|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-AXT (L01931) |
| **МНН:** | Акситиниб |
| **Торговое название** | АКСИТИНИБ |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Распространенный почечно-клеточный рак |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL01931172 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 23 декабря 2022 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 18 ноября 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 ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  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](#_Toc121959544)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 4](#_Toc121959545)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#_Toc121959546)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 7](#_Toc121959547)

[РЕЗЮМЕ 8](#_Toc121959548)

[1. ВВЕДЕНИЕ 11](#_Toc121959549)

[1.1. Химическое название 11](#_Toc121959550)

[1.2. Международное непатентованное название 11](#_Toc121959551)

[1.3. Торговое название 11](#_Toc121959552)

[1.4. Активные ингредиенты 11](#_Toc121959553)

[1.5. Фармакологическая группа 11](#_Toc121959554)

[1.6. Код по АТХ 11](#_Toc121959555)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 11](#_Toc121959556)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 11](#_Toc121959557)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 12](#_Toc121959558)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 13](#_Toc121959559)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 16](#_Toc121959560)

[Список литературы 16](#_Toc121959561)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 17](#_Toc121959562)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 17](#_Toc121959563)

[2.1.1. Химическая формула 17](#_Toc121959564)

[2.1.2. Структурная формула 17](#_Toc121959565)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 18](#_Toc121959566)

[2.2. Лекарственная форма 18](#_Toc121959567)

[2.2.1. Название лекарственной формы 18](#_Toc121959568)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 18](#_Toc121959569)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 18](#_Toc121959570)

[2.2.4 Форма выпуска 23](#_Toc121959571)

[2.3 Правила хранения и обращения 23](#_Toc121959572)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 23](#_Toc121959573)

[2.3.2. Срок годности 23](#_Toc121959574)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 23](#_Toc121959575)

[Список литературы 23](#_Toc121959576)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 24](#_Toc121959577)

[Введение и резюме 24](#_Toc121959578)

[3.1 Доклиническая фармакология 25](#_Toc121959579)

[3.1.1. Механизм действия 25](#_Toc121959580)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 26](#_Toc121959581)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 26](#_Toc121959582)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 28](#_Toc121959583)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 29](#_Toc121959584)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 30](#_Toc121959585)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 32](#_Toc121959586)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 32](#_Toc121959587)

[3.2.1. Всасывание 33](#_Toc121959588)

[3.2.2. Распределение 33](#_Toc121959589)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 34](#_Toc121959590)

[3.2.4. Метаболизм 34](#_Toc121959591)

[3.2.5. Выведение 35](#_Toc121959592)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 35](#_Toc121959593)

[3.3. Токсикологические исследования 35](#_Toc121959594)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 35](#_Toc121959595)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 35](#_Toc121959596)

[3.3.3. Генотоксичность 38](#_Toc121959597)

[3.3.4. Канцерогенность 39](#_Toc121959598)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 39](#_Toc121959599)

[3.3.6. Местная переносимость 40](#_Toc121959600)

[3.3.7. Токсикокинетика 40](#_Toc121959601)

[3.3.8. Прочие исследования 42](#_Toc121959602)

[Список литературы 43](#_Toc121959603)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 43](#_Toc121959604)

[Введение и резюме 43](#_Toc121959605)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 45](#_Toc121959606)

[4.1.1. Фармакокинетика 45](#_Toc121959607)

[4.1.2. Фармакодинамика у человека 50](#_Toc121959608)

[4.2. Безопасность и эффективность 52](#_Toc121959609)

[4.2.1. Клиническая эффективность 52](#_Toc121959610)

[4.2.1.1. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности терапии I линии 52](#_Toc121959611)

[4.2.1.2 Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак в 1 линии терапии (в комбинации с PD1/PD-L1 ингибиторами) 55](#_Toc121959612)

[4.2.2. Клиническая безопасность 59](#_Toc121959613)

[Список литературы 64](#_Toc121959614)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 65](#_Toc121959615)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 65](#_Toc121959616)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 67](#_Toc121959617)

[5.3. Инструкции для исследователя 72](#_Toc121959618)

[5.3.1. Показания к применению 72](#_Toc121959619)

[5.3.2. Противопоказания 72](#_Toc121959620)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 72](#_Toc121959621)

[5.3.4. Способ применения и дозы 73](#_Toc121959622)

[5.3.5. Побочное действие 74](#_Toc121959623)

[5.3.6. Передозировка 76](#_Toc121959624)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 77](#_Toc121959625)

[5.3.8. Особые указания 78](#_Toc121959626)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 81](#_Toc121959627)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 81](#_Toc121959629)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 83](#_Toc121959630)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 23 декабря 2022 г. Брошюры исследователя по препарату DT-AXT (МНН: акситиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 5 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «ОРТАТ», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Инлита® (МНН: акситиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 5 мг (владелец РУ: Пфайзер Инк, США; производитель: Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия).

**Заявляемые показания:**

* Распространенный почечно-клеточный рак.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Ceff | Фармакологически эффективная концентрация |
| Cl/F | Общий клиренс |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие критерии оценки степени тяжести нежелательных явлений |
| CTLA-4 | Cytolytic T-lymphocyte-associated Antigen, антиген 4 цитотоксических Т лимфоцитов |
| CV | Коэффициент вариации |
| EC50 | Средняя эффективная концентрация |
| ED50 | 50 процентная эффективная доза |
| EMA | European Medicines Agency, Европейское агентство лекарственных средств |
| FDA | Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств |
| FLVK | FGF (фактор роста фибробластов)-подобная киназа VEGF |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика (good laboratory practice) |
| HIF-α | Hypoxia-inducible factor, фактор, индуцируемый гипоксией |
| HUVEC | Human Umbilical Vein Endothelial Cell, эндотелиальные клетки пупочной вены человека |
| IB | Вестерн-блоттинг |
| IC50 | Полуингибирующая концентрация |
| IMDC | International metastatic renal cell carcinoma database consortium, международный консорциум по лечению метастатического рака почки |
| IP | Иммунопреципитация |
| mTOR | Mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| OATP | Organic Anion Transport Protein, транспортный полипептид органических анионов |
| PDGFR | Platelet derived growth factor receptor, рецепторы фактора роста тромбоцитов |
| T1/2 | Период полувыведения |
| TGF | Transforming growth factor, трансформирующий фактор роста |
| TGI | Tumor Growth Inhibition, ингибирование опухолевого роста |
| TKI | Tyrosine Kinase Inhibitor, ингибитор тирозинкиназы |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов |
| VEGFR | Vascular endothelial growth factor receptor, рецептор фактора роста эндотелия сосудов |
| АГ | Артериальная гипертензия |
| АГ | Артериальная гипертензия |
| ВБП | Выживаемость без прогрессирования |
| ДИ | Доверительный интервал |
| мПКР | Метастатический почечно-клеточный рак |
| нПКР | Несветлоклеточный почечно-клеточный рак |
| ОВ | Общая выживаемость |
| ОР | Отношение рисков |
| ПКР | Почечно-клеточный рак |
| РН | Радикальная нефрэктомия |
| РП | Резекция почки |
| сПКР | Светлоклеточный почечно-клеточный рак |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| цНЭ | Циторедуктивная нефрэктомия |
| ЧОО | Частота объективных ответов |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 23 декабря 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР, рак паренхимы почки) – группа злокачественных новообразований почки, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек. ПКР занимает 14-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей в мире. В России доля ПКР в структуре злокачественных новообразований составляет 4,0%. Метастатический ПКТ (мПКР) выявляют у 20-30% пациентов на момент постановки первичного диагноза, а также у 20% пациентов с рецидивом после радикального лечения локализованного ПКР.

Акситиниб представляет собой мощный и селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR)-1, VEGFR-2 и VEGFR-3, участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Было показано, что акситиниб обеспечивает мощное ингибирование VEGF-опосредованной пролиферации и выживаемости клеток эндотелия. Акситиниб ингибирует фосфорилирование VEGFR-2 в сосудах ксенотрансплантатов злокачественных новообразований, экспрессирующих рецепторы-мишени in vivo и обеспечивает замедление опухолевого роста, регресс и ингибирование метастазирования многих экспериментальных моделей злокачественных новообразований. По данным *in vitro* активность акситиниба в 50-450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR первого поколения.

Акситиниб одобрен FDA для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) в 2012 году. В России акситиниб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2013 года.

Для изучения акситиниба 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 акситиниба.

Клиническая разработка акситиниба включала 24 исследования I и II фазы, в которых была изучена фармакокинетика многократных доз у пациентов с распространенными солидными опухолями, фармакокинетика у здоровых добровольцев, пациентов с нарушением функции печени, фармакокинетические лекарственные взаимодействия и влияние пищи у здоровых добровольцев. Были проведены исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевое регистрационное исследование III фазы у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после прогрессирования на фоне терапии I линии (AXIS). На основании результатов исследований было утверждено показание в терапии II линии применения акситиниба. Более того, в дальнейшем были проведены 2 исследования III фазы в комбинации акситиниба с пембролизумабом или авелумабом соответственно, на основании результатов которых акситиниб в комбинации расширил показания и был включен в стандарты терапии пациентов с ПКР в 1 линии терапии.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, акситиниб быстро абсорбируется после приема внутрь, медиана времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) варьирует от 2,5 до 4,1 ч. Прием акситиниба вместе с пищей с умеренным содержанием жиров приводит к снижению значений экспозиции на 10 % по сравнению с приемом натощак. Прием акситиниба вместе с высококалорийной пищей приводит к увеличению значений экспозиции на 19 % по сравнению с приемом натощак. Таким образом, акситиниб может приниматься вне зависимости от приема пищи. Средние значения Cmax и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастают пропорционально повышению дозы акситиниба в диапазоне доз от 5 мг до 10 мг. Связывание акситиниба in vitro с белками плазмы крови человека составляет > 99 % (преимущественно с альбумином, в умеренной степени с α1-кислым гликопротеином). При приеме акситиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки после приема пищи геометрическое среднее Cmax и суточное значение AUC у больных распространенным почечно-клеточным раком составляли 27,8 нг/мл и 265 нг·ч/мл, соответственно. Геометрическое среднее клиренса и объема распределения соответствовали 38 л/ч и 160 л, соответственно. Акситиниб преимущественно метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP3A4/5 и, в меньшей степени, – изоферментов CYP1A2, CYP2C19 и уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1А1 (UGT1A1). После перорального приема меченного радиоактивным изотопом акситиниба в дозе 5 мг 30-60 % введенной дозы радиоактивности обнаруживалось в фекалиях и 23 % – в моче. На долю неизмененного акситиниба приходилось 12 % введенной дозы, и он являлся основным компонентом, обнаруживавшимся в фекалиях, но не обнаруживался в моче. В моче большая доля радиоактивности приходилась на карбоновую кислоту – производное акситиниба и его сульфоксидный метаболит. В плазме крови на долю N-глюкуронида приходилась наибольшая доля циркулирующей радиоактивности (50 %), на долю неизмененного акситиниба и его сульфоксидного метаболита приходилось приблизительно 20 % циркулирующей радиоактивности. Сульфоксидный и N-глюкуронидный метаболиты обладали приблизительно в 400 и 8000 раз меньшей активностью in vitro, соответственно, в отношении VEGFR-2 по сравнению с неизмененным акситинибом.

Исследование AXIS – основное исследование, на основании которого акситиниб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2012 году для лечения метастатического рака почки у больных с прогрессированием на фоне системной терапии I линии. В России препарат зарегистрирован и используется с 2013 года. В многоцентровое рандомизированное исследование AXIS были включены 723 пациента с мПКР, которые ранее получали терапию I линии (сунитиниб (n=389, 54%), цитокины (n=251, 35%), бевацизумаб (n=59, 8%) или темсиролимус (n=24, 3%)) и спрогрессировали на ней. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в группы приема акситиниба (n = 361) и приема сорафениба (n = 362). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 20,1 мес. (95 % доверительный интервал (ДИ) 16,7–23,4) в группе акситиниба и 19,2 мес. (ДИ 17,5–22,3) в группе сорафениба (отношение рисков (ОР) 0,969; 95 % ДИ 0,800–1,174; р = 0,374). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), согласно исследовательской оценке, составила 8,3 мес. (95 % ДИ 6,7–9,2) у больных, принимавших акситиниб, и 5,7 мес. (ДИ 4,7–6,5) у пациентов, применявших сорафениб (ОР 0,656; 95 % ДИ 0,552–0,779; р <0,0001).

К наиболее частым побочным эффектам III степени тяжести, связанным с приемом акситиниба, относили артериальную гипертензию (АГ) (n = 60; 17 %), диарею (n = 40; 11 %) и утомляемость (n = 37; 10 %). Согласно результатам детального анализа высокая частота регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии. Медиана ОВ больных с развившейся в течение 12 недель после рандомизации АГ у пациентов с диастолическим артериальным давлением (АД) ≥ 90мм рт. ст. была достоверно продолжительнее, чем у больных с диастолическим АД < 90 мм рт. ст.: 20,7 мес. (95 % ДИ 18,4–24,6) против 12,9 мес. (ДИ 10,1–20,4) в группе акситиниба (р = 0,0116) и 20,2 мес. (95 % ДИ 17,1–32,0) против 14,8 мес. (95 % ДИ 12,0–17,7) в группе сорафениба (р = 0,0020).

Исследования Javelin 101 renal trial и Keynote-426 основные исследования, по результатам которых акситиниб был зарегистрирован в комбинации для лечения пациентов с почечно-клеточным раком в 1 линии. В исследовании комбинации акситиниба и авелумаба (Javelin 101 renal) при медиане наблюдения за общей выживаемостью в течение 19 месяцев, медиана беспрогрессивной выживаемости составила 13,8 мес. (11,1; NE) по сравнению с 8,4 мес. (6,9; 11,1) в группе сунитиниба. В исследовании комбинации пембролизумаба и акситиниба (Keynote-426) медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. Однако риск смерти был на 47% ниже в группе пембролизумаб-акситиниб, чем в группе сунитиниба (отношение рисков смерти 0,53; 95% ДИ 0,38–0,74; p<0,0001). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15,1 месяца (95% ДИ, от 12,6 до 17,7) в группе пембролизумаба и акситиниба и 11,1 месяца (95% ДИ, 8,7–12,5) в группе сунитиниба. Отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти составило 0,69 (95% ДИ от 0,57 до 0,84; p<0,001). Частота объективного ответа составила 59,3% (95% ДИ, от 54,5 до 63,9) в группе пембролизумаба и акситиниба и 35,7% (95% ДИ, 31,1–40,4) в группе сунитиниба (p<0,001).

Наиболее частыми побочными реакциями (> 1%), приводящими к прекращению приема авелумаба или комбинации с акситинибом, были гепатотоксичность (6%) и инфузионные реакции (1,8%). Наиболее частой побочной реакцией (>10%), приводившей к временному прекращению или снижению дозы препарата Инлита®, были диарея (19%), артериальная гипертензия (18%), ладонно-подошвенная эритродизестезия (18%) и гепатотоксичность (10%). Наиболее частыми побочными реакциями (>1%), приводившими к прекращению приема препаратов пембролизумаба или комбинации пембролизумаба и акситиниба были гепатотоксичность (13%), диарея/колит (1,9%), острая почечная недостаточность (1,6%) и нарушение мозгового кровообращения (1,2%). Наиболее частыми побочными реакциями (>10%), приводившими либо к временному прекращению, либо к уменьшению дозы акситиниба, были гепатотоксичность (21%), диарея (19%) и артериальная гипертензия (18%).

DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 и 5 мг - воспроизведенный препарат акситиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего препарата, лекарственной форме, дозировке и качественному составу вспомогательных веществ референтному препарату акситиниба Инлита® (владелец РУ: Пфайзер Инк, США), незначительно отличаясь по количественному составу вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-AXT были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Инлита® (владелец РУ: Пфайзер Инк, США) в дозировке 5 мг (в четырех модельных средах: ацетатный буферный раствор с рН 4,5, фосфатный буферный раствор с рН 6,8, 0,1 М раствор хлороводородной кислоты, а также в среде по НД (0,01 М раствор хлороводородной кислоты. Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Инлита®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой , что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата акситиниба позволит снизить цену современной терапии распространенного почечно-клеточного рака и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

N-Метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид

C22H18N4OS

## 1.2. Международное непатентованное название

Акситиниб

## 1.3. Торговое название

Торговое название – АКСИТИНИБ.

Внутреннее название - DT-AXT.

Код продукта - L01931.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - акситиниб.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевые препараты. Другие противоопухолевые препараты. Ингибиторы протеинкиназы.

## 1.6. Код по АТХ

L01XE17

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Почечно-клеточный рак (рак паренхимы почки, ПКР) – группа злокачественных новообразований почки, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек [1]. Этиология рака почки неоднородна. Доказано увеличение риска развития ПКР по мере увеличения массы тела и возраста. Предположительными факторами риска являются курение и артериальная гипертензия (АГ) [2]. Описан ряд наследственных вариантов ПКР, таких как ПКР, ассоциированный с болезнью фон Гиппеля-Линдау [3].

ПКР занимает 14 место по заболеваемости среди всех злокачественных новообразований в мире, в 2020 году по данным международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, Globacan) в мире выявлено 336456 новых случаев ПКР [4]. В России в 2019 г. было зарегистрировано 24 880 новых случаев ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (19,6 %). В России стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными опухолями почки составил 10,14 на 100 тыс. населения. Однако, несмотря на высокую частоту выявления локализованного ПКР I (51,4 %) и II (13 %) стадий, у14,7 % больных обнаруживают местно-распространенные опухоли почки, у19,8 %– мПКР [5]. Кроме того, у 20% пациентов после радикального лечения возникает прогрессирование ПКР [6].

Наиболее частой локализацией метастазов при ПКР являются легкие (45%), кости (30%), лимфатические узлы (28%), печень (20%), надпочечники (9%), головной мозг (8%), брюшина (7%) а также пищеварительный тракт и плевра (3%) [7].

Клинический прогноз при ПКР в значительной степени зависит от стадии заболевания. Так 5-летняя выживаемость при I стадии ПКР (локализованный процесс) достигает 93%, при II/III стадии – 72,5% в то время, как 5-летняя выживаемость больных мПКР составляет 12% [8]. В 2019 г. В России от ПКР умерли 8593 пациента, однако в последние 5 лет регистрируют продолжающееся уверенное снижение смертности, которое за последние 10 лет уже составило 18,29 % и, вероятно, обусловлено не только ранней диагностикой, но и улучшением результатов лечения мПКР [5].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

***Хирургическое лечение***

Наиболее эффективным методом лечения ПКР остается хирургический. Клинически локализованные формы ПКР (стадии сТ1-T2N0M0) являются показанием к резекции почки (РП) или радикальной нефрэктомии (РН). У больных метастатическим раком почки нефрэктомия с метастазэктомией при олигометастатическом процессе и резектабельных метастазах может являться самостоятельным методом лечения и не требовать дальнейшего назначения лекарственной терапии [1, 9].

Циторедуктивная нефрэктомия (цНЭ) была рекомендована в эпоху цитокинотерапии всем пациентам, способным перенести данную операцию, так как увеличивала общую выживаемость [10]. В эпоху таргетной терапии целесообразность цНЭ изучали в двух рандомизированных исследованиях: CERMENA и SURTIME. Эти исследования показали, что цНЭ больше нельзя считать стандартом терапии у пациентов из группы промежуточного и плохого прогноза по классификации MSKCC в то время, как вторичная цНЭ у пациентов с ответом на терапию близким к полному ответу и у пациентов с симптомной первичной опухолью остается опцией выбора. Результаты этих исследований нельзя экстраполировать на пациентов с низким уровнем метастатической нагрузки, хорошим общим состоянием из групп хорошего и промежуточного прогноза, так как в них преимущественно включали пациентов с высокой метастатической нагрузкой [38,39]. Локальные методы лечения, такие как паллиативная метастазэктомия, лучевая терапия (костей, головного мозга), стереотаксическая лучевая терапия применяются у отобранных пациентов при наличии показаний [13].

***Лекарственная терапия***

В настоящее время выделено несколько вариантов почечно-клеточной аденокарциномы, характеризующихся специфическими молекулярно-генетическими особенностями, среди которых доминирует светлоклеточный тип (сПКР) (80%); гораздо реже встречаются несветлоклеточные варианты рака почки (нПКР) (папиллярный (10−15 %), хромофобный (5 %) и редкие разновидности ПКР (<1 %)). Поэтому сПКР был выбран в качестве основного объекта для изучения особенностей туморогенеза и поиска потенциальных мишеней для системного противоопухолевого лечения [1].

До 2005 года стандартным подходом к лечению диссеминированных форм заболевания являлась цитокиновая иммунотерапия (интерферон альфа-2α, интерлейкин-2), ассоциированная с низкой частотой объективных ответов (ЧОО) и короткой выживаемостью без прогрессирования (ВБП) [14]. Изучение специфики путей внутриклеточной передачи сигнала при сПКР позволило разработать антитела к VEGF (бевацизумаб) и тирозинкиназным доменам рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и других ростовых факторов (TKI) (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб, ленватиниб, кабозантиниб), а также препараты, ингибирующие mTOR (темсиролимус, эверолимус), которые начали входить в стандарты лечения распространенного сПКР с 2005 г. Дальнейшие исследования привели к разработке эффективных режимов, основанных на иммуноонкологических препаратах, способных точечно блокировать межклеточную передачу противоиммуногенного сигнала (ингибировать рецептор программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) (ниволумаб, пембролизумаб) и антиген 4 цитотоксических Т лимфоцитов (CTLA-4) (ипилимумаб)) [1].

Анализ данных 645 получавших таргетную терапию пациентов, проведенный международным консорциумом по лечению метастатического рака почки (IMDC), позволил разработать прогностическую шкалу, основанную на наличии и количестве факторов риска ОВ (уровни гемоглобина, скорректированного по альбумину кальция, нейтрофилов и тромбоцитов, соматический статус и время от установки диагноза до начала лечения). Пациенты, не имеющие (0) факторов риска, относятся к группе хорошего, 1−2 фактора – промежуточного и >2 факторов – плохого прогноза [15]. В настоящее время именно данная классификация является одним из основных критериев выбора лечебной тактики.

Алгоритм подбора терапии больным мПКР представлен в таблице 1-1 [1].

**Таблица 1-1.** Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с ПКР.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Предшествующее лечение** | **Группа прогноза IMDC** | **Предпочтительный режим** | **Альтернативный режим** | **У отдельных пациентов** |
| Не было | Хороший | Пембролизумаб +акситиниб;  Пазопаниб;  Сунитиниб; | Бевацизумаб+  ИНФ-α;  Авелумаб  +акситиниб |  |
| Промежуточный | Ниволумаб  +ипилимумаб;  Пембролизумаб;  +акситиниб; | Кабозантиниб;  Авелумаб  +акситиниб |  |
| Плохой | Ниволумаб  +ипилимумаб;  Пембролизумаб  +акситиниб | Кабозантиниб;  Темсиролимус;  Авелумаб  +акситиниб |  |
| Антиангиогенная терапия |  | Ниволумаб;  Кабозантиниб | Ленватиниб  +эверолимус;  Акситиниб | Эверолимус;  Сунитиниб;  Пазопаниб |
| Иммунотерапия |  | Акситиниб;  Пазопаниб | Сунитиниб | Сорафениб |

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Акситиниб – пероральный препарат, относящийся ко второму поколению ингибиторов тирозинкиназ (TKI), чьей особенностью является его специфичность по отношению к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR).

Нарушение работы путей сигнальной передачи играет важную роль в патогенезе многих злокачественных опухолей, особенно ПКР, при котором открыт патогенетический путь прогрессирования заболевания, ассоциированный с геном von Hippel–Lindau (VHL). Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухолесупрессорного гена VHL, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную терапевтическую цель при мПКР. В условиях нормоксии α-субъединица фактора, индуцированного гипоксией (Hypoxia-inducible factor, HIF-α), связывается с белком-продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF-α по протеосомному пути. В случае мутации гена VHL происходят аккумулирование HIF-α и активизация транскрипции генов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь сосудисто-эндотелиального – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующих – TGF-α и TGF-β (Transforming Growth Factor) факторов роста, которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Лекарственная резистентность, развивающаяся при длительном использовании препаратов, действующих через патогенетический путь, ассоциированный с HIF/VEGF, обусловила необходимость поиска альтернативных патогенетических таргетных путей. Одним из них стал путь mTOR, который вовлечен в патогенез многих злокачественных новообразований, в том числе и мПКР. Сигнальный путь mTOR представлен как в клетках опухоли, так и в клетках эндотелия сосудов. Этот путь активизирует ангиогенез, усиливая трансляцию различных факторов (HIF, VEGF, PDGF-β, TGF-α и др.), что приводит к росту и пролиферации клеток [16].

Акситиниб – мощный селективный ингибитор 2-го поколения рецепторов VEGFR 1, 2 и 3-го типов. Акситиниб блокирует рецепторы VEGFR в субнаномолярных дозах препарата. Относительная эффективность акситиниба в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR первого поколения. Кроме того, ингибиторы VEGFR первого поколения блокируют и другие мишени, например, рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и другие тирозинкиназы (b-Raf, KIT и FLT-3), которые не подавляет акситиниб. Эта нежелательная активность влияет на профиль токсичности ингибиторов тирозинкиназ первого поколения, и, вероятно, более селективные ингибиторы рецепторов VEGFR, такие как акситиниб, могут иметь более высокую эффективность [17].

Исследование AXIS – основное исследование, на основании которого акситиниб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2012 году для лечения метастатического рака почки у больных с прогрессированием на фоне системной терапии I линии. В России препарат зарегистрирован и используется с 2013 года. В многоцентровое рандомизированное исследование AXIS были включены 723 пациента с мПКР, которые ранее получали терапию I линии (сунитиниб (n=389, 54%), цитокины (n=251, 35%), бевацизумаб (n=59, 8%) или темсиролимус (n=24, 3%)) и спрогрессировали на ней. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в группы приема акситиниба (n = 361) и приема сорафениба (n = 362).

Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 20,1 мес. (95 % доверительный интервал (ДИ) 16,7–23,4) в группе акситиниба и 19,2 мес. (ДИ 17,5–22,3) в группе сорафениба (отношение рисков (ОР) 0,969; 95 % ДИ 0,800–1,174; р = 0,374). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), согласно исследовательской оценке, составила 8,3 мес. (95 % ДИ 6,7–9,2) у больных, принимавших акситиниб, и 5,7 мес. (ДИ 4,7–6,5) у пациентов, применявших сорафениб (ОР 0,656; 95 % ДИ 0,552–0,779; р <0,0001). К наиболее частым побочным эффектам III степени тяжести, связанным с приемом акситиниба, относили артериальную гипертензию (АГ) (n = 60; 17 %), диарею (n = 40; 11 %) и утомляемость (n = 37; 10 %). Согласно результатам детального анализа высокая частота регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии. Медиана ОВ больных с развившейся в течение 12 недель после рандомизации АГ у пациентов с диастолическим артериальным давлением (АД) ≥ 90мм рт. ст. была достоверно продолжительнее, чем у больных с диастолическим АД < 90 мм рт. ст.: 20,7 мес. (95 % ДИ 18,4–24,6) против 12,9 мес. (ДИ 10,1–20,4) в группе акситиниба (р = 0,0116) и 20,2 мес. (95 % ДИ 17,1–32,0) против 14,8 мес. (95 % ДИ 12,0–17,7) в группе сорафениба (р = 0,0020) [18].

