|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-LNV (L01105) |
| **МНН:** | Ленватиниб |
| **Торговое название** | ЛЕНВАНТИНИБ |
| **Лекарственная форма:** | Капсулы |
| **Показание:** | Дифференцированный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярный рак, почечно-клеточный рак, рак эндометрия |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL011056162 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 30 января 2023 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 10 декабря 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации 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](#_Toc126059676)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc126059677)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc126059678)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc126059679)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc126059680)

[1. ВВЕДЕНИЕ 14](#_Toc126059681)

[1.1. Химическое название 14](#_Toc126059682)

[1.2. Международное непатентованное название 14](#_Toc126059683)

[1.3. Торговое название 14](#_Toc126059684)

[1.4. Активные ингредиенты 14](#_Toc126059685)

[1.5. Фармакологическая группа 14](#_Toc126059686)

[1.6. Код по АТХ 14](#_Toc126059687)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 14](#_Toc126059688)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 14](#_Toc126059689)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 16](#_Toc126059690)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 19](#_Toc126059691)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 20](#_Toc126059692)

[Список литературы 21](#_Toc126059693)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 23](#_Toc126059694)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 23](#_Toc126059695)

[2.1.1. Химическая формула 23](#_Toc126059696)

[2.1.2. Структурная формула 23](#_Toc126059697)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 23](#_Toc126059698)

[2.2. Лекарственная форма 23](#_Toc126059699)

[2.2.1. Название лекарственной формы 23](#_Toc126059700)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 23](#_Toc126059701)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 24](#_Toc126059702)

[2.2.4. Форма выпуска 34](#_Toc126059703)

[2.3. Правила хранения и обращения 34](#_Toc126059704)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 34](#_Toc126059705)

[2.3.2. Срок годности 34](#_Toc126059706)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 34](#_Toc126059707)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 34](#_Toc126059708)

[Введение и резюме 34](#_Toc126059709)

[3.1 Доклиническая фармакология 38](#_Toc126059710)

[3.1.1. Механизм действия 38](#_Toc126059711)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 39](#_Toc126059712)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 41](#_Toc126059713)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 42](#_Toc126059714)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 42](#_Toc126059715)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 45](#_Toc126059716)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 46](#_Toc126059717)

[3.2.1. Всасывание 46](#_Toc126059718)

[3.2.2. Распределение 46](#_Toc126059719)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 47](#_Toc126059720)

[3.2.4. Метаболизм 47](#_Toc126059721)

[3.2.5. Выведение 48](#_Toc126059722)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 48](#_Toc126059723)

[3.3. Токсикологические исследования 48](#_Toc126059724)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 48](#_Toc126059725)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 49](#_Toc126059726)

[3.3.3. Генотоксичность 50](#_Toc126059727)

[3.3.4. Канцерогенность 50](#_Toc126059728)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 50](#_Toc126059729)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 50](#_Toc126059730)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 51](#_Toc126059731)

[.3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 51](#_Toc126059732)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 53](#_Toc126059733)

[3.3.6. Местная переносимость 53](#_Toc126059734)

[3.3.7. Токсикокинетика 53](#_Toc126059735)

[3.3.8. Прочие исследования 54](#_Toc126059736)

[3.3.8.1. Фототоксичность 54](#_Toc126059737)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 54](#_Toc126059738)

[3.3.8.3. Токичность метаболитов 54](#_Toc126059739)

[Список литературы 55](#_Toc126059740)

[4.ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 56](#_Toc126059741)

[Введение и резюме 56](#_Toc126059742)

[4.1. Фармакокинетика у человека 60](#_Toc126059743)

[4.1.1. Всасывание 60](#_Toc126059744)

[4.1.2. Распределение 60](#_Toc126059745)

[4.1.3. Метаболизм 60](#_Toc126059746)

[4.1.4. Выведение 61](#_Toc126059747)

[4.1.5. Линейность фармакокинетики 61](#_Toc126059748)

[4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 61](#_Toc126059749)

[4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 61](#_Toc126059750)

[4.1.6.2. Почечная недостаточность 62](#_Toc126059751)

[4.1.6.3. Печеночная недостаточность 62](#_Toc126059752)

[4.2. Фармакодинамика у человека 64](#_Toc126059753)

[4.2.1. Фармакодинамика и механизм действия 64](#_Toc126059754)

[4.2.3. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 65](#_Toc126059755)

[4.3. Безопасность и эффективность 65](#_Toc126059756)

[4.3.1. Клиническая эффективность 65](#_Toc126059757)

[4.3.1.1. Дифференцированный рак щитовидной железы 66](#_Toc126059758)

[4.3.1.2. Гепатоцеллюлярный рак 68](#_Toc126059759)

[4.3.1.3. Рак эндометрия 69](#_Toc126059760)

[4.3.1.4. Почечно-клеточный рак 71](#_Toc126059761)

[4.3.2. Клиническая безопасность 73](#_Toc126059762)

[4.3.2.1. Группоспецифические эффекты 73](#_Toc126059763)

[4.3.2.2. Препарат-специфичные эффекты 73](#_Toc126059764)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 76](#_Toc126059765)

[Список литературы 76](#_Toc126059766)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 78](#_Toc126059767)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 78](#_Toc126059768)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 82](#_Toc126059769)

[5.3. Инструкции для исследователя 91](#_Toc126059770)

[5.3.1. Показания к применению 91](#_Toc126059771)

[5.3.2. Противопоказания 92](#_Toc126059772)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 92](#_Toc126059773)

[5.3.4. Способ применения и дозы 92](#_Toc126059774)

[5.3.5. Побочное действие 99](#_Toc126059775)

[5.3.6. Передозировка 103](#_Toc126059776)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 104](#_Toc126059777)

[5.3.8. Особые указания 105](#_Toc126059778)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 109](#_Toc126059779)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 109](#_Toc126059780)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 30 января 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-LNV (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг и 10 мг (производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Ленвима® (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг и 10 мг (владелец РУ: Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство).

**Заявляемые показания:**

* **Дифференцированный рак щитовидной железы**

Ленватиниб показан к применению в монотерапии у взрослых пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным (папиллярным, фолликулярным, из клеток Гюртле) раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом.

* **Гепатоцеллюлярный рак**

Ленватиниб показан к применению в монотерапии у взросльгх пациентов с прогрессирующим или неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, ранее не получавших системной терапии.

* **Почечно-клеточный рак**

Ленватиниб показан к применению в комбинации с пембролизумабом в качестве 1-й линии терапии у взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР). Ленватиниб показан к применению в комбинации с эверолимусом у взрослых пациентов с распространенным ПКР, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов.

* **Рак эндометрия**

Ленватиниб показан к применению в комбинации с пембролизумабом у взрослых пациентов с распространенным раком эндометрия в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (dMMR) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии в любом режиме, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

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

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Площадь под кривой зависимости концентрации от времени |
| Bethesda Thyroid Classification, | Стандартизированная система описания протокола цитологического исследования пунктатов щитовидной железы. |
| BSEP | Белок-переносчик солей желчных кислот (Bile salt export pump) |
| BCR-ABL | Мутированный киназный рецептор |
| CYP450 | Цитохром P450 |
| CL/F | Кажущийся общий клиренс |
| CLCR | Клиренс креатинина |
| Cmax | Максимальная плазменная концентрация |
| Cmin | Минимальная плазменная концентрация |
| CV | Коэффициент вариации |
| Child–Pugh | Классификация Чайлд-Пью, оценочная методика, предназначенная для определения тяжести циррозов печени и выживаемости пациента |
| EC50 | Средняя эффективная концентрация |
| EMA | Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency) |
| ECOG | Пятибальная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного (Eastern Cooperative Oncology Group) |
| HGF | Фактор роста гепатоцитов (Hepatocyte growth factor) |
| HR | Отошение рисков (Hazard ratio) |
| HUVEC | Модель эндотелиальных клеток пупочной вены человека (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) |
| F | Биодоступность |
| FDA | Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки (Food and Drug Administration) |
| FGFR | Рецепторы фактора роста фибробластов (Fibroblast growth factor receptor) |
| G-CSF | Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Granulocyte colony-stimulating factor) |
| IC50 | Концентрации полумаксимального ингибирования |
| ClinicalTrials.gov Identifier | Идентификатор исследования на сайте ClinicalTrials.gov |
| IL | Интерлейкины (Interleukins) |
| ITT | Популяция пациентов, получившая хотя бы 1 дозу исследуемого препарата (Intention to Treat population) |
| ka | Константа скорости всасывания первого порядка |
| Kd | Константа равновесной диссоциации |
| Ki | Константа ингибирования |
| LOAEL | наименьшая доза, оказывающая явное нежелательное действие (lowest-observed-adverse-effect level) |
| LD50 | Среднесмертельная доза (median lethal dose) |
| MAPK | Митогенактивируемая киназа (mitogen-activated protein kinase) |
| МРЕ | Cредний фотоэффект (Mean photo effect) |
| mTOR | Мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin) |
| MSKCC | Мемориальный онкологический центр им. Слоуна‒Кеттеринга (Memorial Sloan–Kettering Cancer Center) |
| NOAEL | Максимальная доза, не оказывающая явного нежелательного эффекта |
| NYHA | Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association) |
| PD-1 | Белок запрограммированной гибели клеток-1 (programmed cell death protein-1) |
| PD-L1 | Лиганд запрограммированной смерти-1 (programmed death ligand-1) |
| PDGFR | Рецепторы к тромбоцитарному фактору роста α (platelet-derived growth factor receptor-α) |
| Rac | Значения индекса накопления |
| RECIST | Критерии RECIST– критерии ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) |
| RT | Обратная транскриптаза |
| SCF | Фактор стволовых клеток (Stem cell factor) |
| SDF | Фактор стромальных клеток (Stromal cell-derived factor) |
| SD | Среднеквадратичное (стандартное) отклонение |
| TC50 | Средняя токсическая концентрация |
| TKI | Ингибиторы тирозинкиназы (tyrosine kinase inhibitors) |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| IUPAC | Международный союз теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry) |
| Vd | Кажущийся объем распределения |
| VEGF | Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor) |
| Vd/F | Кажущийся объем распределения |
| Vz / Fss | Средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии |
| Vs. | Против |
| АД | Артериальное давление |
| АДФ | Аденозинтрифосфат |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АТХ | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| ВБП | Выживаемость без прогрессирования |
| ВОЗ | Всемирная организации здравоохранения |
| ВЭЖХ | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ГХ | Газовая хроматография |
| ГЦК | Гепатоцеллюлярная карцинома |
| ГЦР | Гепатоцеллюлярный рак |
| ГЭБ | Гематоэнцефалический барьер |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ЖСС | Жидкостный сцинтилляционный счетчик |
| ЖХ-МС | Жидкостная хроматография с масс спектрометрией |
| ИИ | Ингибиторы интегразы |
| ИМП | Инструкция по медицинскому применению |
| ИП | Ингибитор протеазы |
| ИТК | Ингибиторы тирозинкиназы |
| КИ | Клинические исследования |
| ЛПНП | Липопротеины низкой плотности |
| НПВ | Нижняя полая вена |
| НЯ | Нежелательные явления |
| ОВ | Общая выживаемость |
| ПКР | Почечно-клеточный рак |
| ПЦР | Полимеразная цепная реакция |
| РЙТ | Радиойодтерапия |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РТМ | Рак тела матки |
| РЩЖ | Рак щитовидной железы |
| РЭ | Рак эндометрия |
| СНЯ | Серьёзные нежелательные явления |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТК | Тирозинкиназы |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧОО | Частота ответа на терапию |
| ЩЖ | Щитовидная железа |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 30 января 2023 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

В 2020 году во всем мире было зарегистрировано около 19,3 млн. новых случаев рака (18,1 млн без учета немеланомного рака кожи) и почти 10,0 миллионов смертей от рака (9,9 миллиона без учета немеланомного рака кожи). Ожидается, что число зарегистрированных случаев в 2040 году составит 28,4 миллиона, что на 47% больше, чем в 2020 году. Показатель распространенности злокачественных новообразований среди населения России в 2021 г. составил 2 690,5 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2011 г. (2 029,0) на 32,6%. Рост данного показателя обусловлен как ростом заболеваемости и выявляемости, так и увеличением выживаемости онкологических больных.

Ленватиниб является ингибитором тирозинкиназы I типа, проявляющим выраженную антиангиогенную активность при лечении рака. Благодаря активности в отношении множественных солидных опухолей, препарат был одобрен при дифференцированном раке щитовидной железы (РЩЖ), гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), почечно-клеточной карциноме и при лечении рака эндометрия (РЭ) в качестве монотерапии или в составе комбинированной химиотерапии. Кроме того, ленватиниб продемонстрировал многообещающие результаты при некоторых других типах опухолей, включая медуллярный рак, анапластический РЩЖ, аденоидно-кистозный рак.

Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, действующий на рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов 1 (vascular endothelial growth factor, VEGF), рецепторы к фактору роста фибробластов (Fibroblast growth factor receptor, FGFR), рецепторы к тромбоцитарному фактору роста α (Platelet-derived growth factor receptor-α, PDGFR-α), а также протоонкогены RET и KIT.

В феврале 2015 года Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки (США) (FDA) одобрило ленватиниб для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим, прогрессирующим, резистентным к лечению радиоактивным йодом дифференцированного рака щитовидной железы. В мае 2015 года Европейское медицинское агенство (ЕМА) также одобрило ленватиниб для лечения прогрессирующего, местно-распространенного или метастатического дифференцированного РЩЖ у взрослых, у которых заболевание прогрессировало, несмотря на стандартное лечение радиоактивным йодом. В последующие годы, после проведения клинических исследований, ленватиниб был зарегистрирован по показаниям ГЦК, почечно-клеточная карцинома и РЭ. В Российской Федерации ленватиниб был зарегистрирован 29.12.2015.

Эффективность лекарственных препаратов, содержащих ленватиниб, в качестве средства для лечения множественных солидных опухолей (дифференцированный РЩЖ, ГЦК, почечно-клеточная карцинома, РЭ) в качестве монотерапии или в составе комбинированной химиотерапии у взрослых была доказана в многочисленных клинических исследованиях, в том числе, в двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях, в сравнении с известными стандартами лечения. Кроме того, эффективность ленватиниба в составе комбинированной терапии солидных опухолей подтверждена в систематических обзорах, мета-анализах и ретроспективных клинических исследованиях, а также данными реальной клинической практики.

Для изучения ленватиниба 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 ленватиниба.

При изучении первичной фармакодинамики *in vitro* (изучался профиль ингибирования около 66 протеинкиназ) установлено, что ленватиниб селективно ингибировал тирозинкиназную активность рецепторов VEGF (VEGFR1-3) и RET со значением константы ингибирования (Ki) приблизительно равным 1 нмоль/л. Ленватиниб ингибировал другие тирозинкиназные рецепторы, связанные с проангиогенными и онкогенными путями, включая FGFR1-4, PDGFRα и KIT, со значениями медианной ингибирующей концентрации (IC50) ниже 100 нмоль/л.

