба. При моделировании индивидуальных ковариатных эффектов все индивидуальные ковариатные эффекты находились в пределах 90 % прогнозируемого интервала концентрации в плазме профиля времени для типичного пациента.

Курение в анамнезе не оказало существенного влияния на экспозицию афатиниба в плазме в анализе PopPK [21]. Этого можно было ожидать на основании незначительного метаболизма афатиниба, в котором ферменты CYP, такие как CYP1A1/1A2, которые индуцируются курением [22], играют незначительную роль.

Совместный прием пищи с высоким содержанием жиров с афатинибом приводил к значительному снижению воздействия афатиниба примерно на 50 % в отношении Cmax и на 39 % в отношении AUC0-∞ [1].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

Афатиниб связан с преходящим повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке во время терапии и, как сообщается, вызывает клинически выраженное острое повреждение печени и редкие случаи смерти. Повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови во время терапии афатинибом часто встречается у 20-50 % пациентов, но поднимается более чем в 5 раз выше верхней границы нормы только у 1-2 %. Печеночная недостаточность возникла у 0,2 % пациентов и привела к нескольким смертельным исходам. Конкретные сведения о поражении печени, связанном с применением афатиниба, такие как латентный период, структура сывороточных ферментов, клинические признаки и течение, не опубликованы. Иммуноаллергические и аутоиммунные проявления встречаются редко. Частота клинически значимого поражения печени и печеночной недостаточности увеличивается у пациентов с ранее существовавшим циррозом или печеночной недостаточностью из-за опухолевой нагрузки на печень [24].

Влияние афатиниба в дозе 50 мг на реполяризацию сердца изучали у 60 пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях. Средний временной интервал QT с использованием метода коррекции Фридериции (QTcF) в течение 1–24 часов после введения афатиниба показал недостоверное уменьшение на 0,3 мс (90 % ДИ от -2,8 до 2,3 мс) между исходным уровнем и 14-м днем. Не было обнаружено изменений среднего интервала QTc > 20 мс, и ни у одного пациента не было нового удлинения интервала QTcF (> 450 мс) или нескорректированного интервала QT > 500 мс в 1-й или 14-й дни [23]. Корреляции между фармакокинетическими параметрами и показателями электрокардиограммы (ЭКГ) не наблюдалось, и не было обнаружено связанных с лечением морфологических отклонений ЭКГ. Таким образом, данные показывают, что афатиниб не влияет на интервал QTc, и, следовательно, клинически не показан специфический мониторинг ЭКГ [7]. Наибольшее изменение QTcF по сравнению с исходным значением составило 1,6 мс, наблюдаемое через 1 ч после введения дозы [2].

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Исследований не проводилось.

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

Проводилось 4 клинических исследования у пациентов с раком лёгкого, имеющих мутацию EGFR. В исследованиях в общей сумме приняло участие 1028 пациентов. Первичными конечными точками выступали ВБП, ОВ, ЧОО. Пациентоы принимали афатиниб 40/50 мг 1 р/д либо препараты сравнения, которыми выступали пеметрексед/ цисплатин, либо гемцитабин/ цисплатин, либо гефитиниб. Во всех исследованиях афатиниб продемонстрировал превосхдоство по первичным конечным точкам.

Эффективность и безопасность афатиниба в качестве терапии второй линии у пациентов с распространенным НМРЛ с плоскоклеточной гистологией изучали в рандомизированном открытом глобальном исследовании III фазы LUX-Lung 8. В исследовании приняли участие 795 пациентов, получивших не менее 4 циклов терапии препаратами платины в первой линии и впоследствии они были рандомизированы в соотношении 1:1 для ежедневного приема афатиниба 40 мг или эрлотиниба 150 мг до прогрессирования. Афатаниб второй линии значительно улучшал ВБП и ОВ у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ по сравнению с эрлотинибом.

Более подробная информация по указанным исследования представлена ниже.

4.**3.1.1.** **Лечение местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR**

***Исследование LUX-Lung 3***

Эффективность и безопасность афатиниба у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ (стадия IIIB или IV) с положительной мутацией EGFR в качестве первой линии оценивались в глобальном рандомизированном многоцентровом открытом исследовании. Пациентов обследовали на наличие 29 различных мутаций EGFR с использованием метода, основанного на полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Пациенты были рандомизированы (2:1) для получения афатиниба 40 мг один раз в день или до 6 циклов пеметрекседа/цисплатина. Среди рандомизированных пациентов 65% были женщинами, средний возраст составлял 61 год, исходный статус ECOG был 0 (39%) или 1 (61%), 26% были европеоидами и 72% были азиатами. У 89% пациентов были распространенные мутации EGFR (Del 19 или L858R). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по данным независимого обзора; вторичные конечные точки включали общую выживаемость и частоту объективных ответов. На момент проведения анализа, 14 ноября 2013 г., у 176 пациентов (76,5 %) в группе афатиниба и у 70 пациентов (60,9 %) в группе химиотерапии наблюдалось событие, влияющее на анализ ВБП, т. е. прогрессирование заболевания по данным центрального независимого обзора. или смерть. Результаты эффективности представлены в таблицах ниже [26].

***Исследование LUX-Lung 6***

Эффективность и безопасность афатиниба у азиатских пациентов с местно-распространенной или метастатической аденокарциномой легкого с положительной мутацией IIIB/IV EGFR оценивали в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании. Как и в случае с исследованием LUX-Lung 3, пациенты с ранее нелеченым НМРЛ были обследованы на наличие мутаций EGFR. Среди рандомизированных пациентов 65% были женщинами, средний возраст составлял 58 лет, и все пациенты были азиатской национальности. Пациенты с распространенными мутациями EGFR составили 89% исследуемой популяции.

Первичной конечной точкой была ВБП по оценке центрального независимого обзора; вторичные конечные точки включали ОВ и частоту объективного ответа.

Оба исследования продемонстрировали значительное улучшение ВБП у пациентов с положительной мутацией EGFR, получавших афатиниб, по сравнению с химиотерапией. Результаты эффективности представлены в таблицах ниже [26].

**Таблица 4-2**. Результаты эффективности афатиниба по сравнению с пеметрекседом/цисплатином (LUX-Lung 3) и гемцитабином/цисплатином (LUX-Lung 6) (независимый обзор)

| **Параметр** | **LUX-Lung 3** | | **LUX-Lung 6** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **афатиниб**  **(N=230)** | **Пеметрексед/ Цисплатин**  **(N= 115)** | **афатиниб**  **(N=242)** | **Гемцитабин/ Цисплатин**  **(N=122)** |
| Выживаемость без прогрессирования (ВБП)  Месяцы (медиана) | 11,2 | 6,9 | 11,0 | 5,6 |
| Отношение рисков (HR) (95% ДИ) | 0,58  (0,43-0,78) | | 0,28  (0,20-0,39) | |
| p-value1 | 0,0002 | | <0,0001 | |
| Частота 1-годичной ВБП | 48,1% | 22,0% | 46,7% | 2,1% |
| Объективная частота ответа (CR+PR)2 | 56,5% | 22,6% | 67,8% | 23,0% |
| Отношение шансов (OR) (95% ДИ) | 4,80  (2,89-8,08) | | 7,57  (4,52-12,68) | |
| p-value1 | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Общая выживаемость (ОВ) Месяцы (медиана) | 28,2 | 28,2 | 23.1 | 23.5 |
| Отношение рисков (HR) (95% ДИ) | 0,88  (0,66-1,17) | | 0,93  (0,72-1,22) | |
| p-value1 | 0,3850 | | 0,6137 | |
| **Примечание:**  1 p-значение для ВБП/ОВ на основе стратифицированного логарифмического рангового теста; p-значение для частоты объективных ответов на основе логистической регрессии  2 CR = полный ответ; PR = частичный ответ | | | | |

**Таблица 4-3**. Результаты эффективности ВБП и ОВ афатиниба по сравнению с пеметрекседом/цисплатином (LUX-Lung 3) гемцитабином/цисплатином (LUX-Lung 6) в предварительно определенных подгруппах мутаций EGFR Del 19 и L858R (независимый обзор)

|  | **LUX-Lung 3** | | **LUX-Lung 6** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Del19** | **афатиниб**  **(N=112)** | **Пеметрексед/ Цисплатин**  **(N=57)** | **афатиниб**  **(N=124)** | **Гемцитабин/ Цисплатин**  **(N=62)** |
| Выживаемость без прогрессирования (ВБП)  Месяцы (медиана) | 13,8 | 5,6 | 13,1 | 5,6 |
| Отношение рисков (HR) (95% ДИ) | 0,26  (0,17-0,42) | | 0,20  (0,13-0,33) | |
| p-value1 | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Общая выживаемость (ОВ) Месяцы (медиана) | 33,3 | 21,1 | 31,4 | 18,4 |
| Отношение рисков (HR) (95% ДИ) | 0,54  (0,36-0,79) | | 0,64  (0,44-0,94) | |
| p-value1 | 0,0015 | | 0,0229 | |
| **L858R** | **афатиниб**  **(N=91)** | **Пеметрексед/ Цисплатин**  **(N=47)** | **афатиниб**  **(N=92)** | **Гемцитабин/ Цисплатин**  **(N=46)** |
| Выживаемость без прогрессирования (ВБП)  Месяцы (медиана) | 10,8 | 8,1 | 9.6 | 5.6 |
| Отношение рисков (HR) (95% ДИ) | 0,75  (0,48-1,19) | | 0,31  (0,19-0,52) | |
| p-value1 | 0,2191 | | <0,0001 | |
| Общая выживаемость (ОВ) Месяцы (медиана) | 27,6 | 40,3 | 19.6 | 24.3 |
| Отношение рисков (HR) (95% ДИ) | 1,30  (0,80-2,11) | | 1,22  (0,81-1,83) | |
| p-value1 | 0,2919 | | 0,3432 | |
| **Примечание:**  1 p-значение для ВБП/ОВ на основе стратифицированного логарифмического рангового теста | | | | |

В предварительно определенной подгруппе распространенных мутаций (сочетание Del 19 и L858R) для афатиниба и химиотерапии медиана ВБП составила 13,6 месяца по сравнению с 6,9 месяца (HR 0,48; 95% ДИ 0,35-0,66; p<0,0001; N=307). в LUX-Lung 3 и 11,0 месяцев против 5,6 месяцев (ОР 0,24; 95% ДИ 0,17–0,35; p<0,0001; N = 324) в LUX-Lung 6 соответственно.

Польза от ВБП сопровождалась улучшением симптомов, связанных с заболеванием, и отсроченным временем до ухудшения состояния (см. таблицу ниже). Средние баллы общего качества жизни, общего состояния здоровья и физического, ролевого, когнитивного, социального и эмоционального функционирования были значительно лучше для афатиниба [26].

**Таблица 4-4**. Симптоматические исходы для афатиниба по сравнению с химиотерапией в исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **LUX-Lung 3** | | |
| **Кашель** | **Одышка** | **Боль** |
| % пациентов с улучшением a | 67% vs. 60%;  p=0,2133 | 65% vs. 50%;  p=0,0078 | 60% vs. 48%;  p=0,0427 |
| Замедление среднего времени до ухудшения состояния (месяцев) a,b | 27,0 vs. 8,0  HR 0,60; p=0,0062 | 10,4 vs. 2,9  HR 0,68; p=0,0129 | 4,2 vs. 3,1  HR 0,83; p=0,1882 |
| **Параметр** | **LUX-Lung 6** | | |
| **Кашель** | **Одышка** | **Боль** |
| % пациентов с улучшением a | 76% vs. 55%; p=0,0003 | 71% vs. 48%; p<0,0001 | 65% vs. 47%; p=0,0017 |
| Замедление среднего времени до ухудшения состояния (месяцев) a,b | 31,1 vs. 10,3  HR 0,46; p=0,0001 | 7,7 vs. 1,7  HR 0,53; p<0,0001 | 6,9 vs. 3,4  HR 0,70; p=0,0220 |
| **Примечание:**  а значения, представленные для афатиниба по сравнению с химиотерапией, p-значение основано на логистической регрессии  b p-значение для времени до ухудшения на основе стратифицированного логарифмического рангового теста  vs. - против | | | |

*LUX-Lung 2*

LUX-Lung 2 представляло собой одногрупповое исследование фазы II с участием 129 пациентов, ранее не получавших ИТК EGFR, с аденокарциномой легких стадии IIIB или IV с мутациями EGFR. Пациентов включали в группу первой линии (N=61) или второй линии (N=68) (т.е. после неэффективности 1 предшествующей схемы химиотерапии). Согласно независимому обзору, у 61 пациента, пролеченного в условиях первой линии, подтвержденная ЧОО составила 65,6%, а ЧКЗ — 86,9%. По данным независимого обзора, медиана ВБП составила 12,0 месяцев. Эффективность была столь же высокой в группе пациентов, ранее получавших химиотерапию (N=68; ЧОО 57,4%; медиана ВБП, по независимой оценке, 8 месяцев). Обновленная медиана ОВ для первой и второй линии составила 31,7 месяца и 23,6 месяца соответственно [26].

*LUX-Lung 7*

LUX-Lung 7 — рандомизированное глобальное открытое исследование фазы IIb, посвященное изучению эффективности и безопасности афатиниба у пациентов с местнораспространенной или метастатической аденокарциномой легкого (стадия IIIB или IV) с мутациями EGFR в условиях первой линии. Пациенты были обследованы на наличие активирующих мутаций EGFR (Del 19 и/или L858R). Пациенты (N=319) были рандомизированы (1:1) для получения афатиниба 40 мг перорально один раз в день (N=160) или гефитиниба 250 мг перорально один раз в день (N=159). Рандомизация была стратифицирована в соответствии со статусом мутации EGFR (Del 19; L858R) и наличием метастазов в головной мозг (да; нет).

Среди рандомизированных пациентов 62% были женщинами, средний возраст составлял 63 года, у 16% пациентов были метастазы в головной мозг, исходный статус ECOG был 0 (31%) или 1 (69%), 57% были азиатами и 43% были неазиатами. У пациентов был образец опухоли с мутацией EGFR, относящейся либо к делеции экзона 19 (58%), либо к заменам экзона 21 L858R (42%).

Ко-первичные конечные точки включают ВБП и ОВ. Вторичные конечные точки включают ЧОО и ЧКЗ. Афатиниб значительно улучшал ВБП и ЧОО у пациентов с положительной мутацией EGFR по сравнению с гефитинибом. Результаты эффективности приведены в таблице ниже [26].

**Таблица 4-5**. Результаты эффективности афатиниба по сравнению с гефитинибом (LUX-Lung 7) на основе первичного анализа по состоянию на август 2015 г.

| **Параметр** | **Афатиниб**  **(N=160)** | **Гефитиниб**  **(N=159)** | **Hazard Ratio/ Odds Ratio (95% ДИ)**  **p-value2** |
| --- | --- | --- | --- |
| Медиана ВБП (месяцы), общая исследуемая популяция | 11,0 | 10,9 | HR 0,73  (0,57-0,95)  0,0165 |
| 18-месячная частота ВБП | 27% | 15% | - |
| 24- месячная частота ВБП | 18% | 8% | - |
| Медиана ВБП (месяцы)1, общая исследуемая популяция | 27,9 | 24,5 | HR 0,86  (0,66, 1,12)  0,2580 |
| Живые в течение 18 месяцев | 71% | 67% | - |
| Живые в течение 24 месяцев | 61% | 51% | - |
| Частота объективного ответа (CR+PR)3 | 70% | 56% | OR 1,87  (1,12, 2,99)  0,0083 |
| **Примечание:**  1 Результаты ОВ основаны на первичном анализе ОВ по состоянию на апрель 2016 г. при частоте событий 109 (68,1%) и 117 (73,6%) в группах афатиниба и гефитиниба соответственно.  2 p-значение для ВБП/ОВ на основе стратифицированного логарифмического рангового теста; p-значение для частоты объективных ответов на основе стратифицированной логистической регрессии  3 CR = полный ответ; PR = частичный ответ | | | |

Отношение рисков ВБП для пациентов с мутациями DEL 19 и мутациями L858R составило 0,76 (95% ДИ [0,55, 1,06]; p = 0,1071) и 0,71 (95% ДИ [0,47, 1,06]; p = 0,0856) соответственно для афатиниба по сравнению с гефитиниб [26].