В 2019 и 2020 гг. были опубликованы исследования KEYNOTE -426 и JAVELIN 101 trial. Исследования Javelin 101 renal trial и Keynote-426 основные исследования, по результатам которых акситиниб был зарегистрирован в комбинации для лечения пациентов с почечно-клеточным раком в 1 линии. В исследовании комбинации акситиниба и авелумаба (Javelin 101 renal) при медиане наблюдения за общей выживаемостью в течение 19 месяцев, медиана беспрогрессивной выживаемости составила 13,8 мес. (11.1, NE) по сравнению с 8,4 мес. (6.9, 11.1) в группе сунитиниба. В исследовании комбинации пембролизумаба и акситиниба (Keynote-426) медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. Однако риск смерти был на 47% ниже в группе пембролизумаб-акситиниб, чем в группе сунитиниба (отношение рисков смерти 0,53; 95% ДИ 0,38–0,74; p<0,0001). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15,1 месяца (95% ДИ, от 12,6 до 17,7) в группе пембролизумаба и акситиниба и 11,1 месяца (95% ДИ, 8,7–12,5) в группе сунитиниба. Отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти составило 0,69 (95% ДИ от 0,57 до 0,84; p<0,001). Частота объективного ответа составила 59,3% (95% ДИ, от 54,5 до 63,9) в группе пембролизумаба и акситиниба и 35,7% (95% ДИ, 31,1–40,4) в группе сунитиниба (p<0,001).

Наиболее частыми побочными реакциями (> 1%), приводящими к прекращению приема авелумаба или комбинации с акситинибом, были гепатотоксичность (6%) и инфузионные реакции (1,8%). Наиболее частой побочной реакцией (>10%), приводившей к временному прекращению или снижению дозы препарата Инлита®, были диарея (19%), артериальная гипертензия (18%), ладонно-подошвенная эритродизестезия (18%) и гепатотоксичность (10%). Наиболее частыми побочными реакциями (>1%), приводившими к прекращению приема препаратов пембролизумаба или комбинации пембролизумаба и акситиниба были гепатотоксичность (13%), диарея/колит (1,9%), острая почечная недостаточность (1,6%) и нарушение мозгового кровообращения (1,2%). Наиболее частыми побочными реакциями (>10%), приводившими либо к временному прекращению, либо к уменьшению дозы акситиниба, были гепатотоксичность (21%), диарея (19%) и артериальная гипертензия (18%).

DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 и 5 мг – воспроизведенный препарат акситиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего препарата, лекарственной форме, дозировке и качественному составу вспомогательных веществ референтному препарату акситиниба Инлита® (владелец РУ: Пфайзер Инк, США). Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-AXT в сравнении с референтным препаратом Инлита®, 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-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Инлита®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 5 мг (Пфайзер Инк, США).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата акситиниба позволит снизить цену и повысить доступность современной терапии почечно-клеточного рака.

## Ожидаемые показания к применению

* Распространенный почечно-клеточный рак у взрослых, в случае если другое лекарственное средство больше не эффективно в предотвращении прогрессирования заболевания.
* В комбинации с пембролизумабом при лечении пациентов с почечно-клеточным раком, ранее не получавших химиотерапии
* В комбинации с авелумабом при лечении пациентов с почечно-клеточным раком, ранее не получавших химиотерапии

## Список литературы

1. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России 2021. Рак паренхимы почки.
2. Petejova N., Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2016;160(2):183−94. DOI: 10.5507/bp.2015.050
3. Chittiboina P., Lonser R.R. von Hippel–Lindau disease. Hand Clin Neurol 2015;139– 56. DOI:10.1016/b978-0-444-62702-5.00010-x
4. Globocan 2020 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>). International Agency for Research on Cancer 2022.
5. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с.
6. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. Cancer Treat Rev. 2008 34(3):193–205. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.12.001>.
7. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, Tian Z, Schmitges J, Graefen M, Perrotte P, Menon M, Montorsi F, Karakiewicz PI. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012 23(4):973–80. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr362>.
8. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review 1975-2016. Natl. Cancer Institute. 2019.
9. Wiechno P, Kucharz J, Sadowska M, Michalski W, Sikora‑Kupis B, Jonska‑Gmyrek J, Poniatowska J, Nietupski K, Ossolinski K, Demkow T. Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma. Medical Oncology (2018) 35:156
10. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 2004; 171(3): 1071–1076.
11. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018; 379(5): 417–427.
12. Bex A, Mulders P, Jewett M et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. JAMA Oncol 2019; 5(2): 164–170.
13. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol 2014;15(12): e549–e561
14. Sarna G., Figlin R., de Kernion J. Interferon in renal cell carcinoma. The UCLA experience. Cancer 1987;59:610−2
15. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study J Clin Oncol 2009;27(34):5794−9.
16. Kirchner H, Strumberg D, Bahl A and Overkam F. Patient-based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10(4):585–96
17. Bellesoeur A, Carton E, Alexandre J, Goldwasser F, Huillard O. Axitinib in the treatment of renal cell carcinoma: design, development, and place in therapy. Drug Design, Development and Therapy 2017:11 2801–2811
18. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378:1931–9.
19. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779531; PMCID: PMC6716603.
20. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. DOI: <https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8> .

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

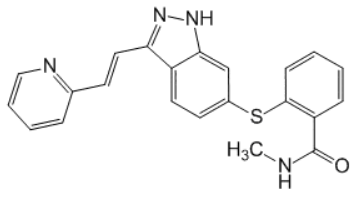
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

C22H18N4OS

### 2.1.2. Структурная формула

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



**Молекулярная масса:** 386,47 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Акситиниб представляет собой аморфный порошок от белого до бледно-желтого цвета. Растворимость акситиниба в водной среде с pH в диапазоне 1,1 – 7,8 превышает 0,2 μg/mL. Коэффициент распределения (n-октанол/вода) равен 3,5.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-AXT планируется выпускать в следующих дозировках: 1 мг, 5 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя. Ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-AXT во всех дозировках.

| **Компонент** | **Для дозировки** | |
| --- | --- | --- |
| **1 мг** | **5 мг** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Акситиниб | 1,00 мг | 5,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 200 | 111,43 мг | 107,43 мг |
| Лактозы моногидрат | 56,00 мг | 56,00 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 5,25 мг | 5,25 мг |
| Магния стеарат | 1,32 мг | 1,32 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **175,00 мг** | **175,00 мг** |
| Опадрай II 85F240084, розовый  Готовое пленочное покрытие  [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 %]  (Спецификация Фирмы-производителя) | 7,00 мг | - |
| Опадрай II 85F150004, темный красный  Готовое пленочное покрытие  [поливиниловый спирт – 40,00 %; макрогол 3350\* – 20,20 %; краситель железа оксид красный – 16,15 % тальк – 14,80 %; титана диоксид – 8,85 %]  (Спецификация Фирмы-производителя) | - | 7,00 мг |
| **Масса таблетки, покрытые пленочной оболочкой:** | **182,00 мг** | **182,00 мг** |
| **Примечание:**  \* макрогол с молекулярной массой 3350 (USP, Ph. Eur. – макрогол 3350, JP – макрогол 4000) | | |

DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 5 мг разработан дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и качественному составу вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату акситиниба Инлита® (владелец РУ: Пфайзер Инк, США).

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 5 мг. Сопоставление составов DT-AXT (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Инлита® (Пфайзер Инк, США) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-AXT (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Инлита® (Пфайзер Инк, США) в дозировке 5 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 5 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **DT-AXT** | **Инлита®** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Акситиниб | 5,00 мг | 5,00 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав субстанции:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая \* | 107,43 мг | 107,43 мг |
| Лактозы моногидрат | 56,00 мг | 56,00 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 5,25 мг | 5,25 мг |
| Магния стеарат | 1,32 мг | 1,32 мг |
| **Масса таблетки без оболочки** | **175,00 мг** | **175,00 мг** |
| *Пленочная оболочка:* | | |
| Опадрай II 85F150004, темный красный  Готовое пленочное покрытие  [поливиниловый спирт – 40,00 %; макрогол 3350\*\* – 20,20 %; краситель железа оксид красный – 16,15 % тальк – 14,80 %; титана диоксид – 8,85 %] | 7,00 мг | - |
| Опадрай красный  [гипромеллоза – 28,0 %; титана диоксид – 17,1 %; лактозы моногидрат – 40,0 %; триацетин – 8,0 %; краситель железа оксид красный – 6,9 %] | - | 7,00 мг |
| **Масса таблетки, покрытые пленочной оболочкой:** | **182,00 мг** | **182,00 мг** |
| **Примечание:**  \* В составе препарата DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, присутствует целлюлоза микрокристаллическая тип 200.  \*\* макрогол с молекулярной массой 3350 (USP, Ph. Eur. – макрогол 3350, JP – макрогол 4000) | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-AXT были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Инлита® (Пфайзер Инк, США) в дозировке 5 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: 0,01 М хлороводородная кислота (среда по НД), 0,1 М хлороводородная кислота, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин выполняли методом ВЭЖК.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, в среде 0,1 М хлороводородная кислота наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Также, после математической оценки определения фактора подобия, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в средах ацетатный буферный раствор pH 4,5, фосфатный буферный раствор pH 6,8 и в среде по НД (0,01 М хлороводородной кислоты). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг в сравнении с препаратом Инлита®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося**  **действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **АКСИТИНИБ ТППО, 5 мг , с. 011122** | **Инлита® ТППО, 5 мг,**  **c. ЕТ9382** |
| 0,01 М хлороводородная кислота | 5 | 48,2 | 40,5 |
| 15 | 75,6 | 66,8 |
| 30 | 85,7 | 82,8 |
| 45 | 92,2 | 90,8 |
| 60 | 94,5 | 94,4 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***62,9*** | |
| 0,1 М хлороводородная кислота | 5 | 97,9 | 99,9 |
| 15 | 99,4 | 100,6 |
| 30 | 99,6 | 100,4 |
| 45 | 100,4 | 100,3 |
| 60 | 100,6 | 100,6 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической обработки*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 5 | 1,7 | 0,8 |
| 15 | 2,6 | 1,6 |
| 30 | 3,4 | 2,4 |
| 45 | 3,9 | 2,8 |
| 60 | 4,0 | 3,2 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***92,8*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 5 | 1,3 | 1,1 |
| 15 | 1,7 | 2,0 |
| 30 | 2,2 | 2,5 |
| 45 | 2,7 | 2,7 |
| 60 | 3,1 | 3,0 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***99,5*** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-AXT и Инлита® в дозировке 5 мг в 0,01 М раствора хлороводородной кислоты (раствор по НД).

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-AXT и Инлита® в дозировке 5 мг в растворе 0,1 М хлороводородной кислоты.

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

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

По результатам исследования кинетика растворения лекарственных препаратов DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (производства АО «ОРТАТ», Россия) признана эквивалентной препарату Инлита® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (производства «Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ», Германия) для всех испытуемых сред растворения: 0,01 М хлороводородная кислота (среда по НД), 0,1 М хлороводородная кислота, ацетатный буферный раствор рН 4,5 и фосфатный буферный раствор рН 6,8, результаты ТСКР позволяют предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг, 5 мг.

По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 56 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена или полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеена самоклеящаяся этикетка.

Каждую банку, 4 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток помешают в пачку из картона коробочного.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов по теме «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «АКСИТИНИБ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг» с препаратом «ИНЛИТА® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг», от 8 декабря 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 и 5 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-AXT (АО «Р-Фарм», Россия) полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего препарата, лекарственной форме, дозировке и качественному составу вспомогательных веществ референтному препарату акситиниба Инлита® (владелец РУ: Пфайзер Инк, США), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-AXT были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата акситиниба. Поскольку лекарственный препарат DT-AXT является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения акситиниба 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 акситиниба.

Акситиниб (Инлита®) – мощный селективный ингибитор 2-го поколения рецепторов VEGFR 1, 2 и 3-го типов, участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Акситиниб блокирует рецепторы VEGFR в субнаномолярных дозах препарата. Относительная эффективность акситиниба в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR первого поколения. Кроме того, ингибиторы VEGFR первого поколения блокируют и другие мишени, например, рецепторы фактора роста тромбоцитов PDGFR и другие тирозинкиназы (b-Raf, KIT и FLT-3), которые не подавляет акситиниб. Эта нежелательная активность влияет на профиль токсичности ингибиторов тирозинкиназ первого поколения, и, вероятно, более селективные ингибиторы рецепторов VEGFR, такие как акситиниб, могут иметь более высокую эффективность [1].

Фармакокинетика была изучена на мышах, крысах, собаках породы бигль и яванских макаках после внутривенного и перорального введения. Биодоступность после перорального введения была низкой или умеренной у всех видов животных и человека: 16% у мышей, 3–31% у крыс, 10-59% у собак, 3% у макак и 58% у человека. Максимальная концентрация в плазме крови после перорального введения обычно наблюдалась в течение 8 часов у мышей, 5 часов у крыс, 7 часов у собак, 5 часов у макак и 4 часов у человека. Конечный период полувыведения после п/о введения составлял 1–10 часов у мышей, 1-4 часа у крыс, 0,4-6 часов у собак, 10 часов у макак и 3 часа у здоровых людей. Объем распределения и клиренс после перорального введения составляли 0,8 л/кг и 0,7 л/ч/кг у мышей, 0,8 л/кг и 0,7 л/ч/кг у макак и 1 л/кг и 0,4 л/ч/кг у людей. После внутривенного введения объем распределения и клиренс составляли 2 л/кг и 2 л/ч/кг у мышей, 32 л/кг и 24 л/ч/кг у крыс и 1 л/кг и 0,7 л/ч/кг у собак. После однократного внутривенного или перорального (макаки и человек) введения акситиниба объем распределения был сопоставим с общим объемом воды в организме у всех изученных видов, включая человека (мышь: в 3 раза, крыса: в 48 раз, собака: в 1,7 раза, макаки: в 1,2 раза и человек: в 1,7 раза по отношению к общему объему воды в организме соответствующего вида). Экспозиция превышала пропорциональность дозе у мышей, крыс и (возможно) собак после многократного введения дозы, но не была изучена у макак. В целом у мышей и собак после многократного введения препарата не было обнаружено кумуляции, в то время как у крыс и макак она не изучалась. В клинических исследованиях наблюдалось минимальная кумуляция. У мышей и собак 66-83% акситиниба после перорального введения выводилось с калом, 6-13% - с мочой. У здоровых людей выведение акситиниба с калом обычно составляло 30-60 % от общей дозы, в то время как 14-28 % дозы обнаруживалось в моче, при этом с мочой выводилось лишь небольшое количество неизмененного акситиниба [2].

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

Исследования однократной токсичности проводились у мышей и собак. Акситиниб показал низкий острый токсический потенциал после перорального введения у мышей и собак. Не наблюдалось летальности или сильной токсичности после однократного перорального введения препарата в дозировке 2000 мг/кг (предельный тест) у мышей или крыс. У собак наблюдали наличие бесформенного, слизистого, обесцвеченного кала при дозировках 500 мг/кг (1М) и 2000 мг/кг. NOAEL = 2000 мг/кг.

Исследования токсичности повторных доз проводили у мышей в течение 14 дней, 28 дней, 26 недель, у собак в течение 14 дней, 28 дней, 26 недель и 39 недель. У мышей отмечали прирост массы тела, снижение количества ретикулоцитов, снижение массы тимуса, снижение массы семенников/придатков семенников, снижение среднего содержания общего белка и альумина, снижение среднего числа эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и ретикулоцитов, пойкилоцитоз, увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), и среднего объема эритроцита, утолщение метафизарного хряща бедренной кости, небольшое повышение щелочной фосфатазы, снижение количества желтых тел, дозозависимая одонтопатия. У собак отмечали снижение массы тела и потребления корма, аномальный стул, хроническое воспаление полости рта, снижение количества ретикулоцитов, повышение количества триглицеридов, гематурию, гипертермию, воспаление слизистых, фибриноз ЖКТ, застойное полнокровие/кишечное кровотечение, выпадение волос, снижение массы тела [3].

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Акситиниб – мощный селективный ингибитор 2-го поколения рецепторов VEGFR 1, 2 и 3-го типов. Акситиниб блокирует рецепторы VEGFR в субнаномолярных дозах препарата. Относительная эффективность акситиниба в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR первого поколения. Кроме того, ингибиторы VEGFR первого поколения блокируют и другие мишени, например, рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и другие тирозинкиназы (b-Raf, KIT и FLT-3), которые не подавляет акситиниб. Эта нежелательная активность влияет на профиль токсичности ингибиторов тирозинкиназ первого поколения, и, вероятно, более селективные ингибиторы рецепторов VEGFR, такие как акситиниб, могут иметь более высокую эффективность [4].

Нарушение работы путей сигнальной передачи играет важную роль в патогенезе многих злокачественных опухолей, особенно ПКР, при котором открыт патогенетический путь прогрессирования заболевания, ассоциированный с геном von Hippel–Lindau (VHL). Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухолесупрессорного гена VHL, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную терапевтическую цель при мПКР. В условиях нормоксии α-субъединица фактора, индуцированного гипоксией (Hypoxia-inducible factor, HIF-α), связывается с белком-продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF-α по протеосомному пути. В случае мутации гена VHL происходят аккумулирование HIF-α и активизация транскрипции генов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь сосудисто-эндотелиального – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующих – TGF-α и TGF-β (Transforming Growth Factor) факторов роста, которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Лекарственная резистентность, развивающаяся при длительном использовании препаратов, действующих через патогенетический путь, ассоциированный с HIF/VEGF, обусловила необходимость поиска альтернативных патогенетических таргетных путей. Одним из них стал путь mTOR, который вовлечен в патогенез многих злокачественных новообразований, в том числе и мПКР. Сигнальный путь mTOR представлен как в клетках опухоли, так и в клетках эндотелия сосудов. Этот путь активизирует ангиогенез, усиливая трансляцию различных факторов (HIF, VEGF, PDGF-β, TGF-α и др.), что приводит к росту и пролиферации клеток [5].

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

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

Акситиниб оценивали на предмет ингибирующей активности в отношении предполагаемых киназ-мишеней, киназных доменов VEGFR (рецептор фактора роста сосудистого эндотелия). В анализах использовали как фосфорилированный, так и нефосфорилированный FLVK (FGF (фактор роста фибробластов)-подобная киназа VEGF). Кроме того, акситиниб также был изучен с точки зрения эффективности в отношении группы тесно связанных киназ семейства рецепторных тирозинкиназ III, IV и V. Эти испытания показали, что акситиниб является мощным АТФ-конкурентным ингибитором следующих протеинкиназ: VEGFR-1, -2 (как нефосфорилированный, так и фосфорилированный FLVK), мышиный VEGFR-2 и PDGFR-β (бета-рецептор тромбоцитарного фактора роста). Значения Ki варьировали от 0,7 до 22 нМ.

Акситиниб более активен в отношении нефосфорилированной формы, нежели фосфорилированной формы VEGFR-киназ, поскольку он связывается с конформацией «DFG-мотив наружу», которая преобладает в нефосфорилированной структуре.

Кроме того, селективность акситиниба была изучена в панели, включающей приблизительно 100 различных киназ. Сообщалось, что акситиниб в концентрации 1 мкМ ингибирует 10 киназ семейства, не относящегося к PDGFR, более чем на 50 %. Циркулирующий в плазме сульфоксидный метаболит акситиниба (М12) оценивали на киназную селективность по отношению к панели из 52 киназ. Две киназы (Aur-2 и AMPK) были ингибированы более чем на 50 % при концентрации 1 мкМ M12.

В эндотелиальных клетках акситиниб ингибировал VEGF-опосредованное аутофосфорилирование VEGFR с IC50, равной 0,09-0,12 нМ для VEGFR-1, 0,2 ± 0,06 нМ для VEGFR-2 и 0,1-0,29 нМ для VEGFR-3. Акситиниб проявлял менее выраженную ингибирующую активность в отношении аутофосфорилирования PDGFR-α, PDGFR-β и KIT, при этом значения IC50 составляли 5,0±1,0 нМ, 1,6±0,4 нМ и 1,7±0,6 нМ, соответственно. Кроме того, акситиниб ингибировал VEGF-опосредованную выживаемость эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) с IC50, равной 0,24±0,09 нМ; в том же анализе акситиниб продемонстрировал примерно 1000‑кратную селективность в отношении VEGFR-2 по сравнению с FGFR-1.

Акситиниб не был эффективен в отношении клеточной активности других изученных рецепторных тирозинкиназ (RTK), включая CSF-1R, Flt-3, RET, EGFR и cMet (белок, кодирующий фактор мезенхимально-эпителиального перехода, протоонкоген).

Акситиниб дозозависимо ингибировал образование трехмерных канальцев сфероидальных эндотелиальных клеток, встроенных в фибриновый матрикс. Акситиниб также блокировал VEGF-опосредованную адгезию эндотелиальных клеток и миграцию белков внеклеточного матрикса и индуцировал апоптоз эндотелиальных клеток уже через 6 часов после воздействия в культуре клеток. Обработка HUVEC акситинибом приводила к быстрому, мощному и дозозависимому ингибированию фосфорилирования eNOS, Akt и ERK1/2 в концентрациях, аналогичных тем, которые необходимы для ингибирования VEGFR. Ингибирование фосфорилирования eNOS и Akt акситинибом было полностью обратимым лишь через 0,5–2 часа после отмены введения препарата. Напротив, в тех же экспериментальных условиях фосфорилирование VEGFR-2 оставалось частично ингибированным в течение как минимум 24 часов.

Акситиниб также оказывает функциональное воздействие на опухолевые клетки, экспрессирующие PDGFR и KIT. Например, в PDGFR-β-позитивных клетках глиомы U87MG человека акситиниб дозозависимо ингибировал PDGF-BB-стимулированную миграцию (но не пролиферацию) клеток. Акситиниб дозозависимо ингибировал фосфорилирование KIT в клетках KIT+ SCLC NCI-H526 человека.

Однако концентрации, необходимые для модуляции PDGFR-β и KIT-опосредованной клеточной активности, были выше, чем концентрации, необходимые для модуляции активности VEGFR, что согласуется с профилем эффективности и селективности акситиниба. Наконец, при концентрациях от 1 до 10 мкМ акситиниб оказывал незначительное антипролиферативное воздействие на опухолевые клетки, которые не экспрессируют VEGFR, PDGFR и/или KIT.

Два основных метаболита акситиниба у человека, M12 (сульфоксид) и M7 (N‑глюкуронид), были оценены на предмет активности клеток VEGFR-2, PDGFR-β и KIT. В клетках M12 оказывал минимальное влияние на VEGF-опосредованную выживаемость HUVEC и аутофосфорилирование PDGFR-β и KIT до тех пор, пока его концентрации не были, по меньшей мере, соответственно, в 400, 470 и 290 раз выше, чем те, которые необходимы для его исходного соединения акситиниба (средние значения). Метаболит N‑глюкуронида проявлял примерно в 8300 раз меньшую активность в отношении аутофосфорилирования VEGFR-2 по сравнению с акситинибом. Также ожидается, что M7 обладает незначительной активностью в отношении PDGFR-β и KIT на основании результатов испытания на активность с использованием соединения, являющегося структурно гомологичным аналогом. Кроме того, компьютерное моделирование сокристаллической структуры M7 и киназного домена VEGFR2 показало, что N‑глюкуронирование акситиниба в NH-положении разрушает ключевую водородную связь и значительно нарушает надлежащее соответствие в сайте связывания АТФ [2].

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

Воздействие акситиниба в отношении ангиогенеза *in vivo* было изучено в тканях сетчатки крыс и ксенотрансплантатных опухолях мышей.

Новорожденным крысам вводили две внутривенные инъекции акситиниба гидрохлорида в дозе 10 или 30 мг/кг перед сбором и обработкой тканей сетчатки. Для определения фосфорилирования VEGFR-2 у крыс проводили эксперименты с иммунопреципитацией и вестерн-блоттинг (IP/IB). По сравнению с тканями, обработанными основой, в контрольной группе фосфорилирование VEGFR-2 в тканях, обработанных акситинибом, было снижено на 80–90% через час после второй инъекции соединения при обеих дозах. В группе с низкими дозами сигнал полностью восстанавливался через 6 часов после введения, когда концентрация несвязанного лекарственного средства в плазме крови составила 0,017±0,02 нг/мл (или 0,04±0,06 нМ), что значительно ниже значения IC50 для VEGFR-2 (0,20±0,04 нМ). В группе, получавшей высокие дозы, восстановление сигнала фосфо-VEGFR-2 на 50–60% происходило через 6-24 часа после введения препарата. Это было обусловлено концентрацией несвязанного лекарственного препарата в плазме крови, равной 0,57±0,14 нг/мл (6 часов) и 0,066±0,008 нг/мл (24 часа), что в пересчете на нМ составило 1,5±0,36 нМ (6 часов) и 0,17±0,02 нМ (24 часа), соответственно. Полная активность VEGFR-2 восстанавливалась через 24–32 часа после введения препарата. В целом, степень ингибирования мишени коррелировала с концентрацией в плазме крови в разные моменты времени. Нелинейный регрессионный анализ группы 30 мг/кг в Prizm (Graphpad) с использованием сигмоидальной модели дозозависимого ответа выявил EC50 для ингибирования мишени, составлявшую 0,49 (±3,1) нМ или 0,19 нг/мл.

В модели ксенотрансплантата меланомы человека M24met было обнаружено, что однократная пероральная доза акситиниба (50 мг/кг) подавляла фосфорилирование VEGFR-2 мышей в опухолевых тканях на срок до 7 часов по сравнению с опухолями, обработанными неактивной основой. В группе, получавшей дозу 30 мг/кг, уровень фосфорилирования VEGFR-2 в опухолях имел обратную корреляцию с концентрацией акситиниба в плазме крови. В том же исследовании также измеряли фосфорилирование опухолевого ERK (MAPK44/42) методом вестерн-блоттинга. Сигнал ERK был частично ингибирован при обработке акситинибом. Ингибирование быстро достигало плато (через 30 минут после введения), и сигнал оставался частично ингибированным в течение как минимум 7 часов.

Влияние акситиниба на фосфорилирование PDGFR-β было изучено на модели опухоли глиомы C6 у крыс. Мышам с большими опухолями вводили акситиниб в дозах 10, 30 и 100 мг/кг (п/о; 3 дозы в течение 1,5 дней). В дозе 10 или 30 мг/кг акситиниб вызывал частичное ингибирование фосфорилирования PDGFR-β, тогда как при 100 мг/кг наблюдалось существенное (90 %) и более длительное ингибирование активности PDGFR-β. Концентрация несвязанного вещества плазме крови в группе 10 мг/кг не достигала IC50 для PDGFRs, а концентрация акситиниба в плазме крови при уровнях дозы 30 мг/кг достигала IC50 для PDGFRS-β лишь временно. Во всех дозовых группах полная активность PDGFR-β в течение 48 часов не восстанавливалась, хотя концентрация препарата в плазме крови через 24 часа более не определялась.