Был оценен противоопухолевый эффект ленватиниба *in vivo* на рост опухоли клеточной линии папиллярной карциномы щитовидной железы человека К1 на модели ксенотрансплантата мыши. Установлено, что ежедневное введение ленватиниба в течение 14 дней мышам, которым имплантировали клеточную линию карциномы щитовидной железы человека К1, приводило к задержке роста опухоли дозозависимым образом.

Токсичность при однократном и многократном введении ленватиниба изучали у крыс, собак и обезьян. Основными органами-мишенями токсичности ленватиниба у экспериментальных животных были желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (водянистый стул, снижение массы тела и потребления пищи, дегенерация медиальных артерий в желудке и слепой кишке), почки (гломерулопатия), печень (повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), желчный пузырь (артериальный фиброзный некроз), яички, головной мозг, селезенка (лимфоидная атрофия) и надпочечники (корковая гипертрофия).

Результаты токсикокинетических исследований повторных доз позволяют предположить, что введение ленватиниба может ухудшить мужскую и женскую репродуктивную функцию и/или фертильность.

Исследование эмбриофетального развития, проведенное на крысах, показало, что ленватиниб эмбриотоксичен, фетотоксичен и обладает тератогенным потенциалом. В группе ленватиниба постимплантационные потери составляли 82,2% по сравнению с контрольной группой (3,8%) из-за ранней резорбции плода, что приводило к статистически значимому снижению среднего числа живых плодов в помете и количества самок с живыми плодами.

Клиническая эффективность ленватиниба в капсулах по 4 мг и 10 мг для лечения пациентов с прогрессирующим, резистентным к радиойоду дифференцированным раком щитовидной железы показана в одном ключевом исследование III фазы E7080-G000-303 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01321554, исследование SELECT).

Установлено, что медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 18,3 мес в группе ленватиниба и 3,6 мес в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования или смерти 0,21; 99% доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,31; p<0,001). Преимущество ВБП, связанное с ленватинибом, наблюдалось во всех заранее определенных подгруппах. Среднее время до первого снижения дозы составило 2,8 месяца. Среднее время объективного ответа составило 2,0 (95% ДИ: 1,9, 3,5) месяцев; однако у 70,4% пациентов с полным или частичным ответом на ленватиниб наблюдалось развитие ответа во время или в течение 30 дней после приема дозы 24 мг.

Клиническая эффективность ленватиниба в капсулах по 4 мг и 10 мг для лечения пациентов с нерезектабельной ГЦК доказана в исследовании REFLECT (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01761266) — регистрационном исследование III фазы.

Установлено, что в обеих группах лечения в исследовании REFLECT медиана общей выживаемости (ОВ) была примерно на 9 месяцев больше у субъектов, получавших противораковую терапию после окончания исследования, чем у пациентов, прекративших лечение. В группе ленватиниба медиана ОВ составила 19,5 месяцев (95% ДИ: 15,7, 23,0) для субъектов, получавших противораковую терапию после окончания исследования (43%) и 10,5 месяцев (95% ДИ: 8,6, 12,2) у пациентов, прекративших лечение. В группе сорафениба медиана ОВ составила 17,0 месяцев (95% ДИ: 14,2, 18,8) для субъектов, получивших противораковую терапию после окончания исследования (51%) и 7,9 месяца (95% ДИ: 6,6, 9,7) у пациентов, прекративших лечение. Средняя ОВ была примерно на 2,5 месяца дольше в группе ленватиниба по сравнению с группой сорафениба в обеих подгруппах субъектов (с противораковой терапией после окончания исследования или без нее).

Эффективность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом изучали в регистрационном исследовании III фазы у больных с раком эндометрия (MK-3475-775/E7080-G000-309, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03517449.).

В ходе исследования установлено, что медиана ОВ была выше при применении ленватиниба в сочетании с пембролизумабом, чем в группе сравнения (популяция пациентов, получившая хотя бы 1 дозу исследуемого препарата (Intention to Treat population, ITT: 17,4 против 12,0 месяцев; отношение риска смерти 0,68; 95% ДИ от 0,56 до 0,84; p<0,001; в целом: 18,3 против 11,4 месяцев; отношение рисков 0,62; 95% ДИ от 0,51 до 0,75; p<0,001). В общей сложности 121/411 (29%) пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб, получили продолжение исследуемой терапии после прогрессирования заболевания, определенного по критериям ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST). Средняя продолжительность постпрогрессирующей терапии составила 2,8 месяца. Оценка состояния опухоли проводилась каждые 8 недель. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба привела к значительно более длительному выживанию без прогрессирования заболевания и ОВ по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с распространенным раком эндометрия.

Клиническая эффективность ленватиниба в капсулах по 4 мг и 10 мг для лечения пациентов с почечно-клеточным раком без предшествующей системной терапии была доказана в регистрационном исследовании III фазы (E7080, CLEAR. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02811861).

Установлено, что ВБП заболевания была выше в группе ленватиниба плюс пембролизумаб, чем в группе сунитиниба (медиана 23,9 и 9,2 месяца; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,39; 95% [ДИ] 0,32–0,49; p<0,001), выше при приеме ленватиниба плюс эверолимус, чем при приеме сунитиниба (медиана 14,7 и 9,2 месяца; отношение рисков 0,65; 95% ДИ 0,53–0,80; p<0,001). ОВ была выше в группе ленватиниба плюс пембролизумаб, чем в группе сунитиниба (отношение рисков для смерти 0,66; 95% ДИ от 0,49 до 0,88; p = 0,005), но не выше в группе ленватиниба плюс эверолимус по сравнению с сунитинибом (отношение рисков 1,15; 95% ДИ от 0,88 до 1,50; p = 0,30). Таким образом, комбинация ленватиниба и пембролизумаба ассоциировалась со значительно большей ВБП и ОВ, чем при лечении сунитинибом.

При изучении безопасности был сделан вывод, что лечение ленватинибом сопровождается целым рядом побочных реакций. Однако, ленватиниб является препаратом с управляемым профилем безопасности. На случай развития побочных реакций и непереносимой токсичности разработаны схемы коррекции дозы при нежелательных реакциях для всех показаний препарата, а также разработаны режимы модификации дозы при различных, связанных с приемом препарата состояниях (артериальная гипертензия, диарея, сердечная недостаточность, гепатотоксичность).

С учетом медицинской, клинико-эпидемиологической и социально-экономической значимости лечения дифференцированного РЩЖ, ГЦК, ПКР и РЭ, регистрация нового отечественного воспроизведенного лекарственного препарата DT-LNV (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг, 10 мг (производитель: АО «Р-Фарм», Россия), позволит снизить высокую стоимость противоопухолевых препаратов нового поколения и сделает доступным лечение большему количеству онкологических пациентов.

DT-LNV, капсулы 4 мг и 10 мг, - воспроизведенный препарат ленватинба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме (капсулы) и планируемым к выпуску дозировкам (4 мг и 10 мг) референтному препарату Ленвима® (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг и10 мг (владелец РУ: Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство). Для доказательства эквивалентности препарата DT-LNV были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Ленвима® (Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство) в дозировках 4 мг и 10 мг (в двух модельных средах: буферные растворы с рН 4,5 и 6,8, а также в среде по НД (0,1 М раствор хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-LNV эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Ленвима® в обеих дозировках, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата ленватиниба позволит снизить цену современной комбинированной терапии онкологических заболеваний.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

4-[3-хлор-4-(N’-циклопропилуреидо)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид метансульфонат.

## 1.2. Международное непатентованное название

Ленватиниб.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – ЛЕНВАТИНИБ

Внутренний код продукта – DT-LNV

Код продукта – L01105.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - ленватиниб.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевые препараты. Ингибиторы протеинкиназы. Прочие ингибиторы протеинкиназы.

## 1.6. Код по АТХ

L01EX08

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

В 2020 году во всем мире было зарегистрировано около 19,3 млн. новых случаев рака (18,1 млн без учета немеланомного рака кожи) и почти 10,0 миллионов смертей от рака (9,9 миллиона без учета немеланомного рака кожи). Ожидается, что число зарегистрированных случаев в 2040 году составит 28,4 миллиона, что на 47% больше, чем в 2020 году [2].

Показатель распространенности злокачественных новообразований среди населения России в 2021 г. составил 2690,5 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2011 г. (2029,0) на 32,6%. Рост данного показателя обусловлен как ростом заболеваемости и выявляемости, так и увеличением выживаемости онкологических больных [3].

**Гепатоцеллюлярный рак**

ГЦР — самая частая первичная злокачественная опухоль печени. По данным различных авторов, более 85% опухолевой патологии печени приходится на ГЦР. ГЦР имеет крайне агрессивное течение, характеризуется неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя выживаемость больных с ГЦР по данным различных исследований не превышает 15% [4]. В Российской Федерации в 2021 г. летальность на первом году с момента установления диагноза ГЦР составила 61,9% [3].

**Рак щитовидной железы**

РЩЖ является самой распространенной онкологической патологией органов эндокринной системы и имеет устойчиво сохраняющуюся тенденцию к росту заболеваемости [5]. РЩЖ составил 4,7% среди всех онкологических заболеваний в 2021 году [3].

РЩЖ – злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов железистого эпителия щитовидной железы. На сегодняшний день выделяют ряд основных факторов развития РЩЖ: мутации генов BRAF, PTEN, APC, DICER1, MNG, NRAS, KRAS, TERT и др., воздействие ионизирующего излучения, наследственные синдромы (Гарднера, Каудена, множественной эндокринной неоплазии 2А и 2B типа) [6].

Критерии установления диагноза/состояния: на дооперационном этапе – результаты цитологического исследования пунктатов щитовидной железы (ЩЖ), на послеоперационном этапе – плановое патологоанатомическое исследование операционного материала (при необходимости – с иммуногистохимическим типированием) [7–9].

**Почечно-клеточный рак**

Почечно-клеточный рак (ПКР) – группа злокачественных новообразований почки, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек. Рак почки занимает 14-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей. В России в структуре злокачественных новообразований ПКР составляет 4,0% (4,8% в мужской, 3,4% в женской популяции) [10]. В 2021 г. в России среди пациентов с впервые выявленным ПКР летальность составила 14% [3]. Клиническая картина ПКР складывается из проявлений первичной опухоли, метастазов, а также паранеопластических симптомов. На ранних стадиях рак почки, как правило, не вызывает жалоб. По мере роста первичная опухоль становится пальпируемой и может вызывать развитие боли и гематурии (классическая триада симптомов рака почки). Опухолевый венозный тромбоз левой почечной вены способен вызвать развитие варикоцеле слева. Распространение опухоли или наличие массивных метастазов в забрюшинных лимфоузлах может быть ассоциировано с появлением отеков нижних конечностей, сети расширенных подкожных вен на передней брюшной стенке. Симптомы метастазов определяются их локализацией: поражение легких, плевры, внутригрудных лимфоузлов способно привести к развитию кашля, кровохарканья, одышки; симптомами метастазов в кости являются боль и патологические переломы; метастазы в печени часто сопровождаются гипертермией; метастазы в головном мозге проявляются общемозговыми и очаговыми неврологическими симптомами [10,11].

**Рак эндометрия**

Рак тела матки– злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия). Ежегодно во всем мире на долю рака эндометрия приходится около 76 000 смертей среди женщин [12]. РЭ остается наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием в России, для 16% больных, которые изначально имеют отдаленные метастазы, прогноз крайне неблагоприятный, так как эффективность химиотерапии у них невысока. Прогресс в терапии РЭ отразился в клинических рекомендациях 2020 г. и привел к большему учету молекулярных механизмов опухоли, лучшему пониманию генетических основ ее гетерогенности, более точному описанию групп риска и персонализированному выбору лучевого и лекарственного лечения.

Несмотря на расширенные возможности терапии, 85% пациенток с метастатической стадией имеют плохой прогноз и высокую смертность, что отражает диспропорцию между стандартной химиотерапией и пока ограниченной доступностью иммунотерапии. У большинства пациенток РЭ носит спорадический характер. Примерно в 5% случаев РЭ ассоциирован с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча. В качестве факторов риска данной патологии рассматриваются гиперэстрогения, ранние менархе, отсутствие родов в анамнезе, поздняя менопауза, возраст старше 55 лет, применение тамоксифена [13–15]. Выделяют 2 патогенетических типа РЭ:

I тип (более частый). Опухоль развивается в более молодом возрасте, в отличие от пациенток со II патогенетическим вариантом, на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У пациенток с РЭ I патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, возможны эстрогенсекретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз.

II тип. Опухоли эндометрия обычно низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз. Опухоли II патогенетического типа возникают в более старшем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия. Примерно у 80% пациенток с РЭ диагностируют эндометриальную аденокарциному [13,16].

1.7.2. Существующие варианты терапии

**Лечение гепатоцеллюлярного рака**

Радикальное лечение раннего локализованного ГЦР включает резекцию печени, ортотопическую трансплантацию печени и применение местно-деструктивных аблативных методов (радиочастотная и микроволновая аблация). Паллиативное лечение ГЦР направлено на достижение контроля над проявлениями болезни, призвано увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни пациентов и включает интервенционно-радиологическое лечение (различные виды эмболизации) и системную химиотерапию. Системная терапия рекомендуется врачом-онкологом пациентам с ГЦР для улучшения выживаемости и контроля роста опухоли при:

– наличии объективных признаков опухолевого процесса и удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного ECOG[[1]](#footnote-1));

– сохранной функции печени (класс А  или  В по классификации для определения тяжести циррозов печени и выживаемости пациента Чайлда‒Пью (Child–Pugh) 5–7 баллов);

– невозможности применения локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, (химио-) эмболизации опухолевых узлов);

– внутрипеченочном локализованном ГЦР (как терапия ожидания трансплантации);

– внепеченочном метастазировании и/или прогрессировании процесса в печени после применения локальных методов лечения [7–9].

План лечения ГЦР разрабатывается на основании результатов объективного обследования мультидисциплинарной командой специалистов (включающей врача-радиолога, врача-хирурга (гепатолога), врача по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению, врача-онколога, врача-гастроэнтеролога, имеющих опыт работы с пациентами с ГЦР на базе специализированных центров [17].

**Лечение рака щитовидной железы**

Подавляющее большинство случаев дифференцированного РЩЖ выявляют при обследовании пациентов по поводу узлового зоба. Меньшая часть случаев диагностируется в связи с отягощенным личным или семейным анамнезом, изменением голоса, обнаружением увеличенных шейных лимфатических узлов или отдаленных метастазов [7].