*Анализ эффективности афатиниба у пациентов, ранее не получавших ИТК EGFR, с опухолями, содержащими необычные мутации EGFR (LUX-Lung 2, -3 и -6)*

В трех клинических испытаниях афатиниба с проспективным генотипированием опухоли (испытания фазы 3 LUX-Lung 3 и -6 и одногрупповое исследование фазы 2 LUX-Lung 2) был проведен анализ данных в общей сложности 75 пациентов, ранее не получавших ИТК, с запущенные (стадии IIIb–IV) аденокарциномы легкого, содержащие необычные мутации EGFR, которые были определены как все мутации, кроме мутаций Del 19 и L858R. Пациентов лечили афатинибом 40 мг (все три исследования) или 50 мг (LUX-Lung 2) перорально один раз в день.

У пациентов с опухолями, содержащими мутацию замены G719X (N=18), L861Q (N=16) или S768I (N=8), подтвержденная ЧОО составила 72,2%, 56,3%, 75,0% соответственно, а средняя продолжительность ответ составил 13,2 мес, 12,9 мес и 26,3 мес соответственно.

У пациентов с опухолями со вставками экзона 20 (N=23) подтвержденная ЧОО составила 8,7%, а средняя продолжительность ответа составила 7,1 месяца. У пациентов с опухолями, содержащими *de novo* мутации T790M (N = 14), подтвержденная ЧОО составила 14,3%, а средняя продолжительность ответа составила 8,3 месяца [26].

4.3.1.2. Лечение местно-распространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины

Эффективность и безопасность афатиниба в качестве терапии второй линии у пациентов с распространенным НМРЛ с плоскоклеточной гистологией изучали в рандомизированном открытом глобальном исследовании III фазы LUX-Lung 8. Пациенты, получившие не менее 4 циклов терапии препаратами платины в пациенты первой линии впоследствии были рандомизированы в соотношении 1:1 для ежедневного приема афатиниба 40 мг или эрлотиниба 150 мг до прогрессирования. Рандомизация была стратифицирована по расе (восточноазиатские против невосточноазиатских). Первичной конечной точкой была ВБП; ОВ была ключевой вторичной конечной точкой. Другие вторичные конечные точки включали ЧОО, ЧКЗ, изменение размера опухоли и HRQOL (качество жизни, связанное со здоровьем). Среди 795 рандомизированных пациентов большинство составляли мужчины (84%), белые (73%), нынешние или бывшие курильщики (95%) с исходным состоянием здоровья по шкале ECOG 1 (67%) и ECOG 0 (33%) [26].

Афатаниб второй линии значительно улучшал ВБП и ОВ у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ по сравнению с эрлотинибом. Результаты эффективности на момент первичного анализа ОВ, включая всех рандомизированных пациентов, обобщены в таблице ниже.

**Таблица 4-6**. Результаты эффективности афатиниба по сравнению с эрлотинибом в исследовании LUX-Lung 8, основанные на первичном анализе ОВ, включая всех рандомизированных пациентов

|  | **Афатаниб**  **(N=398)** | **Эрлотинибом**  **(n=397)** | **Отношение рисков/шансов (95%ДИ)** | **p-значение2** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ВБП Месяцы (медиана) | 2,63 | 1,94 | HR 0,81  (0,69, 0,96) | 0,0103 |
| ОВ Месяцы (медиана) | 7,92 | 6,77 | HR 0,81  (0,69, 0,95) | 0,0077 |
| Живые в течение 18 месяцев | 36,4% | 28,2% |  |  |
| Живые в течение 24 месяцев | 22,0% | 14,4% |  |  |
| ЧОО (CR+PR)1 | 5,5% | 2,8% | OR 2,06  (0,98, 4,32) | 0,0551 |
| Продолжительность ответа Месяцы (медиана) | 7,29 | 3,71 |  |  |
| **Примечание:**  1CR = полный ответ; PR = частичный ответ  2p-значение для ВБП/ОВ на основе стратифицированного логарифмического рангового теста; p-значение для частоты объективных ответов на основе логистической регрессии | | | | |

Общий коэффициент риска для выживания у пациентов моложе 65 лет составил 0,68 (95% ДИ 0,55, 0,85), а у пациентов в возрасте 65 лет и старше — 0,95 (95% ДИ 0,76, 1,19) [26].

**Таблица 4-7**. Исходы симптомов для афатиниба по сравнению с эрлотинибом в исследовании LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13) [26].

| **Параметр** | **Кашель** | **Одышка** | **Боль** |
| --- | --- | --- | --- |
| % пациентов с улучшением **a, c** | 43% vs. 35%;  p=0,0294 | 51% vs. 44%;  p=0,0605 | 40% vs. 39%;  p=0,7752 |
| Замедление среднего времени до ухудшения состояния (месяцев)**b, c** | 4,5 vs. 3,7  HR 0,89; p=0,2562 | 2,6 vs. 1,9  HR 0,79; p=0,0078 | 2,5 vs. 2,4  HR 0,99; p=0,8690 |
| **Примечание:**  а значения представлены для афатиниба по сравнению с эрлотинибом, значение p основано на логистической регрессии  b p-значение для времени до ухудшения на основе стратифицированного логарифмического рангового теста  c p-значения не были скорректированы на множественность | | | |

В целом, разработка препарата включала также другие исследования, которые представлены ниже.

Было проведено три исследования I фазы (**1200,2, 1200,3** и **1200,4**) с повышением дозы у пациентов с различными солидными опухолями [5]. Пациенты (N = 12) с распространенным НМРЛ, ранее получавшие двухкомпонентную платиновую химиотерапию и/или терапию эрлотинибом/гефитинибом, а также те, кто не соответствовал требованиям или не поддавался лечению с помощью общепринятых методов лечения, получали афатиниб перорально в дозах 20-50 мг/день. Была определена максимально переносимая доза 50 мг/день переносился с приемлемым профилем безопасности. Дозолимитирующей токсичностью были диарея (16 из 171 пациента), дегидратация (7 пациентов из 171 пациента), кожные реакции (5 пациентов из 171 пациента) и утомляемость (2 пациента из 171 пациента). Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом лекарств, были диарея, сухость кожи, стоматит, сыпь, паронихия и анорексия; большинство из них были степени 1 или 2. У 6 из 12 пациентов было уменьшение размера опухоли; стойкое стабильное заболевание было достигнуто у трех пациентов, включая одного с экзоном 19 EGFR/HER1 и мутациями T790 M. Пиковые концентрации афатиниба в плазме достигаются через 3-4 часа после приема и снижаются с периодом полувыведения 30-40 часов [29].

Данные исследования фазы I **1200,17** (т.е. расширенного исследования испытаний 1200,1 и 1200,2) подтвердили установленную дозу 50 мг/день. Частота дозолимитирующей токсичности (ДЛТ) увеличивалась с увеличением дозы афатиниба, как и частота и тяжесть ряда часто сообщаемых НЯ, связанных с приемом лекарств. ДЛТ в виде диареи и обезвоживания чаще возникали при приеме афатиниба в суточной дозе 55 мг и выше.

Исследование **1200,33** было открытым неконтролируемым исследованием фазы I/II, проведенным исключительно в Японии (N = 74). Эффективность наблюдалась у сильно предварительно обработанной популяции. Среднее количество курсов (диапазон) составило 2,5 (от 1 до 18). У 6 из 12 пациентов наблюдалось уменьшение размера опухоли, при этом у 3 пациентов была достигнута пролонгированная стабильная болезнь (SD). Один пациент с делецией экзона 19 EGFR не прогрессировал в течение 310 дней, несмотря на наличие резистентной мутации T790M. Из 12 пациентов у 6 была обнаружена стабильная болезнь (SD): статус мутации EGFR был диким типом у 4 пациентов и делецией экзона 19 EGFR и T790M у 2 пациентов [5].

Исследование **1200,23/Lux-Lung 1**: международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование фазы IIb/III афатиниба в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (BSC) в сравнении с плацебо плюс BSC у пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIB или IV, не получавших эрлотиниба или гефитиниб (N = 585 пациентов). Не было улучшения ОВ при применении афатиниба: медиана составила 10,8 месяца (95 % ДИ 10,0–12,0) в группе афатиниба и 12,0 месяца (10,2–14,3) в группе плацебо (ОР 1,08, 95 % ДИ 0,86-1,35; р = 0,74). Медиана ВБП заболевания была выше в группе афатиниба (3,3 месяца, 95 % ДИ 2,79–4,40), чем в группе плацебо (1,1 месяца, 0,95–1,68; ОР 0,38, 95 % ДИ 0,31-0,48, p < 0,0001). Полных ответов на лечение отмечено не было; у 29 (7 %) пациентов наблюдался ЧО в группе афатиниба, как и у 1 пациента в группе плацебо. Последующее лечение рака было проведено 257 (68 %) пациентам в группе афатиниба и 153 (79 %) пациентам в группе плацебо. Наиболее частыми НЯ в группе афатиниба были диарея (339 [87 %] из 390 пациентов; 66 [17 %] были 3-й степени) и сыпь или акне (305 [78 %] пациентов; 56 [14 %] были 3-й степени). Эти явления реже возникали в группе плацебо (у 18 [9 %] из 195 пациентов была диарея; у 31 [16 %] была сыпь или акне), все они относились к 1 или 2 степени. Серьезные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, наблюдались у 39 (10 %) пациентов в группе афатиниба и у одного (<1 %) пациента в группе плацебо. Зафиксировано две смерти, возможно связанные с лечением, в группе афатиниба [30].

В открытом неконтролируемом исследовании II фазы **1200,72** афатиниб изучался у пациентов (N = 47) с местно-распространенной или метастатической аденокарциномой легкого (стадия IIIB, IV) после цитотоксической химиотерапии второй линии, опухоли которых содержали EGFR дикого типа. Ни у одного пациента не было подтвержденного объективного ответа. У одного пациента был неподтвержденный ЧО. У 9 пациентов (24 %) был лучший общий подтвержденный ответ стабильной болезни (SD). Средняя продолжительность контроля заболевания у этих 9 пациентов составила 19,29 недели (диапазон от 11,6 до 28,0 недель) [5].

Эффективность и безопасность афатиниба в сравнении с химиотерапией гемцитабином/цисплатином в качестве терапии первой линии у азиатских пациентов с местнораспространенной или метастатической аденокарциномой легкого с положительной мутацией IIIB/IV EGFR оценивали в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании III фазы **1200,34/Lux-Lung 6** (N = 360 человек, средний возраст 58 лет). Лечение афатинибом привело к улучшению медианы ВБП по сравнению с гемцитабином/цисплатином: медиана афатиниба составила 11,10 месяцев по сравнению с 5,6 месяцев гемцитабином/цисплатином, ОР = 0,28 (ДИ 95 %, 0,20, 0,39, р < 0,0001). Медиана ОВ афатиниба составила 23,1 месяц, химиотерапии - 23,5 месяца. Не было продемонстрировано улучшения выживаемости (ОР = 0,93, ДИ 95 %, 0,72, 1.22, р = 0,6137). Скорость объективного ответа (ПО+ЧО) афатиниба составила 67,8 %, для химиотерапии – 23,0 %.

Предварительно заданный анализ подгрупп продемонстрировал, что афатиниб пролонгировал ОВ по сравнению с химиотерапией у пациентов с Del 19 [27] и L858R [26] -позитивными опухолями [27]. Медиана ВБП афатиниба составила 11,0 месяцев против 5,6 месяцев (ОР 0,24; 95 % ДИ 0,17–0,35; p < 0,0001; N = 324). Польза от ВБП сопровождалась улучшением симптомов, связанных с заболеванием, и отсроченным временем до ухудшения состояния. Средние баллы общего качества жизни, общего состояния здоровья и физического, ролевого, когнитивного, социального и эмоционального функционирования были значительно лучше для афатиниба [26].

Исследование **1200,42/Lux-Lung 5** является первым проспективным исследованием, которое продемонстрировало преимущество продолжения терапии ErbB в постпрогрессивном периоде по сравнению с переходом на монохимиотерапию [31]; представляло собой рандомизированное исследование фазы III афатиниба в сочетании с еженедельным введением паклитаксела в сравнении с химиотерапией, выбранной исследователями после монотерапии афатинибом у пациентов с НМРЛ, у которых предыдущее лечение эрлотинибом или гефитинибом оказалось неэффективным (N = 202 пациента) [5]. Пациенты с прогрессирующим заболеванием после клинической пользы от афатиниба были рандомизированы для получения афатиниба плюс паклитаксел (N = 134) или монотерапии химиотерапией (N = 68). ВБП (медиана 5,6 по сравнению с 2,8 месяца, ОР 0,60, р = 0,003) и ЧОО (32,1 % по сравнению с 13,2 %, р = 0,005) значительно улучшились при применении афатиниба в сочетании с паклитакселом [31]. Разницы в ОВ не было. Общее состояние здоровья/качество жизни поддерживалось афатинибом в сочетании с паклитакселом на протяжении всего периода лечения. Средняя продолжительность лечения составила 133 и 51 день при применении афатиниба в сочетании с паклитакселом и монотерапии химиотерапией соответственно; у 48,5 % пациентов, получавших афатиниб плюс паклитаксел, и у 30,0 % пациентов, получавших монохимиотерапию, наблюдались побочные эффекты 3/4 степени, связанные с приемом препарата [31].

**4.3.2. Клиническая безопасность**

Потенциальные проблемы безопасности, рассмотренные в программе разработки афатиниба, которые повлияли на дизайн клинических исследований, были основаны на (1) проблемах, вытекающих из результатов доклинических токсикологических исследований и (2) потенциальных проблемах, которые основаны на механизме действия афатиниба.

Реакции, выявленные в доклинических токсикологических исследованиях на крысах и мини-пигах включали: дермальные изменения, атрофия эпителия и фолликулит у крыс, диарею, эрозию в желудке, эпителиальную атрофию у крыс и минипигов и папиллярный некроз у крыс; у обоих видов наблюдалась фармакодинамически опосредованная атрофия эпителия в различных органах. Афатиниб не проявлял признаков тератогенного действия, влияния на фертильность, на пре-/постнатальное развитие, но выделялся с грудным молоком самок крыс [1].

В исследование безопасности были включены все доступные данные о применении афатиниба у пациентов и здоровых добровольцев, если они приняли по крайней мере 1 дозу афатиниба. В оценку безопасности включены в общей сложности 48 клинических исследований с участием 3868 пациентов с различными типами опухолей и 7 исследований с участием 181 здорового добровольца или пациента без рака. Кроме того, были предоставлены данные о безопасности 1151 пациента с НМРЛ, прошедшие лечение по назначению пациента (NPU), и 44 пациентов, прошедшие лечение в исследованиях (IIS) [5].

Виды нежелательных реакций обычно были связаны с ингибирующим действием афатиниба на EGFR. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея и кожные нежелательные явления, а также стоматит и паронихия. В целом снижение дозы привело к снижению частоты общих побочных реакций [1].

В исследованиях I фазы (**1200,2, 1200,3** и **1200,4**) с повышением дозы у пациентов (N = 12) с распространенным НМРЛ, ранее получавшие двухкомпонентную платиновую химиотерапию и/или терапию эрлотинибом/гефитинибом, а также те, кто не соответствовал требованиям или не поддавался лечению с помощью общепринятых методов лечения, получали афатиниб перорально в дозах 20-50 мг/день. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом лекарств, были диарея, сухость кожи, стоматит, сыпь, паронихия и анорексия; большинство из них были степени 1 или 2 [29].

В исследовании **1200,22/Lux-Lung 2** фазы II 129 пациентов получали афатиниб, 99 — начальную дозу 50 мг и 30 — начальную дозу 40 мг. Из двух наиболее частых нежелательных явлений (диарея и сыпь или акне) явления 3-й степени чаще встречались у пациентов, получавших начальную дозу 50 мг (22 (22 %) из 99 пациентов с диареей и 28 (28 %) из 99 пациентов с сыпью или акне), чем у пациентов, получавших начальную дозу 40 мг (у двух (7 %) из 30 пациентов с диареей и сыпью или акне); серьезные нежелательные явления, возможно связанные с лечением, также реже встречались у пациентов, получавших начальную дозу 40 мг (2 из 30 пациентов против 14 из 99 пациентов). Был зафиксирован один летальный исход, возможно, связанный с применением препарата (интерстициальное заболевание легких) [35].