Основываясь на исследованиях хронической терапии ксенотрансплантатов карциномы толстой кишки человека MV522, расчетная фармакологически эффективная концентрация Ceff в плазме крови человека составляла 22–66 нг/мл.

В исследовании TGI (Tumor Growth Inhibition, ингибирование опухолевого роста) на модели MV522 на мышах ED50 составляла 8,7 мг/кг (2 раза/сут). Дозы ED70 и ED80 у мышей составляли 30 мг/кг (2 раза/сут) и 60 мг/кг (2 раза/сут), соответственно. Сопоставление экспозиции в плазме крови с продолжительностью воздействия для дозы 10 мг/кг 2 раза/сут (т. е. приблизительно ED50) показало, что 50 % TGI будет достигнуто, если: 1) концентрация несвязанного препарата в плазме крови будет сохранена на уровне или выше 0,85 нМ (или общая концентрация 66 нг/мл у человека) в течение ≥ 10 часов/сутки; или 2) концентрация несвязанного препарата в плазме крови будет сохранена на уровне или выше 0,65 нМ (или общая концентрация 50 нг/мл у человека) в течение ≥ 16 часов/сутки; или 3) концентрация несвязанного препарата в плазме крови будет сохранена на уровне или выше 0,28 нМ (или общая концентрация 22 нг/мл у человека) в течение 24 часов.

Акситиниб показал дозозависимый первичный TGI (45-87 % при 30 мг/кг) в п/к или ортотопически имплантированных ксенотрансплантатах человека и моделях опухолей грызунов, включая модели опухолей молочной железы, толстой кишки, легких, поджелудочной железы, почек, головного мозга, кожи и печени с выраженным ингибирующим действием на местное и отдаленное метастазирование в моделях ортотопического и спонтанного метастазирования HCT-116 GFP (карцинома толстой кишки человека), SN12C-GFP (почечноклеточный рак человека) и M24met (меланома человека).

В модели опухоли MV522 длительный перерыв в дозировании (> 1 недели) между циклами лечения приводил к значительному снижению противоопухолевой эффективности акситиниба, в то время как при введении препарата 1 раз/сут или 2 раза/сут эффективность была сопоставимой.

Акситиниб оценивали на предмет способности повышать противоопухолевую эффективность химиотерапевтических препаратов, лучевой или таргетной терапии. Акситиниб комбинировали с доцетакселом в модели рака молочной железы с подкожно имплантированными опухолями ксенотрансплантата человека MDA-MB-231 и MDAMB- 435\HAL-Luc; и на модели мышей с карциномой легкого Льюиса; с карбоплатином в модели рака яичников человека A2780; с гемцитабином в модели рака поджелудочной железы человека BxPC-3; с лучевой терапией в модели рака предстательной железы человека DU145, с ингибитором MEK PD-0325901 в модели меланомы человека A2058; и с бевацизумабом в модели рака толстой кишки человека MV522 и модели меланомы человека M24met. Комбинированные методы лечения приводили к постоянному повышению эффективности во всех моделях, начиная с повышения эффективности (менее, чем аддитивного), до аддитивного эффекта и синергизма (более, чем аддитивного эффекта). Значительный противоопухолевый эффект также наблюдался при применении акситиниба в популяциях опухолей, которые были нечувствительны к бевацизумабу [2].

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

Акситиниб оценивали в анализах смещения радиолиганда в отношении следующих рецепторов или ионных каналов вплоть до концентрации 10 мкМ: аденозин А1 и А2А; адренергические α1, α2, β1 и β2; брадикининовый β2; кальциевый канал типа L; дофаминовые D1 и D2L; эстрогеновые ERa; ГАМКА (агонист и хлоридный канал); глюкокортикоидные; глутаматные (*N‑*метил *D*-аспартат); глутаматные (неселективный); глициновый (чувствительный к стрихнину); гистаминовые H1 и H3; инсулиновый; мускариновые M1, M2 и M3; и нейропептида Y2, никотиновый ацетилхолинергический (центральный); опиатные (δ, κ, µ); форболового эфира; пуринергические (P2X, P2Y); серотониновые (5-HT1, 5-HT2); сигма-рецептор (неселективный); натриевый канал (сайт 2); тахикинин NK1; тестостероновый рецептор.

Умеренное сродство к связыванию в диапазоне низких мкМ наблюдалось для рецепторов аденозина A2A (Ki 2,76 мкМ), мускаринового М2 -рецептора (Ki 2,23 мкМ) и нейропептида Y2 (IC50 10 мкМ). Во вторичных функциональных анализах влияние акситиниба на рецепторы A2A, M2 или Y2 в концентрациях до 30 мкМ было меньше, чем установленный критерий эффекта – ≥ 50 % агонистической или антагонистической активности. Результаты были в диапазоне 0–19 %. Самым высоким установленным ответом было 19 %-е антагонистическое воздействие на рецепторы М2 в предсердиях морской свинки [2].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Акситиниб оценивали на предмет потенциального воздействия на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую и дыхательную системы, а также желудочно-кишечный тракт *in vitro* и/или *in vivo*.

Акситиниб вводили в виде пероральной суспензии (0,5 % в/в водного раствора КМЦ) во всех исследованиях *in vivo*. Исследования с повторным введением препарата проводили с двукратным введением с интервалом около 6 часов. Значения связывания с белками плазмы крови 97,0 %, 98,1 % и 98,0 % использовали для расчета Cmax или AUC несвязанной фракции у мышей, крыс и собак, соответственно, в тех фармакологических исследованиях безопасности, где были получены значения экспозиции [2].

Результаты фармакологических исследований безопасности представлены в таблице 3-1.

Таблица 3-1. Обзор фармакологических исследований безопасности.

| **Оцениваемая система органов**  **(Отчет по исследованию №) Статус GLP** | **Вид / Номер** | **Способ применения/ Доза/ Препарат** | **Результаты** | **NOAEL** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Центральная нервная система** | | | | |
| Нейроповеденческая оценка (тест Ирвина)  (VFF/488)  GLP | Мыши CD-1 / 4  / группа | п/о /  0, 3, 10, 30 мг/кг /  Акситиниб | Эффектов, связанных с воздействием препарата, отмечено не было | 30 мг/кг п/о |
| **Сердечно-сосудистая и дыхательная системы** | | | | |
| Ток калиевых каналов hERG  (AG013736HERG)  Не соответствует GLP | Стабильно трансфицированные клетки HEK293 / 6 клеток на концентрацию | *In vitro* /  3 мкМ a /  Акситиниб | Ингибирование 7,0±0,6 %  (среднее ± СОШ) | Н/О |
| Определение Ki для канала hERG  (DOF\_GBLFP1\_E - 02102006)  Не соответствует GLP | Анализ связывания дофетилида методом поляризационной флуоресценции | *In vitro* /  0,002-200 мкМ /  AG-028458 b  (сульфоксидный метаболит) | Ki > 79 мкМ  IC50 > 200 мкМ | 200 мкМ |
| Ток калиевых каналов hERG  (SP1307)  Не соответствует GLP | Стабильные трансфицированные клетки HEK293  9 клеток на концентрацию | *In vitro* /  1, 3, 10, 30 мкМ /  PF-04621675 (метаболит) | Ингибирование 1,7±3,4 %  (среднее ± СОШ) при 30 мкМ  Ингибирование hERG IC50 > 30 мкМ | 30 мкМ |
| Сердечно-сосудистые эффекты  (Артериальное давление, частота сердечных сокращений)  (SP4009)  Не соответствует GLP | C57/BL6 Мыши /  9  / группа | п/о /  3, 30, 100 мг/кг/сут в течение 4 дней /  Акситиниб | **30 и 100 мг/кг/сут:**  ↑АД 6 % и 9 %, соответственно  ↑АД также в группе неактивной основы Неопределенный результат | Н/О |
| Сердечно-сосудистые эффекты  (Артериальное давление, частота сердечных сокращений)  (SP4009-2)  Не соответствует GLP | C57/BL6 мыши / 6  / группа | п/о /  30 мг/кг/сут в течение 4 дней /  Акситиниб | **30 мг/кг/сут:**  ↑АД (САД 9-16 %, ДАД 13-20 %, среднее артериальное давление 11-18 %),  ↓ЧСС (от -10 до -13 %, 1-8 часа после введения препарата).  ↑ЧСС (10-14 %, 16-24 часов после введения препарата).  ↑ЧСС и АД (10-20 %) периодически в течение 1‑го и 2‑го дней восстановления.  Начало возвращения к исходным значениям на 3‑й день восстановления. | Н/О |
| Сердечно-сосудистые эффекты (артериальное давление, частота сердечных сокращений)  (SP0304) | Крысы на телеметрическом наблюдении, / 9‑11  / группа | П/о / 100, 300, 500 мг/кг/сут в течение 7 дней / Акситиниб | **≥ 300 мг/кг/сут:**  ↑САД (2-3 %) | 100 мг/кг/сут |
| Не соответствует GLP Сердечно-сосудистые эффекты  (Артериальное давление, частота сердечных сокращений, ЭКГ)  (VFF/492)  GLP | Собаки на телеметрическом наблюдении/  1+ 3/ группа c | п/о /  3, 10, 30 мг/кг / Акситиниб | Эффектов, связанных с воздействием препарата, отмечено не было | 30 мг/кг |
| Сердечно-сосудистые эффекты (Артериальное давление, частота сердечных сокращений)  (SPT04-029)  GLP | Собаки на телеметрическом наблюдении/  6  / группа | п/о /  10, 50, 150 мг/кг/сут в течение 3 дней / Акситиниб | Неопределенно | Н/О |
| Дыхательная функция (частота дыхательных движений, дыхательный и минутный объем)  (VFF/491)  GLP | Крысы Вистар /  8  / группа | п/о /  50, 250, 500 мг/кг / Акситиниб | Эффектов, связанных с воздействием препарата, отмечено не было | 500 мг/кг |
| **Желудочно-кишечный тракт** | | | | |
| Пассаж активированного угля  (VFF/489)  GLP | Мыши CD-1 /  10  / группа | п/о /  3, 10, 30 мг/кг / Акситиниб | Эффектов, связанных с воздействием препарата, отмечено не было | 30 мг/кг п/о |
| Опорожнение желудка  (Феноловый  красный)  (VFF/490)  GLP | Крысы Вистар /  8  / группа | п/о /  5, 10, 30 мг/кг / Акситиниб | ≥ **10 мг/кг**:  ↑ Опорожнение желудка, | 5 мг/кг п/о |
| Примечание:  Исследования с повторным введением препарата проводили с двукратным введением с интервалом около 6 часов.  АД: артериальное давление; ДАД: диастолическое кровяное давление; MAP: среднее артериальное давление; САД: систолическое кровяное давление; ЭКГ: электрокардиография; СОШ: стандартная ошибка среднего.  а Более высокие концентрации не могли быть протестированы, поскольку 3 мкМ является пределом растворимости акситиниба во внеклеточном физиологическом растворе hERG.  b Также упоминается как PF-03482595.  c Всего четыре животных. | | | | |

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Соответствующих исследований представлено не было [2].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетика была изучена на мышах, крысах, собаках породы бигль и яванских макаках после внутривенного и перорального введения.

Биодоступность после перорального введения была низкой или умеренной у всех видов животных и человека: 16% у мышей, 3–31% у крыс, 10-59% у собак, 3% у макак и 58% у человека.

Максимальная концентрация в плазме крови после перорального введения обычно наблюдалась в течение 8 часов у мышей, 5 часов у крыс, 7 часов у собак, 5 часов у макак и 4 часов у человека.

Конечный период полувыведения после п/о введения составлял 1–10 часов у мышей, 1-4 часа у крыс, 0,4-6 часов у собак, 10 часов у макак и 3 часа у здоровых людей.

Объем распределения и клиренс после перорального введения составляли 0,8 л/кг и 0,7 л/ч/кг у мышей, 0,8 л/кг и 0,7 л/ч/кг у макак и 1 л/кг и 0,4 л/ч/кг у людей. После внутривенного введения объем распределения и клиренс составляли 2 л/кг и 2 л/ч/кг у мышей, 32 л/кг и 24 л/ч/кг у крыс и 1 л/кг и 0,7 л/ч/кг у собак.

После однократного внутривенного или перорального (макаки и человек) введения акситиниба объем распределения был сопоставим с общим объемом воды в организме у всех изученных видов, включая человека (мышь: в 3 раза, крыса: в 48 раз, собака: в 1,7 раза, макаки: в 1,2 раза и человек: в 1,7 раза по отношению к общему объему воды в организме соответствующего вида).

Экспозиция превышала пропорциональность дозе у мышей, крыс и (возможно) собак после многократного введения дозы, но не была изучена у макак. В целом у мышей и собак после многократного введения препарата не было обнаружено кумуляции, в то время как у крыс и макак она не изучалась. В клинических исследованиях наблюдалось минимальная кумуляция.

У мышей и собак 66-83% акситиниба после перорального введения выводилось с калом, 6-13% - с мочой. У здоровых людей выведение акситиниба с калом обычно составляло 30-60 % от общей дозы, в то время как 14-28 % дозы обнаруживалось в моче, при этом с мочой выводилось лишь небольшое количество неизмененного акситиниба [2].

**3.2.1. Всасывание**

Пероральное применение акситиниба у собак после употребления корма приводило к более высокой экспозиции, чем при введении собакам натощак, тогда как у мышей явного влияния употребления корма на экспозицию не наблюдалось. У здоровых людей прием пищи с высоким содержанием жира и калорий приводил к увеличению экспозиции акситиниба (форма XLI) на 19 % (на основе AUC) по сравнению с введением после ночного воздержания от приема пищи. Однако прием пищи с умеренным содержанием жира и стандартной калорийностью снижал экспозицию акситиниба в 10 раз по сравнению с экспозицией акситиниба у здоровых людей натощак (на основе AUC).

Акситиниб обладает пассивной проницаемостью от умеренной до высокой с признаками эффлюкса в клетках Caco-2. В трансфицированных клетках было показано, что акситиниб является слабым субстратом как для Р-гликопротеина (P‑gp, ABCB1), так и для белка резистентности рака молочной железы (BCRP, ABCG2).

В OATP активность субстрата была отмечена для OATP1B1 и OATP1B3. Однако ожидается, что пассивная проницаемость акситиниба значительно превысит активный компонент поглощения [2].

**3.2.2. Распределение**

Распределение акситиниба в тканях оценивали у самцов (пигментированных) мышей B6C3F1/Crl BR после однократного перорального введения [14C]-акситиниба (50 мг/кг). Радиоактивность быстро поглощалась и хорошо распределялась в тканях. Все ткани имели максимальную концентрацию в тканях во временной точке, предшествующей или равной временной точке для Tmax, что указывает на быстрое распределение. Тканями с максимальной концентрацией в последней временной точке (4 часа) были железа крайней плоти, увеальный тракт и слизистые оболочки тонкой, слепой и толстой кишки.

Самые высокие уровни радиоактивности наблюдались в желчном пузыре, корковом веществе почек, мозговом веществе почек, печени, вне- и внутриглазничной слезной и гардеровой железах, буром жире, миокарде, бульбоуретральной железе, поджелудочной железе, увеальном тракте и слизистых желудочно-кишечного тракта (кроме слизистой прямой кишки). Самые низкие измеренные концентрации были в головном и спинном мозге.

Пиковые концентрации радиоактивности наблюдались через 1 час после введения препарата в большинстве тканей, после чего уровни быстро снижались, и к 24 часам большинство тканей более не содержало количественно определимой радиоактивности. Через 48 часов после введения поддающаяся количественной оценке радиоактивность обнаруживалась только в печени, желчном пузыре и увеальном тракте. Материал, связанный с лекарственным препаратом, связывался с меланином, что подтверждается высоким уровнем радиоактивности в увеальном тракте глаза во всех временных точках отбора проб.

Акситиниб распределялся в костном мозге, коже и глазах [2].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

В концентрациях от 0,2 до 20 мкг/мл акситиниб активно связывался с белками (96–99%) в плазме крови мышей, собак и человека. Было обнаружено, что связывание с белками плазмы не полностью зависит от концентрации. При среднем значении связывания 99 % акситиниб в высокой степени связывался с сывороточным альбумином человека. Окончательное значение связывания с α1-кислым гликопротеином установить не удалось. Однако наилучшие оценки предполагали лишь умеренное связывание акситиниба с данным белком [2].

**3.2.4. Метаболизм**

Метаболизм акситиниба был изучен *in vivo* у мышей, собак и людей и *in vitro* в микросомах и гепатоцитах мышей, крыс, собак, макак и человека. Первичные пути метаболизма акситиниба включают окисление и прямое глюкуронирование/гликозилирование, за которыми по значимости следуют вторичные окисления и глюкуронирование/гликозилирование первичных метаболитов.

Метаболизм у мужчин был изучен в исследовании баланса масс, где 5 мг [14C]-акситиниба вводили ежедневно здоровым мужчинам. N‑глюкуронид (M7) был преобладающим метаболитом и составлял примерно 50 % циркулирующей радиоактивности. Сульфоксидный метаболит (М12) и неизмененный исходный препарат составляли, соответственно, 16 % и 23 % от циркулирующей радиоактивности. В кале исходный лекарственный препарат представлял собой единственный наиболее преобладающий радиоактивный компонент (12% от дозы).

Объединенные метаболические данные *in vivo* указывают на некоторые видовые различия. Тем не менее, все метаболиты человека были обнаружены у одного или обоих видов животных, использованных для токсикологического изучения, за исключением трех метаболитов (M8a, M12a и UNK). Эти три метаболита обнаруживали в моче или кале человека, но не в плазме крови.

В микросомах печени мышей, собак и человека были обнаружены количественные различия в метаболизме акситиниба в отношении циркулирующих метаболитов М7 и М12. Если M12 был обнаружен при более низких или сопоставимых уровнях у человека по сравнению с мышами и собаками, M7 встречался у человека при уровнях в 3–5 раз выше, чем у мышей, в то время как в плазме крови собак он не обнаруживался.

*In vitro* было показано, что акситиниб является субстратом CYP3A4/5 и в меньшей степени CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8 и CYP1A2. В терапевтически значимых концентрациях акситиниб не вызывал значительного ингибирования или индукции ферментов CYP P450 в микросомах печени человека [2].

**3.2.5. Выведение**

Выведение с калом было основным путем выведения [14С]-акситиниба, на долю которого приходилась большая часть введенной дозы (66–83%) после перорального введения мышам и собакам. Выделение с калом было относительно быстрым, в основном в течение первых 48 часов у обоих видов. Выведение с мочой составляло 6–13% от введенной дозы у обоих видов. В моче мышей и собак были обнаружены следовые количества неизмененного исходного препарата. Половых различий не наблюдалось.

У собак с канюлированными желчными протоками 53% дозы выводилось с калом, еще 8% – с желчью в течение 240 часов после введения препарата.

У здоровых людей выведение акситиниба с калом обычно составляло 30–60% от общей дозы, в то время как 14-28% дозы обнаруживалось в моче, при этом с мочой выводилось лишь небольшое количество неизмененного акситиниба [2].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

In vitro было показано, что акситиниб является субстратом CYP3A4/5 и в меньшей степени CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8 и CYP1A2. В терапевтически значимых концентрациях акситиниб не вызывал значительного ингибирования или индукции ферментов CYP P450 в микросомах печени человека [2].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Токсичность акситиниба при однократном введении изучали после перорального применения у мышей и собак [2].

Исследования представлены в таблице 3-2.

Таблица 3-2. Краткий обзор исследований токсичности при однократном введении.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Идентификационный номер исследования** | **Вид** | **Количество/ Пол/ Группа** | **Доза (мг/кг)** | **NOAEL** | **Значимые наблюдения** |
| 22337-0-800 | Мышь | 5/пол | 2000 (п/о, через желудочный зонд) | 2000 мг/кг | Нет |
| 6348-505 | Собаки | 3/пол/группа | 0, 500, 1000, 2000 (п/о, через желудочный зонд) | 2000 мг/кг | 500 мг/кг: бесформенный, слизистый, обесцвеченный кал (1М)  2000 мг/кг: бесформенный, слизистый, обесцвеченный кал. |

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Токсичность акситиниба после многократного перорального введения изучали в исследованиях токсичности на мышах CD-1 и собаках породы бигль после введения в течение до 6 и 9 месяцев, соответственно. Схема и результаты исследований токсичности при многократном введении представлены в таблице 3-3.

**Таблица 3-3.** Краткий обзор исследований токсичности при многократном введении.

| **Идентификационный номер исследования** | **Вид (N/ Пол/ Группа)** | **Продолжительность** | **Доза /**  **NOAEL (мг/кг/сут)** | **Значимые наблюдения**  **NOAEL** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 6750-144 | Мыши (15/пол/группа) | 14 дней | 0, 50, 250, 500  (0, 25, 125, 250 мг/кг 2 раза/сут)  (п/о, через желудочный зонд) | 0 мг/кг: 1 случай гибели (Ж),  50 мг/кг: 2 случая гибели (1М, 1Ж),  ≥ 50 мг/кг: ↓ прирост массы тела (Ж),  ≥ 250 мг/кг: ↓ число ретикулоцитов (Ж), ↓ масса тимуса (М),  500 мг/кг: 4 случая смерти (М). ↓ увеличение массы тела (М), ↓ масса семенников/придатков семенников. ↓ среднее содержание общего белка и альбумина (Ж). ↓среднее число эритроцитов (RBC), гемоглобина, гематокрита и ретикулоцитов.  ↑ пойкилоцитоз.  NOAEL: самцы - 250 мг/кг/сут, самки - 50 мг/кг/сут |
| 6750-145 | Мыши (16/пол/группа) | 28 дней | 0, 10, 30, 250 (0, 5, 15, 125 мг/кг, 2 раза/сут) (п/о, через желудочный зонд) | ≥ 30 мг/кг: ↑ среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) и средний объем эритроцитов (MCV). Утолщение метафизарного хряща бедренной кости.  250 мг/кг: ↑ ретикулоциты (Ж), Небольшое ↑ ЩФ. ↓ масса тимуса, ↓ масса семенников/придатков семенников. Минимальная двусторонняя атрофия семенников. ↓ число желтых тел.  NOAEL 10 мг/кг/сут |
| 6750-148 | Мыши (15/пол/группа) | 13 / 26 недель  + 4‑недельный период восстановления | 0, 10, 30, 100, 250 (5, 15, 50, 125 мг/кг, 2 раза/сут) (п/о, через желудочный зонд) | ≥ 10 мг/кг: дозозависимая одонтопатия.  30 мг/кг: один случай гибели (М),  ≥ 30 мг/кг:  13 недель: Неправильный прикус, ↑ MCH, MCV. ↓ число желтых тел.  26 недель: Плохое клиническое состояние, ↓ число эритроцитов. Воспаление и гиперплазия слизистой оболочки (слепой кишки), ↑ гепатоцеллюлярная пигментация и пигментация селезенки.  ≥ 100 мг/кг:  13 недель: начало гибели животных. Сгорбленный, худощавый вид, гипоактивность. Отсутствие зубов, сломанные зубы. Грубая шерсть. ↓ масса семенников. Гипоспермия  26 недель: ↓ ретикулоциты, гиперплазия слизистой толстой кишки, атрофия матки.  250 мг/кг:  13 недель: ↓ потребление корма и масса тела, ↓ масса селезенки и матки, сломанные резцы, утолщенная ростовая пластинка (бедренная / большеберцовая кость). Гиперплазия, воспаление ЖКТ. Пигментация печени и селезенки, атрофия матки, истощение лимфоидной ткани (тимус, селезенка).  26 недель: группа закрыта на 22‑й неделе из-за случаев внеплановой гибели животных (11М, 12Ж)  Период восстановления: Утолщение ростовой пластинки, гиперплазия толстой кишки, гепатоцеллюлярная и селезеночная пигментация и истощение лимфоидной ткани были устранены. Все остальные изменения прошли лишь отчасти.  NOAEL:< 10 мг/кг/сут |
| 6750-142 | Собаки (4/пол/группа) | 14 дней | Дни 1-9: 0, 25, 50, 150  (12,5, 25, 75 – 2 раза/сут)  Дни 10-14: 0, 50, 100, 300 (25, 50, 150, 2 раза/сут) | ≥ 25/50 мг/кг: ↓ масса тела, гиперемия десен,  ≥ 50/100 мг/кг: ↓ потребление корма. ↑ уровни холестерина и триглицеридов. Темная пигментация ЖКТ.  150/300 мг/кг: внеплановая эвтаназия 1Ж, Худой внешний вид, гипоактивность, обезвоживание, обесцвеченный и жидкий кал, язвы на слизистой оболочке рта. ↓ ретикулоциты, незначительное ↑ MCH (М). ↓ число эозинофилов (М) и лимфоцитов. ↓ ПВ, ↑АЧТВ. ↑ общий белок и глобулин. ↓ масса тимуса  NOAEL: 25/50 мг/кг/сут |
| 6750-143 | Собаки (4/пол/группа) | 28 дней | 0, 10, 30 100  (5, 15, 50, 2 раза/сут) | ≥ 10 мг/кг: ↓ масса тела и потребление корма, Аномальный стул (слизистый, неоформленный, жидкий и/или обесцвеченный), гиперемированная слизистая полости рта. Замедленное половое созревание (Ж). Хроническое воспаление полости рта.  ≥ 30 мг/кг: ↓ ретикулоциты (М), ↑ триглицериды,  Гематурия (Ж, потенциальная контаминация). Темная слизистая ЖКТ. Гиперемия, воспаление и язвы в полости рта. Воспаление/некроз желудка. ↓ масса тимуса и гипофиза (Ж). Утолщение ростовой пластинки (М, ребра). Воспаление слизистых. Фибриноз ЖКТ от минимального до незначительного. Застойное полнокровие/кровотечение в кишечнике (1Ж). ↓ гранулы профермента/↑ ацинарные клетки в поджелудочной железе. Истощение лимфоидной ткани тимуса  100 мг/кг: 6 животных (4М, 2Ж) подвергнуты эвтаназии в агональном состоянии (15-18 дней). Выпадение волос, обезвоживание, худой внешний вид, гипоактивность, ↑ слюноотделение. Темная слизистая ЖКТ. Воспаление/некроз языка, слизистой ЖКТ и сосудов подслизистой оболочки. Застойное полнокровие/кровотечение в кишечнике. Сниженная клеточность костного мозга. ↑ холестерин, ↑ АЛТ.  NOAEL: < 10 мг/кг/сут |
| 6750-150 | Собаки (3-4/пол/группа) | 13 / 26 недель + 4‑недельный период восстановления | 0, 1, 3, 6, 10 (0,5, 1,5, 3, 5, 2 раза/сут) | ≥ 1 мг/кг: аномальный кал (обесцвеченный, жидкий, слизистый)  ≥ 6 мг/кг: небольшая периодическая гематурия  10 мг/кг: 3 случая гибели (1 м/2Ж; со сниженной клеточностью костного мозга, истощением лимфоидной ткани в тимусе, истощением проферментов в поджелудочной железе). ↓ масса тела, худой внешний вид.  Период восстановления: Обратимость всех изменений.  NOAEL: 6 мг/кг/сут, |
| 6348-470 | Собаки (4/пол/группа) | 39 недель + 8‑недельный период восстановления | 0, 1, 3, 6 (0,5, 1,5, 3, 2 раза/сут) | Все дозы: Отклонения со стороны кала.  ≥ 3 мг/кг: ↓ масса семенников, атрофия семенников, ↑ синцитиальных клеток в семенниках.  6 мг/кг: небольшое ↑ уровня холестерина (Ж). Гипоспермия, клеточный дебрис в придатках семенников.  Период восстановления: Обратимость всех изменений.  NOAEL: самцы - 1 мг/кг/сут, самки - 6 мг/кг/сут, |
| Примечание:  ЩФ - щелочная фосфатаза; АЛТ - аланинаминотрансфераза; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт; Ж - самки; М - самцы; ПВ - протромбиновое время; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV - средний объем эритроцита; RBC - эритроциты; | | | | |

### 3.3.3. Генотоксичность

Акситиниб оценивали на предмет потенциальной генотоксичности в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Схема и результаты исследований генотоксичности представлены в таблице 3-4.