При лечении дифференцированного РЩЖ при IV, V и VI категории цитологического заключения по современной международной цитологической классификации описания протокола цитологического исследования пунктатов щитовидной железы (Bethesda Thyroid Classification, 2009) рекомендовано хирургическое лечение с целью повышения выживаемости пациентов. При опухоли размером >4 см или при опухоли с выраженной экстратиреоидной инвазией (клинически T4), клинически выраженными метастазами (сN1) или отдаленными метастазами (M1) в качестве первичного лечения рекомендуется тиреоидэктомия с максимальной хирургической аблацией опухолевой ткани в пределах возможных противопоказаний с целью повышения выживаемости пациентов [7].

Радиойодтерапия (РЙТ) рекомендована больным группы промежуточного и высокого риска, поскольку достоверно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость. В связи с отсутствием влияния на показатели смертности РЙТ в группе пациентов низкого риска не рекомендуется [7–9].

Системная таргетная терапия препаратами, зарегистрированными в Российской Федерации по данным медицинским показаниям (сорафениб и ленватиниб), рекомендуется при неэффективности РЙТ и доказанном прогрессировании опухоли в течение 3–12 мес согласно критериям ответа солидных опухолей на терапию RECIST 1.1 с целью увеличения выживаемости пациентов [18]. Рекомендуется индивидуальный подбор препарата для системной таргетной терапии на основе прогноза эффективности и безопасности для каждого конкретного пациента с целью улучшения выживаемости пациентов и переносимости лечения [7].

**Лечение почечно-клеточного рака**

Наиболее эффективным методом лечения ПКР остается хирургический. Клинически локализованные формы ПКР (стадии сТ1-T2N0M0) являются показанием к резекции почки или к радикальной нефрэктомии. Новообразования, размер и локализация которых позволяют выполнить органосохраняющие операции, рассматриваются как показания к резекции почки. Для остальных случаев преимущественным методом лечения клинически локализованного ПКР является радикальная нефрэктомия. Радикальная нефрэктомия – основной подход к лечению операбельных местно-распространенных форм заболевания (стадии cT3-T4N0-1M0). При распространении опухоли по просвету почечной вены и нижней полой вены (НПВ) (категории сТ3а-Т4) объем операции расширяется до радикальной нефрэктомии с тромбэктомией. Опухолевая инвазия соседних структур и органов (категория cT4) является показанием для их резекции [10,11].

Рекомендуется выжидательная тактика при операбельном клинически локализованном или местно-распространенном ПКР стадии сТ1-Т4N0-1M0 у пациентов, имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, ассоциированные с крайне высоким операционным риском [10,19].

Рекомендуется проведение минимально-инвазивных методов лечения (радиочастотной абляции или крио абляции) опухоли почек у отдельных пациентов с ПКР стадии cТ1aN0M0 в возрасте старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, обусловливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском [10,19].

Рекомендуется лучевая терапия у пациентов с генерализованным ПКР с интенсивным болевым синдромом, обусловленным костными метастазами, с целью снижения интенсивности боли и улучшения качества жизни [10].

Рак почки – иммуногенная опухоль, и до 2005 г. стандартным подходом к лечению неоперабельных местно-распространенных и диссеминированных форм заболевания являлась цитокиновая иммунотерапия (интерферон альфа-2α, интерлейкин-2), ассоциированная с низкой частотой общего ответа и короткой ВБП. Популяция пациентов с ПКР прогностически разнородна. По данным Мемориального онкологического центра им. Слоуна‒Кеттеринга (MSKCC) прогноз пациентов, получающих цитокиновую терапию, определяется количеством независимых факторов риска ОВ (соматический статус, время от диагноза до лечения, уровни гемоглобина, лактатдегидрогеназы и скорректированного по альбумину кальция), и все пациенты могут быть разделены на группы хорошего (0 факторов), промежуточного (1−2 фактора) и плохого (>2) прогноза [10].

Изучение специфики путей внутриклеточной передачи сигнала при ПКР позволило разработать антитела к VEGF (бевацизумаб) и тирозинкиназным доменам рецепторов VEGF и другие ингибитры ростовых факторов тирозинкиназ (tyrosine kinase inhibitors, TKI) (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб, ленватиниб, кабозантиниб), а также препараты, ингибирующие мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) (темсиролимус, эверолимус), которые начали входить в стандарты лечения распространенного ПКР с 2005 года. Рекомендуется проводить оценку эффективности проводимой лекарственной терапии ПКР каждые 2−3 мес от начала лечения. Пациентам с измеряемыми опухолевыми очагами, получающим антиангиогенную терапию, оценка эффекта производится по критериям RECIST; пациентам, получающим ингибиторы лигандов запрограммированной смерти PD-1/PD-L1 − по критериям iRECIST. В случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания возможно назначение контрольного обследования раньше намеченного срока [10, 11, 20].

**Лечение рака эндометрия**

Хирургическое вмешательство рекомендуется как наиболее эффективный метод лечения пациенток с РЭ независимо от стадии, как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами. При РЭ возможны лапароскопические, лапаротомные, лапароскопически-ассистированные влагалищные, робот-ассистированные вмешательства при условии того, что доступ обеспечивает решение задач, стоящих перед хирургическим этапом лечения, в том числе выполнение тазовой и поясничной лимфодиссекции, если она показана [13]. Тактику адъювантной терапии у пациенток с РЭ I стадии рекомендуется определять в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства.

Пациенткам с раком эндометрия групп промежуточно-высокого и высокого с учетом стадии, гистологического типа опухоли и объема выполненного хирургического лечения рекомендуется проведение лучевой терапии: дистанционная лучевая терапия и/или брахитерапии в сочетании с химиотерапией в адъювантном режиме или без нее [13].

Химиотерапию при наличии показаний после хирургического вмешательства или при выявлении клинических симптомов прогрессирования злокачественного новообразования тела матки начинают не позднее чем через 60 дней. У молодых пациенток с начальным (неинвазивным) высокодифференцированным РЭ рекомендуется гормональное лечение с сохранением фертильности. Химиотерапия рекомендована в 1-й линии лечения прогрессирования РЭ (6 курсов либо до прогрессирования или возникновения непереносимой токсичности). Схемами выбора являются комбинации на основе соединений платины и таксанов [13].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Ленватиниб является ингибитором тирозинкиназы I типа, проявляющим выраженную антиангиогенную активность при лечении рака. Проявляя активность при множественных солидных опухолях, препарат был одобрен при дифференцированном РЩЖ, ГЦК, почечно-клеточной карциноме и при лечении РЭ как в качестве монотерапии или в комбинированной химиотерапии [21]. Кроме того, ленватиниб продемонстрировал многообещающие результаты при некоторых других типах опухолей, включая медуллярный рак, анапластический РЩЖ, аденоидно-кистозный рак [22]. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, действующий на рецепторы 1–VEGF, рецепторы FGFR, рецепторы к PDGFR а также протоонкогены RET и KIT [23].

В феврале 2015 года FDA одобрило ленватиниб для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим, прогрессирующим, резистентным к лечению радиоактивным йодом дифференцированным раком щитовидной железы. В мае 2015 года ЕМА также одобрило ленватиниб для лечения прогрессирующего, местно-распространенного или метастатического дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, у которых заболевание прогрессировало, несмотря на стандартное лечение радиоактивным йодом. В последующие годы, после проведения клинических исследований, ленватиниб был зарегистрирован по показаниям ГЦК, почечно-клеточная карцинома и РЭ. В Российской Федерации ленватиниб был зарегистрирован 29.12.2015 [24].

По данным действующих клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации для лечения ГЦР у взрослых (2022 год), ленватиниб применяется в терапии первого ряда в составе альтернативной схемы, а также рекомендован для использования в терапии 2 и 3 ряда [17].

По данным действующих клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации для лечения дифференцированного РЩЖ у взрослых (2022 год), ленватиниб применяется при неэффективности РЙТ и доказанном прогрессировании опухоли в течение 3–12 мес согласно критериям RECIST 1.1 с целью увеличения выживаемости пациентов [7].

По данным действующих клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации для лечения почечно-клеточного ракау взрослых (2022 год), в 1-й линии терапии в качестве альтернативы в терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium, IMDC), имеющих резистентность к антиангиогенной терапии TKI или антителами к VEGF, рекомендуется назначение комбинации ленватиниба с эверолимусом или монотерапии с акситинибом.

При ПКР суточная доза ленватиниба составляет 18 мг (1 капсула 10 мг и 2 капсулы 4 мг) 1 раз в сутки в комбинации с 5 мг эверолимуса 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 4 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 18 мг, а минимальная суточная доза не должна быть ниже 10 мг [10].

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с 200 мг пембролизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели до неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания. Суточная доза ленватиниба может быть пересмотрена в соответствии с соотношением доза/токсичность [1].

DT-LNV, капсулы, 4 и 10 мг – воспроизведенный препарат ленвантиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме (капсулы) и планируемым к выпуску дозировкам (4 мг и 10 мг) референтному препарату Ленвима® (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг и 10 мг (владелец РУ: Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство). Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-LNV в сравнении с референтным препаратом Ленвима®, оба препарата использовались в дозировках 4 мг и 10 мг, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения действующего вещества, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. Состав вспомагательных веществ для дозировок 4 мг и 10 мг не пропорциональный, поэтому регистрация меньшей дозировки по процедуре биовейвер, после проведения клинического исследования с применением максимальной дозировки ленватиниба 10 мг, невозможна. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-LNV, капсулы, 4 мг и 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Ленвима® (Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство), капсулы 4 мг и 10 мг, с использованием каждой дозировки в отдельной популяции добровольцев.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата ленватиниба позволит снизить цену современной комбинированной терапии онкологических заболеваний.

## Ожидаемые показания к применению

* **Дифференцированный рак щитовидной железы**

Ленватиниб показан к применению в монотерапии у взрослых пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным (папиллярным, фолликулярным, из клеток Гюртле) РЩЗ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом.

* **Гепатоцеллюлярный рак**

Ленватиниб показан к применению в монотерапии у взросльгх пациентов с прогрессирующим или неоперабельным ГЦР, ранее не получавших системной терапии.

* **Почечно-клеточный рак**

Ленватиниб показан к применению в комбинации с пембролизумабом в качестве1-й линии терапии у взрослых пациентов с распространенным ПКР. Ленватиниб показан к применению в комбинации с эверолимусом у взрослых пациентов с распространенным ПКР, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов.

* **Рак эндометрия**

Ленватиниб показан к применению в комбинации с пембролизумабом у взрослых пациентов с распространенным раком эндометрия в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (dMMR) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии в любом режиме, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

## Список литературы

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по медицинскому применению для препарата Ленвима®. Версия от 29.03.2022. Регистрационное удостоверение ЛП-003398 от 29.12.2015. Эйсай Юроп Лимитед. Соединенное Королевство.

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, и др. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. May 2021;71(3):209–49.

3. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена.Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. 2022.

4. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф., & Шайхутдинов И.Р.ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Поволжский онкологический вестник. 2020. 11 (4 (44)), 75-81.

5. Бородавина Е.В., Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Васильев К.Г. Анализ выживаемости пациентов с прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2022;12(2):63-70. https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-2-63-70.

6. Asa SL, Ezzat S. The epigenetic landscape of differentiated thyroid cancer. Mol Cell Endocrinol. July 2018; 469:3–10.

7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Дифференцированный рак щитовидной железы. 2022.

8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, и др. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. January 2016; 26(1):1–133.

9. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, и др. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. Thyroid. April 2019; 29(4):461–70.

10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации.Рак паренхимы почки у взрослых. 2021.

11. Mendhiratta N, Muraki P, Sisk AE, Shuch B. Papillary renal cell carcinoma: Review. Urol Oncol. June 2021; 39(6):327–37.

12. Urick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. Nat Rev Cancer. Sept 2019; 19(9):510–21.

13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак тела матки и саркомы матки у взрослых. 2021.

14. Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Беришвили A.И., & Звездкина Е.А. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ РАСШИРЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ. Опухоли женской репродуктивной системы, 2022. 18 (1), 103-110.

15. Румянцев А.А. ЛЕНВАТИНИБ И ПЕМБРОЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Медицинский совет, 2021. (20), 124-128.

16. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. Lancet. Apr 2022;399(10333):1412–28.

17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации Рак печени (гепатоцеллюлярный). 2022.

18. Романов И.С., Мудунов А.М., Исаев П.А., Бычков Ю.М., Долгушин М.Б., Оджарова А.А., & Романова Л.Ф. Ленватиниб в лечении радиойодрефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи, 2017. (2), 45-52.

19. Алексеев Б. Я., Алясова А. В., Волкова Мария И., Гуторов С. Л., Матвеев В.Б., Попов А. М., Русаков И. Г., .Харкевич Г. Ю. Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета экспертов. Злокачественные опухоли, 2017. 7 (3), 89-93.

20. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. Febryary 2019; 99(3):179–84.

21. Hao Z, Wang P. Lenvatinib in Management of Solid Tumors. Oncologist. February 2020; 25(2):e302–10.

22. Suyama K, Iwase H. Lenvatinib. Cancer Control. July 2018; 25(1):1073274818789361.

23. Motzer RJ, Taylor MH, Evans TRJ, Okusaka T, Glen H, Lubiniecki GM, и др. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. Expert Rev Anticancer Ther. April 2022; 22(4):383–400.

24. Dubbelman AC, Nijenhuis CM, Jansen RS, Rosing H, Mizuo H, Kawaguchi S, и др. Metabolite profiling of the multiple tyrosine kinase inhibitor lenvatinib: a cross-species comparison. Invest New Drugs. June 2016; 34(3):300–18.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

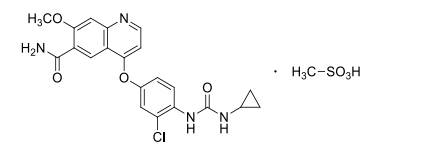
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

C21H19ClN4O4·CH4O3S

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула ленватиниба мезилата.



**Молекулярная масса:** 522,96 (мезилат), 426,86 (свободное основание).

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Действующее вещество представляет собой белый негигроскопичный кристаллический порошок, мало растворимый в воде и практически нерастворимый в этаноле. Структура ленватиниба мезилата была изучена с использованием элементного анализа, ультрафиолетовой видимой спектроскопи, инфракрасной спектроскопии, ядерно-магнитной резонансной (ЯМР) спектроскопия и масс-спектрометрия. Ленватиниб является ахиральным.

Ленватиниб является полиморфным соединением. В процессе производтсва полиморфизм контролируется.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Капсулы.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-LNV планируется выпускать в двух дозировках: 4 мг и 10 мг.