В исследовании **1200,23/Lux-Lung 1** фазы IIb/III афатиниба в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (BSC) в сравнении с плацебо плюс BSC у пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIB или IV, не получавших эрлотиниба или гефитиниб (N = 585 пациентов) наиболее частыми НЯ в группе афатиниба были диарея (339 [87 %] из 390 пациентов; 66 [17 %] были 3-й степени) и сыпь или акне (305 [78 %] пациентов; 56 [14 %] были 3-й степени). Эти явления реже возникали в группе плацебо (у 18 [9 %] из 195 пациентов была диарея; у 31 [16 %] была сыпь или акне), все они относились к 1 или 2 степени. Серьезные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, наблюдались у 39 (10 %) пациентов в группе афатиниба и у одного (<1 %) пациента в группе плацебо. Зафиксировано две смерти, возможно связанные с лечением, в группе афатиниба [30].

Безопасность оценивали в исследовании фазы IIb **Lux-Lung 7** сравнения ТКИ EGFR первого поколения (гефитиниб) и ТКИ EGFR второго поколения (афатиниб) у пациентов с EGFR m+ НМРЛ. Общая частота НЯ ≥3 степени, связанных с лечением, была выше при приеме афатиниба, чем при приеме гефитиниба (31,3 % против 17,6 %). Диарея ≥ 3 степени, сыпь/акне и стоматит чаще встречались при приеме афатиниба, в то время как повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы чаще наблюдалось при приеме гефитиниба. Серьезные НЯ, связанные с лечением, были зарегистрированы у 11 % пациентов, получавших афатиниб, и 4 % пациентов, получавших гефитиниб; однако частота прекращения лечения из-за НЯ, связанных с лечением, была одинаковой в группах лечения (6% в каждой группе) [33].

В открытом неконтролируемом исследовании II фазы **1200,72** афатиниб у пациентов (N = 47) с местно-распространенной или метастатической аденокарциномой легкого (стадия IIIB, IV) после цитотоксической химиотерапии второй линии, опухоли которых содержали EGFR дикого типа все пролеченные пациенты имели как минимум одно НЯ, большинство из которых были легкими (1-я степень) или умеренными (2-я степень). Наиболее частыми нежелательными явлениями были сыпь/акне (37 пациентов, 88 %), затем диарея (26 пациентов, 62 %) и стоматит (24 пациента, 57 %). У семнадцати пациентов (40 %) было по крайней мере одно серьезное НЯ (СНЯ); у девяти были летальные исходы, но ни одно из СНЯ не считалось связанным с лечением. Случаев интерстициального заболевания легких или пневмонита не было. Терапия афатинибом третьей линии была переносимой, а НЯ поддавались лечению [36].

В исследовании безопасности афатиниба III фазы **1200,32/Lux-Lung 3** в сравнении с химиотерапией пеметрекседом/цисплатином в качестве первой линии у пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ с положительной мутацией EGFR (стадия IIIB или IV) пациенты были рандомизированы (2:1) для получения афатиниба 40 мг один раз в день или до 6 циклов пеметрекседа/цисплатина (N = 345 пациентов, средний возраст составлял 61 год) [26]. Побочные явления всех степеней с частотой ≥10 % выше в группе афатиниба, чем в группе химиотерапии, включали диарею, сыпь/акне, стоматит, аномалии ногтей, сухость кожи, нарушение зрения, зуд, носовое кровотечение и нарушение губ. При степени ≥ 3 они включали диарею, сыпь/акне и аномалии ногтей. Из нежелательных явлений, приведших к снижению дозы, событиями, частота которых на ≥3 % выше в группе афатиниба, чем в группе химиотерапии, была диарея (у 45 из 229 пациентов (19,7 %) в группе афатиниба, у 1 из 111 пациентов (0,9 %) в группе химиотерапии, сыпь/акне (44 из 229 субъектов (19,2 %), 0 субъектов соответственно), аномалии ногтей (31 из 229 субъектов (13,5 %), 0 субъектов соответственно) и стоматит (23 из 229 испытуемых (10,0 %), 1 из 111 испытуемых (0,9 %) соответственно). Из нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, событиями, частота которых на ≥1 % выше в группе афатиниба, чем в группе химиотерапии, была диарея (3 из 229 субъектов (1, 3%) в группе афатиниба, 0 субъектов в группе химиотерапии) [34].

Безопасность афатиниба в сравнении с химиотерапией гемцитабином/цисплатином в качестве терапии первой линии у азиатских пациентов с местнораспространенной или метастатической аденокарциномой легкого с положительной мутацией IIIB/IV EGFR оценивали в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании III фазы **1200,34/Lux-Lung 6** (N = 360 человек, средний возраст 58 лет) [26]. Наиболее частыми связанными с лечением побочными эффектами 3 или 4 степени в группе афатиниба были сыпь или акне (35 [14,6 %] из 239 пациентов), диарея (13 [5,4 %]) и стоматит или мукозит (13 [5,4% ]), по сравнению с нейтропенией (30 [26,5 %] из 113 пациентов), рвотой (22 [19,5 %]) и лейкопенией (17 [15,0 %]) в группе гемцитабина и цисплатина. Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 15 (6,3 %) пациентов в группе афатиниба и у девяти (8,0 %) пациентов в группе гемцитабина и цисплатина [37].

В Исследовании безопасности **1200,42/Lux-Lung 5** фазы III афатиниба в сочетании с еженедельным введением паклитаксела в сравнении с химиотерапией, выбранной исследователями после монотерапии афатинибом у пациентов с НМРЛ, у которых предыдущее лечение эрлотинибом или гефитинибом оказалось неэффективным (N = 202 пациента) [5], в общей сложности 27,3 % и 4,5 % пациентов нуждались в снижении дозы афатиниба на одно или два раза соответственно; 23,5 % и 35,6 % пациентов нуждались в снижении дозы паклитаксела на одно или два раза соответственно. Наиболее частыми НЯ, связанными с лечением, в комбинированной группе были диарея (53,8 %), алопеция (32,6 %), астения (27,3 %), снижение аппетита (22,0 %) и сыпь (20,5 %). Частота периферической невропатии, связанной с лечением, составила 9,1 % по сравнению с 8,3 % при химиотерапии. Серьезные НЯ, связанные с лечением, были зарегистрированы у 11,4 % и 3, 3% пациентов в группах комбинированной и химиотерапии соответственно. Частота снижения дозы из-за НЯ составила 32,6 % в группе комбинированной терапии и 11,7 % в группе химиотерапии. Частота прекращения лечения из-за НЯ, связанных с приемом препарата, составила 18,9% в группе комбинированной терапии и 6,7% в группе химиотерапии. У одного пациента развился фатальный НЯ в виде пневмонии, которая была расценена как связанная с лечением (связанная с паклитакселом) [31].

Безопасность афатиниба по сравнению с эрлотинибом в качестве терапии второй линии у пациентов с распространенным НМРЛ с плоскоклеточной гистологией изучали в рандомизированном открытом глобальном исследовании III фазы **LUX-Lung 8 (1200,125**). Пациенты, получившие не менее 4 циклов терапии препаратами платины в условиях первой линии, впоследствии были рандомизированы в соотношении 1:1 для ежедневного приема афатиниба 40 мг или эрлотиниба 150 мг до прогрессирования (N = 795 пациента) [26]. Профили нежелательных явлений были одинаковыми в каждой группе: 224 (57 %) из 392 пациентов в группе афатиниба по сравнению с 227 (5 7%) из 395 в группе эрлотиниба имели нежелательные явления 3 степени или выше. Более высокая частоту связанной с лечением диареи 3-й степени при приеме афатиниба (39 [10 %] против девяти [2 %]), стоматита 3-й степени при приеме афатиниба (16 [4 %] против ни одного), а также сыпи или акне 3-й степени с эрлотинибом (23 [6 %] против 41 [10 %]) [38].

Наиболее частые нежелательные явления (НЯ) были связаны с классом: желудочно-кишечные (диарея, стоматит) и кожные (сыпь/акне). Частота прекращения приема афатиниба из-за НЯ, связанных с лечением, была низкой (6 % по сравнению с 40 %), несмотря на то что пациенты получали лечение афатинибом дольше, чем химиотерапией [28].

*Резюме профиля безопасности*

Типы побочных реакций (НР) обычно были связаны с ингибирующим действием афатиниба на EGFR. Сводная информация обо всех нежелательных реакциях представлена в таблице ниже. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея и кожные нежелательные явления, а также стоматит и паронихия. В целом снижение дозы привело к снижению частоты общих побочных реакций [26].

У пациентов, получавших афатиниб 40 мг 1 раз в сутки, снижение дозы из-за нежелательных реакций произошло у 57% пациентов в исследовании LUX-Lung 3 и у 25% пациентов в исследовании LUX-Lung 8. Прекращение лечения из-за побочных реакций, диареи и сыпи/акне, составило 1,3% и 0% в группе LUX-Lung 3 и 3,8% и 2,0% в группе LUX-Lung 8 соответственно.

Побочные реакции, подобные интерстициальному заболеванию легких, были зарегистрированы у 0,7% пациентов, получавших афатиниб. Сообщалось о буллезных, пузырчатых и эксфолиативных состояниях кожи, включая редкие случаи, свидетельствующие о синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе, хотя в этих случаях существовала потенциальная альтернативная этиология.

В таблице ниже обобщена частота побочных реакций во всех исследованиях НМРЛ и в пострегистрационном опыте применения афатиниба в суточной дозе 40 мг или 50 мг в качестве монотерапии. Для ранжирования нежелательных реакций по частоте используются следующие термины: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности [26].

**Таблица 4-8**. Сводные данные НЯ по частоте [26]

| **Системно-органный класс** | **Очень часто** | **Часто** | **Нечасто** | **Редко** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Инфекции и инвазии | паронихия1 | Цистит |  |  |
| Нарушения обмена веществ и питания | Снижение аппетита | обезвоживание  Гипокалиемия |  |  |
| Нарушения нервной системы |  | дисгевзия |  |  |
| Заболевания глаз |  | Конъюнктивит  Сухость глаз | Кератит |  |
| Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения | носовое кровотечение | ринорея | Интерстициальное заболевание легких |  |
| Желудочно-кишечные расстройства | Диарея  Стоматит2  Тошнота  Рвота | Диспепсия  хейлит | панкреатит  Желудочно-кишечная перфорация |  |
| Гепатобилиарные расстройства |  | Повышение аланинаминотрансферазы  Повышение аспартатаминотрансферазы |  |  |
| Заболевания кожи и подкожной клетчатки | Сыпь3 Угревидный дерматит 4  Зуд 5  Сухая кожа 6 | Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии  Заболевания ногтейs8 |  | Синдром Стивенса-Джонсона7  Токсический эпидермальный некролиз7 |
| Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани |  | Мышечные спазмы |  |  |
| Почечные и мочевые расстройства |  | Повреждение почек/  Почечная недостаточность |  |  |
| Общие расстройства и состояния в месте введения |  | лихорадка |  |  |
| Обследования |  | Снижение веса |  |  |
| **Примечание:**  1 Включает паронихию, инфекцию ногтей, инфекцию ногтевого ложа.  2 Включает стоматит, афтозный стоматит, воспаление слизистой оболочки, изъязвление во рту, эрозию слизистой оболочки полости рта, эрозию слизистой оболочки, изъязвление слизистой оболочки.  3 Включает группу необдуманных предпочитаемых терминов  4 Включает акне, пустулезные акне, акнеформный дерматит.  5 Включает зуд, генерализованный зуд.  6 Включает сухую кожу, потрескавшуюся кожу.  7 На основе постмаркетингового опыта  8 Включает поражение ногтей, онихолизис, токсичность ногтей, онихоклазию, врастание ногтя, изъязвление ногтей, онихомадезис, изменение цвета ногтей, дистрофию ногтей, бороздчатость ногтей и онихогрифоз. | | | | |

*Описание отдельных побочных реакций*

Очень распространенные нежелательные реакции у пациентов, получавших афатиниб, возникавшие по крайней мере у 10% пациентов в исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 7, суммированы по степени тяжести по общим критериям токсичности Национального института рака (NCI-CTC) в таблицах ниже [26].

**Таблица 4-9.** Очень распространенные нежелательные реакции в исследовании LUX-Lung 3.

| **Параметр** | **Афатиниб**  **(40 мг/день)**  **N=229** | | | **Пеметрексед/цисплатин**  **N=111** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень тяжести | Любая степень | 3 | 4 | Любая степень | 3 | 4 |
| MedDRA Предпочтительный термин | % | % | % | % | % | % |
| Инфекции и инвазии | | | | | | |
| паронихия1 | 57,6 | 11,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Нарушения обмена веществ и питания | | | | | | |
| Снижение аппетита | 20,5 | 3,1 | 0 | 53,2 | 2,7 | 0 |
| Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения | | | | | | |
| носовое кровотечение | 13,1 | 0 | 0 | 0,9 | 0,9 | 0 |
| Желудочно-кишечные расстройства | | | | | | |
| Диарея | 95,2 | 14,4 | 0 | 15,3 | 0 | 0 |
| Стоматит2 | 69,9 | 8,3 | 0,4 | 13,5 | 0,9 | 0 |
| хейлит | 12,2 | 0 | 0 | 0,9 | 0 | 0 |
| Заболевания кожи и подкожной клетчатки | | | | | | |
| Сыпь3 | 70,3 | 14 | 0 | 6,3 | 0 | 0 |
| Акнеформный дерматит4 | 34,9 | 2,6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Сухая кожа5 | 29,7 | 0,4 | 0 | 1,8 | 0 | 0 |
| Зуд6 | 19,2 | 0,4 | 0 | 0,9 | 0 | 0 |
| Обследования | | | | | | |
| Вес уменьшился | 10,5 | 0 | 0 | 9,0 | 0 | 0 |
| **Примечание:**  1 Включает паронихию, инфекцию ногтей, инфекцию ногтевого ложа.  2 Включает стоматит, афтозный стоматит, воспаление слизистой оболочки, изъязвление во рту, эрозию слизистой оболочки полости рта, эрозию слизистой оболочки, изъязвление слизистой оболочки.  3 Включает группу необдуманных предпочитаемых терминов  4 Включает акне, пустулезные акне, акнеформный дерматит.  5 Включает сухую кожу, потрескавшуюся кожу.  6 Включает зуд, генерализованный зуд. | | | | | | |

**Таблица 4-10.** Очень распространенные нежелательные реакции в исследовании LUX-Lung 7.

| **Параметр** | **Афатиниб**  **(40 мг/день)**  **N=160** | | | **Гефитиниб**  **N=159** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень тяжести | Любая степень | 3 | 4 | Любая степень | 3 | 4 |
| MedDRA Предпочтительный термин | % | % | % | % | % | % |
| Инфекции и инвазии |  | | | | | |
| Паронихия1 | 57,5 | 1,9 | 0 | 17,0 | 0,6 | 0 |
| Цистит2 | 11,3 | 1,3 | 0 | 7,5 | 1,3 | 0,6 |
| Нарушения обмена веществ и питания | | | | | | |
| Снижение аппетита | 27,5 | 1,3 | 0 | 24,5 | 1,9 | 0 |
| Гипокалиемия3 | 10,6 | 2,5 | 1,3 | 5,7 | 1,3 | 0 |
| Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения | | | | | | |
| Ринорея4 | 19,4 | 0 | 0 | 7,5 | 0 | 0 |
| Носовое кровотечение | 18,1 | 0 | 0 | 8,8 | 0 | 0 |
| Желудочно-кишечные расстройства | | | | | | |
| Диарея | 90,6 | 13,8 | 0,6 | 64,2 | 3,1 | 0 |
| Стоматит5 | 64,4 | 4,4 | 0 | 27,0 | 0 | 0 |
| Тошнота | 25,6 | 1,3 | 0 | 27,7 | 1,3 | 0 |
| Рвота | 19,4 | 0,6 | 0 | 13,8 | 2,5 | 0 |
| Диспепсия | 10,0 | 0 | 0 | 8,2 | 0 | 0 |
| Гепатобилиарные расстройства | | | | | | |
| Аланинаминотрансфераза повышена | 11,3 | 0 | 0 | 27,7 | 8,8 | 0,6 |
| Заболевания кожи и подкожной клетчатки | | | | | | |
| Сыпь6 | 80,0 | 7,5 | 0 | 67,9 | 3,1 | 0 |
| Сухая кожа | 32,5 | 0 | 0 | 39,6 | 0 | 0 |
| Зуд7 | 25,6 | 0 | 0 | 25,2 | 0 | 0 |
| Акнеформный дерматит8 | 23,8 | 1,9 | 0 | 32,1 | 0,6 | 0 |
| Общие расстройства и состояния в месте введения | | | | | | |
| Лихорадка | 13,8 | 0 | 0 | 6,3 | 0 | 0 |
| Обследования | | | | | | |
| Вес уменьшился | 10,0 | 0,6 | 0 | 5,7 | 0,6 | 0 |
| **Примечание:**  1 Включает паронихию, инфекцию ногтей, инфекцию ногтевого ложа.  2 Включая цистит, инфекцию мочевыводящих путей  3 Включает гипокалиемию, снижение уровня калия в крови  4 Включая ринорею, воспаление носа.  5 Включает стоматит, афтозный стоматит, воспаление слизистой оболочки, изъязвление во рту, эрозию слизистой оболочки.  6 Включает группу необдуманных предпочитаемых терминов  7 Включает зуд, генерализованный зуд.  8 Включает акнеформный дерматит, акне. | | | | | | |

*Нарушения функции печени*

У пациентов, получавших афатиниб в дозе 40 мг, наблюдались нарушения показателей функции печени (включая повышение активности АЛТ и АСТ). Эти повышения были в основном преходящими и не приводили к прекращению лечения. 2-я степень (более чем в 2,5–5,0 раз выше верхней границы нормы (ВГН)) Повышение активности АЛТ наблюдалось у < 8% пациентов, получавших лечение этим лекарственным средством. Повышение уровня 3 (> 5,0–20,0 раз выше ВГН) наблюдалось у <4% пациентов, получавших лечение афатинибом [26].