Таблица 3-4. Исследования генотоксичности акситиниба.

| **Идентификационный номер исследования** | **Исследование** | **Тест-система** | **Концентрации/ Доза** | **Метаболическая активация** | **Результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 01-2191-02  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .** | Тест Эймса | *S. typhimurium*  (TA98, TA100, TA1535, TA1537) | 50-5000  мкг/чашка | ±S9 | Отрицательный результат |
| **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**Тест Эймса  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .** | *E. coli*  (WP2 uvrA pKM101) | 50-5000 мкг/чашка | ± S9 | Отрицательный результат |
| 01-2191-03 | Цитогенный анализ | Лимфоциты человека | 0,05-8 мкг/мл | 3ч: ± S9  24ч:- S9 | Отрицательныйa |
| 01-2191-01 | Микроядерный тест | Мыши, костный мозг | 60-2000 мг/кг/сут | н/п | Положительный  NOEL(М): 500 мг/кг  NOEL(Ж): 250 мг/кг |
| **Примечание:**  a: Полиплоидия наблюдалась при всех условиях эксперимента, NOEL 0,22 мкг/м | | | | | |

### 3.3.4. Канцерогенность

Исследований представлено не было.

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности акситиниба представлены в таблице 3-5.

**Таблица 3-5.** Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности.

| **Тип исследования/**  **Идентификационный номер исследования / соответствие GLP** | **Вид;**  **N / группа** | **Доза**  **(мг/кг/сут)** | **Период введения** | **Основные наблюдения NOAEL (мг/кг/сут)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Фертильность / Раннее эмбриональное развитие** | | | | |
| LIA00238 / GLP | Мыши 22/пол/группа | M: 0, 10, 30, 100 (п/о, 2 раза/сут) Ж: 0, 30, 100, 250 (п/о, 2 раза/сут) | M: 70 дней a Ж: 30 днейb | ≥ 30 мг/кг: ↓плотность сперматозоидов в придатках семенников. ↓масса тела во время беременности. Дозозависимое ↓среднего количества жизнеспособных эмбрионов (самки, получавшие препарат).  ≥ 100 мг/кг: ↓ масса семенников. ↓масса тела во время беременности, ↑количество выкидышей/весь помет. ↓индекс фертильности и ↑числа резорбций (самки, получавшие препарат).  NOAEL самцы: 10 мг/кг/сут  NOAEL мужская фертильность: 100 мг/кг/сут  NOAEL самки: 250 мг/кг/сут  NOAEL эмбрион: < 30 мг/кг/сут |
| **Эмбриофетальное развитие** | | | | |
| LIA00236 / не соответствует GLP (подбор диапазона доз) | Мыши 8Ж/группа | 0, 3, 30, 60,  250, 500 (п/о,  2 раза/сут) | ДГ6-17 | ≥ 3 мг/кг: ↑постимплантационная гибель; низкая частота поворота задних конечностей в медиальном направлении, дозозависимая частота расщелины неба.  ≥ 30 мг/кг: ↓ прироста массы тела матери. Пометы с полной резорбцией. ↓ масса тела плода, размер помета и число живых плодов. Один плод с расщелиной неба, впалыми глазами, отсутствием пальцев на передних лапах, отеком всего туловища и гастрошизисом.  NOAEL самки: 3 мг/кг/сут  NOAEL плод: < 3 мг/кг/сут |
| 06GR178/GLP (подбор диапазона доз) | Кролики 6Ж/группа | 0, 10, 30, 100, 200 (п/о, 2 раза/сут) | ДГ7-19 | ≥ 10 мг/кг: ↓ прироста массы тела, 1 выкидыш на поздней стадии, ↓постимплантационной гибели, 1 плод с коротким хвостом, 1 помет с отеком задних конечностей.  ≥ 30 мг/кг: непереносимость терапии, клинические признаки (красная жидкость в клетке/под клеткой), ↓ масса тела и потребление корма. 1 выкидыш на поздней стадии, полная постимплантационная гибель у всех выживших животных  ≥ 100 мг/кг: Все животные погибли или были подвергнуты эвтаназии из-за плохой переносимости терапии.  NOAEL самки: < 10 мг/кг/сут  NOAEL плод: < 10 мг/кг/сут |
| LIA00237 / GLP | Мыши  22 Ж/группа | 0, 0,3, 1, 3 (п/о, 2 раза/сут) | ДГ6-17 | 3 мг/кг: ↓масса тела плодов. Расщелина неба (5,6 % на помет, 33,3 % пометов). Замедленное и/или неполное окостенение  NOAEL самки: 3 мг/кг/сут  NOAEL плод: 0,3 мг/кг/сут |
| **Примечание:**  а: Самцам вводили препарат в течение 70 дней до ссаживания и во время совместного проживания с самками  b: Самкам вводили препарат в течение 15 дней до ссаживания и до 7 го дня беременности | | | | |

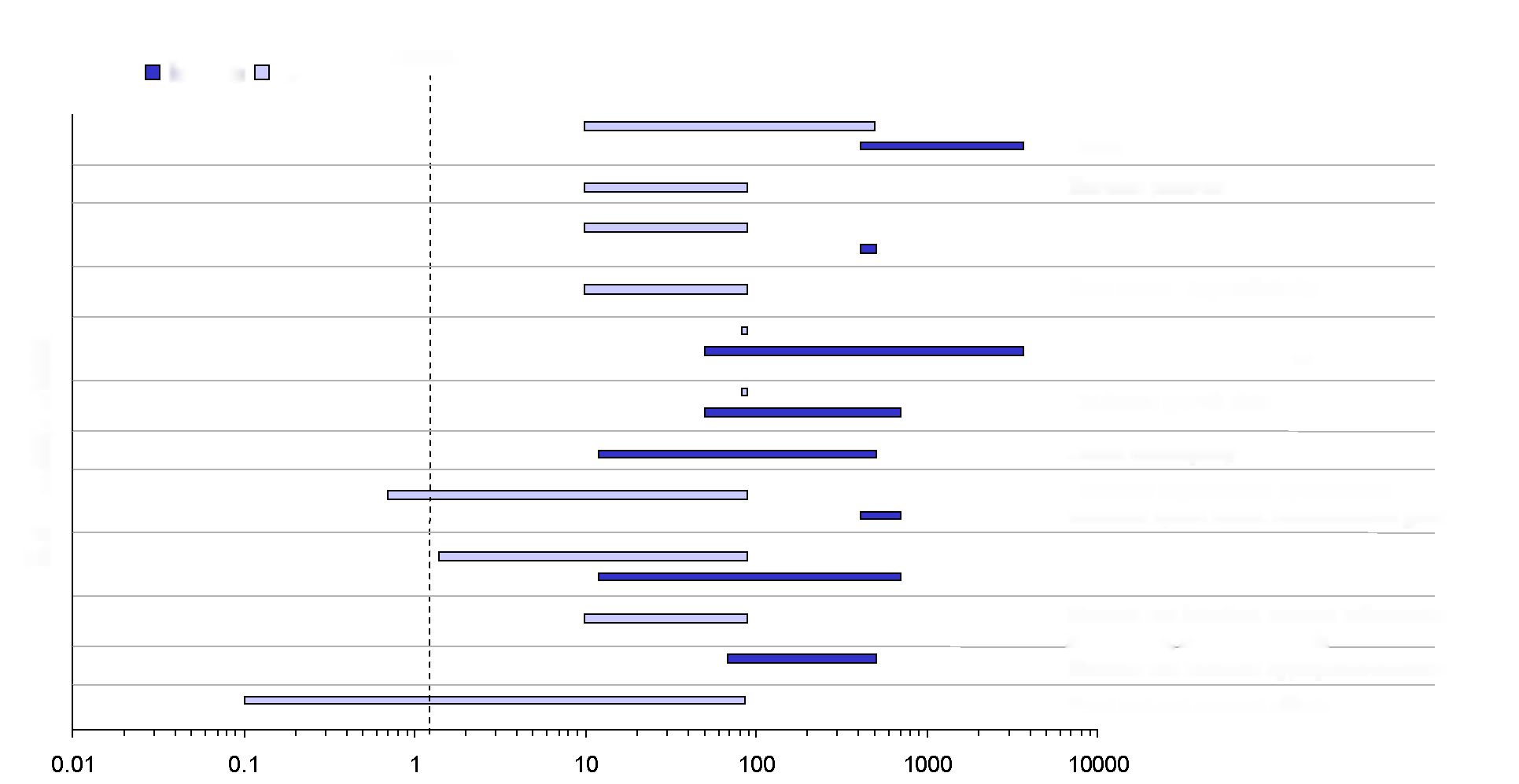
### 3.3.6. Местная переносимость

Акситиниб оценивали на предмет способности вызывать местное раздражение при в/в или п/в введении в виде парентерального препарата в уши новозеландских белых кроликов. Введение 1 мг акситиниба не вызывало местной реакции в месте инъекции в сравнении с группой контроля [3].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Обзор взаимосвязи между основными результатами исследований токсичности при многократном введении и концентрациями акситиниба в плазме крови, указывающими на минимальную дозу, вызывающую наблюдаемые нежелательные эффекты (LOAEL), представлен на рисунке 3-1.

**Рисунок 3-1.** Зависимость ответа от экспозиции акситиниба в исследованиях токсичности при многократном введении.



↓ числа желтых тел в яичниках; атрофия матки

Дегенерация семенников, гипоспермия; аномальные формы сперматозоидов; многоядерные гигантские клетки

Смерть

Клиническая экспозиция у человека

Воздействие на кал и слизистую полости рта

Основные ответы

Собаки

Мышь

Воспаление слизистой желудка и кишечника, кровоизлияния, фибриноидный некроз

Гиперплазия/воспаление желудка и кишечника

Утолщение ростовой пластинки

Одонтопатия

Пониженная клеточность костного мозга

Эритроидный эффект (общий анализ крови)

Истощение лимфоидной ткани тимуса

Экзокринная железа

AG-013736 средняя AUC(0-24) (нг•ч/мл) несвязанной фракции

|  |
| --- |
| Клиническая экспозиция у человека: Cmax несвязанной фракции 0,14 нг/мл; AUC (0-24) 1,33 нг/мл |

В таблице 3-6 представлены уровни экспозиции в плазме крови при NOAEL в 26‑недельных исследованиях на мышах и собаках и в 9-месячном исследовании на собаках, а также уровни в плазме крови человека при начальной дозе 5 мг 2 раза/сут. Данные представлены в виде уровней общего и несвязанного препарата в плазме крови.

**Таблица 3-6.** Сравнение экспозиции у разных видов на основе уровней экспозиции при NOAEL и уровней в плазме крови человека при приеме 5 мг акситиниба (2 раза/сут).

| **Вид** | **Номер / Продолжительность исследования** | **NOAEL (мг/кг/сут)** | **Фракция**  **(общая или несвязанная)** | **Cmax**  **(нг/мл)** | **Соотношение NOAEL/ экспозиция у человека** | **AUC0-24 (нг\*ч/мл)** | **Соотношение NOAEL/ экспозиция у человека** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мышь | 6750-148  26 недель | < 10 | Всего | < 137,45 | < 4,94 | < 401,07 | < 1,51 |
| **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .** |  |  | Несвязанная | < 4,12 | < 29,45 | < 12,03 | < 9,05 |
| Собаки | 6750-150  26 недель | 6 | Всего | 43,03 | 1,55 | 136,97 | 0,52 |
|  |  |  | Несвязанная | 0,86 | 6,14 | 2,74 | 2,06 |
| Собаки | 6348-470  9 месяцев | 1a | Всего | 1,72 | 0,06 | 5,12 | 0,02 |
|  |  |  | Несвязанная | 0,03 | 0,21 | 0,10 | 0,08 |
|  |  | 6b | Всего |  |  |  |  |
|  |  |  | М | 19,9 | 0,72 | 66,2 | 0,25 |
|  |  |  | Ж | 43,7 | 1,57 | 162 | 0,61 |
|  |  |  | Несвязанная |  |  |  |  |
|  |  |  | М | 0,40 | 2,86 | 1,32 | 0,99 |
|  |  |  | Ж | 0,87 | 6,21 | 3,24 | 2,44 |
| Человек | A40610469 | 5 мг, 2 раза/сут | Всего | 27,8 | - | 265 | - |
|  |  |  | Несвязанная | 0,14 | - | 1,33 | - |
| **Примечание:**  a: NOAEL для самцов (на основании результатов исследования семенников и придатка семенников)  b: NOAEL для других наблюдений (оба пола)  М: самцы; Ж: самки | | | | | | | |

### 3.3.8. Прочие исследования

Потенциал фототоксичности акситиниба оценивали на основе значительного поглощения в ультрафиолетовом диапазоне А с молярным коэффициентом экстинкции, равным 32754 л/моль/см при 333 нм (расчет при pH 7,4), и по способности проникать в ткани глаз и кожи после системного введения. Акситиниб изучали на фототоксический потенциал в анализе поглощения фибробластами нейтрального красного 3T3 и у бесшерстных мышей-альбиносов. Исследования представлены в таблице 3-7.

**Таблица 3-7.** Исследования фототоксичности акситиниба *in vitro* и *in vivo.*

| **Анализ/**  **Идент. номер исследования/**  **Статус соответствия GLP/**  **Исследуемое вещество/**  **Чистота** | **Вид/пол/число/группа** | **Доза/Способ применения/**  **продолжительность или Концентрация/Наблюдение** | **Значимые наблюдения** |
| --- | --- | --- | --- |
| 3T3 анализ фототоксичности с поглощением нейтрального красного/  05228/  GLP (однако данные о характеристиках или стабильности исследуемого вещества отсутствуют)/Акситиниб | *In vitro/*  Balb/c 3T3, клон 31 фибробласта мыши/  6 лунок/концентрация | 0,069-150 мкг/мл в течение около одного часа/ жизнеспособность клеток (по оптической плотности) | **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ**  Существенных различий между необлученными и облученными клетками не обнаружено. Ограниченное снижение жизнеспособности при 150 мкг/мл (83 и 78 % для необлученных и облученных клеток) |
| Исследование фототоксичности при однократном пероральном введении/ RSA00087/ GLP/ Акситиниб/ Чистота 99,8 % | *In vivo/*  Бесшерстные мыши Crl:SKH1-hr/  6/группа | 3, 30, 100 мг/кг п/о с последующим ≈30-минутным ультрафиолетовым облучением через час после введения препарата/  Клинические признаки, наблюдение за кожей и измерение массы тела на 3‑й день после УФ‑облучения | **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ**  Кожные реакции отсутствуют. Клинические наблюдения отсутствуют.  Первоначальное снижение массы тела во всех группах, включая контрольную (приписывается анестезии и ограничениям при воздействии УФ‑излучения)  Cmax = 382 нг/мл и AUC0-24 = 1080 нг∙ч/мл при 100 мг/кг |

## Список литературы

1. Rini B.I., Rixe O., Bukowski R.M. et al. AG-013736, a multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in a phase 2 study of cytokine-refractory, metastatic renal cell cancer (RCC). J Clin Oncol 2005;23. Abstr 4509.
2. CHMP assessment report. Inlyta. Procedure No. EMEA/H/C/002406. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inlyta-epar-public-assessment-report\_en.pdf
3. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. APPLICATION NUMBER: 202324Orig1s000. PHARMACOLOGY REVIEW(S) <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324Orig1s000PharmR.pdf>
4. Bellesoeur A, Carton E, Alexandre J, Goldwasser F, Huillard O. Axitinib in the treatment of renal cell carcinoma: design, development, and place in therapy. Drug Design, Development and Therapy 2017:11 2801–2811
5. Kirchner H, Strumberg D, Bahl A and Overkam F. Patient-based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10(4):585–96.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 5 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-AXT, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат акситиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Инлита®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 5 мг (Пфайзер Инк, США), которому DT-AXT полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего препарата, лекарственной форме, дозировке и качественному составу вспомогательных веществ. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах акситиниба у человека, полученные в исследованиях препарата Инлита®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-AXT пока не проводилось.

Клиническая разработка акситиниба включала 24 исследования I и II фазы, в которых была изучена фармакокинетика многократных доз у пациентов с распространенными солидными опухолями, фармакокинетика у здоровых добровольцев, пациентов с нарушением функции печени, фармакокинетические лекарственные взаимодействия и влияние пищи у здоровых добровольцев. Были проведены исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевое регистрационное исследование III фазы у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после прогрессирования на фоне терапии I линии. На основании результатов исследований было утверждено настоящее показание для медицинского применения акситиниба.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев акситиниб хорошо переносился в дозе 5 мг дважды в день. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. При дозировке 10 мг дважды в день и 20 мг дважды в день АГ была проявлением ограничивающей дозу токсичности.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, акситиниб быстро абсорбируется после приема внутрь, Cmax достигается через 4 часа, медиана времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (TCmax) варьирует от 2,5 до 4,1 ч. Прием акситиниба вместе с пищей с умеренным содержанием жиров приводит к снижению значений экспозиции на 10 % по сравнению с приемом натощак. Прием акситиниба вместе с высококалорийной пищей приводит к увеличению значений экспозиции на 19 % по сравнению с приемом натощак. Таким образом, акситиниб может приниматься вне зависимости от приема пищи. Средние значения Cmax и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастают пропорционально повышению дозы акситиниба в диапазоне доз от 5 мг до 10 мг. Связывание акситиниба in vitro с белками плазмы крови человека составляет > 99 % (преимущественно с альбумином, в умеренной степени с α1-кислым гликопротеином). При приеме акситиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки после приема пищи геометрическое среднее Cmax и суточное значение AUC у больных распространенным почечно-клеточным раком составляли 27,8 нг/мл и 265 нг·ч/мл, соответственно. Геометрическое среднее клиренса и объема распределения соответствовали 38 л/ч и 160 л, соответственно. Акситиниб преимущественно метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP3A4/5 и, в меньшей степени, – изоферментов CYP1A2, CYP2C19 и уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1А1 (UGT1A1). После перорального приема меченного радиоактивным изотопом акситиниба в дозе 5 мг 30-60 % введенной дозы радиоактивности обнаруживалось в фекалиях и 23 % – в моче. На долю неизмененного акситиниба приходилось 12 % введенной дозы, и он являлся основным компонентом, обнаруживавшимся в фекалиях, но не обнаруживался в моче. В моче большая доля радиоактивности приходилась на карбоновую кислоту – производное акситиниба и его сульфоксидный метаболит. В плазме крови на долю N-глюкуронида приходилась наибольшая доля циркулирующей радиоактивности (50 %), на долю неизмененного акситиниба и его сульфоксидного метаболита приходилось приблизительно 20 % циркулирующей радиоактивности. Сульфоксидный и N-глюкуронидный метаболиты обладали приблизительно в 400 и 8000 раз меньшей активностью in vitro, соответственно, в отношении VEGFR-2 по сравнению с неизмененным акситинибом.

Регистрационное исследование эффективности и безопасности акситиниба (Инлита®) было проведено у пациентов с метастатическим ПКР.

Исследование AXIS – основное исследование, на основании которого акситиниб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2012 году для лечения метастатического рака почки у больных с прогрессированием на фоне системной терапии I линии. В России препарат зарегистрирован и используется с 2013 года. В многоцентровое рандомизированное исследование AXIS были включены 723 пациента с мПКР, которые ранее получали терапию I линии (сунитиниб (n=389, 54%), цитокины (n=251, 35%), бевацизумаб (n=59, 8%) или темсиролимус (n=24, 3%)) и спрогрессировали на ней. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в группы приема акситиниба (n = 361) и приема сорафениба (n = 362). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 20,1 мес. (95 % доверительный интервал (ДИ) 16,7–23,4) в группе акситиниба и 19,2 мес. (ДИ 17,5–22,3) в группе сорафениба (отношение рисков (ОР) 0,969; 95 % ДИ 0,800–1,174; р = 0,374). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), согласно исследовательской оценке, составила 8,3 мес. (95 % ДИ 6,7–9,2) у больных, принимавших акситиниб, и 5,7 мес. (ДИ 4,7–6,5) у пациентов, применявших сорафениб (ОР 0,656; 95 % ДИ 0,552–0,779; р <0,0001).

К наиболее частым побочным эффектам III степени тяжести, связанным с приемом акситиниба, относили артериальную гипертензию (АГ) (n = 60; 17 %), диарею (n = 40; 11 %) и утомляемость (n = 37; 10 %). Согласно результатам детального анализа высокая частота регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии. Медиана ОВ больных с развившейся в течение 12 недель после рандомизации АГ у пациентов с диастолическим артериальным давлением (АД) ≥ 90мм рт. ст. была достоверно продолжительнее, чем у больных с диастолическим АД < 90 мм рт. ст.: 20,7 мес. (95 % ДИ 18,4–24,6) против 12,9 мес. (ДИ 10,1–20,4) в группе акситиниба (р = 0,0116) и 20,2 мес. (95 % ДИ 17,1–32,0) против 14,8 мес. (95 % ДИ 12,0–17,7) в группе сорафениба (р = 0,0020).

Исследования Javelin 101 renal trial и Keynote-426 основные исследования, по результатам которых акситиниб был зарегистрирован в комбинации для лечения пациентов с почечно-клеточным раком в 1 линии. В исследовании комбинации акситиниба и авелумаба (Javelin 101 renal) при медиане наблюдения за общей выживаемостью в течение 19 месяцев, медиана беспрогрессивной выживаемости составила 13,8 мес. (11,1; NE) по сравнению с 8,4 мес. (6,9; 11,1) в группе сунитиниба. В исследовании комбинации пембролизумаба и акситиниба (Keynote-426) медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. Однако риск смерти был на 47% ниже в группе пембролизумаб-акситиниб, чем в группе сунитиниба (отношение рисков смерти 0,53; 95% ДИ 0,38–0,74; p<0,0001). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15,1 месяца (95% ДИ, от 12,6 до 17,7) в группе пембролизумаба и акситиниба и 11,1 месяца (95% ДИ, 8,7–12,5) в группе сунитиниба. Отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти составило 0,69 (95% ДИ от 0,57 до 0,84; p<0,001). Частота объективного ответа составила 59,3% (95% ДИ, от 54,5 до 63,9) в группе пембролизумаба и акситиниба и 35,7% (95% ДИ, 31,1–40,4) в группе сунитиниба (p<0,001).

Наиболее частыми побочными реакциями (> 1%), приводящими к прекращению приема авелумаба или комбинации с акситинибом, были гепатотоксичность (6%) и инфузионные реакции (1,8%). Наиболее частой побочной реакцией (>10%), приводившей к временному прекращению или снижению дозы препарата Инлита®, были диарея (19%), артериальная гипертензия (18%), ладонно-подошвенная эритродизестезия (18%) и гепатотоксичность (10%). Наиболее частыми побочными реакциями (>1%), приводившими к прекращению приема препаратов пембролизумаба или комбинации пембролизумаба и акситиниба были гепатотоксичность (13%), диарея/колит (1,9%), острая почечная недостаточность (1,6%) и нарушение мозгового кровообращения (1,2%). Наиболее частыми побочными реакциями (>10%), приводившими либо к временному прекращению, либо к уменьшению дозы акситиниба, были гепатотоксичность (21%), диарея (19%) и артериальная гипертензия (18%).

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Было проведено 24 исследования I и II фазы, в которых была изучена фармакокинетика акситиниба среди 822 человек, принимавших акситиниб, из них 14 исследований было проведено у здоровых добровольцев, 4 исследования у больных распространенным почечно-клеточный раком, 4 исследования у пациентов с различными солидными опухолями, 1 исследование у больных с нарушением функции печени, включавшее контрольную группу из здоровых добровольцев. Популяционный фармакокинетический анализ и анализ данных ФК/ФД исследований были выполнены с использованием данных большинства исследований, по которым имелись данные о фармакокинетике. Кроме того, данные 55 из 361 пациентов из исследования III фазы были включены в отдельный популяционный анализ фармакокинетики и ФК/ФД анализ [1].

Акситиниб является фармакологически активным препаратом. Акситиниб быстро всасывается после приема внутрь, его биодоступность составляет около 58% натощак и 54% после приема пищи, и он метаболизируется цитохромами CYP3A4 и CYP3A5 и в меньшей степени – изоферментов CYP1A2, CYP2C19 и уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1А1 (UGT1A1). После перорального приема меченного радиоактивным изотопом акситиниба в дозе 5 мг 30–60% введенной дозы радиоактивности обнаруживалось в фекалиях и 23% – в моче. На долю неизмененного акситиниба приходилось 12% введенной дозы, и он являлся основным компонентом, обнаруживавшимся в фекалиях, но не обнаруживался в моче [2].

**Всасывание**

После перорального применения максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 4 часов (диапазон медианы Tmax в исследованиях: 2,5–4,1 часа). Было установлено, что средняя абсолютная биодоступность составляет 58% натощак и 54% после приема пищи.

В клинических исследованиях использовали различные лекарственные формы акситиниба, и представлено несколько исследований биоэквивалентности с различными лекарственными формами, применяемыми как натощак, так и после приема пищи. Коммерчески доступной формой является кристаллическая полиморфная форма XLI FCIR, тогда как во многих исследованиях использовали формы IV FCIR, подвергнутые влажной или сухой грануляции. Было установлено, что акситиниб в таблетках 5 мг в форме IV, полученной методом сухого гранулирования, биоэквивалентен акситинибу в таблетках 5 мг в форме IV, полученной методом влажного гранулирования, при приеме натощак. Форма акситиниба IV и форма XLI в таблетках 5 мг были биоэквивалентны при приеме после еды, но не натощак.

Пять таблеток 1 мг и одна таблетка 5 мг препарата в коммерческой форме (кристаллическая полиморфная форма XLI) были биоэквивалентны при приеме натощак.