Дозировка 4 мг: твердые гипромеллозные капсулы №3 с корпусом и крышкой желтого цвета. Содержимое капсул – порошок или смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

Дозировка 10 мг: твердые гипромеллозные капсулы №3 с корпусом и крышкой желтого цвета. Содержимое капсул – порошок или смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-LNV, капсулы, 4 мг и 10 мг.

| **Для дозировки:** | **4 мг** | **10 мг** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Ленватиниба мезилат  в пересчете на ленватиниб | 4,90 мг  4,00 мг | 12,25 мг  10,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Кальция карбонат | 33,00 мг | 33,00 мг |
| Маннитол | 16,10 мг | 8,75 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 101 | 10,00 мг | 10,00 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 102 | 5,00 мг | 5,00 мг |
| Гипролоза с низкой степенью замещения | 25,00 мг | 25,00 мг |
| Гипролоза | 3,00 мг | 3,00 мг |
| Тальк | 3,00 мг | 3,00 мг |
| **Масса содержимого капсулы** | **100,00 мг** | **100,00 мг** |
| *Капсула гипромеллозная № 3:*  [Корпус: титана диоксид – 1,9184 %; гипромеллоза до 100 %]  [Крышка: титана диоксид – 1,9184 %; гипромеллоза до 100 %] | 47,00 мг | 47,00 мг |
| **Масса капсулы:** | **147,00 мг** | **147,00 мг** |

Препарат DT-LNV, капсулы, 4 мг и 10 мг, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ референтному препарату Ленвима®, капсулы, 4 мг и 10 мг, соответственно (Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство) (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-LNV (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Ленвима® (Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство) в дозировках 4 мг и 10 мг.

| **Компонент** | **Дозировка** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **4 мг** | | **10 мг** | |
| **DT-LNV** | **Ленвима®** | **DT-LNV** | **Ленвима®** |
| *Действующее вещество:* |  |  |  |  |
| Ленватиниба мезилат  в пересчете на ленватиниб | 4,90 мг  4,00 мг | 4,90 мг  4,00 мг | 12,25 мг  10,00 мг | 12,25 мг  10,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |  |  |
| Кальция карбонат | 33,00 мг | 33,00 мг | 33,00 мг | 33,00 мг |
| Маннитол | 16,10 мг | 16,10 мг | 8,75 мг | 8,75 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 101\* | 10,00 мг | - | 10,00 мг | - |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 102\* | 5,00 мг | - | 5,00 мг | - |
| Целлюлоза микрокристаллическая\* | - | 15,00 мг | - | 15,00 мг |
| Гипролоза с низкой степенью замещения | 25,00 мг | 25,00 мг | 25,00 мг | 25,00 мг |
| Гипролоза | 3,00 мг | 3,00 мг | 3,00 мг | 3,00 мг |
| Тальк | 3,00 мг | 3,00 мг | 3,00 мг | 3,00 мг |
| **Масса содержимого капсулы:** | **100,00 мг** | **100,00 мг** | **100,00 мг** | **100,00 мг** |
| *Капсула:* | | | | |
| Оболочка из гипромелозы  Состав : гипромелоза, титана диоксид, железа оксид желтый, железа оксид красный, чернила (шеллак, краситель оксид железа черный (Е172), калия гидроксид, пропиленгликоль). | - | 37,00 мг | - | 37,00 мг |
| Капсула гипромеллозная № 3:  [Корпус: титана диоксид – 1,9184 %; гипромеллоза до 100 %]  [Крышка: титана диоксид – 1,9184 %; гипромеллоза до 100 %] | 47,00 мг | - | 47,00 мг | - |
| **Масса капсулы:** | **147,00 мг** | **137,00 мг** | **147,00 мг** | **137,00 мг** |
| **Примечание:**  \*В составе референтного препарата Ленвима® не указан тип целлюлозы микрокристаллической, входящей в состав капсулы, в то время как в составе исследуемого препарата DT-LNV присутствуют два типа целлюлозы микрокристаллической. При этом общее количественное содержание двух типов целлюлозы микрокристаллической в составе исследуемого препарата полностью соответствует количественному содержанию целлюлозы микрокристаллической в составе референтного препарата. | | | | |

**Тест сравнительной кинетики растворения препарата DT-LNV в сравнении с препаратом Ленвима® для дозировки 4 мг**

Для доказательства эквивалентности препарата DT-LNV были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Ленвима ® (Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство) в дозировке 4 мг. Исследование проводили на аппарате «Лопастная мешалка» при скорости вращения 50 об/мин при температуре 37 ± 0,5 оС. Объем среды растворения – 900 мл. Испытания проводили с использованием трех сред растворения:

1. 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (среда по проекту НД).;
2. Ацетатный буферный раствор с pH 4,5
3. Фосфатный буферный раствор с pH 6,8

Временные точки отбора проб: 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин и 45 мин. Количественное определение высвободившихся ленватиниба проводили методом УФ-спектрофотометрии в соответствии с требованиями ФЕАЭС *2.1.2.24 «Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».*

Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) для дозировки 4 мг приведены в таблицах 2-3 – 2-7 и на рисунках 2-3 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-LNV, капсулы, 4 мг, в сравнении с препаратом Ленвима®,капсулы, 4 мг.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Среда**  **растворения** | **Время,**  **мин** | **Количество высвободившегося**  **действующего вещества, %** | |
| **DT-LNV,**  **капсулы, 4 мг,**  **серия 011222** | **Ленвима®,**  **капсулы, 4 мг,**  **серия 134208** |
| 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (среда по проекту НД) | 10  15  20  30  45 | 65  82  89  95  99 | 78  89  96  98  99 |
| ***Фактор подобия f2*** | | ***51*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10  15  20  30  45 | 15  26  35  44  55 | 21  35  44  50  59 |
| ***Фактор подобия f2*** | | ***57*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10  15  20  30  45 | 3  7  9  12  14 | 5  8  10  12  14 |
| ***Фактор подобия f2*** | | ***-*** | |

Кинетика растворения лекарственного средства считается эквивалентной, если значение фактора подобия f2 принадлежит интервалу от 50 до 100 при выполнении следующих условий:

- минимальное количество временных точек – 3 (не считая нулевой точки отбора);

- для обоих сравниваемых препаратов выбираются одинаковые временные точки;

- в каждой временной точке должно быть не менее 12 групп сравнений;

- для каждого из сравниваемых лекарственных препаратов допускается не более одного случая, когда среднее значение растворения превышает 85 %;

- относительное стандартное отклонение для любого из сравниваемых препаратов не должно превышать 20 % в первой временной точке и 10 % во всех последующих.

Результаты исследования эквивалентности профилей растворения в среде фосфатный буферный раствор рН 6,8 не являются достоверными так как значения относительного стандартного отклонения (ОСО, %) для референтного и исследуемого лекарственных препаратов не соответствуют требованиям ЕАЭС.

Для сравнительных тестов кинетики растворения исследуемого лекарственного препарата и референтного препарата в среде фосфатный буферный раствор рН 6,8 была проведена статистическая оценка результатов кинетики растворения. Для каждой временной точки был проведен статистический анализ данных по критерию Фишера и критерию Стьюдента, так как применение фактора подобия *f2* не приемлемо.

**Таблица 2-4.** Статистическая оценка результатов.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Среда растворения:** фосфатный буферный раствор рН 6,8 | **DT-LNV, капсулы, 4 мг** | | | | |
| **10 мин** | **15 мин** | **20 мин** | **30 мин** | **45 мин** |
| 2 | 6 | 8 | 10 | 15 |
| 4 | 9 | 10 | 14 | 16 |
| 3 | 6 | 8 | 11 | 13 |
| 2 | 5 | 6 | 10 | 12 |
| 2 | 5 | 8 | 11 | 13 |
| 1 | 5 | 8 | 13 | 15 |
| 4 | 8 | 10 | 14 | 16 |
| 3 | 7 | 9 | 11 | 13 |
| 2 | 5 | 8 | 10 | 14 |
| 2 | 6 | 8 | 11 | 15 |
| 3 | 8 | 10 | 12 | 15 |
| 3 | 8 | 10 | 12 | 14 |
| Ср. значение | **3** | **7** | **9** | **12** | **14** |
| Кол-во элементов, n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Степени свободы, f | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Дисперсия | 0,8 | 2,1 | 1,5 | 2,1 | 1,7 |
| СО | 0,90 | 1,45 | 1,24 | 1,44 | 1,29 |

**Таблица 2-5.** Статистическая оценка результатов.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Среда растворения:** фосфатный буферный раствор рН 6,8 | **Ленвима®, капсулы, 4 мг** | | | | |
| **10 мин** | **15 мин** | **20 мин** | **30 мин** | **45 мин** |
| 5 | 8 | 7 | 9 | 12 |
| 4 | 7 | 9 | 11 | 13 |
| 7 | 10 | 14 | 17 | 19 |
| 4 | 10 | 10 | 13 | 14 |
| 5 | 9 | 10 | 13 | 15 |
| 3 | 5 | 7 | 9 | 11 |
| 2 | 6 | 10 | 14 | 13 |
| 5 | 7 | 12 | 15 | 17 |
| 4 | 9 | 9 | 11 | 13 |
| 5 | 6 | 8 | 10 | 13 |
| 7 | 8 | 12 | 14 | 15 |
| 3 | 5 | 10 | 13 | 15 |
| Ср. значение | **5** | **8** | **10** | **12** | **14** |
| Кол-во элементов, n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Степени свободы, f | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Дисперсия | 2,3 | 3,2 | 4,3 | 6,1 | 4,9 |
| СО | 1,51 | 1,78 | 2,08 | 2,47 | 2,21 |

**Таблица 2-6.** Сравнение двух выборок по критерию Фишера.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Время, мин** | **10 мин** | **15 мин** | **20 мин** | **30 мин** | **45 мин** |
| F теор. | 2,98 | 2,98 | 2,98 | 2,98 | 2,98 |
| F эксп. | 2,88 | 1,52 | 2,87 | 2,90 | 2,88 |
| Критерий: Fэксп. < Fтеор. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. |

**Таблица 2-7.** Сравнение средних значений двух выборок по критерию Стьюдента.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Сравнение средних значений двух выборок** | | | | | |
| t теор. | 1,72 | 1,72 | 1,72 | 1,72 | 1,72 |
| t эксп. | 1,09 | 0,43 | 0,52 | 0,29 | 0,03 |
| Критерий: tэксп. < tтеор. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. |

Критерий Фишера и последующий тест Стьюдента с учетом критерия Фишера выполнялся для всех временных точек. Соответственно, кинетика растворения исследуемого препарата DT-LNV эквивалентна кинетике растворения оригинального препарата Ленвима® в среде фосфатный буферный раствор рН 6,8.

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-LNV и Ленвима® в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-LNV и Ленвима® в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-LNV и Ленвима® в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

По результатам исследования кинетика растворения лекарственных препаратов ЛЕНВАТИНИБ, капсулы, 4 мг производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация признана эквивалентной препарату Ленвима®, капсулы, 4 мг производства «Патеон Инк.», Канада для всех сред растворения.

**Тест сравнительной кинетики растворения препарата DT-LNV в сравнении с препаратом Ленвима® для дозировки 10 мг**

Для доказательства эквивалентности препарата DT-LNV были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Ленвима® (Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство) в дозировке 10 мг. Исследование проводили на аппарате «Лопастная мешалка» при скорости вращения 50 об/мин при температуре 37 ± 0,5 оС. Объем среды растворения – 900 мл. Испытания проводили с использованием трех сред растворения:

1. 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (среда по проекту НД).;
2. Ацетатный буферный раствор с pH 4,5
3. Фосфатный буферный раствор с pH 6,8

Временные точки отбора проб: 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин и 45 мин. Количественное определение высвободившихся ленватиниба проводили методом УФ-спектрофотометрии в соответствии с требованиями ФЕАЭС *2.1.2.24 «Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».*

Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) для дозировки 10 мг приведены в таблицах 2-8 – 2-12 и на рисунках 2-6 – 2-8.

Результаты исследования эквивалентности профилей в среде – фосфатный буферный раствор рН 6,8, не являются достоверными так как значения относительного стандартного отклонения (ОСР, %) для референтного и исследуемого лекарственных препаратов не соответствуют требованиям ЕАЭС. Для сравнительных тестов кинетики растворения исследуемого лекарственного препарата и референтного препарата в среде фосфатный буферный раствор рН 6,8 была проведена статистическая оценка результатов кинетики растворения. Для каждой временной точки был проведен статистический анализ данных по критерию Фишера и критерию Стьюдента, так как применение фактора подобия *f2* не приемлемо.

**Таблица 2-8.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-LNV, таблетки, 10 мг в сравнении с препаратом Ленвима® капсулы, 10 мг.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Среда**  **растворения** | **Время,**  **мин** | **Количество высвободившегося**  **активного ингредиента, %** | |
| **ЛЕНВАТИНИБ,**  **капсулы 10 мг,**  **с. 011222** | **Ленвима®,**  **капсулы, 10 мг,**  **с. 133838** |
| 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (среда по проекту НД) | 10  15  20  30  45 | 62  77  88  91  94 | 75  85  91  96  98 |
| ***Фактор подобия f2*** | | ***51*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10  15  20  30  45 | 10  20  26  34  39 | 16  25  31  36  42 |
| ***Фактор подобия f2*** | | ***67*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10  15  20  30  45 | 2  6  8  11  14 | 5  7  10  12  15 |
| ***Фактор подобия f2*** | | ***-*** | |

**Таблица 2-9.** Статистическая оценка результатов.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Среда растворения:** фосфатный буферный раствор рН 6,8 | **DT-LNV, капсулы, 10 мг** | | | | |
| **10 мин** | **15 мин** | **20 мин** | **30 мин** | **45 мин** |
| 3 | 4 | 5 | 10 | 11 |
| 3 | 8 | 9 | 11 | 13 |
| 1 | 5 | 7 | 11 | 15 |
| 1 | 5 | 6 | 8 | 12 |
| 2 | 7 | 8 | 10 | 13 |
| 1 | 4 | 7 | 13 | 14 |
| 3 | 8 | 9 | 13 | 14 |
| 2 | 7 | 9 | 11 | 13 |
| 1 | 7 | 8 | 12 | 14 |
| 1 | 5 | 8 | 12 | 15 |
| 1 | 4 | 7 | 10 | 12 |
| 2 | 6 | 9 | 11 | 15 |
| Среднее значение | 2 | 6 | 8 | 11 | 13 |
| Кол-во элементов, n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Степени свободы, f | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Дисперсия | 0,8 | 2,3 | 1,7 | 2 | 1,7 |
| СО | 0,87 | 1,53 | 1,30 | 1,41 | 1,31 |

**Таблица 2-10.** Статистическая оценка результатов.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Среда растворения:** фосфатный буферный раствор рН 6,8 | **Ленвима®, капсулы, 10 мг** | | | | |
| **10 мин** | **15 мин** | **20 мин** | **30 мин** | **45 мин** |
| 6 | 7 | 8 | 11 | 13 |
| 5 | 8 | 9 | 11 | 13 |
| 6 | 11 | 15 | 17 | 18 |
| 6 | 9 | 11 | 14 | 16 |
| 5 | 9 | 11 | 13 | 16 |
| 3 | 6 | 8 | 10 | 11 |
| 5 | 5 | 9 | 10 | 12 |
| 3 | 6 | 11 | 13 | 16 |
| 6 | 8 | 9 | 11 | 13 |
| 7 | 5 | 9 | 11 | 14 |
| 5 | 5 | 11 | 12 | 15 |
| 2 | 6 | 12 | 14 | 17 |
| Ср. значение | 5 | 7 | 10 | 12 | 15 |
| Кол-во элементов, n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Степени свободы, f | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Дисперсия | 2,3 | 3,7 | 4 | 4,2 | 4,6 |
| СО | 1,51 | 1,93 | 2,01 | 2,05 | 2,15 |

**Таблица 2-11.** Сравнение двух выборок по критерию Фишера.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Время, мин** | **10 мин** | **15 мин** | **20 мин** | **30 мин** | **45 мин** |
| F теор. | **2,98** | **2,98** | **2,98** | **2,98** | **2,98** |
| F эксп. | 2,88 | 1,61 | 2,35 | 2,10 | 2,71 |
| Критерий: Fэксп. < Fтеор. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. |

**Таблица 2-12.** Сравнение средних значений двух выборок по критерию Стьюдента.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Сравнение средних значений двух выборок** | | | | | |
| t теор. | 1,72 | 1,72 | 1,72 | 1,72 | 1,72 |
| t эксп. | 1,80 | 0,51 | 1,08 | 0,50 | 0,43 |
| Критерий: tэксп. < tтеор. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. |

**Рисунок 2-6.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-LNV и Ленвима® в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты

**Рисунок 2-7.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-LNV и Ленвима® в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-8.** Усредненные профили высвобождения активного ингредиента из препаратов в фосфатном буферном растворе рН 6,8

По результатам исследования кинетика растворения лекарственных препаратов DT-LNV, капсулы, 10 мг производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация признана эквивалентной препарату Ленвима, капсулы, 10 мг производства «Патеон Инк.», Канада для всех сред растворения.