Описание отдельных побочных реакций

Очень распространенные нежелательные реакции у пациентов, получавших афатиниб, возникавшие по крайней мере у 10% пациентов в исследовании LUX-Lung 8, суммированы в таблице ниже [26].

**Таблица 4-11**. Очень распространенные нежелательные реакции в исследовании LUX-Lung 8\*.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Афатиниб**  **(40 мг/день)**  **N=392** | | | **Эрлотиниб**  **N=395** | | |
| Степень тяжести | Любая степень | 3 | 4 | Любая степень | 3 | 4 |
| MedDRA Предпочтительный термин | % | % | % | % | % | % |
| Инфекции и инвазии | | | | | | |
| паронихия1 | 11,0 | 0,5 | 0 | 5,1 | 0,3 | 0 |
| Нарушения обмена веществ и питания | | | | | | |
| Снижение аппетита | 24,7 | 3,1 | 0 | 26,1 | 2,0 | 0 |
| *Желудочно-кишечные расстройства* | | | | | | |
| Диарея  Стоматит2  Тошнота | 74,7  30,1  20,7 | 9,9  4,1  1,5 | 0,8  0  0 | 41,3  10,6  16,2 | 3,0  0,5  1,0 | 0,3  0  0,3 |
| *Заболевания кожи и подкожной клетчатки* | | | | | | |
| Сыпь3  Акнеформный дерматит4 | 60,7  14,0 | 5,4  1,3 | 0  0 | 56,7  18,0 | 8,1  2,5 | 0  0 |
| **Примечание:**  \* Отчет о частоте пациентов со всеми НЯ причинно-следственной связи  1 Включает паронихию, инфекцию ногтей, инфекцию ногтевого ложа.  2 Включает стоматит, афтозный стоматит, воспаление слизистой оболочки, изъязвление во рту, эрозию слизистой оболочки полости рта, эрозию слизистой оболочки, изъязвление слизистой оболочки.  3 Включает группу необдуманных предпочитаемых терминов  4 Включает акне, пустулезные акне, акнеформный дерматит. | | | | | | |

*Нарушения функции печени*

У пациентов, получавших афатиниб в дозе 40 мг, наблюдались нарушения показателей функции печени (включая повышение активности АЛТ и АСТ). Эти возвышения были в основном преходящими и не приводили к прекращению лечения. Повышение АЛТ 2-й степени наблюдалось у 1%, а повышение 3-й степени — у 0,8% пациентов, получавших афатиниб [26].

#### 4.3.2.1. Степень воздействия на пациентов

Всего безопасность афатиниба изучалась в рамках 48 клинических исследований. Количество пациентов и режимы дозирования приведены в таблице 4-12.

**Таблица 4-12.** Количество пациентов, которые получали афатиниб в рамках клинических исследований [34].

| **Исследование** | **Любая доза афатиниба** | **Афатиниб, различные дозы** |
| --- | --- | --- |
| 1200,33 (фаза I/II, Япония) | 74 | Фаза I - пероральная доза афатиниба один раз в день в дозе 20, 40 или 50 мг.  Фаза II - пероральная доза афатиниба 50 мг один раз в сутки. |
| 1200,32 (фаза III) | 230 | 21 день как один лечебный цикл: пероральная доза афатиниба 40 мг один раз в сутки в течение 21 дня |
| 1200,80 (фаза I) | 48 | Однократная пероральная доза афатиниба 20, 30, 40 или 50 мг |
| 1200,35 (фаза I) | 22 | Однократная пероральная доза афатиниба 20 мг (лекарственная форма [таблетки], лекарственная форма для исследования фазы II [таблетки] или раствор для приема внутрь) |
| 1200,25 (фаза I) | 8 | Однократная пероральная доза меченого 14С афатиниба 15 мг (раствор для приема внутрь) |
| 1200,79 (фаза I) | 22 | - Многократная пероральная доза ритонавира два раза в день по 200 мг в течение 3 дней и на 2-й день однократная пероральная доза афатиниба по 20 мг.  - Однократная пероральная доза афатиниба 20 мг Вымывание ≥21 дня между периодами лечения |
| 1200,151 (фаза I) | 24 | - Однократная пероральная доза афатиниба 40 мг.  - Многократная пероральная доза ритонавира два раза в день по 200 мг в течение 3 дней, а в качестве первой дозы ритонавира на 2-й день однократная пероральная доза афатиниба 40 мг.  - Многократная пероральная доза ритонавира два раза в день по 200 мг в течение 3 дней и на 2-й день однократная пероральная доза афатиниба по 40 мг с последующей первой пероральной дозой ритонавира на 2-й день с 6-часовым интервалом между приемами доз. Вымывание ≥21 дня между периодами лечения |
| 1200,152 (фаза I) | 22 | Многократная пероральная доза рифампицина один раз в день в дозе 600 мг в течение 7 дней с последующей однократной пероральной дозой афатиниба в дозе 40 мг |
| 1200,86 (фаза I) | 35 | Однократная пероральная доза афатиниба 30 или 50 мг |
| 1200,1 (фаза I) | 38 | Однократная суточная пероральная доза афатиниба 10, 20, 30, 45, 70, 85 или 100 мг в течение 14 дней с последующим 14-дневным периодом вымывания, и цикл можно повторить. |
| 1200,2 (фаза I) | 43 | Однократная суточная пероральная доза афатиниба 10, 20, 40, 55 или 65 мг в течение 21 дня с последующим 7-дневным периодом вымывания, и цикл можно повторить. |
| 1200,17 (фаза I) | 7 | Пероральное введение в оптимальной дозе для каждого пациента по той же схеме, что и в исследованиях 1200,1 и 1200,2. |
| 1200,3 (фаза I) | 53 | Однократная пероральная доза афатиниба 10, 20, 30, 40 или 50 мг |
| 1200,4 (фаза I) | 30 | Однократная пероральная доза афатиниба 10, 20, 40 или 60 мг |
| 1200,24 (фаза II) | 60 | Однократная пероральная доза афатиниба 50 мг |
| 1200,22 (фаза II) | 129 | Однократная пероральная доза афатиниба 40 или 50 мг |
| 1200,23 (фаза II/III) | 390 | Однократная пероральная доза афатиниба 50 мг |
| 1200,6 (фаза I) | 31 | 21-дневный цикл лечения, DTX вводили внутривенно в дозе 60 мг/м2 в 1-й день, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 10 или 30 мг со 2-го по 21-й день или со 2-го по 14-й день; или DTX вводили внутривенно в дозе 75 мг/м2 в 1-й день, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 10, 20 или 30 мг со 2-го по 21-й день или со 2-го по 14-й день (до 6 дней) циклы). |
| 1200,20 (фаза I) | 45 | Когорта 1: 21-дневный цикл лечения, DTX вводили внутривенно в дозе 60 мг/м2 в 1-й день, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 10 мг в 2-4 дни.  Когорта 2 и далее: 21 день в качестве одного цикла лечения, DTX вводили внутривенно в дозе 75 мг/м2 в день 1, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозах 10, 20, 40, 60, 90, 120, или 160 мг со 2-го по 4-й дни (до 8 циклов). |
| 1200,36 (фаза I) | 32 | Однократная суточная пероральная доза афатиниба 20, 40 или 50 мг и однократная суточная пероральная доза ТМЗ 75 мг/м2 в течение 21 дня с последующим 7-дневным периодом вымывания |
| 1200,36 (фаза II) | (a) 41  (b) 39 | (а) Пероральная доза афатиниба 40 мг один раз в сутки.  (b) Однократная суточная пероральная доза афатиниба 40 мг и однократная суточная пероральная доза ТМЗ 75 мг/м2 в течение 21 дня с последующим 7-дневным периодом вымывания |
| 1200,42 (фаза III) | 1154 (Часть A) | Часть A: Пероральная доза афатиниба один раз в день на 50 мг |
| 1200,37 (фаза I) | 47  (a) 26  (b) 21 | 21-дневный цикл лечения  (а) Когорта A1: CDDP 50 мг/м2 и PTX 175 мг/м2 вводили внутривенно в 1-й день, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 20 мг в дни с 3 по 21.  Когорта A2: Доза CDDP в когорте A1 увеличилась до 75 мг/м2.  Когорта A3: Доза афатиниба в когорте A2 увеличена до 40 мг.  Когорта A4: Доза афатиниба в когорте A3 увеличена до 50 мг.  (b) Когорта B1: CDDP 75 мг/м2 вводили внутривенно в 1-й день и 5-FU 750 мг/м2 в 1-4 дни, а афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 20 мг в 5-21 дни.  Когорта B2: Доза афатиниба в когорте B1 увеличена до 40 мг.  Когорта B3: Доза афатиниба в когорте B2 увеличена до 50 мг.  Когорта B4: для когорты B3 доза афатиниба была установлена на уровне MTD, а доза CDDP была увеличена до 100 мг/м2.  Когорта B5: Доза 5-ФУ в когорте B4 увеличена до 1000 мг/м2. |
| 1200,68 (фаза I) | 18 | Трастузумаб вводили внутривенно один раз в неделю в течение 90 минут (первая доза 4 мг/кг; вторая и последующие дозы 2 мг/кг), афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 20 или 30 мг. |
| 1239.1 (фаза I) | 28 | Афатиниб и нинтеданиб вводят одновременно в следующих дозах и способах введения.  Афатиниб: пероральное введение начинали с 10 мг один раз в сутки, затем доза увеличивалась до 40 мг с шагом 10 мг.  Нинтеданиб: Пероральное введение начинали со 150 мг два раза в день, затем доза увеличивалась до 250 мг с шагом 50 мг |
| 1239.2 (фаза II) | 46 | 28-дневный цикл лечения: нинтеданиб назначался перорально дважды в день в дозе 250 мг в дни с 1 по 7 и в дни с 15 по 21, а афатиниб вводился перорально один раз в день в дозе 70 мг в дни с 8 по 14 и дни с 22 по 28 (доза афатиниба изменена на 50 мг в соответствии с Изменением № 2 протокола) |
| 1239.3 (фаза II) | 85 | 28-дневный цикл лечения: нинтеданиб назначали перорально два раза в день в дозе 250 мг с 1 по 7 и с 15 по 21 дни, а афатиниб назначали перорально один раз в день в дозе 40 или 70 мг с 8 по 14 дни. и в дни с 22 по 28 (до 12 циклов). |
| 1200,34 (фаза III) | 242 | Афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 40 мг. |
| 1200,40 (фаза II) | 69 | Пероральная доза афатиниба 50 мг один раз в сутки. |
| 1200,72 (фаза II) | 43 | Пероральная доза афатиниба 40 мг один раз в сутки. |
| 1200,26 (фаза II) | 22 | Афатиниб назначали один раз в сутки в дозе 50 мг перорально или через гастростому. |
| 1200,10 (фаза II) | 50 | Пероральная доза афатиниба 50 мг один раз в сутки. |
| 1200,11 (фаза II) | 41 | Пероральная доза афатиниба 50 мг один раз в сутки. |
| 1200,44 (фаза II) | 29 | (а) пероральная доза афатиниба 50 мг один раз в сутки; б) внутривенное введение трастузумаба с интервалом в 1 неделю (первая доза 4 мг/кг, затем 2 мг/кг); (c) однократная суточная пероральная доза лапатиниба 1500 мг до 6 недель |
| 1200,5 (фаза II) | 28 | Афатиниб в дозе 50 мг и летрозол в дозе 2,5 мг применялись одновременно один раз в сутки. |
| 1200,74 (фаза II) | 94  (a) 36  (b) 15  (c) 43 | В случае гена KRAS дикого типа (а) афатиниб вводили перорально один раз в день (доза начиналась с 40 мг/м2, а затем увеличивалась до 50 мг/м2 на 4-й неделе); или (b) цетуксимаб вводили внутривенно с интервалом в 1 неделю (первая доза 400 мг/м2, затем 250 мг/м2). В случае мутантного гена KRAS (c) афатиниб вводили перорально один раз в день (доза начиналась с 40 мг/м2, а затем увеличивалась до 50 мг/м2 на 4-й неделе). |
| 1200,28 (фаза II) | 124  (a) 62  (b) 62 | (а) Стадия 1, афатиниб вводили перорально один раз в сутки в дозе 50 мг или через гастростому; и Стадия 2, пациентам, у которых наблюдалось прогрессирование или которые не могли переносить лечение на Стадии 1, цетуксимаб вводили внутривенно с интервалом 1 неделю (первая доза 400 мг/м2, затем 250 мг/м2).  (b) Стадия 1: цетуксимаб вводили внутривенно с интервалом в 1 неделю (первая доза 400 мг/м2, затем 250 мг/м2); и Стадия 2, пациентам, у которых наблюдалось прогрессирование или которые не могли переносить лечение на Стадии 1, афатиниб вводили перорально один раз в день в дозе 50 мг или через гастростому. |
| Lux-Lung 7 (фаза IIb) | 160 | Пероральная доза афатиниба 40 мг один раз в сутки. [26] |
| Всего | 3703 |  |
| Примечание:  В данной таблице приведено количество участников, получивших хотя бы 1 дозу афатиниба | | |

#### 4.3.2.2. Нежелательные явления

Типы нежелательных реакций (НР) обычно были связаны с ингибирующим действием афатиниба на EGFR. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея и кожные реакции а также стоматит и паронихия. В целом снижение дозы привело к снижению частоты общих НР.

У пациентов, получавших афатиниб 40 мг 1 раз в сутки, снижение дозы из-за нежелательных реакций произошло у 57 % пациентов в исследовании LUX-Lung 3 и у 25 % пациентов в исследовании LUX-Lung 8. Прекращение лечения из-за побочных реакций, диареи и сыпи/акне, составило 1,3 % и 0 % в группе LUX-Lung 3 и 3,8 % и 2,0% в группе LUX-Lung 8 соответственно.