В различных исследованиях у таблеток FCIR формы IV средняя пиковая концентрация Cmax после приема внутрь была на 39–57% ниже, чем при приеме внутрь натощак. Средняя экспозиция AUC0-∞ препарата при пероральном применении после приема пищи была на 7–36% ниже, чем при пероральном применении натощак. При применении этого препарата снижение pH желудка (с помощью ингибитора протонной помпы рабепразола) приводило к снижению Cmax акситиниба на 42%, тогда как изменение AUC было незначительным.

Что касается коммерческой формы таблеток то XLI FCIR, то клинически значимых изменений в концентрациях акситиниба в плазме крови или Cmax в присутствии пищи отмечено не было. Прием пищи с высоким содержанием жира и калорий вместе с данным препаратом приводил к увеличению экспозиции акситиниба в среднем на 19 % по сравнению с приемом после ночного голодания (10 часов до приема / 4 часа после приема), в то время как прием пищи с умеренным содержанием жира и стандартной калорийностью снижал экспозицию акситиниба на 10% по сравнению с приемом акситиниба натощак [2].

**Распределение**

Связывание акситиниба с белками плазмы крови в терапевтических концентрациях составляло >99 %. Средние значения Cmax и AUC увеличивались дозопропорционально в диапазоне доз акситиниба от 5 до 10 мг.

Сводная информация о ФК‑параметрах акситиниба после многократного применения (5 мг 2 раза/сут) представлена в таблице 4-1 [2].

**Таблица 4-1.** Краткий обзор ФК параметров акситиниба после многократного применения акситиниба (5 мг/сут) у пациентов с прогрессирующей почечно-клеточной карциномой.

|  | **Среднее (CV, %) [Медиана] <Среднее геометрическое>** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax (нг/мл)** | **AUC0-24**  **(нг•ч/мл)** | **Tmax a**  **(ч)** | **CL/F**  **(л/ч)** | **VI/F**  **(л)** | **T1/2**  **(ч)** |
| C1D15 (n=20) | 37,9 (79) | 367 (77) | 2,00 | 53,1 (80) | 243 (105) | 4,09 (144) |
|  | [28,5] | [322] | (1,00-2,50) | [31,4] | [140] | [2,57] |
|  | < 27,8> | <265> |  | < 37,8> | <160> | < 2,92> |
| **Причание:**  Cmax = максимальная концентрация в плазме крови; CV = коэффициент вариации (%); AUC0-24 = площадь под кривой «концентрация в плазме-время» от 0 до 24 часов: CL/F = кажущийся клиренс при приеме внутрь: VI/F = кажущийся объем распределения препарата при приеме внутрь во время фазы выведения; Tmax = время достижения максимальной концентрации в плазме крови; T1/2 = конечный период полувыведения из плазмы крови.  медиана с диапазоном | | | | | | |

**Метаболизм**

После однократного перорального применения препарата, меченного 14С, здоровыми добровольцами мужского пола акситиниб подвергался интенсивному метаболизму с образованием различных первичных и вторичных метаболитов. Пути метаболизма включали депиридинилирование с последующим образованием карбоновой кислоты (M5), глюкуронирование (M7), метилгидроксилирование с последующим глюкуронированием (M8a), как сульфокисление, так и N‑окисление (M9), сульфокисление (M12), монооксигенирование пиридинового кольца (M12a и M14) и сульфонирование (М15). В плазме крови глюкуронид М7 был основным метаболитом, на долю которого приходилось примерно 50% циркулирующей радиоактивности, в то время как сульфоксид М12 и неизмененное исходное вещество обнаруживались в сопоставимых уровнях, на долю каждого из них приходилось около 20% циркулирующей радиоактивности.

Для изучения метаболизма акситиниба было проведено несколько исследований, включавших биоматериалы человека. Эти исследования показали, что акситиниб метаболизируется главным образом в печени CYP3A4/5 и в меньшей степени (<10 %) с участием CYP1A2, CYP2C19 и UGT1A1 [2].

**Выведение**

Выведение с желчью является основным путем выведения акситиниба. Около 20% введенной дозы выводится почками в виде метаболитов.

В моче карбоновая кислота M5 представляла собой основной метаболит (приблизительно 6% от дозы), за которым по убыванию уровней следовали M12 (около 4% от дозы), M7 (около 3% от дозы), M9 (около 2% от дозы) и M8a (около 1% от дозы). В кале исходное лекарственное средство представляло собой основной компонент радиоактивности (12% от дозы). Все метаболиты, обнаруживаемые в кале, в совокупности составляли примерно 16% дозы [2].

**Линейность фармакокинетики**

Фармакокинетика акситиниба в плазме крови была пропорциональна дозе, линейная фармакокинетика наблюдалась в диапазоне доз от 5 мг до 10 мг. Убедительные данные о дозах, превышающих 10 мг, отсутствуют. Фармакокинетика акситиниба в плазме крови в стационарном состоянии была линейной.

Средний наблюдаемый коэффициент накопления акситиниба в плазме крови для AUC0-12 при непрерывном применении 2 раза/сут варьировал от 1,35 до 1,48. Фармакокинетические свойства акситиниба при длительном применении остаются неизменными.

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пациенты в возрасте <18 лет***

Акситиниб не изучали у пациентов в возрасте до 18 лет [1].

***Пациенты в возрасте ≥60 лет***

В популяционном фармакокинетическом анализе PMAR-00079 возраст старше 60 лет оказывал статистически значимое влияние на CL акситиниба. Возраст старше 60 лет коррелировал со снижением CL, что приводило к соответственно более высокой экспозиции акситиниба. Однако этот эффект не вызывал существенного уменьшения высокой вариабельности, связанной с распределением акситиниба, и не считался клинически значимым. Поэтому пациентам пожилого возраста коррекция дозы акситиниба не требуется [1].

***Влияние расовой и этнической принадлежности***

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что японская этническая принадлежность коррелировала со снижением клиренса акситиниба (≈25%), что приводило к соответственно более высокой экспозиции акситиниба. Кроме того, при официальном сравнении фармакокинетики акситиниба у 20 здоровых добровольцев европеоидной расы и 20 японцев средние геометрические соотношения AUC0-∞ и Cmax акситиниба у японцев по сравнению с европеоидами составили 103% и 96,2%, соответственно. Снижение CL акситиниба на 25 % у японцев, наблюдаемое в анализе популяционной фармакокинетики, меньше, чем соответствующая расчетная типичная межиндивидуальная дисперсия (≈60%) CL акситиниба [1].

***Влияние пола***

Объединенный популяционный фармакокинетический набор данных включал 501 мужчину и 89 женщин. Пол не был значимой ковариатой для CL и Vc акситиниба. Коррекция дозы акситиниба в зависимости от пола не рекомендуется [1].

***Влияние массы тела***

При популяционном анализе фармакокинетики акситиниба у здоровых добровольцев было установлено, что увеличение массы тела приводит к увеличению Vc (объем центрального компартмента) акситиниба. Однако этот эффект находился в пределах предполагаемой межиндивидуальной вариабельности и поэтому не считался клинически значимым [1].

***Пациенты с нарушением функции печени***

Фармакокинетику, безопасность и переносимость однократной дозы акситиниба в дозе 5 мг оценивали у 24 пациентов, включая пациентов с легким (по шкале Чайлд-Пью А) и умеренным (по шкале Чайлд-Пью В) нарушением функции печени и у здоровых добровольцев с нормальной функцией печени. Умеренное нарушение функции печени не оказывало влияния на концентрацию акситиниба в плазме крови (AUC0-∞ и Cmax) по сравнению с нормальной функцией печени. Наблюдалось ≈2 кратное увеличение AUC0-∞ акситиниба и 1,3 кратное увеличение Cmax акситиниба у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) применение акситиниба не изучали [1].

***Пациенты с нарушением функции почек***

У пациентов с нарушением функции почек применение акситиниба не изучали. Популяционный ФК анализ показал, что клиренс акситиниба не был изменен у пациентов с нарушением функции почек, и коррекция дозы акситиниба не требуется [1].

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Проведено два исследования *in vivo* для оценки потенциальных фармакокинетических взаимодействий акситиниба с мощным ингибитором CYP3A4/5 (кетоконазол) и индуктором CYP3A4/5 (рифампицин), соответственно.

В исследовании A4061004 кетоконазол, мощный ингибитор CYP3A4/5, в дозе 400 мг один раз в сутки в течение 7 дней, увеличивал среднюю AUC в 2 раза и Cmax в 1,5 раза при однократном применении акситиниба внутрь в дозе 5 мг у здоровых добровольцев.

В исследовании A4061026 рифампицин, мощный индуктор CYP3A4/5, в дозе 600 мг один раз в сутки в течение 9 дней, снижал среднюю AUC на 79 % и Cmax на 71 % при однократном применении акситиниба в дозе 5 мг у здоровых добровольцев.

Влияние ингибитора протонной помпы рабепразола на фармакокинетику акситиниба 5 мг 2 раза/сут в плазме крови в равновесном состоянии оценивали у 6 пациентов в исследовании A4060010. В присутствии рабепразола Cmax акситиниба снижалась на 42 %, но на AUC это влияло лишь незначительно.

Поскольку известно, что курение индуцирует CYP1A2, влияние курения на CL акситиниба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе, включавшем 434 некурящих участников, 19 активных курильщиков и 137 бывших курильщиков. ­ Анализ показал, что у активных курильщиков CL акситиниба был выше (≈ 102 %), что приводило к снижению экспозиции акситиниба, однако влияние курения не было четко определено в модели (СОШ оценивали как высокую (44 %)).

Исследования *in vitro* (AG-013736-PDM-020) с микросомами печени человека и специфическими маркерными субстратами для Р450 были проведены для оценки способности акситиниба ингибировать изоформы цитохрома Р450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4). Акситиниб конкурентно ингибировал CYP1A2 и CYP3A4 со значениями Ki 0,7 и 8,3 мкМ, соответственно. Кроме того, акситиниб неконкурентно ингибировал CYP2C8 и CYP2C9 со значениями Ki 0,5 и 52,2 мкМ, соответственно. В диапазоне концентраций 0,3–40 мкМ акситиниб умеренно ингибировал CYP2A6, но не ингибировал CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1.

Результаты другого исследования *in vitro* показали, что акситиниб является ингибитором эфлюкса дигоксина с ингибирующей активностью (IC50), равной 3,0 мкМ, что указывает на то, что акситиниб является мощным ингибитором Р-гликопротеина.

В исследовании AG-013736-PDM-039 оценивали влияние акситиниба на CYP1A2-зависимое О-деэтилирование фенацетина в микросомах печени человека. Было показано, что акситиниб является мощным ингибитором CYP1A2-зависимой активности со значениями IC50 в диапазоне от 0,2 до 0,3 мкМ, соответственно.

В исследовании 764-05388 акситиниб в концентрациях 0,13, 0,65 и 1,29 мкМ оценивали на способность индуцировать ферменты цитохрома Р450 (CYP1A1/2 и CYP3A4) в первичных культурах гепатоцитов человека по сравнению с прототипическими индукторами CYP (рифампицин, дексаметазон, 3-метилхолантрен и β-нафтофлавон). Акситиниб вызывал 0,5–2,7‑кратное изменение уровней активности CYP1A1/2 в гепатоцитах человека и вызывал 0,1-1,1‑кратное изменение катализируемого CYP3A4 6β-гидроксилирования тестостерона в гепатоцитах человека.

В клиническом исследовании (A4061019), в котором пациентам с поздними стадиями солидных опухолей одновременно назначали акситиниб и паклитаксел, известный субстрат CYP2C8, не наблюдалось увеличения концентрации паклитаксела в плазме крови [2].

**4.1.2. Фармакодинамика у человека**

Растворимые белки, которые оценивали в рамках программы клинической разработки акситиниба, включали VEGF, sVEGFR-2, sVEGFR-3 и sKit плазмы крови. Образцы плазмы крови были собраны в нескольких исследованиях фазы II, включая исследования A4061011 (НМРЛ), A4061014 (рак щитовидной железы), A4061015 (меланома), 4061022 (прогрессирующие солидные опухоли), A4061035 (цитокинорезистентный прогрессирующий ПКР) и A4061044 (прогрессирующие солидные опухоли); во всех исследованиях начальная доза акситиниба составляла 5 мг 2 раза/сут.

Значительное снижение концентраций sVEGFR-2 (средний % изменения от исходного уровня в диапазоне от -27 % до -42 %) и sVEGFR-3 (средний % изменения от исходного уровня в диапазоне от -26 % до -55 %) и повышение концентрации VEGF в плазме крови (средний % изменения от исходного уровня в диапазоне от 152 % до 460 %) наблюдались после применения акситиниба 5 мг 2 раза/сут в исследовании А4061015. Напротив, акситиниб в этой клинической дозе оказывал относительно незначительное влияние (или вовсе не влиял) на концентрацию sKit в плазме крови. В исследовании A4061022 оценивали изменения s-VEGFR-2 в 1‑й день 2‑го цикла после применения акситиниба в дозе 5 мг 2 раза/сут в качестве функции экспозиции акситиниба в равновесном состоянии (AUC0-12 в 15‑й день 1‑го цикла). Результаты показали быстрое снижение уровня s-VEGFR-2 с увеличением экспозиции до ≈200 нг\*ч/мл, после чего дальнейшее увеличение экспозиции в плазме крови сопровождалось незначительным дальнейшим снижением s-VEGFR2. После приема рекомендуемой коммерческой формы таблеток XLI акситиниба в дозе 5 мг 2 раза/сут среднее значение AUC0-24 составило 330–367 нг\*ч/мл в после приема пищи (исследования A4061044 и A4061046) [2].

VEGF способствует расширению сосудов с помощью механизмов, включающих продукцию NO и PGI2, и играет важную роль в поддержании исходного сосудистого тонуса путем регуляции синтеза NO [3]. Повышение артериального давления является частым клиническим наблюдением, связанным с ингибированием пути VEGF [4]. Корреляция между воздействием акситиниба на артериальное давление и экспозицией препарата была изучена в исследовании A4061022. При приеме акситиниба в дозе 5 мг не наблюдалось заметного влияния на ДАД или САД.

Корреляцию между экспозицией акситиниба в плазме крови и повышением ДАД (≥ 90 мм рт. ст.) оценивали в популяционном ФК/ФД-отчете PMAR-00080. Поскольку ДАД более стабильно, чем САД, для анализа использовали изменения ДАД. Исходно примерно у 10 %, 3 % и 5 % пациентов с ПКР в исследованиях A4061012, A4061023 и A4061035, соответственно, наблюдалось умеренное повышение ДАД (90–99 мм рт. ст.). К концу первого цикла лечения примерно у 35 %, 12 % и 75 % пациентов с ПКР в исследованиях A4061012, A4061023 и A4061035, соответственно, наблюдалось повышение ДАД.

Чтобы оценить, было ли повышение АД, связанное с акситинибом, просто суррогатом экспозиции акситиниба в плазме крови (PMAR-00080), были изучены взаимосвязь между AUCss и АД (максимальное абсолютное ДАД, а также изменение ДАД по сравнению с исходным уровнем) как в конце первого цикла лечения, так и в любое время в течение исследуемой терапии) с использованием линейной регрессии. Результаты показали слабую корреляцию между экспозицией акситиниба и ДАД у пациентов с резистентностью к цитокинам (исследования A4061012 и A4061035) и с резистентностью к сорафенибу (исследование A4061023) у пациентов с ПКР (значения R2 < 0,10). Также в популяционном анализе ФК/ФД PMAR-00140 с использованием данных 55 пациентов из исследования фазы 3 (A4061032) была обнаружена слабая корреляция между экспозицией акситиниба и ДАД у всех пациентов (значения R2 < 0,10).

PMAR-00074 и дополнительный анализ PMAR-00074S представляют собой популяционные оценки ФК/ФД для оценки влияния концентрации акситиниба в плазме крови на удлинение интервала QT с поправкой на частоту сердечных сокращений (QTc). В анализе использовали данные из исследования A4061004, рандомизированного, 2-стороннего, перекрестного исследования с участием 35 здоровых субъектов. Интервалы QT измеряли после однократного применения акситиниба (5 мг) в отсутствие и в присутствии 400 мг кетоконазола. Абсолютные значения QTcF и QTcB в данном исследовании не превышали 450 мс у всех мужчин и не превышали 470 мс у всех женщин во всех группах лечения. Аналогичным образом, ни у одного из испытуемых во всех группах лечения максимальные изменения QTcF и QTcB по сравнению с исходным уровнем не превышали клинически значимой категории в 60 мс или более [2].

***Фармакодинамические лекарственные взаимодействия***

Одновременное применение акситиниба с мощными ингибиторами CYP3A4/5 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, эритромицином, атазанавиром, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром и телитромицином) может повышать концентрации акситиниба в плазме крови. Грейпфрутовый сок также может повышать концентрации акситиниба в плазме крови. Рекомендуется подбор сопутствующих лекарственных препаратов, не способных ингибировать CYP3A4/5 или обладающих такой способностью в минимальной степени. Если необходимо одновременное применение мощного ингибитора CYP3A4/5, рекомендуется коррекция дозы акситиниба.

CYP1A2 и CYP2C19 являются второстепенными (<10 %) путями метаболизма акситиниба. Влияние сильных ингибиторов этих изоферментов на фармакокинетику акситиниба не изучалось. Следует соблюдать осторожность из-за риска повышения концентрации акситиниба в плазме крови у пациентов, получающих мощные ингибиторы этих изоферментов.

Одновременное применение акситиниба с мощными индукторами CYP3A4/5 (например, рифампицином, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифабутином, рифапентином, фенобарбиталом и *Hypericum perforatum* (препаратами зверобоя)) может приводить к снижению концентраций акситиниба в плазме крови. Рекомендуется подбор сопутствующих лекарственных препаратов, не способных индуцировать CYP3A4/5 или обладающих такой способностью в минимальной степени. Если необходимо одновременное применение мощного индуктора CYP3A4/5, рекомендуется коррекция дозы акситиниба [2].

## 4.2. Безопасность и эффективность

### 4.2.1. Клиническая эффективность

В регистрационном исследовании III фазы AXIS акситиниб продемонстрировал значительное улучшение показателей ВБП и ЧОО по сравнению с сорафенибом без преимущества в ОВ [5, 6]. В группе акситиниба было отмечено на 33% улучшение ВБП по сравнению с сорафенибом (HR 5 0,665, 95% ДИ 5 0,544–0,812, р <0,0001) [5]. Преимущество ВБП сохранялось в подгруппах, определяемых статусом по ECOG, риском по шкале MSKCC, и возрасту. При анализе подгрупп по предшествующей терапии преимущество ВБП было значительным у пациентов, ранее получавших терапию цитокинами (медиана 12,1 против 6,5 месяцев; HR 5 0,464, 95% ДИ 5 0,318–0,676), но менее выражена у пациентов, ранее получавших сунитиниб (медиана 4,8 против 3,4 месяца; ОР 5 0,741, 95% ДИ 5 0,573–0,958).

**4.2.1.1. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности терапии I линии**

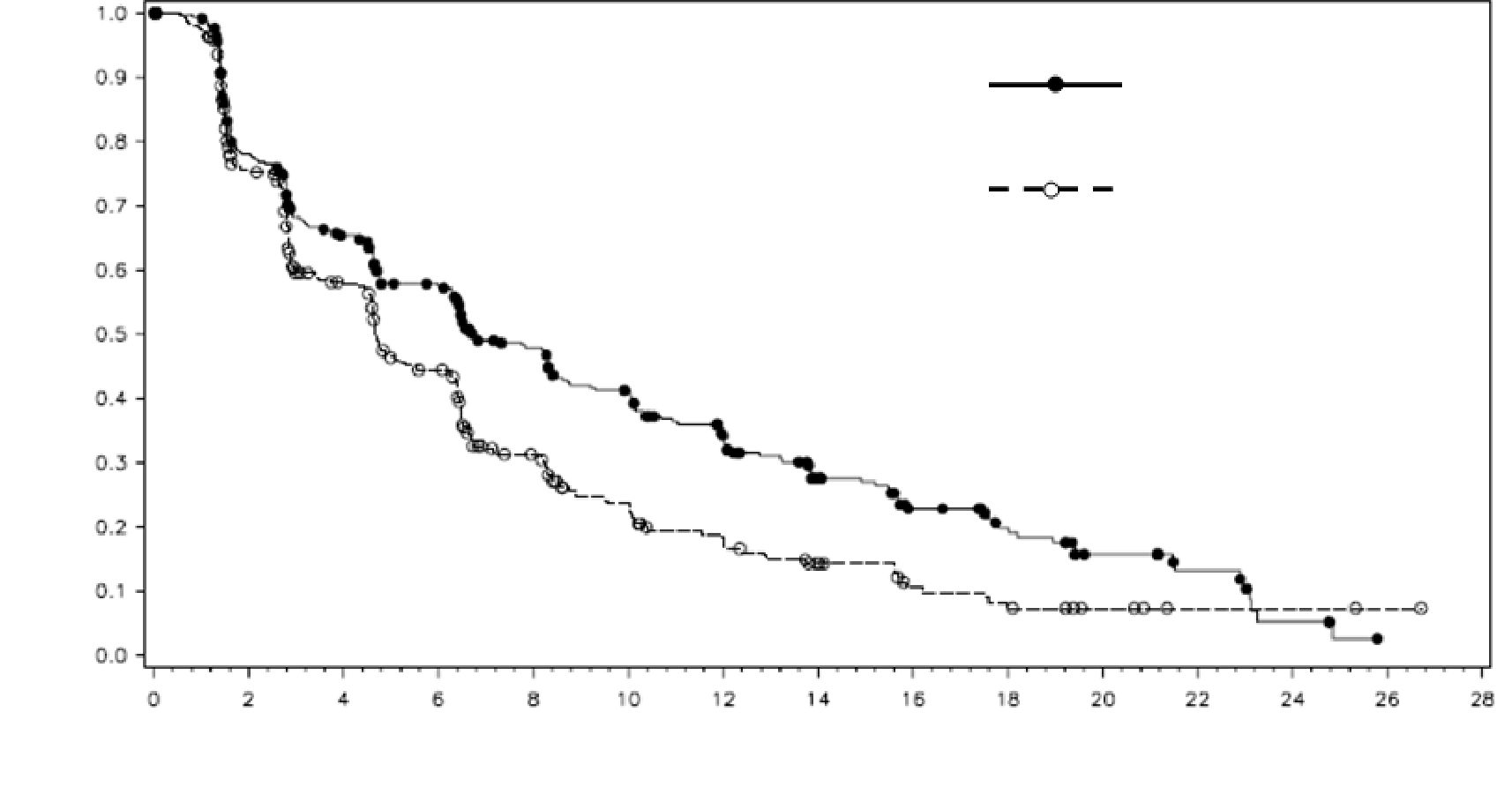
Регистрационное исследование III фазы AXIS – это международное, многоцентровое, открытое исследование, которое продемонстрировало клиническую эффективность акситиниба у больных метастатическим почечно-клеточный раком (мПКР) с прогрессированием на фоне системной терапии I линии в прямом сравнении с другим таргетным препаратом – сорафенибом [6]. В исследование было включено 723 пациента с мПКР из 175 центров в 22 странах, которых рандомизировали в соотношении 1:1 в группы приема акситиниба (n = 361) и приема сорафениба (n = 362). Акситиниб назначали в дозе 5мг 2 раза в день, сорафениб – 400 мг 2 раза в день. Больным с отсутствием побочных эффектов выше II степени и без артериальной гипертензии (АГ) было допустимо повышение дозы акситиниба до 7мг, а затем и до 10 мг 2 раза в день. Из 723 включенных в исследование больных 389 (54 %) ранее получали сунитиниб, 251 (35 %) – цитокины, 59 (8 %) – бевацизумаб и 24 (3 %) – темсиролимус. По основным демографическим показателям группы больных были сопоставимы. Первичную конечную точку, выживаемость без прогрессирования (ВБП), оценивали с помощью заслепленного независимого центрального обзора. Вторичные конечные точки включали частоту объективного ответа (ЧОО) и общую выживаемость (ОВ) [5].

На момент первичного анализа результатов исследования 221 (61 %) из 361 пациента в группе лечения акситинибом и 256 (71 %) из 362 больных в группе сорафениба прекратили лечение препаратами. Средняя продолжительность терапии акситинибом составила 6,4 (0,03–22) мес., терапии сорафенибом – 5,0 (0,03–20) мес. К основным причинам прекращения лечения относили прогрессирование заболевания и побочные явления, связанные с применением препарата, – 14 (4 %) пациентов из 359 в группе акситиниба и 29 (8 %) из 355 в группе сорафениба. При оценке показателей выживаемости выявлены достоверно лучшие показатели медианы ВБП в группе акситиниба (6,8 мес.) по сравнению с сорафенибом (4,7 мес.), р < 0,0001. Медиана ВБП пациентов, которые ранее получали цитокиновую терапию, составила 12,0 мес. в группе акситиниба и 6,6 мес. в группе сорафениба (р < 0,0001). Медиана ВБП больных, ранее получавших терапию сунитинибом, также была достоверно выше и составила 4,8 мес. в группе пациентов, получавших акситиниб, по сравнению с 3,4 мес. в группе получивших сорафениб (р = 0,0107). Частота объективного ответа также была выше в группе акситиниба – 19 %, чем в группе пациентов, принимавших сорафениб, – 9 % (р = 0,0001) [5]. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 4-2 и на рисунках 4-1, 4-2 и 4-3.