2.2.4. Форма выпуска

Капсулы 4 мг, 10 мг

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной производителя «Клёкнер Пентапласт ГмбХ и Ко. КГ», Германия и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 капсул в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия производителя «Герресхаймер Глас ГмбХ», Германия.

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

Каждую банку, по 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25 °С.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата DT-VLD, капсулы 4 мг и 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-VLD представляет собой воспроизведенный препарат ленватиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Ленвима® (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг, 10 мг (владелец РУ: Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство), которому DT-VLD полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные доклинических исследований оригинального препарата Ленвима® (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг и 10 мг (владелец РУ: Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство).

Для изучения ленватиниба 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 ленватиниба.

При изучении первичной фармакодинамики *in vitro* было показано, что ленватиниб селективно ингибировал тирозинкиназную активность рецепторов VEGF (VEGFR1-3) и RET со значением Ki приблизительно равным 1 нмоль/л. Ленватиниб ингибировал другие тирозинкиназные рецепторы, связанные с проангиогенными и онкогенными путями, включая FGFR1-4, PDGFRα и KIT, со значениями медианной ингибирующей концентрации (IC50) ниже 100 нмоль/л.

Константа равновесной диссоциации (Kd) ленватиниба против VEGFR2 составила 2,1 нмоль/л. Рентгеновский анализ кристаллической структуры комплекса VEGFR2-ленватиниб и комплекса FGFR1-ленватиниб показал, что ленватиниб связывается с сайтом связывания аденозинтрифосфата (АТФ) и соседней аллостерической областью в киназном домене, принимая конформацию "аспаргиновая кислота-фенилаланин-глицин (DFG)-in".

Был оценен противоопухолевый эффект ленватиниба *in vivo* на рост опухоли клеточной линии папиллярной карциномы щитовидной железы человека К1 на модели ксенотрансплантата мыши. Установлено, что ежедневное введение ленватиниба в течение 14 дней мышам, которым имплантировали клеточную линию карциномы щитовидной железы человека К1, приводило к задержке роста опухоли дозозависимым образом без статистически значимого влияния на массу тела.

Изучено влияние ленватиниба как на рост опухоли, так и на ангиогенез опухоли в ксенотрансплантатах линии клеток анапластического рака человека 8305C у бестимусных мышей. Выяснено, что ленватиниб имел значительное дозозависимое снижение объема опухоли по сравнению с контролем на 15-й день. Ленватиниб в диапазоне доз от 3 до 100 мг/кг значительно и дозозависимо снижал плотность микрососудов в опухолях 8305C на 15-й день.

Для оценки потенциальных вторичных фармакодинамических эффектов ленватиниба было проведено исследование связывания с панелью из 50 некиназных рецепторов (ExpressSProfile) при концентрациях ленватиниба от 1 и 10 мкмоль/л. Не отмечалось значительного связывания (>50% ингибирование) ленватиниба с рецепторами ExpresSProfile при оцениваемых концентрациях, за исключением рецептора 5-гидрокситриптамина 1В (58%) и человеческого переносчика норадреналина (50%) при 10 мкмоль/л.

Фармакокинетика ленватиниба оценивалась *in vivo* после перорального введения мышам, крысам, собакам и обезьянам. Образцы плазмы, собранные у мышей, крыс, собак и обезьян в ходе токсикокинетических исследований, анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и жидкостной хроматографии с масс спектрометрией (ЖХ/МС). После введения радиоактивного 14C-ленватиниба радиоактивность измеряли жидкостным сцинтилляционным счетчиком (ЖСС). Билиарная экскреция исследовалась у крыс с канюлированными желчными протоками в течение 48 часов после введения 14C-ленватиниба.

Пероральная биодоступность ленватиниба составляла 64,4%, 68,7%, 70,4% и 78,4% у мышей, крыс, собак и обезьян, соответственно. Tmax варьировала от 0,5 до 2 часов у животных после перорального введения ленватиниба, что незначительно короче, чем диапазон от 1 до 4 часов, наблюдаемый у людей.

Период полувыведения (T1/2) у всех видов животных после однократного перорального приема ленватиниба колеблется от 1,74 до 5,27 часов, что намного короче, чем у людей (~28 часов после однократного и многократного приема ленватиниба).

Радиоактивность после перорального приема радиоактивно меченного 14C-ленватиниба крысам (перорально через желудочный зонд в дозе 3 мг/кг) достигла максимального уровня в большинстве тканей через 30 мин после введения 14C-ленватиниба, за исключением слепой кишки, толстой кишки и кожи, где он достиг максимального уровня через 6 часов после введения. Распределение 14C-ленватиниба было самым высоким в печени крыс, надпочечниках, желудке и тонком кишечнике (в 1–3 раза выше, чем в плазме). Через 30 минут после введения радиоактивного 14C-ленватиниба в слепой кишке и толстой кишке, радиоактивность была примерно в 12 раз выше, чем в плазме через 6 часов после введения. Распределение 14C-ленватиниба в головном мозге крыс, мозжечке, продолговатом мозге и спинном мозге составляло ≤2% 14C-ленватиниба в плазме, а распределение радиоактивности в головной мозг составило ≤0,02% от общей дозы радиоактивности.

*In vitro* ленватиниб в значительной степени связывался с белками плазмы как у животных (~90-98%), так и у человека (98–99%), преимущественно с альбумином и в меньшей степени с α1-кислым гликопротеином и γ-глобулином.

Был оценен метаболизм ленватиниба *in vitro* с использованием микросом печени мышей, крыс, собак, обезьян и человека, реакционные смеси анализировали с помощью ЖХ/МС. В микросомах печени было идентифицировано восемь метаболитов. В микросомах печени человека обнаружено шесть метаболитов: М1, М2, М3, М4, М5 и М8. M8 также был обнаружен в микросомах печени обезьян, а остальные 5 метаболитов были обнаружены в микросомах всех исследованных видов. М2, деметилированная форма ленватиниба, был основным метаболитом, идентифицированным в микросомах печени человека.

После однократного перорального введения 14C-ленватиниба крысам (перорально через желудочный зонд в дозе 3 мг/кг), экскреция 14C-ленватиниба с калом составила 87,2%, с мочой 12,2%. Через сорок восемь часов после введения однократной пероральной дозы 14C-ленватиниба крысам с канюлированными желчными протоками экскреция с желчью, мочой и калом составила 41,6%, 18,1% и 27,2% дозы, соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что преобладающим путем выведения ленватиниба у крыс является фекальный путь с желчью, и по меньшей мере 65% введенной дозы всасывается.

После однократного перорального введения 14C-ленватиниба обезьянам (перорально через желудочный зонд в дозе 3 мг/кг) экскреция 14C-ленватиниба с калом составила 72,8%, с мочой 17,2%.

Токсичность при однократном и многократном введении ленватиниба изучали у крыс, собак и обезьян.

Исследования токсичности при однократном введении проводили у крыс и собак. Ленватиниб в дозах 10, 30, 100 мг/кг однократно через желудочный зонд вводили самцам крыс Sprague-Dawley (6 самцов в экспериментальной группе, 6 в контроле) для оценки общего физического состояния, поведения животных, оценки дыхательной функции. Эксперименты проводилась до введения ленватиниба и через 1, 2, 4 и 8 часов после введения. Было выяснено, что все дозы до 100 мг/кг не оказывали влияния на общее физическое состояние и поведение крыс, не отмечалось статистически значимого влияния ленватиниба на измеренные параметры дыхательной функции у самцов крыс Sprague-Dawley.

Влияние на сердечно-сосудистую систему изучалось при введении ленватиниба в дозах 6 и 30 мг/кг однократно через желудочный зонд собакам (3 самки, 3 самца). Было выяснено, что у самцов собак частота сердечных сокращений (ЧСС) снизилась на 23% через 4 часа после введения дозы 6 мг/кг по сравнению с контролем. Артериальное давление (АД) у самцов увеличилось на 29% и 23% через 2 часа после введения 6 и 30 мг/кг, соответственно, по сравнению с контролем. При оценке электрокардиограммы (ЭКГ) продолжительность QRS у самцов собак уменьшилась на 13% и 11% через 1 и 4 часа после введения дозы 30 мг/кг по сравнению с контролем.

Ленватиниб оценивался в токсикологических исследованиях при многократном введении у крыс Sprague Dawley (до 26 недель), у собак (до 4 недель), у яванских макак (до 39 недель).

Основными органами токсичности ленватиниба были ЖКТ (водянистый стул, снижение массы тела и потребления пищи, дегенерация медиальных артерий в желудке и слепой кишке), почки (гломерулопатия), печень (повышение АЛТ и АСТ), желчный пузырь (артериальный фиброзный некроз), яички, головной мозг, селезенка (лимфоидная атрофия) и надпочечники (корковая гипертрофия).

Ленватиниб не оказывал мутагенного действия в тесте Эймса *in vitro* и на мышах *in vitro*. Ленватиниб был не кластогенным в микроядерном анализе костного мозга крыс *in vivo* при уровнях доз до 2000 мг/кг. Хотя ленватиниб не был генотоксичен, для 5 из 14 примесей, протестированных *in vitro* в тесте Эймса, был выявлен мутагенный потенциал.

Исследования фертильности/эмбрионального развития ленватиниба не проводились. Однако, результаты токсикокинетических исследований повторных доз позволяют предположить, что введение ленватиниба может ухудшить мужскую и женскую репродуктивную функцию и/или фертильность.

В токсикокинетических исследованиях у крыс отмечалась фолликулярная атрезия яичников, гипоцеллюлярность семенного эпителия в семенниках в дозах, в 9–39 раз превышающие дозы, рекомендуемые для человека (24 мг).

При токсикокинетических исследованиях у обезьян отмечалась фолликулярная атрезия яичников и снижение частоты менструаций при экспозиции ленватиниба примерно в 0,2–1 раза превышавшей клиническую экспозицию в рекомендованной дозе для человека. Гипоклеточность семенного эпителия в семенниках наблюдалось у обезьян при экспозиции ленватиниба примерно в 4–19 раз выше, чем экспозиция в рекомендуемой дозе для человека.

В токсикокинетических исследованиях у собак отмечались гипоцеллюлярность семенного эпителия в яичках и десквамация клеток семенного эпителия в придатках яичка при экспозиции ленватиниба примерно от 0,02 до 0,09 раз превышавшей клиническую экспозицию при рекомендуемой дозе для человека.

В исследовании на беременных крысах были изучены токсикокинетические показатели проницаемости плацентарного барьера и оценена способность проникновения ленватиниба в молоко лактирующих крыс. Хотя ленватиниб преодолел плацентарный барьер, процентное распределение радиоактивности в каждый плод составляло ≤ 0,02% от введенной дозы радиоактивности, что свидетельствует об относительно низкой плацентарной передаче ленватиниба плоду.

В исследовании на крысах была изучена эмбриофетальная токсичность. Исследование эмбриофетального развития, проведенное на крысах, показало, что ленватиниб эмбриотоксичен, фетотоксичен и обладает тератогенным потенциалом. В группе ленватиниба постимплантационные потери составляли 82,2% по сравнению с контрольной группой (3,8%) из-за ранней резорбции плода, что приводило к статистически значимому снижению среднего числа живых плодов в помете и количества самок с живыми плодами.

Введение ленватиниба приводило к статистически значимому дозозависимому увеличению количества плодов с внешними аномалиями и скелетными аномалиями по сравнению с контролем в исследовании у крыс и кроликов. Внешние аномалии плода наблюдались при уровнях доз ≥0,3 мг/кг (1,8 мг/м2). Аномалии плодов включали дозозависимый париетальный отек, криптофтальмию, отсутствующие или аномальные хвосты.

При оценке постнатальной токсичности выяснено, что органы-мишени токсичности, вызванной ленватинибом, в целом аналогичны таковым у взрослых крыс и включали резцы, бедренную кость, большеберцовую кость, грудину, бедренный и грудинный костный мозг, почки, ЖКТ, надпочечники, печень, общий желчный проток, сердце, вилочковую железу, селезенку, поджелудочную железу. Дополнительные органы-мишени для ленватиниба у молодых крыс включали большеберцовую кость и легкие. При дозе 10 мг/кг отмечались тромбоз, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца и альвеолярные кровоизлияния в легких, что, возможно, связано с ингибированием VEGF.

Токсикокинетические исследования повторных доз ленватиниба у самцов и самок крыс, собак и обезьян, получавших пероральные дозы один раз в день в течение 26, 4 и 39 недель, соответственно, не выявили системного накопления ленватиниба. Системное воздействие на самцов и самок было в целом сопоставимо у всех изученных видов животных. У собак при дозах <30 мг/кг системная экспозиция обычно увеличивалась пропорционально дозе. Системное воздействие увеличилось менее чем пропорционально дозе при более высоких уровнях дозы у крыс (> 10 мг/кг). У обезьян системное воздействие увеличивалось более чем пропорционально дозе при низких уровнях дозы (0,1–3 мг/кг). В отличие от крыс и обезьян, системное воздействие у человека увеличивалось пропорционально дозе.

Было рассчитано, что cредний фотоэффект (MPE) для ленватиниба составляет -0,024, что указывает на отсутствие фототоксичности (MPE <0,1).