Побочные реакции, подобные ИЗЛ, были зарегистрированы у 0,7 % пациентов, получавших афатиниб. Сообщалось о буллезных, пузырчатых и эксфолиативных кожных заболеваниях, включая редкие случаи, свидетельствующие о синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе, хотя в этих случаях существовала потенциальная альтернативная этиология.

Очень распространенные нежелательные реакции у пациентов, получавших афатиниб, возникавшие по крайней мере у 10 % пациентов в исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 7, суммированы по степени тяжести по общим критериям токсичности Национального института рака (NCI-CTC) в таблицах 4-13 и 4-14.

**Таблица 4-13.** Очень распространенные нежелательные реакции в исследовании LUX-Lung 3.

| **Нежелательная реакция** | **Афатиниб**  **(40 мг/день)**  **N=229** | | | **Пеметрексед/**  **Цисплатин**  **N=111** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| NCI-CTC класс | Любой класс | 3 | 4 | Любой класс | 3 | 4 |
| Предпочтительный срок MedDRA | % | % | % | % | % | % |
| *Инфекции и инвазии* | | | | | | |
| Паронихия 1 | 57,6 | 11,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Нарушения обмена веществ и питания* | | | | | | |
| Снижение аппетита | 20,5 | 3.1 | 0 | 53,2 | 2,7 | 0 |
| *Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения* | | | | | | |
| Носовое кровотечение | 13.1 | 0 | 0 | 0,9 | 0,9 | 0 |
| *Желудочно-кишечные расстройства* | | | | | | |
| Диарея | 95,2 | 14,4 | 0 | 15,3 | 0 | 0 |
| Стоматит 2  Хейлит | 69,9  12.2 | 8,3  0 | 0,4  0 | 13,5  0,9 | 0,9  0 | 0  0 |
| *Заболевания кожи и подкожной клетчатки* | | | | | | |
| Сыпь 3 | 70,3 | 14 | 0 | 6.3 | 0 | 0 |
| Акнеформный дерматит 4 | 34,9 | 2,6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Сухая кожа 5 | 29,7 | 0,4 | 0 | 1,8 | 0 | 0 |
| Зуд 6 | 19.2 | 0,4 | 0 | 0,9 | 0 | 0 |
| *Исследования* | | | | | | |
| Вес уменьшился | 10,5 | 0 | 0 | 9,0 | 0 | 0 |
| **Примечание:**  1 - Включает паронихию, инфекцию ногтей, инфекцию ногтевого ложа.  2 - Включает стоматит, афтозный стоматит, воспаление слизистой оболочки, изъязвление во рту, эрозию слизистой оболочки полости рта, эрозию слизистой оболочки, изъязвление слизистой оболочки.  3 - Включает группу необдуманных предпочитаемых терминов.  4 - Включает акне, пустулезные акне, акнеформный дерматит.  5 - Включает сухую кожу, потрескавшуюся кожу.  6 - Включает зуд, генерализованный зуд. | | | | | | |

**Таблица 4-14.** Очень распространенные нежелательные реакции в исследовании LUX-Lung 7.

| **Нежелательная реакция** | **Афатиниб**  **(40 мг/день)**  **N=160** | | | **Гефитиниб**  **N=159** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| NCI-CTC класс | Любой класс | 3 | 4 | Любой класс | 3 | 4 |
| Предпочтительный срок MedDRA | % | % | % | % | % | % |
| *Инфекции и инвазии* | | | | | | |
| Паронихия 1 | 57,5 | 1,9 | 0 | 17,0 | 0,6 | 0 |
| Цистит 2 | 11.3 | 1,3 | 0 | 7,5 | 1,3 | 0,6 |
| *Нарушения обмена веществ и питания* | | | | | | |
| Снижение аппетита | 27,5 | 1,3 | 0 | 24,5 | 1,9 | 0 |
| Гипокалиемия 3 | 10,6 | 2,5 | 1,3 | 5,7 | 1,3 | 0 |
| *Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения* | | | | | | |
| Ринорея 4 | 19,4 | 0 | 0 | 7,5 | 0 | 0 |
| Носовое кровотечение | 18.1 | 0 | 0 | 8,8 | 0 | 0 |
| *Желудочно-кишечные расстройства* | | | | | | |
| Диарея | 90,6 | 13,8 | 0,6 | 64,2 | 3,1 | 0 |
| Стоматит 5 | 64,4 | 4,4 | 0 | 27,0 | 0 | 0 |
| Тошнота | 25,6 | 1,3 | 0 | 27,7 | 1,3 | 0 |
| Рвота | 19,4 | 0,6 | 0 | 13,8 | 2,5 | 0 |
| Диспепсия | 10,0 | 0 | 0 | 8,2 | 0 | 0 |
| *Гепатобилиарные расстройства* | | | | | | |
| Аланинаминотрансфераза повышена | 11,3 | 0 | 0 | 27,7 | 8,8 | 0,6 |
| *Заболевания кожи и подкожной клетчатки* | | | | | | |
| Сыпь 6 | 80,0 | 7,5 | 0 | 67,9 | 3,1 | 0 |
| Сухая кожа | 32,5 | 0 | 0 | 39,6 | 0 | 0 |
| Зуд 7 | 25,6 | 0 | 0 | 25,2 | 0 | 0 |
| Акнеформный дерматит 8 | 23,8 | 1,9 | 0 | 32,1 | 0,6 | 0 |
| *Общие расстройства и состояния в месте введения* | | | | | | |
| Лихорадка | 13,8 | 0 | 0 | 6,3 | 0 | 0 |
| *Исследования* | | | | | | |
| Вес уменьшился | 10,0 | 0,6 | 0 | 5,7 | 0,6 | 0 |
| **Примечание:**  1 - Включает паронихию, инфекцию ногтей, инфекцию ногтевого ложа.  2 - Включая цистит, инфекцию мочевыводящих путей.  3 - Включает гипокалиемию, снижение уровня калия в крови.  4 - Включая ринорею, воспаление носа.  5 - Включает стоматит, афтозный стоматит, воспаление слизистой оболочки, изъязвление во рту, эрозию слизистой оболочки.  6 - Включает группу необдуманных предпочитаемых терминов.  7 - Включает зуд, генерализованный зуд.  8 - Включает акнеформный дерматит, акне. | | | | | | |

*Нарушения функции печени*

У пациентов, получавших афатиниб в дозе 40 мг, наблюдались нарушения показателей функции печени (включая повышение активности АЛТ и АСТ). Эти возвышения были в основном преходящими и не приводили к прекращению лечения. 2-я степень (более чем в 2,5–5,0 раз выше верхней границы нормы (ВГН)) Повышение активности АЛТ наблюдалось у < 8 % пациентов, получавших лечение этим лекарственным средством. Повышение уровня 3 (> 5,0–20,0 раз от ВГН) наблюдалось у <4 % пациентов, получавших афатиниб.

*Описание отдельных побочных реакций*

Очень распространенные нежелательные реакции у пациентов, получавших афатиниб, возникавшие по крайней мере у 10 % пациентов в исследовании LUX-Lung 8, суммированы по степени тяжести по общим критериям токсичности Национального института рака (NCI-CTC) в таблице 4-15.

**Таблица 4-15.** Очень распространенные нежелательные реакции в исследовании LUX-Lung 8\*.

| **Нежелательная реакция** | **Афатиниб**  **(40 мг/день)**  **N=160** | | | **Эрлотиниб**  **N=395** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| NCI-CTC класс | Любой класс | 3 | 4 | Любой класс | 3 | 4 |
| Предпочтительный срок MedDRA | % | % | % | % | % | % |
| *Инфекции и инвазии* | | | | | | |
| Паронихия 1 | 11,0 | 0,5 | 0 | 5,1 | 0,3 | 0 |
| *Нарушения обмена веществ и питания* | | | | | | |
| Снижение аппетита | 24,7 | 3,1 | 0 | 26,1 | 2,0 | 0 |
| *Желудочно-кишечные расстройства* | | | | | | |
| Диарея | 74,7 | 9,9 | 0,8 | 41,3 | 3,0 | 0,3 |
| Стоматит 2  Тошнота | 30,1  20,7 | 4,1  1,5 | 0  0 | 10,6  16,2 | 0,5  1,0 | 0  0,3 |
| *Заболевания кожи и подкожной клетчатки* | | | | | | |
| Сыпь 3 | 60,7 | 5,4 | 0 | 56,7 | 8,1 | 0 |
| Акнеформный дерматит 4 | 14,0 | 1,3 | 0 | 18,0 | 2,5 | 0 |
| **Примечание:**  \* - Отчет о частоте пациентов со всеми НЯ причинно-следственной связи.  1 - Включает паронихию, инфекцию ногтей, инфекцию ногтевого ложа.  2 - Включает стоматит, афтозный стоматит, воспаление слизистой оболочки, изъязвление во рту, эрозию слизистой оболочки полости рта, эрозию слизистой оболочки, изъязвление слизистой оболочки.  3 - Включает группу необдуманных предпочитаемых терминов.  4 - Включает акне, пустулезные акне, акнеформный дерматит. | | | | | | |

*Нарушения функции печени*

У пациентов, получавших афатиниб в дозе 40 мг, наблюдались нарушения показателей функции печени (включая повышение активности АЛТ и АСТ). Эти возвышения были в основном преходящими и не приводили к прекращению лечения. Повышение АЛТ 2-й степени наблюдалось у 1 %, а повышение 3-й степени — у 0,8 % пациентов, получавших афатиниб.

#### 4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес

Общая частота серьезных НЯ из исследования Lux-Lung 1 была выше в группе афатиниба (34,6 % против 19,0 %). Серьезные НЯ, которые чаще встречались в группе афатиниба, включали: диарея (4,6 % против 0 %). Другие серьезные НЯ, которые могли быть следствием диареи, также чаще встречались в группе афатиниба: обезвоживание (2,1 % против 0 %), повышение уровня креатинина в крови (1,0 % против 0 %), острая почечная недостаточность (1,8 % против 0 %) и гипокалиемия (1,3 % против 0 %); тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочная эмболия (1,3 % против 0,5 % для обоих случаев); панкреатит (1,0 % против 0 %) [41].

В исследованиях фазы III серьезные побочные реакции были зарегистрированы у 29 % пациентов, получавших афатиниб; наиболее частыми серьезными побочными реакциями были диарея (6,6 %); рвота (4,8 %); и одышка, утомляемость и гипокалиемия (по 1,7 %). Побочные реакции со смертельным исходом у пациентов, получавших афатиниб в исследовании LUX-Lung 3, включали легочную токсичность/побочные реакции, подобные ИЗЛ (1,3 %), сепсис (0,43 %) и пневмонию (0,43 %).

В исследовании LUX-Lung 8 серьезные побочные реакции возникали у 44 % пациентов, получавших афатиниб. Наиболее частыми серьезными побочными реакциями были пневмония (6,6 %), диарея (4,6 %), обезвоживание и одышка (по 3,1 %). Смертельные побочные реакции у пациентов включали ИЗЛ (0,5 %), пневмонию (0,3 %), дыхательную недостаточность (0,3 %), острую почечную недостаточность (0,3 %) и общее ухудшение физического здоровья (0,3 %) [39].

Частота и характер серьезных НЯ в других исследованиях были сопоставимы с описанными выше [41].

#### 4.3.2.4. Лабораторные отклонения

При рассмотрении исследования 1200,32 (SAF-1) и принимая во внимание разницу в воздействии исследуемого препарата между группами лечения, у большей доли пациентов в группе химиотерапии наблюдалось возможное клинически значимое нарушение гемоглобина (46,3 % пациентов по сравнению с 8,9 % в группе, получавшей начальную дозу афатиниба 40 мг); однако у большей части пациентов, получавших афатиниб, наблюдались, возможно, клинически значимые отклонения лабораторных показателей калия (8,4 % пациентов против 1,9 % в группе химиотерапии), повышения АСТ (8,4 % против 0,9 %) и повышения АЛТ (10,2 % против 4,6 %) уровней (см. Таблицу 4-16).

**Таблица 4-16.** Возможно клинически значимый лабораторные аномалии в зависимости от группы лечения в исследовании 1200,32 (химиотерапия/афатиниб 40 мг).

| **Параметр** | **Химиотерапия (3,7 месяцев)** | | **Афатиниб, 40 мг (11,7 месяцев)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все пациенты** | **Число PSCA (%)** | **Все пациенты** | **Число PSCA, %** |
| Гематология | | | | |
| - гемаглобин | 108 | 50 (46,3) | 225 | 20 (8,9) |
| Биохимия | | | | |
| - калий | 107 | 2 (1,9) | 225 | 19 (8,4) |
| - натрий | 108 | 3 (2,8) | 225 | 13 (5,8) |
| - АСТ | 107 | 1 (0,9) | 225 | 19 (8,4) |
| - АЛТ | 108 | 5 (4,6) | 225 | 23 (10,2) |
| - Общий билирубин | 107 | 0 (0,0) | 225 | 11 (4,9) |
| - Креатинин | 107 | 5 (4,7) | 225 | 7 (3,1) |

При рассмотрении исследования 1200,23 (SAF-3) и принимая во внимание разницу в экспозиции исследуемого препарата между группами лечения, у более высокой доли пациентов в группе начальной дозы 50 мг афатиниба наблюдались клинически значимые отклонения гемоглобина (14,5 % пациентов по сравнению с 4,2 % в группе плацебо) и калия (6,2 % против 0,0 %) (см. Таблицу 4-17).

**Таблица 4-17.** Клинически значимые лабораторные аномалии в зависимости от группы лечения в исследовании 1200,23 (плацебо/афатиниб 50 мг)

| **Параметр** | **Плацебо (2,8 месяцев)** | | **Афатиниб, 50 мг (5,1 месяцев)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все пациенты** | **Число PSCA (%)** | **Все пациенты** | **Число PSCA, %** |
| Гематология | | | | |
| - гемаглобин | 190 | 8 (4.2) | 385 | 56 (14,5) |
| Биохимия | | | | |
| - калий | 190 | 0 (0,0) | 385 | 24 (6,2) |
| - натрий | 190 | 5 (2,6) | 385 | 17 (4,4) |
| - АСТ | 188 | 5 (2,7) | 384 | 8 (2,1) |
| - АЛТ | 188 | 2 (1,1) | 384 | 14 (3,6) |
| - Общий билирубин | 188 | 1 (0,5) | 384 | 6 (1,6) |
| - Креатинин | 189 | 0 (0,0) | 385 | 11 (2,9) |

Афатиниб ассоциировался с небольшими или умеренными изменениями гематологических параметров, которые, однако, оставались значительно ниже изменений, наблюдаемых при химиотерапии в исследовании 1200,32 (SAF-1). Доля пациентов с наихудшим значением гемоглобина 3 степени или выше при лечении афатинибом (SAF-1: 2,7 %, SAF-3: 1,8 %). Не было указаний на повышенный риск возникновения кровотечений у пациентов, получающих афатиниб.

Снижение лимфоцитов до 3 степени тяжести наблюдалось у немного большего числа пациентов, получавших афатиниб (SAF-1: 8,4 %, SAF-3: 6,8 %), чем получавших плацебо (4,7 %); тем не менее процентное соотношение было ниже, чем при химиотерапии (10,2 %). Значимых изменений тромбоцитов, лейкоцитов или нейтрофилов при применении афатиниба не наблюдалось [5].

У 46 пациентов с распространенным КРР в исследовании фазы II применялась чередующаяся последовательная процедура с афатинибом (50 мг/день) и тройным ингибитором ангиокиназы нинтеданибом (250 мг/день). Лабораторные нарушения включали повышение активности АЛТ/АСТ (по 11 %), повышение ЩФ (2 %), ГГТ и повышение активности трансаминаз (по 2 %). Снижение дозы нинтеданиба составило 26 % (только 15 % нинтеданиба) и 13 % афатиниба (2 % только афатиниба) и в основном было обусловлено желудочно-кишечной токсичностью и нарушениями ферментов печени. Общее прекращение приема препарата, связанное с приемом препарата, составило 4% (диарея, астения). Лекарственных взаимодействий не наблюдалось. Клинического ответа не наблюдалось [40].

#### 4.3.2.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями

Данные не представлены.