**Таблица 4-2.** Результаты оценки эффективности.

| **Конечная точка / исследуемая популяция** | **акситиниб** | **сорафениб** | **ОР (95 % ДИ)** | **Значение р** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Общая ITT** | **N = 361** | **N = 362** |  |  |
| Медиана ВБП a,b, месяцы (95 % ДИ) | 6,8 (6,4, 8,3) | 4,7 (4,6, 6,3) | 0,67 (0,56, 0,81) | < 0,0001c |
| Медиана ОВ d, месяцы (95 % ДИ) | 20,1 (16,7, 23,4) | 19,2 (17,5, 22,3) | 0,97 (0,80, 1,17) | СНЗ |
| ЧООb, e % (95 % ДИ) | 19,4 (15,4, 23,9) | 9,4 (6,6, 12,9) | 2,06f (1,41, 3,00) | 0,0001g |
| **Предшествующая терапия сунитинибом** | **N = 194** | **N = 195** |  |  |
| Медиана ВБП a,b, месяцы (95 % ДИ) | 4,8 (4,5, 6,5) | 3,4 (2,8, 4,7) | 0,74 (0,58, 0,94) | 0,0063h |
| Медиана ОВ d, месяцы (95 % ДИ) | 15,2 (12,8, 18,3) | 16,5 (13,7, 19,2) | 1,00 (0,78, 1,27) | СНЗ |
| ЧООb, e % (95 % ДИ) | 11,3 (7,2, 16,7) | 7,7 (4,4, 12,4) | 1,48f (0,79, 2,75) | СНЗ |
| **Предшествующая цитокиновая терапия** | **N = 126** | **N = 125** |  |  |
| Медиана ВБП a,b, месяцы (95 % ДИ) | 12,0 (10,1, 13,9) | 6,6 (6,4, 8,3) | 0,52 (0,38, 0,72) | < 0,0001h |
| Медиана ОВ d, месяцы (95 % ДИ) | 29,4 (24,5, Н/О) | 27,8 (23,1, 34,5) | 0,81 (0,56, 1,19) | СНЗ |
| ЧООb, e % (95 % ДИ) | 32,5 (24,5, 41,5) | 13,6 (8,1, 20,9) | 2,39f (1,43-3,99) | 0,0002i |
| **Примечание:**  ДИ – Доверительный интервал, ОР – Отношение рисков (акситиниб/сорафениб); ITT – популяция в соответствии с назначенным лечением; Н/О – не поддается оценке; СНЗ – статистически не значимо; ЧОО – частота объективного ответа; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования.  a Время от рандомизации до прогрессирования или смерти по любой причине, в зависимости от того, какое событие наступит раньше. Дата окончания сбора данных: 3 июня 2011 г.  b Оценка независимым радиологическим обзором в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST).  c Одностороннее значение p из логрангового критерия лечения, стратифицированного по статусу ECOG и предшествующей терапии.  d Дата окончания сбора данных: 1 ноября 2011 г.  e Дата окончания сбора данных: 31 августа 2010 г.  f Коэффициент риска используется для оценки ЧОО. Коэффициент риска > 1 указывает на более высокую вероятность ответа в группе акситиниба; коэффициент риска < 1 указывает на более высокую вероятность ответа в группе сорафениба.  g Одностороннее значение p из критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля для вида лечения, стратифицированного по статусу ECOG и предшествующей терапии.  h Одностороннее значение p из логрангового критерия лечения, стратифицированного по статусу ECOG.  i Одностороннее значение p из критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля для вида лечения, стратифицированного по статусу ECOG. | | | | |

**Рисунок 4-1.** Кривая выживаемости без прогрессирования Каплана-Мейера для общей популяции (согласно оценке независимого центрального комитета).



Отношение рисков = 0,67

95% ДИ [0,56, 0,81]

Значение p < 0,0001

Сорафениб (N=362)

Медиана: 4,7 месяца

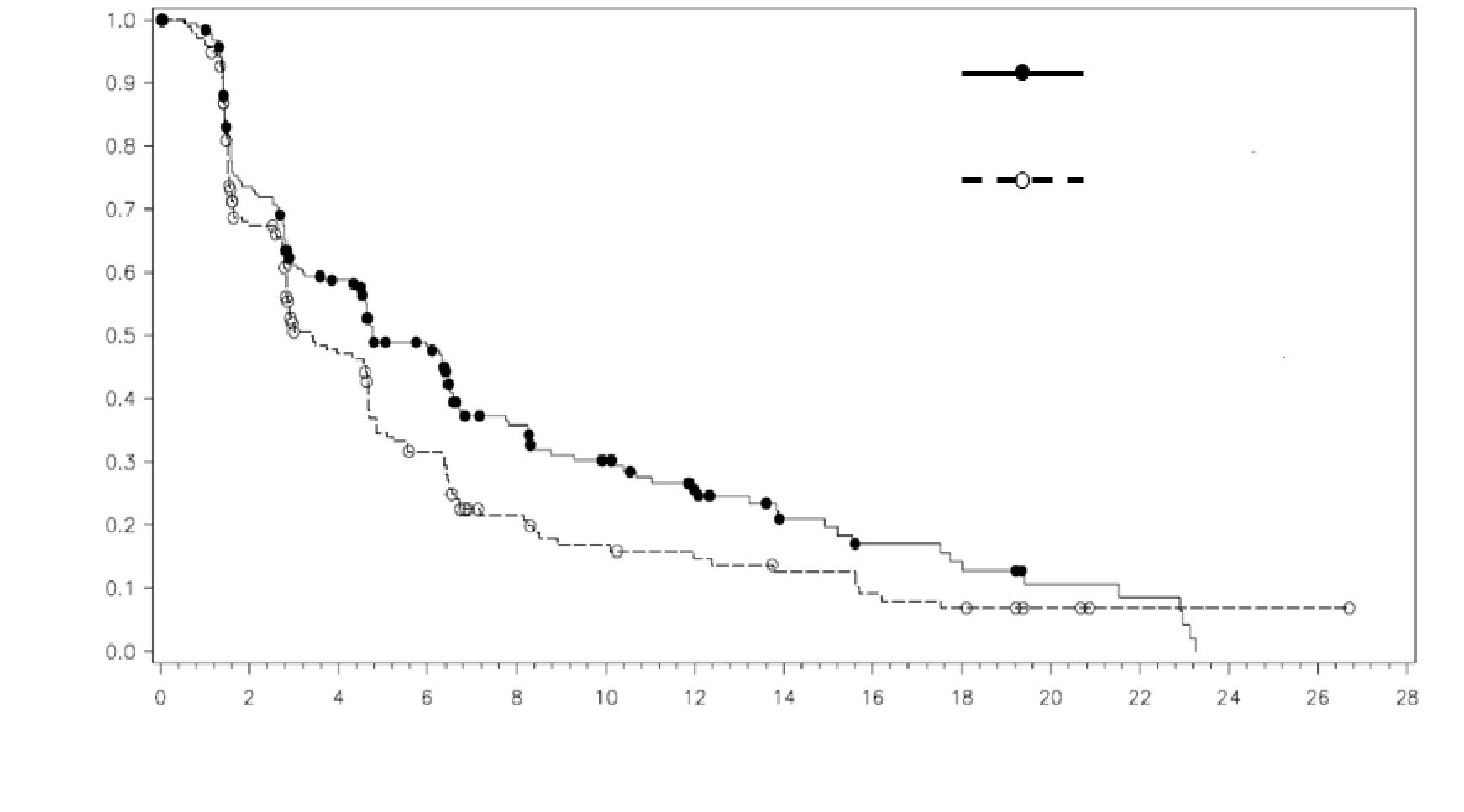
ИНЛИТА (N=361)

Медиана: 6,8 месяцев

Доля пациентов без прогрессирования заболевания

Время (месяцы)

**Рисунок 4-2.** Кривая выживаемости без прогрессирования Каплана-Мейера для подгруппы пациентов, ранее получавших сунитиниб (согласно оценке независимого центрального комитета).



Время (месяцы)

Отношение рисков = 0,74

95% ДИ [0,58, 0,94]

Значение р = 0,0063

ИНЛИТА (N=194)

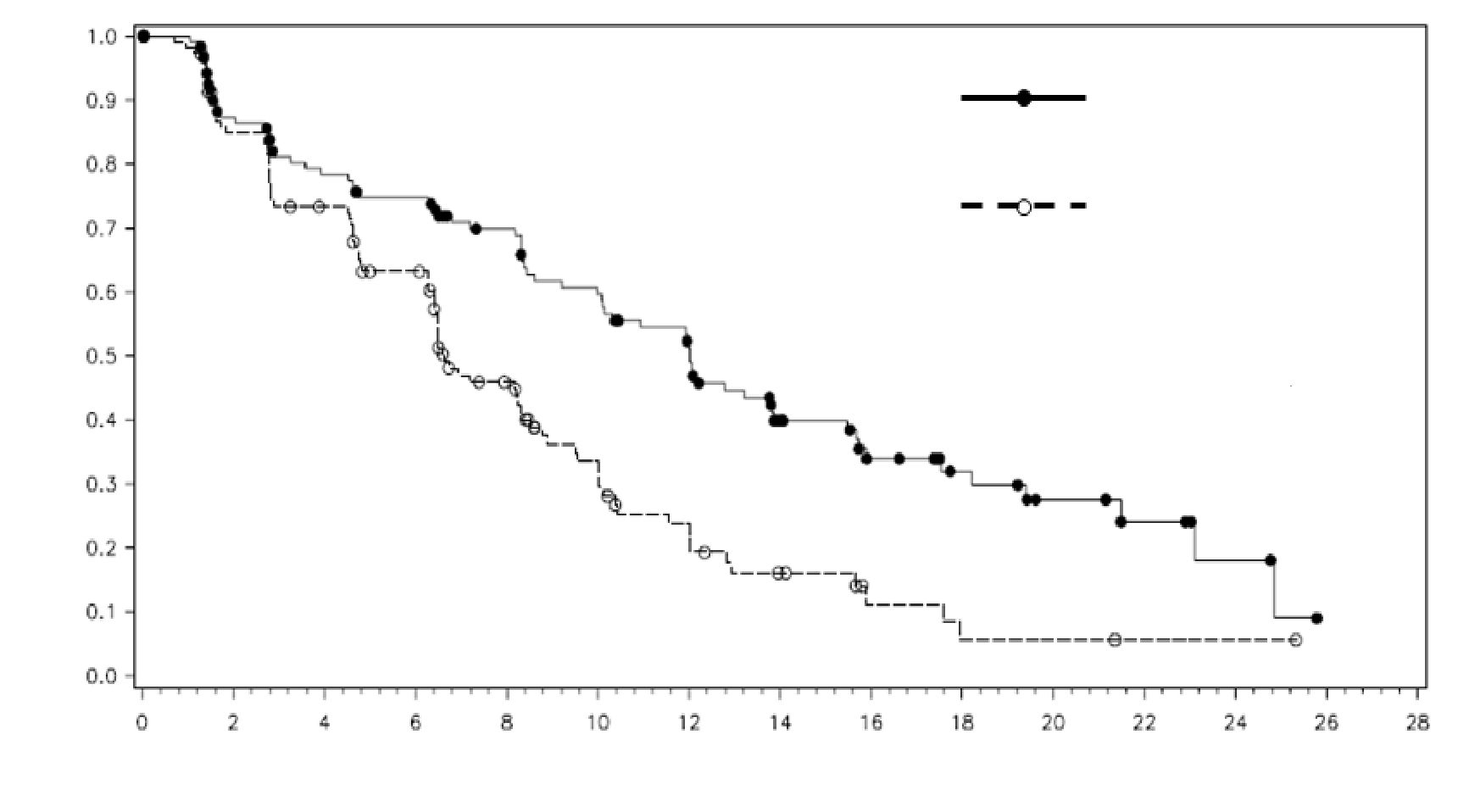
Медиана: 4,8 месяцев

Сорафениб (N=195)

Медиана: 3,4 месяца

Доля пациентов без прогрессирования заболевания

**Рисунок 4-3.** Кривая выживаемости без прогрессирования Каплана-Мейера для подгруппы пациентов, ранее получавших цитокины (согласно оценке независимого центрального комитета).



Время (месяцы)

Отношение рисков = 0,52

95% ДИ [0,38, 0,72]

Значение p < 0,0001

Сорафениб (N=125)

Медиана: 6,6 месяцев

ИНЛИТА (N=126)

Медиана: 12,0 месяцев

Доля пациентов без прогрессирования заболевания

Согласно обновленным заключительным результатам исследования медиана ВБП по оценке исследователей была более продолжительная в группе больных, получавших акситиниб (8,3 мес.; 95% ДИ 6,7–9,2), чем в группе принимавших сорафениб (5,7 мес.; 95% ДИ 4,7–6,5), p <0,0001. При стратификации в зависимости от полученного ранее лечения выявлена достоверно более продолжительная ВБП у больных, получавших акситиниб и ранее принимавших сунитиниб или цитокины. Медиана ВБП в группе больных, ранее леченных сунитинибом и получавших в ходе исследования акситиниб, составила 6,5 мес. (95% ДИ 5,7–7,9) по сравнению с 4,4 мес. (95% ДИ 2,9–4,7) в группе сорафениба (р = 0,0022) и у больных, ранее получавших цитокиновую терапию, – 12,2 мес. (95% ДИ 10,2–15,5) в группе акситиниба против 8,2 мес. (95% ДИ 6,6–9,5) – в группе сорафениба (р < 0,0001). Достоверных различий в ВБП в небольших подгруппах больных, ранее получавших терапию бевацизумабом с ИФН-α или темсиролимусом, в обеих исследуемых группах не выявлено (р > 0,05). Частота объективных ответов, согласно исследовательской оценке, оказалась больше в группе больных мПКР, принимавших акситиниб, чем в группе получивших сорафениб: 82 (23%) из 361 пациента против 45 (12%) из 362 (р = 0,0001) [а].

**4.2.1.2 Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак в 1 линии терапии (в комбинации с PD1/PD-L1 ингибиторами)**

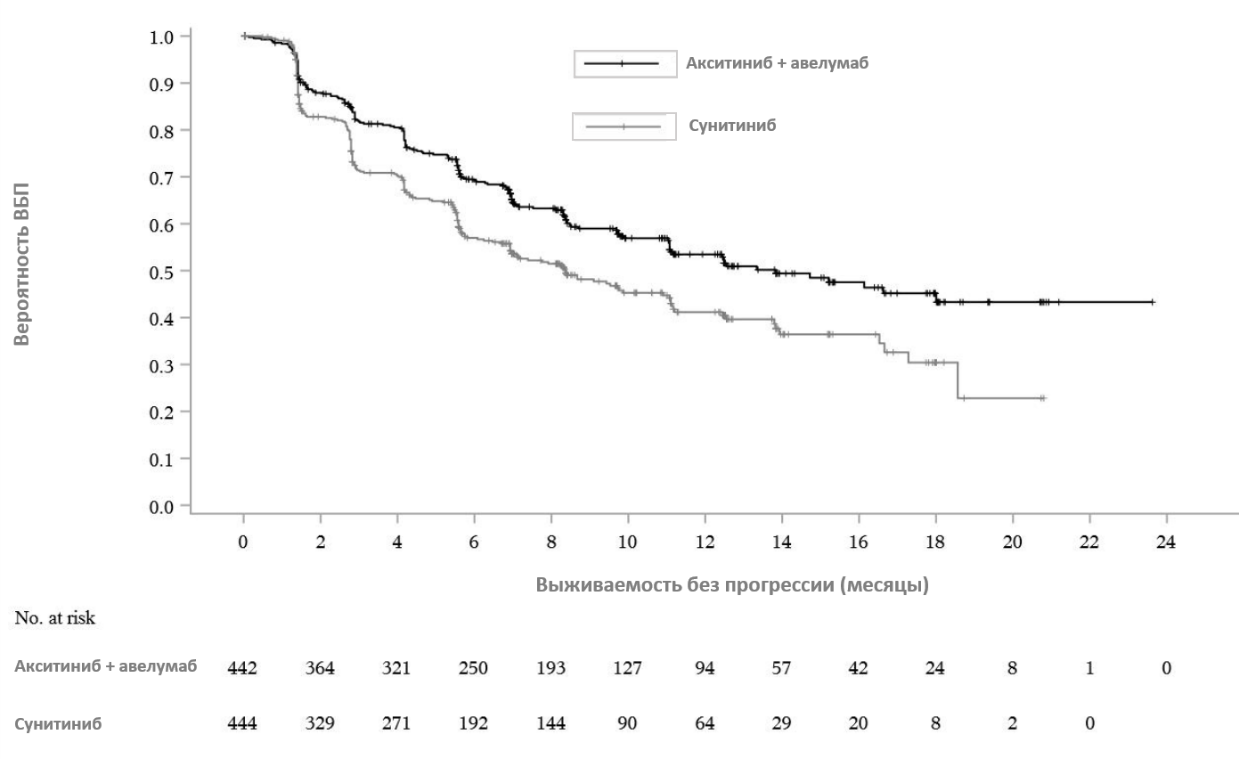
**Комбинация с авелумабом**

В исследование JAVELIN renal 101 было включено 886 пациентов с диагнозом распространённого или метастатического почечно-клеточного рака (ПКР), ранее не получавших лечения, в независимости от уровня PD-L1 экспрессии опухоли (ITT популяция). Стратификация пациентов осуществлялась с оценкой ECOG статуса (PS-0,1) и локализации пациента (США или другие страны-участники, включая РФ). Пациенты были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1:1 для получения одной из терапий:

1. Авелумаб 10 мг в/в каждые 2 недели в комбинации с акситинибом 5 мг 2 раза в день ежедневно. В группе этой терапии у пациентов без серьезных побочных эффектов (Grade <2) в течение, как минимум, 2 последовательных недель разрешалось увеличение дозы акситиниба до 7 мг, а далее до 10 мг дважды в день. Кроме того, также допускалось снижение дозы акситиниба при развитии побочных эффектов до 3 или 2 мг 2 раза в сутки до разрешения симптомов. Терапия осуществлялась до прогрессирования по международной шкале оценки прогрессирования RESIST v.1.1 (Независимым международным комитетом) или до проявлений неприемлемой токсичности.
2. Сунитиниб 50 мг однократно в течение 4 последовательных недель с последующим 2-недельным перерывом до развития радиологической прогрессии или по данным клинического осмотра или до развития неприемлемой токсичности.

Терапия авелумабом и акситинибом могла быть продолжена при прогрессии по шкале RESIST 1.1, если пациент был клинически стабилен и, по мнению исследователя, это могло бы принести пользу пациенту. Статус заболевания определяли в начале исследования, после рандомизации через 6 недель, затем каждые 6 недель до 18 месяцев после начала исследования, а затем каждые 12 недель до подтвержденного прогрессирования заболевания (независимым международным комитетом).

**Рисунок 4-4.** Выживаемость без прогрессии у пациентов в исследовании JAVELIN renal 101 trial.



Исходные демографические данные пациентов были следующие: средний возраст 61 год (диапазон: от 27 до 88), 38% пациентов были в возрасте 65 лет или старше, 75% были мужчинами, 75% были белыми, а cтатус пациента по ECOG был 0 (63%) или 1 (37%) соответственно. По шкале риска консорциума международной базы данных метастатического почечно-клеточного рака (IMDC) 21% составил благоприятный риск, 62% средний и 16% плохой.

Основными показателями эффективности были выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), оцениваемая с использованием RECIST v1.1 и общая выживаемость (ОВ) у пациентов с PD-L1-позитивными опухолями (уровень экспрессии PD-L1 ≥1%). ВБП была статистически значимой у пациентов с PD-L1-положительными опухолями [ОР 0,61 (95% ДИ: 0,48, 0,79)], однако в последующем анализе в популяции ITT также было продемонстрировано статистически значимое улучшение ВБП.

При медиане наблюдения за общей выживаемостью в течение 19 месяцев данные об общей выживаемости были неполными (27% смертей в популяции ITT). Общие результаты эффективности представлены в таблице ниже. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 13,8 мес. (11,1; NE) по сравнению с 8,4 мес. (6.9; 11,1) в группе сунитиниба.

**Таблица** **4-3.** Результаты эффективности в исследовании JAVELIN Renal 101 Trial (ITT популяция).

|  | **Инлита® в комбинации с авелумабом (N=422)** | **Сунитиниб**  **(N=444)** |
| --- | --- | --- |
| **Выживаемость без прогрессирования (ВБП)** | | |
| Число событий (%) | 180 (41) | 216 (49) |
| Медиана выживаемости в мес. (95% ДИ) | 13,8 (11,1; NE) | 8,4 (6,9; 11,1) |
| Отношение рисков (95% ДИ) | 0,69 (0,56; 0,84) | |
| 2-сторонний p-value\* | 0,0002 | |
| **Подтвержденный общий ответ (ПОО)** | | |
| Objective Response Rate n (%) | 227 (51,4) | 114 (25,7) |
| (95% CI) | (46,6; 56,1) | (21,7; 30,0) |
| Complete Response (CR) n (%) | 15 (3,4) | 8 (1,8) |
| Partial Response (PR) n (%) | 212 (48) | 106 (24) |

**Комбинация с пембролизумабом**

Эффективность акситиниба в комбинации с пембролизумабом изучалась в исследовании KEYNOTE-426 (NCT02853331). Исследование было рандомизированным многоцентровым открытым, с участием 861 пациента, которые не получали системную терапию по поводу распространенного ПКР. Пациенты были включены в исследование независимо от экспрессии PD-L1. Стратификация пациентов была с учетом шкалы риска консорциума международной базы данных метастатического ПКР (IMDC), а также региона (Северная Америка против Западной Европы против «остального мира»). Пациенты были рандомизированы (1:1) в одну из следующих групп лечения:

• Акситиниб 5 мг перорально два раза в день в сочетании с пембролизумабом 200 мг внутривенно каждые 3 недели до 24 месяцев. В группе этой терапии у пациентов без серьезных побочных эффектов (Grade <2) в течение как минимум 2 последовательных циклов (6 недель) разрешалось увеличение дозы акситиниба до 7 мг, а далее до 10 мг дважды в день. Кроме того, также допускалось снижение дозы при развитии побочных эффектов до 3 или 2 мг 2 раза в сутки для управления токсичностью.

• Сунитиниб 50 мг перорально один раз в день в течение 4 недель, а затем перерыв на 2 недели.

Лечение акситинибом и пембролизумабом продолжалось до прогрессии по шкале RECIST v1.1 или развития неприемлемой токсичности. Однако продолжение терапии при прогресси по шкале RECIST v1.1 допускалось, если пациент был клинически стабилен и, по мнению исследователя, пациент мог получить клиническую пользу. Оценку опухолевого статуса проводили исходно, после рандомизация на 12-й неделе, затем каждые 6 недель до 54-й недели, а затем каждые 12 недель.

Исходные демографические показатели: средний возраст 62 года (диапазон: от 26 до 90 лет); 38% в возрасте 65 лет и старше; 73% мужчины; 79% белых и 16% азиатов; 19% и 80% пациентов имели исходный соматический статус (Индекс Карновского, KPS) от 70 до 80 и от 90 до 100 соответственно; по категориям риска IMDC, благоприятный был отмечен у 31% пациентов, у 56% - промежуточный и у 13% - неблагоприятный.

Основными показателями эффективности были ОВ и ВБП соответствии с RECIST v1.1. Дополнительные показатели эффективности включали ЧОО (частичный общий ответ). Статистически значимое улучшение ОВ было продемонстрировано при промежуточном анализе у пациентов, рандомизированных в группу комбинаторной терапии по сравнению с сунитинибом. Также было показано значимое улучшение ВБП и ЧОО. Среднее время наблюдения составило 12,8 месяцев (от 0,1 до 22,0 месяцев).

Преимущества комбинации пембролизумаб плюс акситиниб в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания наблюдались во всех исследованных подгруппах, включая категории риска по IMDC и экспрессии PD-L1.

**Таблица 4-4.** Результаты эффективности, исследование KEYNOTE-426.

| **Параметр** | **Акситиниб с пембролизумабом**  **N=432** | **Сунитиниб**  **N=429** |
| --- | --- | --- |
| **Общая выживаемость** | | |
| Количество пациентов – число событий (%) | 59 (14%) | 97 (23%) |
| Медиана в месяцах (95% ДИ) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| Отношение рисков\* (95% ДИ) | 0,53 (0,38; 0,74) | |
| Значение p † | <0,0001 ‡ | |
| Общая выживаемость на 12 мес. от терапии | 90% (86, 92) | 78% (74, 82) |
| **Беспрогрессивная выживаемость** | | |
| Количество пациентов- число событий (%) | 183 (42%) | 213 (50%) |
| Медиана в месяцах (95% ДИ) | 15,1 (12,6; 17,7) | 11,0 (8,7; 12,5) |
| Отношение рисков\* (95% ДИ) | 0,69 (0,56; 0,84) | |
| Значение p † | 0,0001§ | |
| **Общая частота ответа** | | |
| Общая подтвержденная частота ответа (95% ДИ) | 59% (54, 64) | 36% (31, 40) |
| Частота полных ответов | 6% | 2% |
| Частоат частичных ответов | 53% | 34% |
| Значение p | <0.0001 | |
| **Примечание:**  ДИ: доверительный интервал; NR: не достигнуто.  \* Стратифицированная Cox модель пропорциональных рисков  † Стратифицированный лог-ранк тест  ‡ p-Value (односторонний) сравнивается с выделенной альфой 0,0001 для этого промежуточного анализа (с 39% запланированного количества событий для окончательного анализа).  § p-Value (односторонний) сравнивается с выделенной альфой 0.0013 для этого промежуточного анализа (с 81% запланированного количества событий для окончательного анализа).  ¶ Метод Миеттинена и Нурминена (со стратификацией с учетом IMDCC риска и географического региона). | | |

**4.2.2****. Клиническая безопасность**

Акситиниб показал хорошую переносимость со спектром нежелательных явлений, характерных для ингибиторов тирозинкиназ. В большинстве случаев нежелательные явления были обратимыми и поддавались коррекции за счет редукции дозы или перерыва в приеме препарата.

Профиль безопасности акситиниба основан на объединенных данных 2507 испытуемых, участвовавших в клинических исследованиях I-III фаз, которые получили хотя бы одну дозу препарата.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) были (в порядке убывания): диарея, АГ, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, ладонно-подошвенный синдром, гипотиреоз, снижение веса, астения, рвота, мукозиты, стоматит, сыпь, запор, протеинурия, изменение вкуса, головная боль, артралгия, сухость кожи

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота ≥1/10) были: артериальная гипертензия, диарея, утомляемость.

**4.2.2.1. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности терапии I линии**

К наиболее частым побочным эффектам, связанным с применением препарата акситиниб, были диарея, АГ, утомляемость, снижение аппетита, тошнота и дисфония (каждый из перечисленных встречался более чем у 30 % пациентов), в то время как при терапии сорафенибом часто регистрировали ЛПС, алопецию и сыпь. К наиболее распространенным побочным эффектам, которые привели к прекращению приема акситиниба, были утомляемость – у 4 (1 %) больных и транзиторная ишемическая атака – у 3 (< 1 %). Частота нежелательных явлений в исследовании AXIS представлена в таблице 4-3.

**Таблица 4-3.** Нежелательные явления в исследовании AXIS.

| **Нежелательное явление** | **Акситиниб (n=359)** | | **Сорафениб (n=355)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени**  **n (%)** | **Степень > III**  **n (%)** | **Все степени**  **n (%)** | **Степень > III**  **n (%)** |
| Диарея | 193 (54) | 40 (11) | 185 (52) | 27 (8) |
| АГ | 149 (42) | 60 (17) | 107 (30) | 43 (12) |
| Утомляемость | 133 (37) | 37 (10) | 98 (28) | 14 (4) |
| Снижение аппетита | 113 (31) | 15 (4) | 94 (26) | 7 (2) |
| Тошнота | 109 (30) | 6 (2) | 67 (19) | 3 (1) |
| Дисфония | 102 (28) | 0 | 42 (12) | 0 |
| ЛПС | 100 (28) | 20 (6) | 182 (51) | 61 (17) |
| Гипотиреоз | 72 (20) | 1 (<0,5) | 29 (8) | 0 |
| Снижение веса | 70 (19) | 12 (3) | 63 (18) | 9 (3) |
| Астения | 66 (18) | 15 (4) | 47 (13) | 8 (2) |
| Рвота | 63 (18) | 5 (1) | 47 (13) | 0 |
| Мукозиты | 58 (16) | 5 (1) | 44 (12) | 3 (1) |
| Стоматит | 55 (15) | 5 (1) | 44 (12) | 1 (<0,5) |
| Сыпь | 47 (13) | 1 (<0,5) | 110 (31) | 13 (4) |
| Запор | 45 (13) | 1 (<0,5) | 47 (13) | 1 (<0,5) |
| Протеинурия | 45 (13) | 11 (3) | 27 (8) | 4 (1) |
| Изменение вкуса | 41 (11) | 0 | 30 (8) | 0 |
| Головная боль | 39 (11) | 3 (1) | 25 (7) | 0 |
| Артралгия | 36 (10) | 3 (1) | 18 (5) | 1 (<0,5) |
| Сухость кожи | 36 (10) | 0 | 36 (10) | 0 |
| Алопеция | 16 (4) | 0 | 117 (33) | 0 |
| Зуд | 22 (6) | 0 | 46 (13) | 0 |
| Боль в конечностях | 32 (9) | 1 (<0,5) | 36 (10) | 3 (1) |
| Эритема | 10 (3) | 0 | 36 (10) | 1 (<0,5) |

В связи с высокой частотой регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, был проведен детальный анализ, который показал, что медиана ОВ больных, у которых диастолическое АД достигало 90 мм рт. ст. и выше в течение первых 8 или 12 нед. лечения акситинибом, была более продолжительной, чем у больных с диастолическим АД < 90 мм рт. ст. Ту же закономерность выявили и у пациентов с систолическим АД 140 мм рт. ст. и выше. ОР для диастолического АД ≥ 90мм рт. ст. по сравнению с диастолическим АД < 90мм рт. ст. составило 0,627 (95 % ДИ 0,507–0,776; р < 0,0001). ОР для систолического АД ≥140 мм рт. ст. по сравнению с систолическим АД <140мм рт. ст. составило 0,490 (95 % ДИ 0,391–0,613; р < 0,0001). [6].