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Ленватиниб является таргетным противоопухолевым средством, принадлежащим к семейству тирозинкиназных рецепторов, которые избирательно ингибируют киназную активность эндотелия сосудов VEGF- VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Также ленватиниб оказывает ингибирующее воздействие на другие тирозинкиназные рецепторы, участвующие в проангиогенных и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR1, 2, 3 и 4), альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFRo), а также тирозинкиназные рецепторы KIT и RET. Кроме того, ленватиниб обладает селективной, прямой антипролиферативной активностью в отношении гепатоцеллюлярных клеток, что связано с ингибированием ленватинибом передачи сигналов FGFR.

Ангиогенез является составной частью в росте опухоли и метастазировании и в основном регулируется путем VEGF. Опухолевой ангиогенез обеспечивает питательные вещества и кислород для опухолевых клеток, и, таким образом, терапевтическое воздействие на опосредованный VEGFR ангиогенез опухоли вызывает голодание и гипоксию, что приводит к серьезной задержке роста или гибели клеток в опухолях.

Кроме того, ленватиниб подавляет различные виды рака, такие как ПКР [1], РПЖ [2], мелкоклеточный рак легкого [3], рак молочной железы [4], дифференцированный РЩЖ и анапластический РЩЖ [5], блокируя путь VEGFR. Эти данные указывают на то, что ленватиниб проявляет мощную антиангиогенную активность в различных доклинических моделях.

В доклинических исследованиях отмечалась повышенная антиангиогенная и противоопухолевая активность при изучении комбинации ленватиниба и эверолимуса. В сингенных моделях опухолей у мышей ленватиниб снижал популяцию макрофагов, ассоциированных с опухолью, увеличивал количество активированных цитотоксических Т-клеток, противоопухолевая активность комбинации ленватиниба и анти-PD-1 моноклонального антитела была выше, чем активность монотерапии.

При артериальной гипертензии ленватиниб, предположительно, ингибирует VEGFR2 в эндотелиальных клетках сосудов. Сходным образом, хотя это и не изучалось напрямую, предполагается, что ленватиниб ингибирует VEGFR1 и VEGFR2 в подоцитах гломерулярных клубочков. Механизм действия при гипотиреозе до конца не изучен [6–8].

**3.1.2. Первичная фармакодинамика**

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

Тирозинкиназы (ТК) являются ключевыми регуляторами клеточной функции и составляют большую и функционально разнообразную группу членов семейства, имеющих общий консервативный киназный домен. Добавляя фосфатную группу из АТФ к остатку тирозина на своем субстрате(ах), ТК изменяют активность субстрата, локализацию и взаимодействие со многими другими белками. Они тесно вовлечены во многие клеточные процессы, такие как ангиогенез и контроль клеточного цикла [9,10].

VEGF является важнейшим регулятором как физиологического, так и патологического ангиогенеза, его повышенная экспрессия связана с неблагоприятным прогнозом при многих видах опухолей человека. В опухолях щитовидной железы обнаружены повышенные уровни VEGF. Интенсивность экспрессии VEGF при РЩЖ коррелирует с высоким риском метастазирования и короткой безрецидивной выживаемостью [7].

В исследовании профиля ингибирования киназ (изучалось 66 протеинкиназ) ленватиниб селективно ингибировал тирозинкиназную активность рецепторов VEGF (VEGFR1-3) и RET со значением Ki приблизительно равным 1 нмоль/л [6–8].

Ленватиниб также ингибировал другие тирозинкиназные рецепторы, связанные с проангиогенными и онкогенными путями, включая FGFR1-4, PDGFRα и KIT, со значениями медианной ингибирующей концентрации (IC50) ниже 100 нмоль/л [6–8].

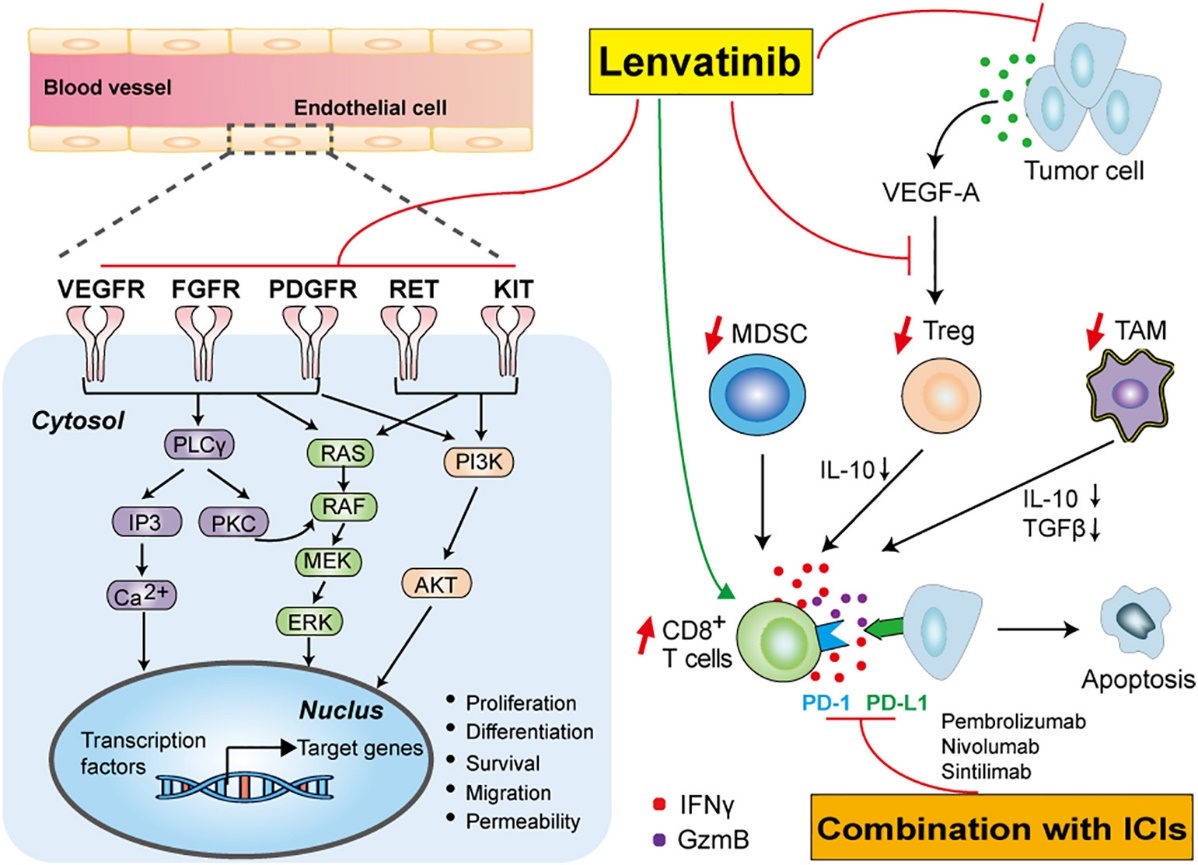
Константа равновесной диссоциации (Kd) ленватиниба против VEGFR2 составила 2,1 нмоль/л. Рентгеновский анализ кристаллической структуры комплекса VEGFR2-ленватиниб и комплекса FGFR1-ленватиниб показал, что ленватиниб связывается с сайтом связывания АТФ и соседней аллостерической областью в киназном домене, принимая конформацию "аспаргиновая кислота-фенилаланин-глицин (DFG)-in"[6–8].

В клеточных исследованиях ленватиниб ингибировал управляемое VEGF фосфорилирование, пролиферацию VEGFR2 и образование трубок в моделях эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) со значениями медианной ингибирующей концентрации (IC50) 0,25, 3,4 и 2,1 нмоль/л соответственно. Ленватиниб также ингибировал образование трубочек HUVEC под влиянием FGF со значением IC50 7,3 нмоль/л, что указывает на то, что ленватиниб ингибирует как VEGF-, так и FGF-зависимый ангиогенез *in vitro* [6–8].

Анализ статуса фосфорилирования молекул передачи сигнала в HUVECs выявил что ленватиниб ингибирует как путь митогенактивируемой киназы (MAPK), так и путь PI3K AKT. Путь передачи сигнала mTOR-S6K-S6 (далее именуемый как путь mTOR-S6K-S6) запускается активированными VEGFR и FGFR, оба из которых важны для стимуляции ангиогенеза в опухолях [6–8].

Ленватиниб действует на несколько молекулярных мишеней, включая рецепторы VEGFR1–3, FGFR1–4, PDGFR, KIT (рецептор фактора стволовых клеток) и RET (перестраивается во время трансфекции). Поскольку эти мишени действуют как движущие силы развития раковой опухоли, ленватиниб проявляет противоопухолевую и иммуномодулирующую активность в различных доклинических моделях рака, особенно при ГЦК (Рисунок 3-1) [11].

**Рисунок 3-1.** Воздействие на сигнальные пути, лежащее в основе иммуномодулирующей активности ленватиниба [11].



**Примечание:**

(Слева) Антиангиогенная активность ленватиниба проявляется через его специфические мишени (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET и KIT), что в конечном итоге приводит к ингибированию PLCγ, Ras-Raf-ERK и PI3K-AKT путей. Эти сигнальные пути регулируют множество клеточных процессов, включая пролиферацию, выживание и проницаемость клеток. (Справа) Ленватиниб обладает способностью регулировать иммунное микроокружение опухоли. Он может уменьшить долю негативно-регуляторных иммунных клеток, таких как MDSC, Treg и TAM, и увеличить процент активированных CD8+ T-клеток. Красные стрелки от Lenvatiniba (Ленватиниба) на рисунке обозначают ингибирующие пути, а зеленая стрелка указывает на активированные пути. VEGF-A: фактор роста эндотелия сосудов А; MDSC: миелоидные супрессорные клетки; Treg: регуляторные Т-клетки; TAM: опухоль-ассоциированный макрофаг; IL: интерлейкин; ICIs: Ингибиторы иммунных контрольных точек.

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

Оценен противоопухолевый эффект ленватиниба *in vivo* на рост опухоли клеточной линии папиллярной карциномы щитовидной железы человека К1 на модели ксенотрансплантата мыши. Ленватиниб ингибировал тирозинкиназную активность рецептора домена вставки киназы (KDR), рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Клеточная линия К1 была подкожно инокулирована самкам бестимусных мышей. Когда объем опухоли достигал 201 мм3, мышам вводили ленватиниб перорально один раз в день, через желудочный зонд, с 1 по 14 день (по 6 мышей в экспериментальной и контрольной группах); объем опухоли и массу тела измеряли на 1, 5, 8, 12 и 15 дни.

Установлено, что ежедневное введение ленватиниба в течение 14 дней мышам, которым ранее имплантировали клеточную линию карциномы щитовидной железы человека К1, приводило к задержке роста опухоли дозозависимым образом без статистически значимого влияния на массу тела [8].

Изучено влияние ленватиниба как на рост опухоли, так и на ангиогенез опухоли в ксенотрансплантатах линии клеток анапластического рака человека 8305C у бестимусных мышей. Линию клеток инокулировали в область правого бока самок бестимусных мышей. Когда средний объем опухоли достигал ~194 мм3, мышам вводили ленватиниб перорально один раз в день, через желудочный зонд, с 1 по 14 день (по 6 мышей в экспериментальной и контрольной группах). Объем опухоли и массу тела измеряли на 1, 4, 8, 11 и 15-й день. После измерения объема опухоли и массы тела на 15-й день фрагменты ткани из изолированных образцов опухоли использовали для иммуногистохимического окрашивания эндотелиального маркера CD31 для определения плотности микрососудов.

Установлено, что ленватиниб приводил к значительному дозозависимому снижению объема опухоли по сравнению с контролем на 15-й день. Ленватиниб в диапазоне доз от 3 до 100 мг/кг значительно и дозозависимо снижал плотность микрососудов в опухолях 8305C на 15-й день. Существенного влияния на массу тела мышей не наблюдалось [8].

Противоопухолевая активность ленватиниба была оценена на двух моделях ксенотрансплантата карциномы щитовидной железы *in vivo*. ТТ представляет собой клеточную линию медуллярной карциномы щитовидной железы, а SW579 представляет собой плоскоклеточную карциному, происходящую из щитовидной железы. Когда объем опухоли достигал 131 мм3 для ТТ и 154 мм3 для SW579, мышам вводили ленватиниб перорально один раз в день, через желудочный зонд, в течение 28 или 14 дней, соответственно (по 6 мышей в экспериментальной и контрольной группах). Объем опухоли и массу тела измеряли девять раз (дни 1, 5, 8, 12, 15, 19, 22, 26 и 29) для мышей с ксенотрансплантатом ТТ и измеряли семь раз (дни 1, 3, 5, 8, 10, 12 и 15) для мышей с ксенотрансплантатом SW570.

Ленватиниб продемонстрировал значительный противоопухолевый эффект в отношении подкожных ксенотрансплантатов ТТ в дозах от 10 до 100 мг/кг и значительный противоопухолевый эффект в отношении подкожных ксенотрансплантатов SW579 в дозах в диапазоне от 3 до 100 мг/кг [8].

Изучено влияние ленватиниба на фактор роста фибробластов плазмы у 23 мышей (исследование W-20140842). Эффекты однократно введенного через желудочный зонд ленватиниба мезилата в дозах 3 и 10 мг/кг и однократно введенного через желудочный зонд сорафениба тозилата в дозах 9 и 30 мг/кг были исследованы для оценки влияния на уровень фактора роста фибробластов 23 (FGF23) плазмы через 24 часа после введения мышам. Мезилат ленватиниба значительно повышал уровень FGF23 в плазме в дозе 10 мг/кг у мышей. В дозе 3 мг/кг, значительного повышения по сравнению с контролем не наблюдалось. Тозилат сорафениба в дозах 9 и 30 мг/кг не вызывал значительного повышения уровня FGF23 в плазме [7].

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

Для оценки потенциальных вторичных фармакодинамических эффектов ленватиниба было проведено исследование по изучению связывания с панелью из 50 некиназных рецепторов (ExpressSProfile) при концентрациях ленватиниба от 1 и 10 мкмоль/л. Не отмечалось значительного связывания (>50% ингибирование) ленватиниба с рецепторами ExpresSProfile при оцениваемых концентрациях, за исключением рецептора 5-гидрокситриптамина 1В (58%) и человеческого переносчика норадреналина (50%) при 10 мкмоль/л [7,8].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

**Влияние на сердечно сосудистую систему**

Влияние на сердечно-сосудистую систему изучалось при введении ленватиниба в дозах 6 и 30 мг/кг однократно через желудочный зонд собакам (3 самки, 3 самца). Оценивалось влияние введения ленватиниба на ЧСС, АД, показатели электрокардиограммы (интервал PR, продолжительность QRS и интервал QT). Параметры измеряли до введения препарата, через 1, 2, 4 и 8 часов после введения.