#### 4.3.2.6. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями

Частота нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, была выше в группе афатиниба (17,9 % против 6,2 %) с выраженными желудочно-кишечными и кожными токсичностями.

В исследовании 1200,32 (по сравнению с химиотерапией) частота НЯ, приведших к прекращению лечения, была сопоставима в 2 группах (14,0 % для афатиниба и 15,3 % для химиотерапии). Для НЯ, связанных с приемом лекарств, частота встречаемости составила 7,9 % и 11,7 %. Эти данные свидетельствуют о том, что с токсичностью афатиниба можно бороться так же, как с химиотерапией. Респираторные события (ИЗЛ и ОРДС) были причиной ряда случаев прекращения лечения [41].

**4.3.3. Пострегистрационный опыт применения**

К концу 2015 г. в FAERS было зарегистрировано 1093 сообщения с 4954 событиями (4,53 НЯ/ответов), из которых более 77 % относились к СНЯ. Частые явления любой степени тяжести включали диарею (10,8 %), сыпь (4,5 %, пустулезные 0,2 %, зуд 0,2 %, генерализованные 0,1 %); снижение аппетита (2,9 %), стоматит (2,8 %), тошнота (2,7 %), рвота (2,4 %), обезвоживание (2,3 %), паронихия (1,5 %), астения (1,3% ), повышенная утомляемость (1,1 %), ИЗЛ (1 %), одышка (1 %), потеря массы тела (1 %), лихорадка (0,9 %), плеврит (0,8 %), неэффективность препарата (0,8 %), пневмония (0,7 %), акне (0,7 %), ксеродермия (0,7 %), зуд (0,65 %), почечная недостаточность (0,6 %; острая 0,3 %), дерматит (0,6 %; угревая 0,5 %), использование не по прямому назначению (0,6 %), анемия (0,6 %), дыхательная недостаточность (0,5% ), головная боль (0,5 %), головокружение (0,5 %), боль в животе (0,4 %; верхняя 0,2 %), воспаление слизистой оболочки (0,4 %), дисгевзия (0,4 %), кашель (0,4 %), повышение уровня креатинина (0,4 %), боль в полости рта (0,4 %), поражение ногтей (0,4 %), панкреатит (0,3 %; острый 0,2 %), пневмонит (0,3 %), тромбоэмболия легочной артерии (0,3% ), боль (0,3 %), инфекция мочеиспускательного канала (0,3 %), кожная токсичность (0,3 %), алопеция (0,3 %), дисфагия (0,3 %), отек языка (0,3 %), люмбалгия (0,3 %), периферический отек (0,3 %), инфаркт головного мозга (0,2 %), грудная клетка боль (0,2 %), гипокалиемия (0,2% ), кровохарканье (0,2 %), нарушение функции печени (0,2 %), повышение уровня АЛТ/АСТ (по 0,2 %), конъюнктивит (0,2 %), ксерофтальмия (0,2 %), ксеростомия (0,2 %), повышение уровня калия (0,2 %), обмороки (0,2 %) и амнезия (0,2 %).

Среди других событий, представляющих особый интерес, было 9 случаев печеночной недостаточности (4 острой), 4 реакции гиперчувствительности (1 анафилактическая реакция, 1 анафилактический шок), 8 кожная реакция ладоней и стоп, 8 Синдром Стивенса-Джонсона и 2 токсический эпидермальный некролиз.

В базе данных EUV к марту 2016 г. зарегистрировано 735 сообщений, в том числе 2309 событий (3,14 НЯ), из которых около 93 % были СНЯ. К частым явлениям любой степени тяжести относились диарея (14,2 %), сыпь (4,4 %; генерализованная 0,2 %), ИЗЛ (3,3 %), дегидратация (2,4 %), стоматит (2,3 %), рвота (2,3 %), снижение аппетита (2,3 %), тошнота (2,2 %), паронихия (2 %), лихорадка (1,3 %), почечная недостаточность (1,3 %; острая 0,8 %), воспаление слизистых оболочек (1 %), пневмония (0,9 %), одышка (0,9 %) дыхательная недостаточность (0,9 %), боль в животе (0,8 %; верхняя 0,2 %), астения (0,8 %), кожная токсичность (0,8 %; Синдром Стивенса-Джонсона 0,3 %; амнезия 0,1 %), пневмонит (0,65 %), плевральный выпот (0,65 %), эритема (0,6 %), зуд (0,6 %; генерализованный 0,1 %), дерматит (0,6 %; угревая 0,4 %), потеря массы тела (0,6 %), сепсис (0,5 %), панкреатит (0,5 %; острый 0,4 %), анемия (0,5 %), недомогание (0,5 %), перфорация ЖКТ (0,4 %), почечная недостаточность (0,4 %), конъюнктивит (0,4 %), гипокалиемия (0,4 %), ксероз (0,4 %), запор (0,4), утомляемость (0,35 %), повышение уровня креатинина (0,35 %), инфаркт головного мозга/несчастный случай (по 0,3 % каждый), печеночная недостаточность (0,3 %), острая дисфагия (0,3 %), спутанность сознания (0,3 %), носовое кровотечение (0,3 %), алопеция (0,3 %), легочная эмболия (0,2 %), головокружение (0,2 %), эпилепсия (0,2 %), преренальная недостаточность (0,2 %), легочное заболевание 0,2%) и акне (0,2%).

Среди событий, представляющих особый интерес, было 6 случаев печеночной недостаточности (2 острой), 6 случаев гиперчувствительности, включая 3 анафилактические реакции и 1 анафилактический шок, и 2 случая кожная реакция ладоней и стоп. Наиболее часто встречающиеся категории СНЯ приводили к желудочно-кишечным заболеваниям (26,3 %), новообразованиям (10,9 %), кожным заболеваниям (9,9 %), респираторным заболеваниям (9,5 %) и общим расстройствам (9,3 %) [42].

## Список литературы

1. Electronic Medicines Compendium: Giotrif 30 mg film-coated tablets Monograph <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7701/smpc>.
2. Kristeleit H, Puglisi M, Middleton GW, et al. Phase II, open-label trial to assess the effect of continuous oral afatinib (BIBW 2992) at a daily dose of 50 mg on QTc, pharmacokinetics, and efficacy in relapsed or refractory solid tumors including brain metastases and glioblastoma that is not amenable to other therapy [abstract no. 2613]. J Clin Oncol. 2011;29(15 Suppl 1).
3. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Gilotrif TM (afatinib) tablets, for oral use: US prescribing information. 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2013/201292s000lbl.pdf. Accessed 25 July 2013.
4. Stopfer P, Marzin K, Narjes H, et al. Afatinib pharmacokinetics and metabolism after oral administration to healthy male volunteers. Cancer Chemother Pharmacol. 2012;69(4):1051–61.
5. CHMP assessment repor. Giotrif. 25 July 2013. EMA/491185/2013 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giotrif-epar-public-assessment-report_en.pdf>.
6. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report for Giotrif (afatinib). 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Public\_assessment\_report/human/002280/WC500152394.pdf](https://translate.google.com/website?sl=en&tl=ru&hl=ru&anno=2&prev=search&u=http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf). Accessed 17 Mar 2016.
7. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. Clin Pharmacokinet. 2017 Mar; 56(3):235-250, doi: 10,1007/s40262-016-0440-1. PMID: 27470518; PMCID: PMC5315738.
8. Moran T, Palmero R, Provencio M, et al. A Phase Ib open label clinical trial of continuous once daily oral afatinib (A) plus sirolimus (S) in patients (Pts) with EGFR mutation positive (EGFR M +) NSCLC and/or disease progression following prior erlotinib (E) or gefitinib (G) [abstract no. 1248PA]. Ann Oncol. 2014; 25:iv437.
9. Wind S, Giessmann T, Jungnik A, et al. Pharmacokinetic drug interactions of afatinib with rifampicin and ritonavir. Clin Drug Investig. 2014; 34:173–182. doi: 10,1007/s40261-013-0161-2.
10. Gunzer K, Joly F, Ferrero JM, et al. A phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, added to letrozole in patients with estrogen receptor-positive hormone-refractory metastatic breast cancer progressing on letrozole. Springerplus. 2016; 5:45. doi: 10,1186/s40064-015-1601-7.
11. Suder A, Ang JE, Kyle F, et al. A phase I study of daily afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in combination with weekly paclitaxel in patients with advanced solid tumours. Eur J Cancer. 2015; 51:2275–2284. doi: 10,1016/j.ejca.2015.07.041.
12. Chu QS, Sangha R, Hotte SJ, et al. A phase I, dose-escalation trial of continuous- and pulsed-dose afatinib combined with pemetrexed in patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs. 2014; 32:1226–1235. doi: 10,1007/s10637-014-0139-9.
13. Awada AH, Dumez H, Hendlisz A, et al. Phase I study of pulsatile 3-day administration of afatinib (BIBW 2992) in combination with docetaxel in advanced solid tumors. Invest New Drugs. 2013; 31:734–741. doi: 10,1007/s10637-012-9880-0,
14. Mukai H, Masuda N, Ishiguro H, et al. Phase I trial of afatinib plus vinorelbine in Japanese patients with advanced solid tumors, including breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2015; 76:739–750, doi: 10,1007/s00280-015-2826-4.
15. Reardon DA, Nabors LB, Mason WP, et al. Phase I/randomized phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, with or without protracted temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. Neuro Oncol. 2015;17:430–439.
16. Lin NU, Winer EP, Wheatley D, et al. A phase II study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab. Breast Cancer Res Treat. 2012; 133:1057–1065. doi: 10,1007/s10549-012-2003-y.
17. Ring A, Wheatley D, Hatcher H, et al. Phase I study to assess the combination of afatinib with trastuzumab in patients with advanced or metastatic HER2-positive breast cancer. Clin Cancer Res. 2015; 21:2737–2744. doi: 10,1158/1078-0432.CCR-14-1812.
18. Gordon MS, Springett GM, Su YB, et al. A Phase I dose-escalation study of afatinib combined with nintedanib in patients with advanced solid tumors. Future Oncol. 2015; 11:1479–1491. doi: 10,2217/fon.15.50,
19. Boehringer Ingelheim. A phase I open label trial of continuous dosing with BIBW 2992 combined with paclitaxel and BIBW 2992 combined with paclitaxel and bevacizumab, BIBW 2992 combined with carboplatin and BIBW 2992 combined with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced solid tumours. Trial No. 1200,12. [http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com\_EN/results/1200/1200,12\_c01802594-02\_DR.pdf](https://translate.google.com/website?sl=en&tl=ru&hl=ru&anno=2&prev=search&u=http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1200/1200.12_c01802594-02_DR.pdf). Accessed 17 Mar 2016.
20. Vermorken JB, Rottey S, Ehrnrooth E, et al. A phase Ib, open-label study to assess the safety of continuous oral treatment with afatinib in combination with two chemotherapy regimens: cisplatin plus paclitaxel and cisplatin plus 5-fluorouracil, in patients with advanced solid tumors. Ann Oncol. 2013; 24:1392–1400, doi: 10,1093/annonc/mds633.
21. Freiwald M, Schmid U, Fleury A, et al. Population pharmacokinetics of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in patients with various solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73:759–770, doi: 10,1007/s00280-014-2403-2.
22. Petros WP, Younis IR, Ford JN, et al. Effects of tobacco smoking and nicotine on cancer treatment. Pharmacotherapy. 2012; 32:920–931. doi: 10,1002/j.1875-9114.2012.01117.
23. Molife LR, Rudman SM, Alam S, et al. Phase II, open-label trial to assess QTcF effects, pharmacokinetics and antitumor activity of afatinib in patients with relapsed or refractory solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 72:1213–1222. doi: 10,1007/s00280-013-2286-7.
24. NLM Citation: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Afatinib. [Updated 2017 Jun 1]. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
25. Extension of indication variation assessment report. Giotrif. Procedure No. EMEA/H/C/002280/II/0012 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/giotrif-h-c-2280-ii-0012-epar-assessment-report-extension_en.pdf>.
26. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS GIOTRIF <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_en.pdf>.
27. 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 randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2015; 16: 141–151.
28. Harvey RD, Adams VR, Beardslee T, Medina P. Afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC: A review of clinical findings. J Oncol Pharm Pract. 2020 Sep; 26(6):1461-1474. doi: 10,1177/1078155220931926. Epub 2020 Jun 20, PMID: 32567494; PMCID: PMC7448811.
29. Murakami H, Tamura T, Takahashi T, Nokihara H, Naito T, Nakamura Y, Nishio K, Seki Y, Sarashina A, Shahidi M, Yamamoto N. Phase I study of continuous afatinib (BIBW 2992) in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy/erlotinib/gefitinib (LUX-Lung 4). Cancer Chemother Pharmacol. 2012 Apr; 69(4):891-9. doi: 10,1007/s00280-011-1738-1. Epub 2011 Nov 10, PMID: 22071596.
30. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, Zhou C, Su WC, Wang M, Sun Y, Heo DS, Crino L, Tan EH, Chao TY, Shahidi M, Cong XJ, Lorence RM, Yang JC. 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 randomised trial. Lancet Oncol. 2012 May;13(5):528-38. doi: 10,1016/S1470-2045(12)70087-6. Epub 2012 Mar 26. Erratum in: Lancet Oncol. 2012 May; 13(5):e186. PMID: 22452896.
31. Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bennouna J, Chen YM, Chouaid C, De Marinis F, Feng JF, Grossi F, Kim DW, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, Wiewrodt R, Zhou C, Wang B, Chand VK, Planchard D; LUX-Lung 5 Investigators. 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 Mar; 27(3):417-23. doi: 10,1093/annonc/mdv597. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26646759; PMCID: PMC4769992.
32. Park, K, Tan, EH, O’Byrne, K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 577–589.
33. Paz-Ares, L, Tan, EH, 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. Ann Oncol 2017; 28: 270–277.
34. Report on the Deliberation Results. Giotrif. November 30, 2012[https://www.pmda.go.jp/files/000210320,pdf](https://www.pmda.go.jp/files/000210320.pdf).
35. Yang JC, Shih JY, Su WC, Hsia TC, Tsai CM, Ou SH, Yu CJ, Chang GC, Ho CL, Sequist LV, Dudek AZ, Shahidi M, Cong XJ, Lorence RM, Yang PC, Miller VA. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 May; 13(5):539-48. doi: 10,1016/S1470-2045(12)70086-4. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22452895.
36. Ahn, M.-J.; Kim, S.-W.; Cho, B.-C.; Ahn, J. S.; Lee, D. H.; Sun, J.-M.; Massey, D.; Kim, M.; Shi, Y.; Park, K. (2014). Phase II Study of Afatinib as Third-Line Treatment for Patients in Korea With Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-Type EGFR. The Oncologist, 19(7), 702–703. doi:10,1634/theoncologist.2013-0419.
37. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-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 Feb; 15(2):213-22. doi: 10,1016/S1470-2045(13)70604-1. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24439929.
38. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, Göker E, Georgoulias V, Li W, Isla D, Guclu SZ, Morabito A, Min YJ, Ardizzoni A, Gadgeel SM, Wang B, Chand VK, Goss GD; LUX-Lung 8 Investigators. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Aug; 16(8):897-907. doi: 10,1016/S1470-2045(15)00006-6. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26156651.
39. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/201292s014lbl.pdf> [дата обращения 12.09.2022].
40. Tridente, Giuseppe (2017). Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors || Afatinib. , (), 561–589. doi:10,1016/B978-0-12-809400-6.00025-1.
41. AusPAR Attachment 2. Extract from the Clinical Evaluation Report for afatinib (as dimaleate). Date of CER: April 2013 https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-afatinib-dimaleate-140414-cer.pdf.
42. Tridente, Giuseppe (2017). Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors || Afatinib. , (), 561–589. doi:10,1016/B978-0-12-809400-6.00025-1.
43. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER:201292Orig1s000 CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/201292Orig1s000ClinPharmR.pdf> [дата обращения: 07.12.2022]

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-AFT (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат афатиниба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату Гиотриф® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-AFT были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата афатиниба. Поскольку лекарственный препарат DT-AFT является воспроизведенным препаратом (при этом относится к классу II по БКС), собственные доклинические исследования не проводились.