Перерыв в приеме препарата акситиниба из-за АГ отмечен у 46 (12,8 %) больных, снижение дозы – у 16 (4,5 %) пациентов и прекращение приема препарата – у 1 (0,3 %) пациента. Около 50 % больных из группы акситиниба несмотря на АГ III или IV степени тяжести продолжали лечение ≥ 9 мес. Неблагоприятные явления, связанные с АГ, диагностированы лишь у менее 1 % больных, получавших терапию акситинибом. АГ чаще регистрируют на фоне приема акситиниба, чем сорафениба, при этом ассоциированная с приемом акситиниба АГ редко приводит к прекращению лечения или сердечно-сосудистым осложнениям [7].

**4.2.2.2. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак в комбинации с ингибиторами PD-1/PDL-1.**

**Комбинация с авелумабом**

Безопасность акситиниба в комбинации с авелумабом оценивали в исследовании JAVELIN Renal 101. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями, кроме сахарного диабета I типа, витилиго, псориаза или заболеваний щитовидной железы, не получающих иммуносупрессивной терапии, были исключены из исследования. Пациенты получали акситиниб 5 мг два раза в день (N=434) в комбинации с авелумабом 10 мг/кг каждые 2 недели или сунитиниб 50 мг однократно ежедневно в течение 4 недель с последующим 2-недельным перерывом (N=439). В группе акситиниба плюс авелумаб 70 % пациентов получали авелумаб в течение ≥ 6 месяцев, а 29 % в течение ≥1 года. Средний возраст пациентов, получавших акситиниб в комбинации с авелумабом, составил 62 года (диапазон:

29–83), 38 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, 71 % — мужчины. По шкале соматического статуса Кооперативной онкологической группы (ECOG) 64% имели 0 или 1 (36%). Нежелательные явления со смертельным исходом наблюдались у 1,8% пациентов, получавших акситиниб в комбинации с авелумабом. Среди них наблюдались: внезапная сердечная смерть (1,2%), инсульт (0,2%), миокардит (0,2%) и некротизирующий панкреатит (0,2%). Серьезные нежелательные явления (у ≥1% пациентов) были зарегистрированы у 35% пациентов, которые включали диарею (2,5%), одышку (1,8%), гепатотоксичность (1,8%), венозную тромбоэмболию (1,6%), острая почечную недостаточность (1,4%) и пневмонию (1,2%).

Прекращение лечения из-за нежелательных явлений были зарегистрированы в 22% случаев (у 19% только на авелумаб, у 13% только на акситиниб и у 8% на оба препарата). Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными реакциями (>1% пациентов), приведшие к прекращению приема авелумаба или комбинации были: гепатотоксичность (6%) и инфузионная реакция (1,8%). Приостановка или снижение дозы вследствие нежелательных явлений, за исключением временных перерывов в приеме инфузии авелумаба из-за инфузионных реакций были зарегистрированы у 76% пациентов и включали временное прерывание терапии авелумабом у 50% пациентов, временное прерывание терапии акситинибом у 66%, снижение дозы акситиниба у 19% пациентов. Наиболее частыми НЯ (>10% пациентов), приведшие к прерыванию терапии авелумабом были диарея (10%), в случае акситиниба (прерывание или снижение дозы) - диарея (19%), артериальная гипертензия (18%), ладонно-подошвенная эритродизестезия (18%) и гепатотоксичность (10%).

Наиболее часто встречаемые нежелательные явления (>20% пациентов) комбинации акситиниба и авелумаба были диарея, астения, артериальная гипертензия, мышечно-скелетная боль, тошнота, мукозит, ладонно-подошвенная эритродисестезия, дисфония, снижение аппетита, гипотиреоз, сыпь, гепатотоксичность, кашель, одышка, боли в животе и головная боль.

Сорок восемь (11%) пациентов на комбинации акситиниба и авелумаба принимали перорально преднизолон в дозировке ≥40 мг в связи с иммуноопосредованными реакциями.

**Таблица 4-4.** Нежелательные явления в исследовании JAVELIN Renal 101 (у более чем 20% пациентов) 1.

| **Нежелательное явление, n (%)** | **Акситиниб + авелумаб (n=434)** | | **Сунитиниб (n=439)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени %** | **Степень III-IV %** | **Все степени %** | **Степень III-IV %** |
| *Нарушения со стороны ЖКТ* | | | | |
| Диарея2 | 62 | 8 | 48 | 2,7 |
| Тошнота | 34 | 1,4 | 39 | 1,6 |
| Мукозиты3 | 34 | 2,8 | 35 | 2,1 |
| Гепатотоксичность4 | 24 | 9 | 18 | 3,6 |
| Абдоминальная боль | 22 | 1,4 | 19 | 2,1 |
| *Общие нарушения и нарушения в связи с введением препаратов* | | | | |
| Слабость5 | 53 | 6 | 54 | 6 |
| *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* | | | | |
| АГ6 | 50 | 26 | 36 | 17 |
| *Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной систем* | | | | |
| Мышечно-скелетная боль | 40 | 3,2 | 33 | 2,7 |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки* | | | | |
| Ладонно-подошвенная эритродистезия | 33 | 6 | 34 | 4 |
| Сыпь | 25 | 0,9 | 16 | 0,5 |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы и* *органов грудной клетки* | | | | |
| Дисфония | 31 | 0,5 | 3,2 | 0 |
| Диспноэ | 23 | 3,0 | 16 | 1,8 |
| Кашель | 23 | 0,2 | 19 | 0 |
| *Нарушения со стороны метаболизма и нарушения питания* | | | | |
| Снижение аппетита | 26 | 2,1 | 29 | 0,9 |
| *Нарушения со стороны эндокринной системы* | | | | |
| Гипотиреоз | 25 | 0,2 | 14 | 0,2 |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | | | |
| Головная боль | 21 | 0,2 | 16 | 0,2 |
| **Примечание:**  1 Дизайн исследования не подразумевал проведения сравнительной оценки НЯ между группами  2 Термин диарея включал аутоиммунный колит, диарею, колит  3 Мукозит включал в себя мукозит и стоматит  4 Гепатотоксичность – собирательный симптом, включающий повышение АЛТ, АСТ, аутоиммунный гепатит, повышение общего и прямого билирубина, лекарственно-опосредованный гепатит, нарушение ферментативной функции печени, нарушение функции печени, гепатит, фульминантный гепатит, повреждение печени.  5 Слабость включала в себя слабость и астению  6 Гипертензия включала повышение артериального давления и гипертонический криз | | | | |

Другие зарегистрированные нежелательные явления, наблюдавшиеся менее, чем у 20% пациентов: атралгия, снижение веса и озноб.

**Комбинация с пембролизумабом**

Безопасность акситиниба в комбинации с пембролизумабом изучалась в исследовании KEYNOTE-426. Пациенты с заболеваниями, которые требовали системных кортикостероидов или других иммуносупрессивных препаратов или имели в анамнезе тяжелые аутоиммунные заболевания (кроме диабета 1 типа, витилиго, синдрома Шегрена и гипотиреоза стабильные при заместительной гормональной терапии) были исключены из исследования. Пациенты получали акситиниб 5 мг перорально два раза в день в комбинации с пембролизумабом 200 мг внутривенно каждые 3 недели или сунитиниб 50 мг один раз в день в течение 4 недель, с последующим 2-х недельным перерывом. Средняя продолжительность комбинированной терапии составила 10,4 месяца (диапазон: от 1 дня до 21,2 месяца).

Характеристики исследуемой популяции были: средний возраст 62 года (диапазон: от 30 до 89), 40% в возрасте 65 лет и старше; 71% мужчин; и 80% пациентов имели соматический статус по индексу Карновского (KPS) от 90-100 и 20% пациентов имели статус KPS от 70-80. Нежелательные реакции с летальным исходом были зарегистрированы у 3,3% пациентов, получавших акситиниб в комбинации с пембролизумабом. Среди них 3 случая остановки сердца, 2 случая легочной эмболии и по 1 случаю сердечной недостаточности, смерти по неизвестной причине, тяжелой миастении, миокардита, гангрены Фурнье, плазмоклеточной миеломы, плеврального выпота, пневмонита и дыхательной недостаточности.

Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 40% пациентов, у ≥1% пациентов, получавших комбинаторную терапию отмечались гепатотоксичность (7%), диарея (4,2%), острая почечная недостаточность (2,3%), дегидратация (1%) и пневмонит (1%).

Прекращение лечения из-за нежелательных реакций произошло у 31% пациентов (у 13% только из-за пембролизумаба, у 13% только из-за акситиниба и у 8% вследствие обоих препаратов). Наиболее частыми нежелательными реакциями (>1%), приводившими к окончательному прекращению приема акситиниба, пембролизумаба или их комбинации, были гепатотоксичность (13%), диарея/колит (1,9%), острая почечная недостаточность (1,6%) и нарушение мозгового кровообращения (1,2%). %).

Приостановка или снижение дозы из-за нежелательных явлений, за исключением временных перерывов в инфузии пембролизумаба в связи с инфузионными реакциями, произошли у 76% пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с акситинибом. Приостановка приема пембролизумаба была отмечена у 50% пациентов, временное прерывание приема акситиниба была зарегистрирована у 64% пациентов, а доза снижена у 22% пациентов. Наиболее частыми побочными реакциями (>10%), приводившими либо к временному прекращению, либо к уменьшению дозы акситиниба, были гепатотоксичность (21%), диарея (19%) и артериальная гипертензия (18%), а наиболее распространенные побочные реакции (>10%), приводившие к прерыванию приема пембролизумаба были гепатотоксичность (14%) и диарея (11%).

Наиболее частыми побочными реакциями (≥20%) у пациентов, получавших комбинацию акситиниба и пембролизумаба, были: диарея, утомляемость/астения, артериальная гипертензия, гипотиреоз, снижение аппетита, гепатотоксичность, ладонно-подошвенная эритродизестезия, тошнота, стоматит/воспаление слизистой оболочки, дисфония, сыпь, кашель и запор.

Двадцать семь процентов пациентов на комбинации акситиниба и пембролизумаба принимали перорально преднизолон в дозировке ≥40 мг в связи с иммуноопосредованными реакциями.

**Таблица 4-5.** Нежелательные явления в исследовании Keynote-426 (у более чем 20% пациентов) 1.

| **Нежелательное явление, n (%)** | **Акситиниб + пембролизумаб (n=434)** | | **Сунитиниб (n=439)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени %** | **Степень III-IV %** | **Все степени %** | **Степень III-IV %** |
| *Нарушения со стороны ЖКТ* | | | | |
| Диарея2 | 56 | 11 | 45 | 5 |
| Тошнота | 28 | 0,9 | 32 | 0,9 |
| Констипация | 21 | 0 | 15 | 0,2 |
| *Общие нарушения и нарушения в связи с введением препаратов* | | | | |
| Слабость/астения | 52 | 5 | 51 | 10 |
| *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* | | | | |
| АГ4 | 48 | 24 | 48 | 20 |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | | | | |
| Гепатотоксичность3 | 39 | 20 | 25 | 4,9 |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки* | | | | |
| Ладонно-подошвенная эритродистезия | 28 | 5 | 40 | 3,8 |
| Сыпь | 25 | 1,4 | 21 | 0,7 |
| Стоматит/воспаление слизистой ротовой полости | 27 | 1,6 | 41 | 4 |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы и* *органов грудной клетки* | | | | |
| Дисфония | 25 | 0,2 | 3,3 | 0 |
| Кашель | 21 | 0,2 | 14 | 0,5 |
| *Нарушения со стороны метаболизма и питания* | | | | |
| Снижение аппетита | 30 | 2,8 | 29 | 0,7 |
| *Нарушения со стороны эндокринной системы* | | | | |
| Гипотиреоз | 35 | 0,2 | 32 | 0,2 |
| **Примечание:**  1 Дизайн исследования не подразумевал проведения сравнительной оценки НЯ между группами  2 Термин диарея включал аутоиммунный колит, диарею, колит  3 Гепатотоксичность – собирательный симптом, включающий повышение АЛТ, АСТ, аутоиммунный гепатит, повышение общего и прямого билирубина, лекарственно-опосредованный гепатит, нарушение ферментативной функции печени, нарушение функции печени, гепатит, фульминантный гепатит, повреждение печени.  4 Гипертензия включала повышение артериального давления, лабильную артериальную гипертензию и гипертонический криз | | | | |

## Список литературы

1. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. APPLICATION NUMBER: 202324Orig1s000. PHARMACOLOGY REVIEW(S) <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324Orig1s000PharmR.pdf>
2. CHMP assessment report. Inlyta. Procedure No. EMEA/H/C/002406. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inlyta-epar-public-assessment-report_en.pdf>
3. Bhargava P. VEGF kinase inhibitors: how do they cause hypertension? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.2009 Jul;297(1):R1-5.
4. Bhargava P, Robinson M. Development of Second-Generation VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: Current Status. Curr Oncol Rep. 2011; 13(2): 103–111.
5. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomized phase 3 trial. Lancet. — 2011. — 378. — P. 1931-1939.
6. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. — 2013. — 14. — P. 552-562
7. Rini B.I., Quinn D.I., Baum M. et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. Target Oncol 2014. [Epub ahead of print].
8. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779531; PMCID: PMC6716603.
9. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. DOI: <https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8>

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-AXT (АО «Р-Фарм», Россия) полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего препарата, лекарственной форме, дозировке и качественному составу вспомогательных веществ референтному препарату акситиниба Инлита® (владелец РУ: Пфайзер Инк, США), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-AXT были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата акситиниба. Поскольку лекарственный препарат DT-AXT является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Акситиниб (Инлита®) – мощный селективный ингибитор 2-го поколения рецепторов VEGFR 1, 2 и 3-го типов, участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Акситиниб блокирует рецепторы VEGFR в субнаномолярных дозах препарата. Относительная эффективность акситиниба в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR первого поколения. Кроме того, ингибиторы VEGFR первого поколения блокируют и другие мишени, например, рецепторы фактора роста тромбоцитов PDGFR и другие тирозинкиназы (b-Raf, KIT и FLT-3), которые не подавляет акситиниб. Эта нежелательная активность влияет на профиль токсичности ингибиторов тирозинкиназ первого поколения, и, вероятно, более селективные ингибиторы рецепторов VEGFR, такие как акситиниб, могут иметь более высокую эффективность.

Фармакокинетика была изучена на мышах, крысах, собаках породы бигль и яванских макаках после внутривенного и перорального введения. Биодоступность после перорального введения была низкой или умеренной у всех видов животных и человека: 16% у мышей, 3–31% у крыс, 10-59% у собак, 3% у макак и 58% у человека. Максимальная концентрация в плазме крови после перорального введения обычно наблюдалась в течение 8 часов у мышей, 5 часов у крыс, 7 часов у собак, 5 часов у макак и 4 часов у человека. Конечный период полувыведения после п/о введения составлял 1–10 часов у мышей, 1-4 часа у крыс, 0,4-6 часов у собак, 10 часов у макак и 3 часа у здоровых людей. Объем распределения и клиренс после перорального введения составляли 0,8 л/кг и 0,7 л/ч/кг у мышей, 0,8 л/кг и 0,7 л/ч/кг у макак и 1 л/кг и 0,4 л/ч/кг у людей. После внутривенного введения объем распределения и клиренс составляли 2 л/кг и 2 л/ч/кг у мышей, 32 л/кг и 24 л/ч/кг у крыс и 1 л/кг и 0,7 л/ч/кг у собак. После однократного внутривенного или перорального (макаки и человек) введения акситиниба объем распределения был сопоставим с общим объемом воды в организме у всех изученных видов, включая человека (мышь: в 3 раза, крыса: в 48 раз, собака: в 1,7 раза, макаки: в 1,2 раза и человек: в 1,7 раза по отношению к общему объему воды в организме соответствующего вида). Экспозиция превышала пропорциональность дозе у мышей, крыс и (возможно) собак после многократного введения дозы, но не была изучена у макак. В целом у мышей и собак после многократного введения препарата не было обнаружено кумуляции, в то время как у крыс и макак она не изучалась. В клинических исследованиях наблюдалось минимальная кумуляция. У мышей и собак 66-83% акситиниба после перорального введения выводилось с калом, 6-13% - с мочой. У здоровых людей выведение акситиниба с калом обычно составляло 30-60 % от общей дозы, в то время как 14-28 % дозы обнаруживалось в моче, при этом с мочой выводилось лишь небольшое количество неизмененного акситиниба.

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

Исследования однократной токсичности проводились у мышей и собак. Акситиниб показал низкий острый токсический потенциал после перорального введения у мышей и собак. Не наблюдалось летальности или сильной токсичности после однократного перорального введения препарата в дозировке 2000 мг/кг (предельный тест) у мышей или крыс. У собак наблюдали наличие бесформенного, слизистого, обесцвеченного кала при дозировках 500 мг/кг (1М) и 2000 мг/кг. NOAEL = 2000 мг/кг.

Исследования токсичности повторных доз проводили у мышей в течение 14 дней, 28 дней, 26 недель, у собак в течение 14 дней, 28 дней, 26 недель и 39 недель. У мышей отмечали прирост массы тела, снижение количества ретикулоцитов, снижение массы тимуса, снижение массы семенников/придатков семенников, снижение среднего содержания общего белка и альумина, снижение среднего числа эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и ретикулоцитов, пойкилоцитоз, увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), и среднего объема эритроцита, утолщение метафизарного хряща бедренной кости, небольшое повышение щелочной фосфатазы, снижение количества желтых тел, дозозависимая одонтопатия. У собакотмечали снижение массы тела и потребления корма, аномальный стул, хроническое воспаление полости рта, снижение количества ретикулоцитов, повышение количества триглицеридов, гематурию, гипертермию, воспаление слизистых, фибриноз ЖКТ, застойное полнокровние/кишечное кровотечение, выпадение волос, снижение массы тела.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Оригинальный препарата акситиниба Инлита® был зарегистрирован в РФ 01.07.2013. Акситиниб – пероральный селективный ингибитор 2-го поколения рецепторов VEGFR 1, 2 и 3-го типов, который зарегистрирован для лечения ПКР, после прогрессирования на фоне терапии I линии.

В клинической практике акситиниб используется для лечения распространенного метастатического почечно-клеточный рак при неэффективности терапии первой линии.

Клинических исследований препарата DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-AXT, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат акситиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Инлита таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 5 мг (Пфайзер Инк, США), которому DT-AXT полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах акситиниба у человека, полученные в исследованиях препарата Инлита®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-AXT пока не проводилось.

Клиническая разработка акситиниба включала 24 исследования I и II фазы, в которых была изучена фармакокинетика многократных доз у пациентов с распространенными солидными опухолями, фармакокинетика у здоровых добровольцев, пациентов с нарушением функции печени, фармакокинетические лекарственные взаимодействия и влияние пищи у здоровых добровольцев. Были проведены исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевое регистрационное исследование III фазы у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после прогрессирования на фоне терапии I линии. На основании результатов исследования акситиниб был зарегистрирован для применения у пациентов с ПКР после неэффективности как минимум 1 линии терапии. В дальнейшем в пострегистрационных исследованиях было показана значимая эффективность акситиниба в комбинации с пембролизумабом или авелумабом для терапии пациентов в 1 линии. По результатам исследований (KEYNOTE и JAVELIN renal 101 trial) в 2019 и 2020 гг. соответственно в РФ были зарегистрированы дополнительные показания акситиниба – в терапии 1 линии пациентов с ПКР.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев акситиниб хорошо переносился в дозе 5 мг дважды в день. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. При дозировке 10 мг дважды в день и 20 мг дважды в день АГ была проявлением ограничивающей дозу токсичности.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, акситиниб быстро абсорбируется после приема внутрь, медиана времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) варьирует от 2,5 до 4,1 ч. Прием акситиниба вместе с пищей с умеренным содержанием жиров приводит к снижению значений экспозиции на 10 % по сравнению с приемом натощак. Прием акситиниба вместе с высококалорийной пищей приводит к увеличению значений экспозиции на 19 % по сравнению с приемом натощак. Таким образом, акситиниб может приниматься вне зависимости от приема пищи. Средние значения Cmax и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастают пропорционально повышению дозы акситиниба в диапазоне доз от 5 мг до 10 мг. Связывание акситиниба in vitro с белками плазмы крови человека составляет > 99 % (преимущественно с альбумином, в умеренной степени с α1-кислым гликопротеином). При приеме акситиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки после приема пищи геометрическое среднее Cmax и суточное значение AUC у больных распространенным почечно-клеточным раком составляли 27,8 нг/мл и 265 нг·ч/мл, соответственно. Геометрическое среднее клиренса и объема распределения соответствовали 38 л/ч и 160 л, соответственно. Акситиниб преимущественно метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP3A4/5 и, в меньшей степени, – изоферментов CYP1A2, CYP2C19 и уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1А1 (UGT1A1). После перорального приема меченного радиоактивным изотопом акситиниба в дозе 5 мг 30-60 % введенной дозы радиоактивности обнаруживалось в фекалиях и 23 % – в моче. На долю неизмененного акситиниба приходилось 12 % введенной дозы, и он являлся основным компонентом, обнаруживавшимся в фекалиях, но не обнаруживался в моче. В моче большая доля радиоактивности приходилась на карбоновую кислоту – производное акситиниба и его сульфоксидный метаболит. В плазме крови на долю N-глюкуронида приходилась наибольшая доля циркулирующей радиоактивности (50 %), на долю неизмененного акситиниба и его сульфоксидного метаболита приходилось приблизительно 20 % циркулирующей радиоактивности. Сульфоксидный и N-глюкуронидный метаболиты обладали приблизительно в 400 и 8000 раз меньшей активностью in vitro, соответственно, в отношении VEGFR-2 по сравнению с неизмененным акситинибом.

Регистрационное исследование эффективности и безопасности акситиниба (Инлита®) было проведено у пациентов с метастатическим ПКР.

Исследование AXIS – основное исследование, на основании которого акситиниб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2012 году для лечения метастатического рака почки у больных с прогрессированием на фоне системной терапии I линии. В России препарат зарегистрирован и используется с 2013 года. В многоцентровое рандомизированное исследование AXIS были включены 723 пациента с мПКР, которые ранее получали терапию I линии (сунитиниб (n=389, 54%), цитокины (n=251, 35%), бевацизумаб (n=59, 8%) или темсиролимус (n=24, 3%)) и спрогрессировали на ней. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в группы приема акситиниба (n = 361) и приема сорафениба (n = 362). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 20,1 мес. (95 % доверительный интервал (ДИ) 16,7–23,4) в группе акситиниба и 19,2 мес. (ДИ 17,5–22,3) в группе сорафениба (отношение рисков (ОР) 0,969; 95 % ДИ 0,800–1,174; р = 0,374). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), согласно исследовательской оценке, составила 8,3 мес. (95 % ДИ 6,7–9,2) у больных, принимавших акситиниб, и 5,7 мес. (ДИ 4,7–6,5) у пациентов, применявших сорафениб (ОР 0,656; 95 % ДИ 0,552–0,779; р <0,0001).

К наиболее частым побочным эффектам III степени тяжести, связанным с приемом акситиниба, относили артериальную гипертензию (АГ) (n = 60; 17 %), диарею (n = 40; 11 %) и утомляемость (n = 37; 10 %). Согласно результатам детального анализа высокая частота регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии. Медиана ОВ больных с развившейся в течение 12 недель после рандомизации АГ у пациентов с диастолическим артериальным давлением (АД) ≥ 90мм рт. ст. была достоверно продолжительнее, чем у больных с диастолическим АД < 90 мм рт. ст.: 20,7 мес. (95 % ДИ 18,4–24,6) против 12,9 мес. (ДИ 10,1–20,4) в группе акситиниба (р = 0,0116) и 20,2 мес. (95 % ДИ 17,1–32,0) против 14,8 мес. (95 % ДИ 12,0–17,7) в группе сорафениба (р = 0,0020).

Исследования Javelin 101 renal trial и Keynote-426 основные исследования, по результатам которых акситиниб был зарегистрирован в комбинации для лечения пациентов с почечно-клеточным раком в 1 линии. В исследовании комбинации акситиниба и авелумаба (Javelin 101 renal) при медиане наблюдения за общей выживаемостью в течение 19 месяцев, медиана беспрогрессивной выживаемости составила 13,8 мес. (11.1, NE) по сравнению с 8,4 мес. (6.9, 11.1) в группе сунитиниба. В исследовании комбинации пембролизумаба и акситиниба (Keynote-426) медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. Однако риск смерти был на 47% ниже в группе пембролизумаб-акситиниб, чем в группе сунитиниба (отношение рисков смерти 0,53; 95% ДИ 0,38–0,74; p<0,0001). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15,1 месяца (95% ДИ, от 12,6 до 17,7) в группе пембролизумаба и акситиниба и 11,1 месяца (95% ДИ, 8,7–12,5) в группе сунитиниба. Отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти составило 0,69 (95% ДИ от 0,57 до 0,84; p<0,001). Частота объективного ответа составила 59,3% (95% ДИ, от 54,5 до 63,9) в группе пембролизумаба и акситиниба и 35,7% (95% ДИ, 31,1–40,4) в группе сунитиниба (p<0,001).