Установлено, что у самцов собак ЧСС снижалась на 23% через 4 часа после введения дозы 6 мг/кг по сравнению с контролем. АД у самцов увеличивалось на 29% и 23% через 2 часа после введения 6 и 30 мг/кг, соответственно, по сравнению с контролем. Продолжительность QRS у самцов собак уменьшилась на 13% и 11% через 1 и 4 часа после введения дозы 30 мг/кг по сравнению с контролем [3].

В 26-недельном исследовании у крыс Sprague Dawley (по 15 самцов и самок в экспериментальных группах и контроле), ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,4, 2 или 10 мг/кг (2,4, 12 или 60 мг/м2). В исследовании летальность отмечалась у 11 экспериментальных животных при дозе 10 мг/кг на 12 неделе лечения. При некропсии погибших животных сосудистые поражения, связанные с ингибированием VEGF наблюдались во многих органах, в том числе утолщение адвентициальных артериол в сердце [8].

**Влияние на центральную нервную систему (ЦНС)**

Ленватиниб в дозах 10, 30, 100 мг/кг однократно через желудочный зонд вводили самцам крыс Sprague-Dawley для оценки поведения животных (6 самцов в экспериментальной группе, 6 в контроле). Серия множественных наблюдений Ирвина проводилась до введения ленватиниба и через 1, 2, 4 и 8 часов после введения. Было выяснено, что все дозы до 100 мг/кг не оказывали влияния на общее физическое состояние и поведение крыс (3).

**Влияние на дыхательную систему**

Для оценки влияния на дыхательную систему ленватиниб в дозах 10, 30, 100 мг/кг однократно через желудочный зонд вводили самцам крыс Sprague-Dawley (6 самцов в экспериментальной группе, 6 в контроле).

Для оценки функции дыхания была проведена регистрация параметров внешнего дыхания у свободно подвижных животных методом плетизмографии (BioSystem XA, Buxco Electronics, Inc., Коннектикут, США). Частоту дыхания (вдохов/мин) и дыхательный объем (мл/вдох) измеряли до введения ленватиниб в дозах 10, 30, 100 мг/к и через 1, 2, 4 и 8 часов после введения дозы, а минутный объем (мл/мин) рассчитывали путем умножения дыхательного объема на частоту дыхания.

Выяснено, что однократное пероральное введение ленватиниб в дозах 10, 30, 100 мг/кг не оказывало статистически значимого влияния на измеренные параметры дыхательной функции у самцов крыс Sprague-Dawley (3).

**Влияние на печень**

При проведении 7-дневного исследования по выбору дозы для токсикологических исследований, ленватиниб в дозах 100, 300 и 1000 мг/кг вводили один раз в день через желудочный зонд самцам крыс Sprague-Dawley (6 самцов в экспериментальной группе, 6 в контроле). При дозе 100 мг/кг наблюдалось повышение АЛТ и АСТ и патологические изменения в печени.

В 4-недельном исследовании у крыс Sprague Dawley (по 16 самцов и самок в экспериментальных группах и контроле) при дозе ≥30 мг/кг (180 мг/м2) отмечались явления гепатотоксичности – гепатоцеллюлярный некроз при некропсии, повышение активности АЛТ и АСТ в плазме крови (3).

В 4-недельном исследовании у обезьян (по 2 самца и самки в экспериментальных группах и контроле) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,3, 3 или 30 мг/кг (3,6, 36 или 360 мг/м2). У экспериментальных животныхотмечались явления гепатотоксичности (повышение АЛТ и АСТ), при некропсии отмечался артериальный фиброзный некроз в желчном пузыре (3).

**Влияние на желудочно-кишечный тракт**

В 26-недельном исследовании у крыс Sprague Dawley (по 15 самцов и самок в экспериментальных группах и контроле) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,4, 2 или 10 мг/кг (2,4, 12 или 60 мг/м2). Летальный исход отмечался у 11 экспериментальных животных при дозе 10 мг/кг на 12 неделе лечения. Смерть животных наступала вследствие поражения двенадцатиперстной кишки (воспаление/кистозная дилатация, сопровождаемая гиперплазией слизистой оболочки и некрозом медиальных артериол) [8].

В 4-недельном исследовании у собак (по 3 самца и самки в экспериментальных группах и контроле) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,01 и 0,5 мг/кг один раз в день в течение 28 дней. Летальных исходов не было. Клинические признаки желудочно-кишечной токсичности включали водянистый стул у собак, получавших ленватиниб в дозе 0,5 мг/кг (10 мг/м2). Гистологические данные при дозе 0,5 мг/кг включали фиброзный некроз желчного пузыря, гломерулопатию и лимфоидное истощение/некроз в тощей и подвздошной кишках [8].

В 4-недельном исследовании у обезьян (по 2 самца и самки в экспериментальных группах и контроле) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,3, 3 или 30 мг/кг (3,6, 36 или 360 мг/м2).Одна самка, получавшая ленватиниб в дозе 30 мг/кг, умерла на 21-й день из-за потери массы тела, связанной с анорексией. Основными органами токсичности ленватиниба были органы ЖКТ (водянистый стул, снижение массы тела и потребления пищи, дегенерация медиальных артерий в желудке и слепой кишке) [8].

В 39-недельном исследовании у обезьян (по 2 самца и самки в экспериментальных группах и контроле, яванские макаки) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,1, 0,5 или 3 мг/кг (1,2, 6 или 36 мг/м2). Один самец яванской макаки, получивший ленватиниб в дозе 3 мг/кг, был усыплен в состоянии агонии на 51-й день. У него отмечались воспалительные изменения в нижних отделах толстой кишки в сочетании с тяжелыми изменениями в двенадцатиперстной кишке. Основными органами-мишенями токсического воздействия являлись органы ЖКТ (двенадцатиперстная кишка, желчный пузырь, поджелудочная железа) [8].

**Влияние на мочевыделительную систему**

В 26-недельном исследовании у крыс Sprague Dawley (по 15 самцов и самок в экспериментальных группах и контроле) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,4, 2 или 10 мг/кг (2,4, 12 или 60 мг/м2). Смертельный исход отмечался у 11 экспериментальных животных при дозе 10 мг/кг на 12 неделе лечения. У погибших животных отмечалось поражение почек (гломерулопатия и гломерулонефропатия) [8].

В исследовании у обезьян (яванские макаки) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,3, 3 или 30 мг/кг (3,6, 36 или 360 мг/м2) в течение 4 недель и 0,1, 0,5 или 3 мг/кг (1,2, 6 или 36 мг/м2) в течение 39 недель. Основными органами-мишенями токсичности являлись почки. Протеинурия отмечалась при дозе 3 мг/кг (36 мг/м2) [8].

**Влияние на кроветворную систему**

При проведении 7-дневного исследования по выбору дозы для токсикологических исследований, ленватиниб в дозах 100, 300 и 1000 мг/кг вводили один раз в день через желудочный зонд самцам крыс Sprague-Dawley (6 самцов в экспериментальной группе, 6 в контроле). При дозе 100 мг/кг наблюдалось снижение количества тромбоцитов.

В 4-недельном исследовании у крыс Sprague Dawley (по 16 самцов и самок в экспериментальных группах и контроле) при дозе ≥30 мг/кг (180 мг/м2) отмечались явления гематотоксичности, проявлявшиеся в поражении стволовых клеток крови, снижении уровня гемоглобина и количества эритроцитов (3).

В 39-недельном исследовании у обезьян (по 2 самца и самки в экспериментальных группах и контроле, яванские макаки) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,1, 0,5 или 3 мг/кг (1,2, 6 или 36 мг/м2). Основными органами-мишенями токсичности являлись тимус и селезенка [8].

**Сосудистые поражения**

В 26-недельном исследовании у крыс Sprague Dawley (по 15 самцов и самок в экспериментальных группах и контроле) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,4, 2 или 10 мг/кг (2,4, 12 или 60 мг/м2). Сосудистые изменения в 26-недельном исследовании на крысах были связаны с кровоизлиянием в надпочечники и двенадцатиперстную кишку при дозе 10 мг/кг (60 мг/м2). Также кровоизлияние наблюдалось в задних конечностях у одной крысы, которой ленватиниб вводили в дозе 10 мг/кг. Сосудистые поражения, связанные с фармакологией ленватиниба, наблюдались во многих тканях крыс после 26 недель лечения ленватинибом, включая артериит в общем желчном протоке и поджелудочной железе и некроз медиальных артериол в почках, желудке, двенадцатиперстной кишке, жировой ткани, яичках и селезенке [8].

В исследовании у обезьян (яванские макаки) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,3, 3 или 30 мг/кг (3,6, 36 или 360 мг/м2) в течение 4 недель. Наблюдаемые сосудистые изменения у обезьян были связаны с очаговым кровотечением в кишечнике и желчном пузыре при уровне дозы 30 мг/кг (360 мг/м2) и в сосудистом сплетении при уровне дозы ≥3 мг/кг (36 мг/м2) [8].

В 39-недельном исследовании у обезьян (по 2 самца и самки в экспериментальных группах и контроле, яванские макаки) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,1, 0,5 или 3 мг/кг (1,2, 6 или 36 мг/м2). Связанные с ленватинибом сосудистые поражения, наблюдаемые у обезьян после 39 недель, включали фиброзный некроз артериол в двенадцатиперстной кишке, желчном пузыре и сосудистом сплетении [8].

Эозинофильный экссудат в сосудистом сплетении наблюдался через 26 и 39 недель после введения ленватиниба крысам и обезьянам в дозах 60 мг/м2 и 36 мг/м2 соответственно. У одной крысы наблюдалось очаговое ишемическое размягчение коры головного мозга при воздействии ленватиниба, примерно в 9–39 раз превышающем клиническое воздействие по AUC в рекомендуемой дозе для человека [8].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Ингибиторы ангиогенеза, такие как ленватиниб и сорафениб, и ингибитор иммунных контрольных точек ниволумаб применяются для противоопухолевой терапии прогрессирующей ГЦК. Комбинированное лечение, включающее ингибиторы ангиогенеза плюс ингибитор иммунных контрольных точек, является многообещающим вариантом для улучшения клинического эффекта у пациентов с ГЦК. Исследована противоопухолевая и иммуномодулирующая активность ленватиниба и комбинированная противоопухолевая активность ленватиниба и антител против запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) в сингенной модели *HCC Hepa1-6* у мышей. Установлено, что противоопухолевая активность ленватиниба и сорафениба не отличалась у мышей с иммунодефицитом, но ленватиниб проявлял более сильную противоопухолевую активность, чем сорафениб у иммунокомпетентных мышей. Противоопухолевая активность ленватиниба была выше у иммунокомпетентных мышей, чем у мышей с иммунодефицитом и ослаблялась при истощении CD8+ Т-клеток. Лечение ленватинибом в сочетании с антителом к PD-1 приводило к более выраженной регрессии опухоли и более высокой частоте ответа по сравнению с любым лечением по отдельности у иммунокомпетентных мышей. Анализ секвенирования РНК одиночных клеток показал, что лечение комбинацией ленватиниб+антитело против PD-1 или ленватинибом в виде монотерапии снижало долю популяции моноцитов и макрофагов и увеличивало долю популяции CD8+ Т-клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что ленватиниб обладает иммуномодулирующей активностью, которая усиливает противоопухолевую активность ленватиниба и усиливает противоопухолевую активность при комбинированном лечении с антителом против PD-1 [11].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетика ленватиниба оценивалась *in vivo* после перорального введения мышам, крысам, собакам и обезьянам. Образцы плазмы, собранные у мышей, крыс, собак и обезьян в ходе токсикокинетических исследований, анализировали с помощью ВЭЖХ с определением радиоактивности и ЖХ/МС. После введения радиоактивного 14C-ленватиниба радиоактивность измеряли с помощью ЖСС. Билиарная экскреция исследовалась у крыс с канюлированными желчными протоками в течение 48 часов после введения 14C-ленватиниба [6–8].

**3.2.1. Всасывание**

Пероральная биодоступность ленватиниба составляла 64,4%, 68,7%, 70,4% и 78,4% у мышей, крыс, собак и обезьян, соответственно. Tmax варьировала от 0,5 до 2 часов у животных после перорального введения ленватиниба, что незначительно короче, чем диапазон от 1 до 4 часов, наблюдаемый у людей.

Период полувыведения у всех видов животных после однократного перорального приема ленватиниба колеблется от 1,74 до 5,27 часов, что намного короче, чем у людей (~28 часов после однократного и многократного приема ленватиниба [6–8].

**3.2.2. Распределение**

Радиоактивность после перорального приема радиоактивного 14C-ленватиниба крысам (перорально через желудочный зонд в дозе 3 мг/кг) достигла максимального уровня в большинстве тканей через 30 мин после введения 14C-ленватиниба, за исключением слепой кишки, толстой кишки и кожи, где она достигала максимального уровня через 6 часов после введения. Распределение 14C-ленватиниба было самым высоким в печени крыс, надпочечниках, желудке и тонком кишечнике (в 1-3 раза выше, чем в плазме). Через 30 минут после введения радиоактивного 14C-ленватиниба, радиоактивность в слепой кишке и толстой кишке была примерно в 12 раз выше, чем в плазме через 6 часов после введения. Распределение 14C-ленватиниба в головном мозге крыс, мозжечке, продолговатом мозге и спинном мозге составляло ≤2% 14C-ленватиниба в плазме, а распределение радиоактивности в головной мозг составило ≤0,02% от общей дозы радиоактивности [6–8].

После однократного перорального введения 14C-ленватиниба обезьянам (перорально через желудочный зонд в дозе 3 мг/кг) радиоактивность достигала своего максимального уровня в большинстве тканей через 4 часа после введения, за исключением роговицы, радужки, сосудистой оболочки, хрусталика, склер и толстой кишки, где максимальный уровень достигался через 24 часа [6–8].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

*In vitro* ленватиниб в значительной степени связывался с белками плазмы как у животных (~90-98%), так и у человека (98–99%), преимущественно с альбумином и в меньшей степени с α1-кислым гликопротеином и γ-глобулином [12].

Связывание ленватиниба мезилата с белками плазмы (от 0,3 до 30 мкг/мл) у бестимусных мышей, крыс Sprague Dawley, собак, яванских макак и людей определяли с помощью равновесного диализа *in vitro*. Среди протестированных видов ленватиниб проявлял самое высокое связывание с белками плазмы у человека, независимо от концентрации (от 97,87% до 98,62%), затем у крыс (от 97,70% до 98,20%), бестимусных мышей (от 96,28% до 96,92%), обезьян (от 95,90% до 96,17%) и собак (от 89,71% до 91,75%) [6,13].

**3.2.4. Метаболизм**

Был оценен метаболизм ленватиниба *in vitro* с использованием микросом печени мышей, крыс, собак, обезьян и человека, реакционные смеси анализировали с помощью ЖХ/МС. В микросомах печени животных было идентифицировано восемь метаболитов. В микросомах печени человека обнаружено шесть метаболитов: М1, М2, М3, М4, М5 и М8. M8 также был обнаружен в микросомах печени обезьян, а остальные 5 метаболитов были обнаружены в микросомах всех исследованных видов. М2, деметилированная форма ленватиниба, был основным метаболитом, идентифицированным в микросомах печени человека [8].