Афатиниб подавляет передачу сигналов ErbB путем ковалентного связывания и необратимого блокирования передачи сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных членами семейства ErbB EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4.

Для изучения афатиниба было проведено большое количество доклинических исследований. Программа фармакологических исследований афатинибаавтиниба включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Афатиниб является мощным ингибитором EGFR, HER2 и HER4 с полуингибирующими концентрациями (IC50) 0,5, 14 и 1 нМ соответственно, а также рецепторных тирозинкиназ класса II, IV и VII с концентрациями IC50 для BIRK > 100000, EGFR = 0,5, HER2 = 14, ErbB4 = 1, VEGFR-2/KDR >100000 и HGFR = 13000 и тироксинкиназ нерецепторного типа с IC50 для c-src > 4000, Lck = 1718 и Lyn = 1832 [1]. Он также ингибирует трансфосфорилирование HER3.

Доклинические исследования афатинибааватиниба, включающие *in vitro* и *in vivo* исследования, были проведены для оценки его фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических свойств.

Абсолютная биодоступность афатиниба у крыс и мини-пигов варьировала в пределах от 11 до 45 %. Афатиниб после перорального и внутривенного введения крысам быстро и хорошо распределялся из крови в большинство тканей, за исключением ЦНС. Объем распределения афатиниба после внутривенного введения животным был высоким (12,4 и 16,2 л/кг у мини-свиней и крыс соответственно).

Метаболизм как путь экскреции имел второстепенное значение у всех видов по сравнению с экскрецией неизмененного исходного соединения, на которую приходилось > 50 %, > 60 %, > 72 % и > 87 % у крыс, мышей, мини-свиней и кролика соответственно. Аналогичным образом, общее количество метаболитов (10), которые наблюдались в экскрементах всех видов в количестве > 1% введенной дозы, было относительно небольшим. Были лишь незначительные различия в структуре метаболитов между исследованными видами, характере метаболизма экскрементов и характере метаболизма плазмы.

У всех исследованных видов животных (мышей, крыс, кроликов и мини-свиней) афатиниб преимущественно выводился с фекалиями (85–94 % пероральной дозы) и лишь в незначительной степени выделялся с мочой. У крыс экскреция с желчью была относительно медленной, и другие процессы, такие как кишечная секреция, также могут способствовать экскреции афатиниба.

Токсикологическая программа исследования афатиниба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования однократной дозы афатиниба проводились на мышах и крысах. Одно исследование, проведенное на мышах и крысах, показало, что максимальные несмертельные дозы перорально вводимого дималеата афатиниба составляют 382 (1146 мг/м2) и 191 мг/кг (1146 мг/м2) соответственно. Это свидетельствует об умеренной токсичности афатиниба. Для обоих видов желудочно-кишечный тракт был основным органом-мишенью для токсичности.

Токсикокинетические исследования для получения информации о воздействии афатиниба проводились в рамках исследований токсичности повторных доз на мышах, крысах и мини-свиньях в течение трех месяцев, шести месяцев и одного года соответственно. Основными органами-мишенями для афатиниба у мышей были кожа и ЖКТ. У крыс наблюдались кожные изменения, такие как алопеция (связанная с фолликулитом) и воспаление (наиболее выраженное в области лица), а также сопутствующие побочные эффекты (аналогично мышам). Желудочно-кишечные эффекты (диффузное покраснение и диарея) были заметны при высоких дозах (> 18 мг/кг/день; ER > 2) после 2-4-недельного периода дозирования, но не в более длительных исследованиях при более низких дозах (< 10 мг/кг/день; ER ≤ ~1). Основными мишенями токсичности афатиниба у свиней были ЖКТ и роговица.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности и канцерогенности афатиниба. Только в испытании афатиниба методом Эймса дало слабоположительный результат (до 2,2 раза, воспроизводимое увеличение при множественных концентрациях с метаболической активацией и без нее в анализе включения в чашку, но не в анализе до инкубации) для бактериального штамма ТА98.

Было проведено исследование по подбору дозы для изучения канцерогенности на трансгенных мышах. Пометы самцов и самок мышей rasH2 дикого типа (CByB6F1-Tg [HRAS] 2Jic) перорально получали афатиниб в дозе 0, 9, 18 или 36 мг/кг/день в течение 8 недель. Ни одно животное не было умерщвлено или умерло в связи с лечением афатинибом.

Афатиниб не проявлял признаков тератогенного действия (AUC было немного выше в 2,2 раза у крыс или ниже в 0,3 раза у кроликов по сравнению с уровнями у пациентов) и не влиял на фертильность самцов и самок крыс (AUC0-24 было в диапазоне или меньше, чем у пациентов в 1,3 раза и 0,51 раза соответственно) и на пре-/постнатальное развитие (AUC0-24 у самок крыс было меньше, чем у больных (0,23 раза) при приеме максимально переносимой дозы. Результаты введения беременным крысам 14C-афатиниба показали его способность проникать через плаценту. 14С-афатиниб, вводимый перорально крысам на 11-й день лактации, выделялся с грудным молоком самок (отношение радиоактивности молока/плазмы 137, исходя из AUC).

Местная переносимость афатиниба была проверена на кроликах при его нанесении на кожу или в глаза. Афатиниб не вызывал раздражения кожи. При введении 20 мг афатиниба в конъюнктивальный мешок кролика, сразу после применения наблюдались выраженные глазные побочные эффекты (хемоз, отек век, гиперемия радужной оболочки и конъюнктивы), некоторые из них сохранялись до 17-го дня периода наблюдения. Дополнительные исследования с помощью щелевой лампы не выявили никаких изменений на 3-й и 18-й день, но на 12-й день были отмечены расширенные кровеносные сосуды склеры, а также прорастание сосудов. Макроскопическая оценка пролеченного глаза при вскрытии выявила покраснение третьего века. Гистопатологические исследования выявили изменения местного раздражения конъюнктивы. Афатиниб был классифицирован как раздражающий глаза.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-AFT, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат афатиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Гиотриф®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), которому DT-AFT полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата Гиотриф®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-AFT, пока не проводилось.

Афатиниб представляет собой пероральный необратимый блокатор семейства ErbB, который ковалентно связывается с киназными доменами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), EGFR человека (HER) 2 и HER4, что приводит к необратимому ингибированию аутофосфорилирования тирозинкиназы. FDA США в 2018 г одобрило дополнительную заявку на новое лекарственное средство для препарата Гилотриф (афатиниб) компании Берингер Ингельхайм в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), опухоли которых имеют нерезистентный эпидермальный фактор роста. мутации рецептора (EGFR), обнаруженные с помощью одобренного FDA теста. Новая этикетка включает данные о трех дополнительных мутациях EGFR: L861Q, G719X и S768I.

Всего эффективность и безопасность афатиниба изучалась в рамках 48 клинических исследований. Афатиниб применяют в качестве второй линии химиотерапии НМРЛ. В исследованиях II фазы у больных с распространенным НМРЛ с мутацией гена EGFR была показана высокая частота эффективности при лечении афатинибом, а в другом исследовании также значительное увеличение ВБП у больных с неудачей в лечении гефитинибом или эрлотинибом. Были получены также данные о преимуществах афатиниба по сравнению с комбинацией пеметрексед + цисплатин в качестве 1-й линии лечения больных с аденокарциномой легкого и с мутациями EGFR с увеличением ОВ до 30,3 месяцев.

В трех исследованиях I фазы (**1200,2, 1200,3** и **1200,4**) пациенты с различными солидными опухолями получали афатиниб перорально в дозах 20-50 мг/день. Была определена максимально переносимая доза 50 мг/день. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом лекарств, были диарея, сухость кожи, стоматит, сыпь, паронихия и анорексия; большинство из них были степени 1 или 2. У 6 из 12 пациентов было уменьшение размера опухоли; стойкое стабильное заболевание было достигнуто у трех пациентов, включая одного с экзоном 19 EGFR/HER1 и мутациями T790 M.

Данные исследования фазы I **1200,17** (т.е. расширенного исследования испытаний 1200,1 и 1200,2) подтвердили установленную дозу 50 мг/день.

Исследование фазы IIb Lux-Lung 7 было первым глобальным непосредственным сравнением ТКИ EGFR первого поколения (гефитиниб) и ТКИ EGFR второго поколения (афатиниб) у пациентов с EGFR m+ НМРЛ. Афатиниб значительно улучшил ВБП (медиана 11,0 против 10,9 месяцев; ОР 0,73 (95 % ДИ, 0,57–0,95), р  =  0,017) и TTF (медиана 13,7 против 11,5 месяцев; ОР 0,73 (95 % ДИ, 0,58–0,92, р  = 0,007) по сравнению с гефитинибом. ВБП также была численно длиннее при применении афатиниба в большинстве исследованных подгрупп пациентов, включая тип мутации EGFR (Del 19 или L858R). Афатиниб также значительно улучшил ЧОО по сравнению с гефитинибом (70 % против 56 %; p =  0,0083) с большей средней продолжительностью ответа (10,1 месяца (межквартильный размах (IQR), 5,6–16,8) по сравнению с 8,4 месяца (IQR, 6,2–13,1)), и наблюдалась тенденция к улучшению ОВ при применении афатиниба по сравнению с гефитинибом (медиана 27,9 против 24,5 месяцев; ОР 0,86 (9 5% ДИ, 0,66–1,12), р  =  0,258). Общая частота НЯ ≥3 степени, связанных с лечением, была выше при приеме афатиниба, чем при приеме гефитиниба (31,3 % против 17,6 %). Диарея ≥ 3 степени, сыпь/акне и стоматит чаще встречались при приеме афатиниба, в то время как повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы чаще наблюдалось при приеме гефитиниба. Серьезные НЯ, связанные с лечением, были зарегистрированы у 11 % пациентов, получавших афатиниб, и 4 % пациентов, получавших гефитиниб; однако частота прекращения лечения из-за НЯ, связанных с лечением, была одинаковой в группах лечения (6% в каждой группе)].

Исследование 1200,42/Lux-Lung 5 является первым проспективным исследованием, которое продемонстрировало преимущество продолжения терапии ErbB в постпрогрессивном периоде по сравнению с переходом на монохимиотерапию; представляло собой рандомизированное исследование фазы III афатиниба в сочетании с еженедельным введением паклитаксела в сравнении с химиотерапией, выбранной исследователями после монотерапии афатинибом у пациентов с НМРЛ, у которых предыдущее лечение эрлотинибом или гефитинибом оказалось неэффективным (N = 202 пациента). Пациенты с прогрессирующим заболеванием после клинической пользы от афатиниба были рандомизированы для получения афатиниба + паклитаксел (N = 134) или монотерапии химиотерапией (N = 68). ВБП (медиана 5,6 по сравнению с 2,8 месяца, ОР 0,60, р = 0,003) и ЧОО (32,1 % по сравнению с 13,2 %, р = 0,005) значительно улучшились при применении афатиниба в сочетании с паклитакселом. Разницы в ОВ не было. Общее состояние здоровья/качество жизни поддерживалось афатинибом в сочетании с паклитакселом на протяжении всего периода лечения. Средняя продолжительность лечения составила 133 и 51 день при применении афатиниба в сочетании с паклитакселом и монотерапии химиотерапией соответственно; у 48,5 % пациентов, получавших афатиниб плюс паклитаксел, и у 30,0 % пациентов, получавших монохимиотерапию, наблюдались побочные эффекты 3/4 степени, связанные с приемом препарата.

Эффективность и безопасность афатиниба по сравнению с эрлотинибом в качестве терапии второй линии у пациентов с распространенным НМРЛ с плоскоклеточной гистологией изучали в рандомизированном открытом глобальном исследовании III фазы LUX-Lung 8 (1200,125). Пациенты, получившие не менее 4 циклов терапии препаратами платины в условиях первой линии, впоследствии были рандомизированы в соотношении 1:1 для ежедневного приема афатиниба 40 мг или эрлотиниба 150 мг до прогрессирования (N = 795 пациента). Афатиниб значительно улучшал ВБП и ОВ у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ по сравнению с эрлотинибом. Медиана ВБП афатиниба составила 2,63 месяца по сравнению с 1,94 месяцев эрлотиниба (ОР = 0,81, ДИ 95 %, 0,69, 0,96, р = 0,0103). Медиана ОВ афатиниба составила 7,92 месяца, эрлотиниба – 6,77 месяца (ОР = 0,81, ДИ 95 %, 0,69, 0,95, р = 0,0077). Скорость объективного ответа (ПО+ЧО) афатиниба составила 5,5 %, эрлотиниба – 3,8 %. Общий коэффициент риска для выживания у пациентов моложе 65 лет составил 0,68 (95 % ДИ 0,55, 0,85), а у пациентов в возрасте 65 лет и старше — 0,95 (95 % ДИ 0,76, 1,19).

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-AFT, как и оригинального препарата Гиотриф®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы[[2]](#footnote-3), в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов афатиниба у пациентов в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000 - <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях афатиниба в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении.

| **Нежелательное явление** | **Частота нежелательного явления** |
| --- | --- |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | |
| дисгевсия | Часто |
| *Нарушения со стороны органа зрения* | |
| конъюктивит | Часто |
| сухость глаз | Часто |
| кератит | Нечасто |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* | |
| кровотечение из носа | Очень часто |
| ринорея | Часто |
| интерсциальная болезнь легких | Нечасто |
| Одышка\* | Неизвестно |
| кашель\* | Неизвестно |
| пневмонит\* | Неизвестно |
| дистресс-синдром\* | Неизвестно |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | |
| диарея | Очень часто |
| стоматит | Очень часто |
| тошнота | Очень часто |
| хейлит | Часто |
| диспепсия | Часто |
| панкреатит | Нечасто |
| перфорация желудочно-кишечного тракта | Нечасто |
| запор\* | Неизвестно |
| *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* | |
| повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)\* | Часто |
| аспартааминотрансферазы (АСТ)\* | Часто |
| повышение концентрации общего билирубина | Неизвестно |
| цитолитический гепатит\* | Неизвестно |
| печеночная недостаточность\* | Неизвестно |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки* | |
| сыпь | Очень часто |
| зуд | Очень часто |
| сухость кожи | Очень часто |
| акнеформный дерматит | Очень часто |
| ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия) | Часто |
| поражение ногтей | Часто |
| Синдром Стивенса-Джонсона\*\* | Редко |
| токсический эпидермальный некролиз\*\* | Редко |
| *Нарушения со стороны сердца* | |
| сердечная недостаточность\* | Неизвестно |
| *Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани* | |
| спазмы мышц | Часто |
| боль в спине\* | Неизвестно |
| *Со стороны почек и мочевыводящих путей* | |
| нарушение функции почек/почечная недостаточность | Часто |
| цистит | Часто |
| *Инфекции и инвазии* | |
| паронихия | Очень часто |
| цистит | Часто |
| *Нарушения метаболизма и питания* | |
| снижение аппетита | Очень часто |
| обезвоживание | Часто |
| гипокалиемия | Часто |
| *Общие нарушения и реакции в месте введения препарата* | |
| пирексия | Часто |
| утомляемость\* | Неизвестно |
| *Нарушения выявленные при исследованиях* | |
| уменьшение веса | Часто |
| анемия\* | Неизвестно |
| нейтропения\* | Неизвестно |
| повышение активности щелочной фосфатазы\* | Неизвестно |
| **Примечание:**  \* данные побочные реакции наблюдались при проведении клинечских исследований, однако связь с приемом Гиотриф® не доказана.  \*\* данные получены в рамках пострегистрационного опыта применения. | |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме афатиниба не отмечено. Частота прекращения участия в КИ пациентами по причине развития нежелательных явлений в среднем составляла до 17,9%.

В исследовании по протоколу № CL011058164 каждый доброволец получит по 2 приема афатиниба в разовой дозе 40 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном пероральном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности афатиниба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев[[3]](#footnote-4). С целью обеспечения максимальной безопасности применения афатиниба у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению афатиниба у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема афатиниба беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом афатиниба.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с афатинибом, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Афатиниб применяют в монотерапии у взрослых для лечения:

• местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR;

• местно-распространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины.