Наиболее частыми побочными реакциями (> 1%), приводящими к прекращению приема авелумаба или комбинации с акситинибом, были гепатотоксичность (6%) и инфузионные реакции (1,8%). Наиболее частой побочной реакцией (>10%), приводившей к временному прекращению или снижению дозы препарата Инлита®, были диарея (19%), артериальная гипертензия (18%), ладонно-подошвенная эритродизестезия (18%) и гепатотоксичность (10%). Наиболее частыми побочными реакциями (>1%), приводившими к прекращению приема препаратов пембролизумаба или комбинации пембролизумаба и акситиниба были гепатотоксичность (13%), диарея/колит (1,9%), острая почечная недостаточность (1,6%) и нарушение мозгового кровообращения (1,2%). Наиболее частыми побочными реакциями (>10%), приводившими либо к временному прекращению, либо к уменьшению дозы акситиниба, были гепатотоксичность (21%), диарея (19%) и артериальная гипертензия (18%).

**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-AXT, как и оригинального препарата Инлита®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов акситиниба у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

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

| **Частота НЛР** | **НЛР** |
| --- | --- |
| ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** | |
| Часто | Анемия, тромбоцитопения, полицитемия |
| Нечасто | Нейтропения, лейкопения |
| ***Нарушения со стороны эндокринной систтемы*** | |
| Очень часто | Гипотиреоз |
| Часто | Гипертиреоз |
| ***Нарушения метаболизма и питания*** | |
| Очень часто | Снижение аппетита |
| Часто | Дегидратация, гиперкалиемия, гиперкальциемия |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | |
| Очень часто | Головная боль, извращение вкуса |
| Часто | Головокружение |
| Нечасто | Синдром задней обратимой энцефалопатииb |
| ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*** | |
| Часто | шум в ушах |
| ***Нарушения со стороны сердца*** | |
| Часто | Явления сердечной недостаточностиa,c |
| ***Нарушения со стороны сосудов*** | |
| Очень часто | Артериальная гипертензия, кровотеченияa,e |
| Часто | Венозные эмболические и тромботические явленияa,f, Артериальные эмболические и тромботические явленияa,g |
| Неизвестно | Аневризма, расслаивающаяся аневризмаa |
| ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** | |
| Очень часто | Диспноэa, кашель, дисфония |
| Часто | Боль в ротоглотке |
| ***Желудочно-кишечные нарушения*** | |
| Очень часто | Диарея, рвота, тошнота, боль в области живота, стоматит, запор, диспепсия |
| Часто | Геморрой, боль в верхней части живота, перфорация желудочно-кишечного тракта, свищи, метеоризм, глоссодиния. |
| ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** | |
| Часто | Гипербилирубинемия, холецистит |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** | |
| Очень часто | Ладонно-подошвенный синдром, сыпь, сухость кожи |
| Часто | Эритема, кожный зуд, алопеция. |
| ***Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*** | |
| Очень часто | Артралгия, боль в конечностях |
| Часто | Миалгия |
| ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** | |
| Очень часто | Протеинурияh |
| Часто | Почечная недостаточностьh |
| ***Общие нарушения и реакции в месте введения*** | |
| Очень часто | Повышенная утомляемость, астения, воспаление слизистых оболочек |
| ***Лабораторные и инструментальные данные*** | |
| Очень часто | Снижение массы тела |
| Часто | Повышение концентрации креатинина, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, липазы, амилазы; гипогликемия, гипергликемия, снижение концентрации бикарбонатов, гипернатриемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, снижение количества тромбоцитов, белых кровяных телец, лимфоцитов, снижение гемоглобина, повышение концентрации тиреотропного гормона. |
| **Примечание:**  a отмечены летальные исходы (5 степень)  b в том числе лейкоэнцевалопатия  с в том числе сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, сердечно-легочная недостаточность, дисфункция левого желудочка, сниженная фракция выброса и правожелудочковая недостаточность  d в том числе повышение АД, артериальная гипертензия, гипертонический криз  e в том числе носовое кровотечение, гематурия, ректальное кровотечение, кровоизлияние в головной мозг, желудочное кровотечение и кровотечение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта.  f в том числе синдром Бадда-Киари, тромбоз глубоких вен, тромбоз яремной вены, тромбоз вен таза, легочная эмболия, окклюзия ректальной вены, подключичный венозный тромбоз, венозный тромбоз  g в том числе инфаркт миокарда, эмболия, окклюзия почечной вены, транзиторная ишемическая аттака  h в том числе острая почечная недостаточность | |

В исследовании по протоколу №CL01931172 настоящего исследования каждый доброволец получит по 4 приема акситиниба в разовой дозе 5 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном 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 акситиниба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с акситинибом, в исследовании будет запрещен. Для снижения риска клинически значимого влияния исследуемой терапии на электрофизиологию сердца, наличие отклонений заболеваний сердца в анамнезе является критерием невключения. Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, проведение ЭКГ, а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, мочевая кислота, АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин, КК, СКФ, общий билирубин, липаза, амилаза, калий, магний, кальций, ТТГ), общий анализ мочи. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

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

* Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии).
* Распространенный почечно-клеточный рак в комбинации с авелумабом или пембролизумабом в 1 линии терапии.

### 5.3.2. Противопоказания

* повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата;
* тяжелое нарушение функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью);
* артериальные тромбоэмболии в течение предшествующих 12 месяцев;
* венозные тромбоэмболии в течение предшествующих 6 месяцев;
* метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения;
* недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;
* беременность и период грудного вскармливания;
* детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

**С осторожностью:**

* Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбоэмболий (таких, как транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения), венозных тромбоэмболий (таких, как тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен и окклюзии или тромбозы центральной вены сетчатки) или имеющих их в анамнезе.
* Кроме того, следует соблюдать осторожность при применении акситиниба у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией и у пациентов с нарушением функции печени средней тяжести (класс B по классификации Чайлд-Пью).
* У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин) следует соблюдать осторожность при применении акситиниба.

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

Адекватных и хорошо контролируемых исследований акситиниба при применении в период беременности у человека не проводилось. Акситиниб может вызывать повреждение плода при применении в период беременности.

Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о необходимости избегать наступления беременности на фоне терапии акситинибом и в течение 1 недели после терапии акситинибом. При наступлении беременности у пациентки, получающей акситиниб, она должна быть проинформирована о потенциальном риске развития нежелательных эффектов у плода.

Исследований влияния акситиниба на продукцию грудного молока у женщин, его способности проникать в грудное молоко или оказывать негативное влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не проводилось. С учетом того, что многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко, а также возможности развития серьезных нежелательных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует либо прекратить грудное кормление, либо завершить терапию акситинибом, принимая во внимание важность данного препарата для матери.

Согласно результатам доклинических исследований, акситиниб способен нарушать репродуктивную функцию и фертильность у человека.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

**Способ применения**

Акситиниб принимают внутрь, проглатывая целиком, запивая стаканом воды, вне зависимости от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 2 раза в сутки с интервалом между приемами приблизительно 12 ч.

При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время.

Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения или до тех пор, пока не будет отмечаться развитие тяжелой токсичности, которую невозможно контролировать назначением дополнительной терапии или с помощью коррекции дозы акситиниба.

**Рекомендации по коррекции дозы**

Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.

Пациентам, переносящим препарат акситиниб в начальной дозе (5 мг 2 раза в сутки) без развития нежелательных реакций выше 2 степени тяжести (согласно Общим критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений [Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE]) в течение двух последовательных недель, при условии, что артериальное давление не превышает 150/90 мм рт.ст. и нет необходимости в приеме стандартной гипотензивной терапии, возможно повышение дозы препарата до 7 мг 2 раза в сутки. Затем, с использованием тех же критериев, пациентам, переносящим акситиниб в дозе 7 мг 2 раза в сутки, возможно дальнейшее повышение дозы препарата до 10 мг 2 раза в сутки максимально.

Для коррекции некоторых нежелательных реакций может потребоваться временная или полная отмена, и/или снижение дозы акситиниба. При необходимости допускается снижение дозы акситиниба до 3 мг 2 раза в сутки, затем – до 2 мг 2 раза в сутки.

Коррекция дозы в зависимости от расы, пола или массы тела пациента не требуется.

*Одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5*

Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не ингибирующих изоферменты CYP3A4/5 или ингибирующих их активность в минимальной степени.

Режимы коррекции дозы акситиниба при его применении у пациентов, получающих мощные ингибиторы изоферментов CYP3A4/5, не изучались. В случае необходимости одновременного применения дозу акситиниба рекомендуется снизить приблизительно наполовину (например, с начальной дозы 5 мг 2 раза в сутки до 2 мг 2 раза в сутки). Последующие дозы препарата следует увеличивать или уменьшать в зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности. После отмены мощного ингибитора (через 3-5 периодов полувыведения данного ингибитора) следует рассмотреть вопрос о возврате к дозе акситиниба, которую пациент получал до начала терапии мощным ингибитором изоферментов CYP3A4/5.

*Одновременное применение с мощными индукторами изоферментов CYP3A4/5*

Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не индуцирующих изоферменты CYP3A4/5 или индуцирующих их активность в минимальной степени, для комбинирования с акситинибом.

Режимы коррекции дозы акситиниба при его применении у пациентов, получающих мощные индукторы изоферментов CYP3A4/5, также не изучались. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется постепенно повысить дозу акситиниба при тщательном мониторинге состояния пациента на предмет развития симптомов токсичности. После отмены мощного индуктора изоферментов CYP3A4/5 необходимо немедленно вернуться к дозе акситиниба, которую пациент получал до начала комбинированной терапии.

*Нарушение функции печени*

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс A по классификации Чайлд-Пью) не требуется.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс B по классификации Чайлд-Пью) рекомендуется снижение дозы акситиниба приблизительно вдвое. Применение препарата акситиниб не изучалось у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс C по классификации Чайлд-Пью).

*Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек с легкой до тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина 15 - 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин) препарат акситиниб следует принимать с осторожностью.

*Пожилые пациенты*

Коррекция дозы препарата не требуется.

### 5.3.5. Побочное действие

Наиболее частыми (≥20 %) нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии акситинибом, являлись диарея, повышение артериального давления, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, снижение массы тела, дисфония, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, кровотечение, гипотиреоз, рвота, протеинурия, кашель и запор.

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

|  |  |
| --- | --- |
| Очень часто | ≥ 10 % |
| Часто | ≥ 1 % и < 10 % |
| Нечасто | ≥ 0,1 % и < 1 % |
| Редко | ≥ 0,01 % и < 0,1 % |
| Очень редко | < 0,01 % |
| Частота неизвестна | невозможно определить на основе имеющихся данных |

***Нарушения со стороны сердца и сосудов***

*очень часто* - повышение артериального давления, кровотечение (в том числе носовое кровотечение, гематурия, ректальное кровотечение, кровоизлияние в головной мозг, желудочное кровотечение и кровотечение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта);

*часто* - венозные эмболические и тромботические явления (в том числе легочная эмболия, окклюзия/тромбоз вены сетчатки и тромбоз глубоких вен), артериальные эмболические и тромботические явления (в том числе транзиторная ишемическая атака и острое нарушение мозгового кровообращения), явления сердечной недостаточности (в том числе сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, сердечно-легочная недостаточность, дисфункция левого желудочка, сниженная фракция выброса и правожелудочковая недостаточность), в некоторых случаях с летальным исходом;

*нечасто* - гипертонический криз.

***Нарушения со стороны эндокринной системы***

*очень часто* - гипотиреоз;

*часто* - гипертиреоз.

***Нарушения со стороны органа зрения***

*нечасто* - окклюзия или тромбоз центральной вены сетчатки.

***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения***

*часто* - шум в ушах.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта**

*очень часто* - диарея, рвота, тошнота, боль в области живота, стоматит, запор, диспепсия;

*часто* - геморрой, боль в верхней части живота, перфорация желудочно-кишечного тракта, свищи, метеоризм, глоссодиния.

***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***

*нечасто* - гипербилирубинемия.

***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***

*очень часто* - снижение аппетита;

*часто* - дегидратация, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипокальциемия.

***Нарушения со стороны нервной системы***

*очень часто* - головная боль, дисгевзия;

*часто* -  головокружение;

*нечасто* - синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, инсульт.

***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани***

*очень часто* - артралгия, боль в конечностях;

*часто* - миалгия.

***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***

*часто* - анемия, полицитемия, тромбоцитопения;

*нечасто -* нейтропения, лейкопения.

***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***

*очень часто* – диспноэ (в некоторых случаях с летальным исходом), кашель, дисфония;

*часто* - кровохарканье, боль в ротоглотке.

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*очень часто* - синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ладонно-подошвенный синдром), кожная сыпь, сухость кожи;

*часто* - эритема, кожный зуд, алопеция.

***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***

*очень часто* - протеинурия;

*часто* - почечная недостаточность.

***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

*очень часто -*повышенная утомляемость, астения (в некоторых случаях с летальным исходом), воспаление слизистых оболочек**.**

***Лабораторные и инструментальные данные***

*очень часто* - снижение массы тела;

*часто* - повышение концентрации креатинина, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, липазы, амилазы; гипогликемия, гипергликемия, снижение концентрации бикарбонатов, гипернатриемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, снижение количества тромбоцитов, белых кровяных телец, лимфоцитов, снижение гемоглобина, повышение концентрации тиреотропного гормона.

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

Сообщалось о случае непреднамеренной передозировки препарата у одного пациента, когда он принимал акситиниб в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней, после чего у него отмечалось головокружение (1 степени тяжести).

В клиническом исследовании акситиниба с подбором доз пациенты получали препарат в начальной дозе 10 мг 2 раза в сутки или 20 мг 2 раза в сутки. При этом у них отмечалось повышение артериального давления, ассоциированное с ним развитие судорог, и фатальное кровохаркание.

**Лечение**

Специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.

### 

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

***Ингибиторы изоферментов CYP3A4/5***

Следует избегать одновременного применения акситиниба с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5 (в частности, с кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, эритромицином, атазанавиром, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином и вориконазолом). Одновременное применение с кетоконазолом (мощным ингибитором изоферментов CYP3A4/5), приводит к повышению концентрации акситиниба в плазме крови у здоровых добровольцев.

Грейпфрут или грейпфрутовый сок также могут повышать концентрацию акситиниба в плазме крови, и их одновременного применения следует также избегать. Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не ингибирующих изоферменты CYP3A4/5 или ингибирующих их активность в минимальной степени. При необходимости комбинирования акситиниба с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5 рекомендуется снижение его дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

***Ингибиторы изоферментов CYP1A2 и CYP2C19***

Изоферменты CYP1A2 и CYP2C19 поддерживают меньшую часть (< 10 %) путей метаболизма акситиниба. Влияние мощных ингибиторов этих изоферментов на фармакокинетику акситиниба не изучалось. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении акситиниба и мощных ингибиторов изоферментов CYP1A2 и CYP2C19, так как при этом концентрация акситиниба в плазме крови может повышаться.

***Индукторы изоферментов CYP3A4/5***

Следует избегать одновременного применения акситиниба с мощными индукторами изоферментов CYP3A4/5 (в частности, рифампицином, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифабутином, рифапентином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного [Hypericum perforatum]). Рифампицин (мощный индуктор изоферментов CYP3A4/5) снижает средние значения AUC акситиниба у здоровых добровольцев. Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не индуцирующих изоферменты CYP3A4/5 или индуцирующих их активность в минимальной степени, для комбинирования с акситинибом. Средние ингибиторы изоферментов CYP3A4/5 (такие как бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил и нафциллин) также могут снижать концентрацию акситиниба в плазме крови, и их одновременного применения следует по возможности избегать.

***Индукция изофермента CYP1A2 во время курения***

Изофермент CYP1A2 поддерживает меньшую часть (< 10 %) путей метаболизма акситиниба. Влияние индукции изофермента CYP1A2, вызванной курением, на фармакокинетику акситиниба полностью не изучено. Следует учитывать возможность снижения концентрации акситиниба в плазме крови при применении акситиниба у курильщиков.

**Исследования способности акситиниба к ингибированию и индукции цитохрома P450 и уридин 5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) *in vitro***

Было показано *in vitro*, что акситиниб в терапевтических концентрациях в плазме крови не ингибирует активность изоферментов CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 или UGT1A1.

В исследованиях in vitro также отмечалось, что акситиниб обладает потенциальной способностью к ингибированию активности изофермента CYP1A2. Поэтому одновременный прием акситиниба с субстратами изофермента CYP1A2 может приводить к повышению концентрации последних (например, теофиллина) в плазме крови.

В исследованиях *in vitro* также было показано, что акситиниб обладает потенциальной способностью ингибировать изофермент CYP2C8. Однако одновременное применение акситиниба с паклитакселом, являющимся субстратом изофермента CYP2C8, не приводило к повышению концентрации последнего в плазме крови у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями, что свидетельствует об отсутствии клинически значимого ингибирования изофермента CYP2C8 в данных условиях.

В исследованиях *in vitro* с использованием гепатоцитов человека отмечалось, что акситиниб не индуцирует изоферменты CYP1A1, CYP1A2 или CYP3A4/5. Поэтому не ожидается снижения концентрации в плазме крови субстратов данных изоферментов при их одновременном применении с акситинибом *in vivo*.

**Исследования способности акситиниба к взаимодействию с P гликопротеином *in vitro***

В исследованиях *in vitro* было показано, что акситиниб способен ингибировать P гликопротеин, однако данного эффекта не ожидается при наличии акситиниба в плазме крови в терапевтических концентрациях. Поэтому на фоне терапии акситинибом не ожидается повышения концентрации дигоксина или других субстратов P-гликопротеина в плазме крови *in vivo*.

### 5.3.8. Особые указания

**Явления сердечной недостаточности**

В клинических исследованиях применения акситиниба для лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком отмечались явления сердечной недостаточности (включая сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечнолегочную недостаточность, дисфункцию левого желудочка, пониженную фракцию выброса и правожелудочковую недостаточность).

В ходе терапии акситинибом необходимо периодически мониторировать признаки и симптомы сердечной недостаточности. Лечение явлений сердечной недостаточности может потребовать временного или постоянного прекращения приема акситиниба и/или снижения его дозы.

**Артериальная гипертензия**

Имеются сообщения о повышении артериального давления при применении акситиниба. В основном данный побочный эффект отмечается в течение первого месяца терапии, преимущественно в первые четыре дня. Перед началом терапии акситинибом необходимо скорректировать артериальное давление. В дальнейшем необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет повышения артериального давления и, при необходимости, назначение стандартной гипотензивной терапии. При развитии персистирующей артериальной гипертензии, несмотря на применение гипотензивных средств, необходимо снижение дозы акситиниба. Следует прекратить терапию акситинибом при развитии тяжелой и устойчивой артериальной гипертензии, которая не поддается гипотензивной терапии и не купируется на фоне снижения дозы акситиниба. Также следует оценить целесообразность отмены терапии акситинибом при появлении признаков гипертонического криза. Следует учитывать, что после отмены акситиниба пациенты, получающие гипотензивные средства, должны наблюдаться на предмет артериальной гипотензии.

**Артериальная тромбоэмболия**

Имеются сообщения о развитии артериальной тромбоэмболии (в том числе, транзиторная ишемическая атака, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и окклюзия артерии сетчатки), включая 2 случая с летальным исходом, связанные с нарушением мозгового кровообращения.

Следует соблюдать осторожность при применении акситиниба у пациентов с факторами риска артериальной тромбоэмболии или имеющих подобные эпизоды в анамнезе. Следует учитывать, что акситиниб не исследовался у пациентов, перенесших артериальную тромбоэмболию в предшествующие 12 месяцев.

**Венозная тромбоэмболия**

Также имеются сообщения о развитии венозной тромбоэмболии (в том числе, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, окклюзия вен сетчатки и тромбоз вен сетчатки), включая случаи тромбоэмболии легочной артерии с летальным исходом.

Следует соблюдать осторожность при применении акситиниба у пациентов с факторами риска венозной тромбоэмболии или имеющих подобные эпизоды в анамнезе. Следует также учитывать, что акситиниб не исследовался у пациентов, перенесших венозную тромбоэмболию в предшествующие 6 месяцев.

**Аневризма и расслоение артерии**

Применение ингибиторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) у пациентов с гипертензией или без нее может привести к формированию аневризмы и/или расслоению артерии. До начала акситинибом необходимо тщательно оценить возможные риски у пациентов, имеющих такие факторы риска как гипертензия или наличие аневризмы в анамнезе.

**Нарушения функции щитовидной железы**

Рекомендуется проводить исследование функции щитовидной железы до начала терапии акситинибом, а затем периодически - во время лечения. Коррекция гипотиреоза и гипертиреоза должна проводиться в соответствии со стандартными принципами до достижения эутиреоидного состояния.

**Оценка концентрации гемоглобина или гематокрита**

На фоне терапии акситинибом может наблюдаться повышение концентрации гемоглобина или гематокрита, отражающее увеличение эритроцитарной массы в организме. Этот феномен может повышать риск развития тромбоэмболий.

Рекомендуется проводить мониторинг концентрации гемоглобина или гематокрита перед началом терапии акситинибом и периодически во время нее. Коррекция повышения концентрации гемоглобина или гематокрита выше верхней границы нормы производится в соответствии со стандартными принципами.

**Кровотечения**

Сообщалось о случаях развития кровотечений у пациентов, получавших акситиниб (в том числе внутричерепное кровоизлияние, гематурия, кровохарканье, кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта и мелена), включая один случай с летальным исходом (желудочное кровотечение).

Необходимо учитывать, что акситиниб не исследовался у пациентов с признаками метастатического поражения головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения, а также у пациентов с недавно перенесенными или имеющимися в настоящее время желудочно-кишечными кровотечениями. В связи с этим не следует применять акситиниб у этих групп пациентов. При развитии любых кровотечений, требующих оказания медицинской помощи, следует временно прекратить терапию акситинибом.

**Перфорация желудочно-кишечного тракта и образование свищей**

В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития перфорации желудочно-кишечного тракта и образования свищей, включая случаи с летальным исходом. На фоне терапии акситинибом необходимо осуществление периодического мониторинга на предмет клинических проявлений данных состояний.

**Нарушения заживления ран**

Формальных исследований влияния акситиниба на процессы заживления ран не проводилось.

Терапию акситинибом следует прекратить не менее чем за 24 часа до выполнения планового оперативного вмешательства. Решение о возобновлении терапии акситинибом в послеоперационном периоде должно основываться на результатах клинической оценки течения раневого процесса.

**Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)**

СОЗЛ представляет собой неврологическое нарушение, которое может проявляться головной болью, судорогами, заторможенностью, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими расстройствами. При этом возможно повышение артериального давления от легкой до тяжелой степени тяжести. Диагноз СОЗЛ подтверждается магнитно-резонансной томографией. Следует прекратить применение акситиниба у пациентов с клиническими проявлениями СОЗЛ. Безопасность возобновления терапии акситинибом у пациентов с СОЗЛ в анамнезе неизвестна.

**Протеинурия**

Рекомендуется обследование на наличие протеинурии до начала терапии акситинибом и периодически на фоне лечения. При развитии протеинурии средней или тяжелой степени выраженности необходимо снижение дозы или временная отмена препарата Акситиниб.

**Повышение активности «печеночных» ферментов**

Рекомендуется исследование активности АЛТ и АСТ и концентрации билирубина до начала терапии акситинибом и периодически на фоне лечения.

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

Исследований влияния акситиниба на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания, не проводилось. Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития некоторых нежелательных эффектов, в частности головокружения и/или утомляемости, на фоне терапии препаратом акситиниб.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности акситиниба, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении.. Акситиниб представляет собой мощный и селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR)-1, VEGFR-2 и VEGFR-3, участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Было показано, что акситиниб обеспечивает мощное ингибирование VEGF-опосредованной пролиферации и выживаемости клеток эндотелия. Акситиниб ингибирует фосфорилирование VEGFR-2 в сосудах ксенотрансплантатов злокачественных новообразований, экспрессирующих рецепторы-мишени in vivo и обеспечивает замедление опухолевого роста, регресс и ингибирование метастазирования многих экспериментальных моделей злокачественных новообразований. В России акситиниб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2013 года.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность акситиниба. У акситиниба не было выявлено генотоксичности, однако препарат способен оказывать эмбрио- и фетотоксическое действие. В клинической практике акситиниб используется для лечения метастатического почечно-клеточного рака при неэффективности терапии первой линии. В регистрационном исследовании эффективности и безопасности акситиниба приняло участие в общей сложности 723 пациента. К настоящему моменту доступны данные о безопасности акситиниба, полученные в ходе клинических исследований акситиниба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Согласно данным, полученным в исследованиях III фазы, AXIS акситиниб продемонстрировал значительное улучшение показателей ВБП и ЧОО по сравнению с сорафенибом без преимущества в ОВ. В группе акситиниба было отмечено на 33% улучшение ВБП по сравнению с сорафенибом (HR 5 0,665, 95% ДИ 5 0,544–0,812, р <0,0001). Преимущество ВБП сохранялось в подгруппах, определяемых статусом по ECOG, риском по шкале MSKCC, и возрасту. При анализе подгрупп по предшествующей терапии преимущество ВБП было значительным у пациентов, ранее получавших терапию цитокинами (медиана 12,1 против 6,5 месяцев; HR 5 0,464, 95% ДИ 5 0,318–0,676), но менее выражена у пациентов, ранее получавших сунитиниб (медиана 4,8 против 3,4 месяца; ОР 5 0,741, 95% ДИ 5 0,573–0,958).

По данным результатов исследований комбинации акситиниба с авелумабом или пембролизумабом у пациентов в 1 линии почечно-клеточного рака акситиниб также показал эффективность. В исследовании комбинации акситиниба и авелумаба (Javelin 101 renal) при медиане наблюдения за общей выживаемостью в течение 19 месяцев, медиана беспрогрессивной выживаемости составила 13,8 мес. (11,1; NE) по сравнению с 8,4 мес. (6,9; 11,1) в группе сунитиниба. В исследовании комбинации пембролизумаба и акситиниба (Keynote-426) медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. Однако риск смерти был на 47% ниже в группе пембролизумаб-акситиниб, чем в группе сунитиниба (отношение рисков смерти 0,53; 95% ДИ 0,38–0,74; p<0,0001). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15,1 месяца (95% ДИ, от 12,6 до 17,7) в группе пембролизумаба и акситиниба и 11,1 месяца (95% ДИ, 8,7–12,5) в группе сунитиниба. Отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти составило 0,69 (95% ДИ от 0,57 до 0,84; p<0,001). Частота объективного ответа составила 59,3% (95% ДИ, от 54,5 до 63,9) в группе пембролизумаба и акситиниба и 35,7% (95% ДИ, 31,1–40,4) в группе сунитиниба (p<0,001)

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата акситиниба (препарат Инлита®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 и 5 мг - воспроизведенный препарат акситиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего препарата, лекарственной форме, дозировке и качественному составу вспомогательных веществ референтному препарату акситиниба Инлита® (владелец РУ: Пфайзер Инк, США). Для доказательства эквивалентности препарата DT-AXT были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Инлита® (владелец РУ: Пфайзер Инк, США) в дозировке 5 мг (в четырех модельных средах: ацетатном буферном растворе с рН 4,5, фосфатном буферном растворе с рН 6,8, в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты, а также в среде по НД (0,01 М растворе хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-AXT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Инлита®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата акситиниба позволит снизить цену современной терапии почечно-клеточного рака и повысить её доступность.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.