### 5.3.2. Противопоказания

* гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата;
* беременность, период кормления грудью;
* тяжелые нарушения функции печени;
* детский возраст до 18 лет.

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.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

***Беременность***

Следует избегать беременности во время терапии данным препаратом. Если Вы можете забеременеть, Вам следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение как минимум 1 месяца после применения последней дозы препарата. Это обусловлено возможным риском для нерожденного ребенка.

Если Вы забеременели во время применения данного препарата, незамедлительно сообщите об этом врачу. Врач примет решение о возможности продолжения лечения.

Если Вы планируете беременность после последней дозы данного препарата, проконсультируйтесь с врачом, поскольку существует риск, что еще не весь препарат

***Грудное вскармлевание***

Во время применения афатиниба нельзя осуществлять грудное вскармливание в связи с риском для ребенка .

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза:

* 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, рекомендуемая доза 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. Длительность лечения определяет лечащий врач в зависимости от того, как пациент реагирует на применение препарата.

Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг.

***Путь и (или) способ введения***

* Важно принимать данный препарат вне приема пищи.
* Данный препарат принимают как минимум за 1 час до приема пищи или
* Если Вы уже поели, выждите как минимум 3 часа перед применением данного препарата.
* Принимайте данный препарат один раз в сутки примерно в одно и то же время.
* Не разламывайте, не разжевывайте и не измельчайте таблетку.
* Проглатывайте таблетку целиком, запивая стаканом негазированной воды.

Препарат афатиниб предназначен для приема внутрь. Если трудно проглотить таблетку, то ее можно растворить в стакане негазированной воды. Любые другие жидкости не подходят. Положите таблетку в воду без измельчения, периодически размешивайте ее в течение 15 минут до тех пор, пока таблетка не распадется на очень мелкие частицы. Полученную взвесь нужно принять незамедлительно. Затем снова налейте воду в стакан и выпейте ее, чтобы весь препарат попал в Ваш организм.

Если Вы не можете глотать или Вам введен желудочный зонд, Ваш врач может решить вводить препарат через зонд.

**Дети**

Безопасность и эффективность применения афатинба у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

**Утилизация**

Нет данных.

### 5.3.5. Побочное действие

*Диарея*

Диарея продолжительностью более 2 дней или более тяжелая диарея может приводить к потере жидкости (часто, может возникать не более чем у 1 из 10 человек), снижению уровня калия в крови (часто) и нарушению функции почек (часто). Диарею можно лечить. При первых признаках диареи употребляйте большое количество жидкости. Незамедлительно свяжитесь с врачом и начните противодиарейную терапию как можно скорее. Перед началом терапии афатинибом необходимо иметь в непосредственном доступе противодиарейный препарат.

*Кожная сыпь*

Важно начать лечение сыпи в ранние сроки. Сообщите врачу, если у Вас появилась сыпь. Если лечение сыпи неэффективно, и она становится более тяжелой (например, Вы отмечаете шелушение или образование волдырей на коже), необходимо незамедлительно сообщить об этом врачу, который может решить прекратить Вашу терапию препаратом афатаниб. На участках, подвергающихся воздействию солнечных лучей, может возникать или усугубляться сыпь. Рекомендовано носить защитную одежду и пользоваться солнцезащитным кремом.

***Часто - могут возникать не более чем у 1 человека из 10:***

* Раздражение или сухость глаз

Сообщите врачу, если у Вас отмечаются внезапные или усугубляющиеся симптомы со стороны глаз, например боль, покраснение (конъюнктивит) или синдром сухого глаза.

***Нечасто - могут возникать не более чем у 1 человека из 100:***

* Воспаление легких,называемое интерстициальной болезнью легких. Незамедлительно сообщите врачу, если у Вас появилась или усугубилась одышка, возможно, сопровождающаяся кашлем или лихорадкой.
* Раздражение или воспаление роговицы глаза

Возможно раздражение или воспаление роговицы глаза (кератит). Сообщите врачу, если у Вас отмечаются внезапные или усугубляющиеся симптомы со стороны глаз.

Если у Вас возникли любые из вышеперечисленных симптомов, свяжитесь с врачом как можно скорее.

*Другие возможные нежелательные реакции:*

***Очень часто - могут возникать более чем у 1 человека из 10:***

* Язвы в полости рта и воспаление
* Инфекция ногтей
* Снижение аппетита
* Носовое кровотечение
* Тошнота
* Рвота
* Зуд
* Сухость кожи

***Часто - могут возникать не более чем у 1 человека из 10:***

* Боль, покраснение, отечность или шелушение кожи рук и ног
* Повышение уровней ферментов печени (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) в крови.
* Воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря с ощущением жжения во время мочеиспускания и частые неотложные позывы к мочеиспусканию (цистит)
* Искажение вкусовых ощущений (дисгевзия)
* Боль в желудке, несварение, изжога
* Воспаление губ
* Снижение массы тела
* Насморк
* Мышечные спазмы
* Лихорадка
* Нарушения со стороны ноггей

***Нечасто - могут возникать не более чем у 1 человека из 100:***

* Воспаление поджелудочной железы (панкреатит)
* Разрыв стенки желудка или кишечника (перфорация желудочно-кишечного тракта)

***Редко - могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000:***

* Образование волдырей или шелушение кожи тяжелой степени (синдром Стивенса- Джонсона и токсический эпидермальный некролиз)

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

Во время клинических исследований фазы I у ограниченного числа пациентов максимальная доза афатиниба составляла 160 мг один раз в сутки в течение 3 дней и 100 мг один раз в сутки в течение 2 недель. Побочные реакции, наблюдаемые при этих дозах, были в первую очередь дерматологическими (сыпь/акне) и желудочно-кишечными явлениями (особенно диарея). Передозировка у 2 здоровых подростков при приеме внутрь по 360 мг афатиниба (как часть смешанного приема лекарств) была связана с побочными эффектами, такими как тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, боль в животе и повышение уровня амилазы (<1,5 раза от ВГН). Оба человека оправились от этих неблагоприятных событий.

**Лечение**

Специфического антидота при передозировке этим лекарственным средством не существует. В случае подозрения на передозировку следует отменить ГИОТРИФ и начать поддерживающую терапию.

По показаниям элиминация неабсорбированного афатиниба может быть достигнута путем рвоты или промывания желудка.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В частности, следующие препараты при их применении до препарата афатиниб могут увеличивать его уровень в крови и, следовательно, повышать риск развития нежелательных реакций. Поэтому их следует применять с как можно большим интервалом от дозы афатиниба. Это подразумевает 6-часовой интервал (для препаратов, применяемых два раза в сутки) или 12-часовой интервал (для препаратов, применяемых один раз в сутки) от времени приема препарата афатиниба:

* Ритонавир, кетоконазол (кроме шампуня), итраконазол, эритромицин, нелфинавир, саквинавир, применяемые для лечения различных видов инфекций.
* Верапамил, хинидин, амиодарон, применяемые для лечения заболеваний сердца.
* Циклоспорин А, такролимус - препараты, воздействующие на иммунную систему.

Следующие препараты способны снижать эффективность афатиниба:

* Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, применяемые для лечения судорожных припадков.
* Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), растительный препарат для лечения депрессии.
* Рифампицин, антибиотик для лечения туберкулеза.

### 5.3.8. Особые указания

Перед приемом препарата следует соблюдать особую осторожность:

• если пациент женщина или у пациента низкая масса тела (менее 50 кг) или нарушение функции почек.

• если у пациента имеется воспаление легких в анамнезе (интерстициальная болезнь легких).

• если у пациента имеются проблемы с печенью.

• если у пациента в анамнезе имеются заболевания глаз, например синдром сухого глаза тяжелой степени, воспаление прозрачного слоя у переднего края глаза (роговицы) или язвы, поражающие наружную часть глаза, или если пациент носит контактные линзы.

• если у пациента в анамнезе имеются нарушения со стороны сердца. Ваш врач может решить, что Вам требуется более пристальный контроль.

Незамедлительно следует сообщить врачу, если во время применения данного препарата:

• возникла диарея.

• возникла кожная сыпь.

• появилась или усугубилась одышка, возможно, сопровождающаяся кашлем или лихорадкой.

• появилась сильная боль в желудке или кишечнике, лихорадка, озноб, тошнота, рвота или напряжение мышц брюшной стенки или вздутие живота, поскольку это могут быть симптомы разрыва стенки желудка или кишечника (желудочно-кишечная перфорация).

• у возникли острые или усугубляющиеся покраснение и боль в глазах, усиление слезотечения, нечеткость зрения и/или светочувствительность.

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Афатиниб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время лечения у некоторых пациентов сообщалось о побочных реакциях со стороны глаз (конъюнктивит, сухость глаз, кератит), которые могут повлиять на способность пациентов управлять автомобилем или работать с механизмами.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Афатиниб представляет собой пероральный необратимый блокатор семейства ErbB, который ковалентно связывается с киназными доменами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), EGFR человека (HER) 2 и HER4, что приводит к необратимому ингибированию аутофосфорилирования тирозинкиназы. FDA США в 2018 г одобрило дополнительную заявку на новое лекарственное средство для препарата Гилотриф (афатиниб) компании Берингер Ингельхайм в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), опухоли которых имеют нерезистентный эпидермальный фактор роста. мутации рецептора (EGFR), обнаруженные с помощью одобренного FDA теста. Новая этикетка включает данные о трех дополнительных мутациях EGFR: L861Q, G719X и S768I.

Для изучения афатиниба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства афатиниба.

Всего эффективность и безопасность афатиниба изучалась в рамках 48 клинических исследований. Афатиниб применяют в качестве второй линии химиотерапии НМРЛ. В исследованиях II фазы у больных с распространенным НМРЛ с мутацией гена EGFR была показана высокая частота эффективности при лечении афатинибом, а в другом исследовании также значительное увеличение ВБП у больных с неудачей в лечении гефитинибом или эрлотинибом. Были получены также данные о преимуществах афатиниба по сравнению с комбинацией пеметрексед + цисплатин в качестве 1-й линии лечения больных с аденокарциномой легкого и с мутациями EGFR с увеличением ОВ до 30,3 месяцев.

В трех исследованиях I фазы (**1200,2, 1200,3** и **1200,4**) пациенты с различными солидными опухолями получали афатиниб перорально в дозах 20-50 мг/день. Была определена максимально переносимая доза 50 мг/день. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом лекарств, были диарея, сухость кожи, стоматит, сыпь, паронихия и анорексия; большинство из них были степени 1 или 2. У 6 из 12 пациентов было уменьшение размера опухоли; стойкое стабильное заболевание было достигнуто у трех пациентов, включая одного с экзоном 19 EGFR/HER1 и мутациями T790 M.

Данные исследования фазы I **1200,17** (т.е. расширенного исследования испытаний 1200,1 и 1200,2) подтвердили установленную дозу 50 мг/день.

Исследование фазы IIb **Lux-Lung 7** было первым глобальным непосредственным сравнением ТКИ EGFR первого поколения (гефитиниб) и ТКИ EGFR второго поколения (афатиниб) у пациентов с EGFR m+ НМРЛ. Афатиниб значительно улучшил ВБП (медиана 11,0 против 10,9 месяцев; ОР 0,73 (95 % ДИ, 0,57–0,95), р  =  0,017) и TTF (медиана 13,7 против 11,5 месяцев; ОР 0,73 (95 % ДИ, 0,58–0,92, р  = 0,007) по сравнению с гефитинибом. ВБП также была численно длиннее при применении афатиниба в большинстве исследованных подгрупп пациентов, включая тип мутации EGFR (Del 19 или L858R). Афатиниб также значительно улучшил ЧОО по сравнению с гефитинибом (70 % против 56 %; p =  0,0083) с большей средней продолжительностью ответа (10,1 месяца (межквартильный размах (IQR), 5,6–16,8) по сравнению с 8,4 месяца (IQR, 6,2–13,1)), и наблюдалась тенденция к улучшению ОВ при применении афатиниба по сравнению с гефитинибом (медиана 27,9 против 24,5 месяцев; ОР 0,86 (9 5% ДИ, 0,66–1,12), р  =  0,258). Общая частота НЯ ≥3 степени, связанных с лечением, была выше при приеме афатиниба, чем при приеме гефитиниба (31,3 % против 17,6 %). Диарея ≥ 3 степени, сыпь/акне и стоматит чаще встречались при приеме афатиниба, в то время как повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы чаще наблюдалось при приеме гефитиниба. Серьезные НЯ, связанные с лечением, были зарегистрированы у 11 % пациентов, получавших афатиниб, и 4 % пациентов, получавших гефитиниб; однако частота прекращения лечения из-за НЯ, связанных с лечением, была одинаковой в группах лечения (6% в каждой группе)].

Исследование **1200,42/Lux-Lung 5** является первым проспективным исследованием, которое продемонстрировало преимущество продолжения терапии ErbB в постпрогрессивном периоде по сравнению с переходом на монохимиотерапию; представляло собой рандомизированное исследование фазы III афатиниба в сочетании с еженедельным введением паклитаксела в сравнении с химиотерапией, выбранной исследователями после монотерапии афатинибом у пациентов с НМРЛ, у которых предыдущее лечение эрлотинибом или гефитинибом оказалось неэффективным (N = 202 пациента). Пациенты с прогрессирующим заболеванием после клинической пользы от афатиниба были рандомизированы для получения афатиниба + паклитаксел (N = 134) или монотерапии химиотерапией (N = 68). ВБП (медиана 5,6 по сравнению с 2,8 месяца, ОР 0,60, р = 0,003) и ЧОО (32,1 % по сравнению с 13,2 %, р = 0,005) значительно улучшились при применении афатиниба в сочетании с паклитакселом. Разницы в ОВ не было. Общее состояние здоровья/качество жизни поддерживалось афатинибом в сочетании с паклитакселом на протяжении всего периода лечения. Средняя продолжительность лечения составила 133 и 51 день при применении афатиниба в сочетании с паклитакселом и монотерапии химиотерапией соответственно; у 48,5 % пациентов, получавших афатиниб плюс паклитаксел, и у 30,0 % пациентов, получавших монохимиотерапию, наблюдались побочные эффекты 3/4 степени, связанные с приемом препарата.

Эффективность и безопасность афатиниба по сравнению с эрлотинибом в качестве терапии второй линии у пациентов с распространенным НМРЛ с плоскоклеточной гистологией изучали в рандомизированном открытом глобальном исследовании III фазы **LUX-Lung 8(1200,125**). Пациенты, получившие не менее 4 циклов терапии препаратами платины в условиях первой линии, впоследствии были рандомизированы в соотношении 1:1 для ежедневного приема афатиниба 40 мг или эрлотиниба 150 мг до прогрессирования (N = 795 пациента). Афатиниб значительно улучшал ВБП и ОВ у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ по сравнению с эрлотинибом. Медиана ВБП афатиниба составила 2,63 месяца по сравнению с 1,94 месяцев эрлотиниба (ОР = 0,81, ДИ 95 %, 0,69, 0,96, р = 0,0103). Медиана ОВ афатиниба составила 7,92 месяца, эрлотиниба - 6,77 месяца (ОР = 0,81, ДИ 95 %, 0,69, 0,95, р = 0,0077). Скорость объективного ответа (ПО+ЧО) афатиниба составила 5,5 %, эрлотиниба – 3,8 %. Общий коэффициент риска для выживания у пациентов моложе 65 лет составил 0,68 (95 % ДИ 0,55, 0,85), а у пациентов в возрасте 65 лет и старше — 0,95 (95 % ДИ 0,76, 1,19).

DT\_AFT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату афатиниба – Гиотриф® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и качественному составу вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Гиотриф®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85  
   "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-2)
2. ИМП препарта Гиотриф. ЛП-№(000555)-(РГ-RU) [↑](#footnote-ref-3)
3. Liu, G., Xue, J., Wang, Y. *et al.* A randomized, open-label, two-cycle, two-crossover phase I clinical trial comparing the bioequivalence and safety of afatinib and Giotrif® in healthy Chinese subjects. *J Cancer Res Clin Oncol* (2022). https://doi.org/10,1007/s00432-022-04148-1 [↑](#footnote-ref-4)