Для оценки метаболизма ленватиниба *in vivo* были оценены метаболиты в плазме, печени, почках, моче, фекалиях и желчи после однократного перорального введения 14C-ленватиниба крысам и обезьянам. Метаболиты анализировали с помощью ВЭЖХ с определением радиоактивности и ЖХ/МС. Был идентифицирован сорок один метаболит. Одним из основных путей метаболизма ленватиниба была конъюгация с глутатионом с отщеплением О-арильной группы с образованием M14, что приводило к последующим биотрансформациям. Через четыре часа после однократного перорального введения 14C-ленватиниба основным компонентом плазмы, печени и почек крыс и обезьян был неизмененный ленватиниб. Ленватиниб лишь незначительно обнаруживался в моче крыс и обезьян, но был основным компонентом фекалий и желчи крыс. На долю метаболита М2 приходилось ~2,5% воздействия ленватиниба. М2 (m37) также был обнаружен в фекалиях и желчи крыс и обезьян [8].

Изучены метаболиты ленватиниба, образующиеся во время инкубации ленватиниба *in vitro* с микросомами печени человека или рекомбинантными цитохромами Р450 (CYP) методом ВЭЖХ и МС. Роль CYP в окислении ленватиниба первоначально исследовали в микросомах печени с использованием специфических ингибиторов CYP. Каталитическая активность CYP в каждом микросомальном образце коррелировала с количеством метаболитов ленватиниба, образованными этими образцами. Кроме того, в метаболических исследованиях использовали рекомбинантные CYP человека. Установлено, что ленватиниб метаболизируется до O-десметилленватиниба, N-десциклопропилленватиниба и N-оксида ленватиниба. В присутствии цитохрома b5 рекомбинантный CYP3A4 был наиболее эффективным для образования этих метаболитов. Кроме того, CYP1A1 вносит значительный вклад в метаболизм ленватиниба. Он даже более эффективно формировал О-десметилленватиниб, чем CYP3A4, в отсутствие цитохрома b5 [14].

**3.2.5. Выведение**

После однократного перорального введения 14C-ленватиниба крысам (перорально через желудочный зонд в дозе 3 мг/кг), экскреция 14C-ленватиниба с калом составила 87,2%, с мочой 12,2%. Через сорок восемь часов после введения однократной пероральной дозы 14C-ленватиниба крысам с канюлированными желчными протоками экскреция с желчью, мочой и калом составила 41,6%, 18,1% и 27,2% дозы, соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что преобладающим путем выведения ленватиниба у крыс является фекальный путь с желчью, и по меньшей мере 65% введенной дозы всасывается.

После однократного перорального введения 14C-ленватиниба обезьянам (перорально через желудочный зонд в дозе 3 мг/кг) экскреция 14C-ленватиниба с калом составила 72,8%, с мочой 17,2% [8].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Фармакокинетическое лекарственное взаимодействие ленватиниба, телмисартана и сорафениба изучалось у самцов крыс Sprague Dawley при помощи метода сверхэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии для одновременного определения изучаемых препаратов. Животные были случайным образом разделены на пять групп, по 6 в каждой группе. Группам 1, 2, 3 вводили через желудочный зонд сорафениб 100 мг/кг, ленватиниб 10 мг/кг и канаглифлозин 10 мг/кг, соответственно. Группе 4 группе вводили через желудочный зонд сорафениб 100 мг/кг и канаглифлозин 10 мг/кг; группе 5 вводили через желудочный зонд ленватиниб 10 мг/кг и канаглифлозин 10 мг/кг. Установлено, что площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) и максимальные концентрации в плазме (Cmax) канаглифлозина увеличились на 37,6% и 32,8%, соответственно, в то время как кажущийся объем распределения (Vz/F) и кажущийся клиренс (CLz/F) канаглифлозина в присутствии сорафениба значительно снижалась (30,6% и 28,6%, соответственно). Канаглифлозин вызывал значительное увеличение AUC и Cmax ленватиниба на 28,9% и 36,2%, соответственно, и значительное снижение Vz/F и CLz/F ленватиниба на 52,9% и 22,7%, соответственно. Результаты показали, что существуют лекарственные взаимодействия между сорафенибом и канаглифлозином и одновременное введение сорафениба может значительно увеличить системную экспозицию канаглифлозина *in vivo*. Хотя существует и лекарственное взаимодействие между ленватинибом и канаглифлозином, но степень взаимодействия отличается от лекарственного взаимодействия между сорафенибом и канаглифлозином [15].

## 3.3. Токсикологические исследования

Токсичность при однократном и многократном введении ленватиниба изучали у крыс, собак и обезьян.

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Исследования токсичности при однократном введении изучали у крыс Sprague-Dawley и собак.

Ленватиниб в дозах 10, 30, 100 мг/кг однократно через желудочный зонд вводили самцам крыс Sprague-Dawley (6 самцов в экспериментальной группе, 6 в контроле) для оценки общего физического состояния, поведения животных, оценки дыхательной функции. Эксперименты проводилась до введения ленватиниба и через 1, 2, 4 и 8 часов после введения. Было выяснено, что все дозы до 100 мг/кг не оказывали влияния на общее физическое состояние и поведение крыс, не отмечалось статистически значимого влияния ленватиниба на измеренные параметры дыхательной функции у самцов крыс Sprague-Dawley [3].

Влияние на сердечно-сосудистую систему изучалось при введении ленватиниба в дозах 6 и 30 мг/кг однократно через желудочный зонд собакам (3 самки, 3 самца). Оценивалось влияние введения ленватиниба на ЧСС, АД, показатели электрокардиограммы. Параметры измеряли до введения препарата и через 1, 2, 4 и 8 часов после введения.

Было выяснено, что у самцов собак ЧСС снизилась на 23% через 4 часа после введения дозы 6 мг/кг по сравнению с контролем. АД у самцов увеличилось на 29% и 23% через 2 часа после введения 6 и 30 мг/кг, соответственно, по сравнению с контролем. Продолжительность QRS у самцов собак уменьшилось на 13% и 11% через 1 и 4 часа после введения дозы 30 мг/кг по сравнению с контролем [3].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Ленватиниб оценивался в токсикологических исследованиях при многократном введении у крыс Sprague Dawley (до 26 недель), у собак (до 4 недель), у яванских макак (до 39 недель).

Крысам Sprague Dawley ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 1, 10, 15, 30 или 100 мг/кг (6, 60, 90, 180 или 600 мг/м2) в течение 4 недель и 0,4, 2 или 10 мг/кг (2,4, 12 или 60 мг/м2) в течение 26 недель.

В 4-недельном исследовании у крыс Sprague Dawley (по 16 самцов и самок в экспериментальных группах и контроле) летальность отмечалась при дозе 100 мг/кг (600 мг/м2) на 22-29 дни исследования. При дозе ≥30 мг/кг (180 мг/м2) отмечались явления гепатотоксичности – гепатоцеллюлярный некроз, повышение активности АЛТ и АСТ, а также явления гематотоксичности, проявлявшиеся в поражении стволовых клеток крови, снижении уровня гемоглобина и количества эритроцитов. Сосудистые поражения, связанные с ингибированием VEGF проявлялись в поражении резцов (дисплазия), зубов (белое обесцвечивание), бедренных костей (увеличение эпифизарной зоны роста), грудины (увеличение эпифизарного хряща), почек (гломерулопатия), яичек (гипоклеточность семенного эпителия), эпидидимуса (слущенные семенные эпителиальные клетки) и яичников (фолликулярная атрезия) [8].

В 26-недельном исследовании у крыс Sprague Dawley (по 15 самцов и самок в экспериментальных группах и контроле) летальность отмечалась у 11 экспериментальных животных при дозе 10 мг/кг на 12 неделе лечения. Смерть животных наступала вследствие поражения двенадцатиперстной кишки (воспаление/кистозная дилатация, сопровождаемая гиперплазия слизистой оболочки и некрозом медиальных артериол) и почек (гломерулопатия и гломерулонефропатия). Сосудистые поражения, связанные с ингибированием VEGF, наблюдались во многих органов, в том числе утолщение адвентициальных артериол в сердце [8].

В 4-недельном исследовании у собак (по 3 самца и самки в экспериментальных группах и контроле) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,01 и 0,5 мг/кг один раз в день в течение 28 дней. Летальных исходов не было. Клинические признаки желудочно-кишечной токсичности включали водянистый стул у собак, получавших ленватиниб в дозе 0,5 мг/кг (10 мг/м2). Гистологические данные при дозе 0,5 мг/кг включали фиброзный некроз желчного пузыря, гломерулопатию и лимфоидное истощение/некроз в тощей и подвздошной кишках [8].

В исследовании у обезьян (яванские макаки) ленватиниб вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 0,3, 3 или 30 мг/кг (3,6, 36 или 360 мг/м2) в течение 4 недель и 0,1, 0,5 или 3 мг/кг (1,2, 6 или 36 мг/м2) в течение 39 недель.

В 4-недельном исследовании у обезьян (по 2 самца и самки в экспериментальных группах и контроле) одна самка, получавшая ленватиниб в дозе 30 мг/кг, умерла на 21-й день из-за потери массы тела, связанной с анорексией. Основными органами токсичности ленватиниба были ЖКТ (водянистый стул, снижение массы тела и потребления пищи, дегенерация медиальных артерий в желудке и слепой кишке), почках (гломерулопатия), печени (повышение АЛТ и АСТ), желчном пузыре (артериальный фиброзный некроз), яичках, головном мозге. селезенки (лимфоидная атрофия) и надпочечников (корковая гипертрофия).

В 39-недельном исследовании у обезьян (по 2 самца и 2 самки в экспериментальных группах и контроле) один самец яванской макаки, получивший ленватиниб в дозе 3 мг/кг, был усыплен в состоянии агонии на 51-й день. У него отмечались воспалительные изменения в нижних отделах толстой кишки в сочетании с тяжелыми изменениями в двенадцатиперстной кишке. Основными органами-мишенями токсичности у обезьян являлись почки, ЖКТ, двенадцатиперстная кишка, желчный пузырь, поджелудочная железа, надпочечники, гипофиз, селезенка, тимус, бедренная кость, сосудистое сплетение, скелетные мышцы, влагалище и яичники. Протеинурия отмечалась при дозе 3 мг/кг (36 мг/м2) [8].

### 3.3.3. Генотоксичность

Ленватиниб не оказывал мутагенного действия в тесте Эймса *in vitro* и на мышах *in vivo.* Ленватиниб не был кластогенным в микроядерном анализе костного мозга крыс *in vivo* при уровнях доз до 2000 мг/кг. Хотя ленватиниб не был генотоксичен, для 5 из 14 примесей, протестированных *in vitro* по Эймсу, было определено, что они обладают мутагенным потенциалом [8].

### 3.3.4. Канцерогенность

Исследования канцерогенности ленватиниба не проводились [6–8].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

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

Исследования фертильности/эмбрионального развития ленватиниба не проводились. Однако, результаты токсикокинетических исследований повторных доз позволяют предположить, что введение ленватиниба может ухудшить мужскую и женскую репродуктивную функцию и/или фертильность.

Ленватиниб оценивался в токсикокинетических исследованиях при многократном введении у крыс Sprague Dawley (до 26 недель), у собак (до 4 недель), у яванских макак (до 39 недель).

У крыс отмечалась фолликулярная атрезия яичников, гипоцеллюлярность семенного эпителия в семенниках в дозах, в 9–39 раз превышающие дозы, рекомендуемые для человека (24 мг).

В токсикокинетических исследованиях у обезьян отмечалась фолликулярная атрезия яичников и снижение частоты менструаций при экспозиции ленватиниба примерно в 0,2–1 раза превышающей клиническую экспозицию по AUC в рекомендованной дозе для человека. Гипоклеточность семенного эпителия в семенниках наблюдалось у обезьян при воздействии ленватиниба примерно в 4-19 раз выше, чем клиническое воздействие по AUC в рекомендуемой дозе для человека.

При токсикокинетических исследованиях у собак отмечались гипоцеллюлярность семенного эпителия в яичках и десквамация клеток семенного эпителия в придатках яичка при воздействии ленватиниба примерно от 0,02 до 0,09 раз превышавшем клиническую экспозицию по AUC при рекомендуемой дозе для человека [8].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

В исследовании на беременных крысах были изучены токсикокинетические показатели проницаемости плацентарного барьера и оценена способность проникновения ленватиниба в молоко лактирующих крыс. Было оценено проникновение ленватиниба через плаценту после однократного приема 3 мг/кг (18 мг/м2) пероральной дозы радиоактивного 14C-ленватиниба крысами на 13 или 18 день беременности. Через 30 минут после приема 14C-ленватиниба радиоактивные концентрации в плаценте, плодных оболочках, амниотической жидкость, в крови плода и ткани плода были 25%, ≤14%, 0%, ≤2%, 2% и ≤4% от такового в материнской плазме, соответственно. Хотя ленватиниб преодолевал плацентарный барьер, процентное распределение радиоактивности на каждый плод составляло ≤0,02% от дозированной радиоактивности, что свидетельствует об относительно низкой плацентарной передаче ленватиниба плоду.

После однократного перорального введения радиоактивного 14C-ленватиниба лактирующим крысам на 9 день после родов, радиоактивность была примерно в 1,4 и 2 раза выше в молоке по сравнению с плазмой по показателям Cmax и AUC соответственно, что указывает на наличие ленватиниба в молоке крыс. Радиоактивность в молоке и плазме достигала максимума через 1 час после введения ленватиниба и со временем снижалась.

В исследовании на крысах была изучена эмбрио-фетальная токсичность. Исследование эмбриофетального развития, проведенное на крысах, показало, что ленватиниб эмбриотоксичен, фетотоксичен и обладает тератогенным потенциалом. Ежедневное однократное пероральное введение ленватиниба через зонд в дозах 0,1, 0,3 и 1 мг/кг беременным крысам в период органогенеза (6-17 день эмбрионального развития) приводил к статистически значимому снижению средней гестационной массы тела, прибавки массы тела и потребления пищи беременными крысами по сравнению с контролем на ≤14%, 28% и 19%, соответственно, при дозе ленватиниба 1 мг/кг (6 мг/м2). Отмечалось статистически значимое увеличение средней постимплантационной потери у крыс, которые получали однократное пероральное введение ленватиниба через зонд в дозе 1 мг/кг. В группе ленватиниба постимплантационные потери составляли 82,2% по сравнению с контрольной группой (3,8%) из-за ранней резорбции плода, что приводило к статистически значимому снижению среднего числа живых плодов в помете и количества самок с живыми плодами [6–8].

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

Лечение ленватинибом приводило к статистически значимому дозозависимому увеличению количества плодов с внешними аномалиями и скелетными аномалиями по сравнению с контролем. Внешние аномалии плода наблюдались при уровнях доз ≥0,3 мг/кг (1,8 мг/м2). Аномалии плодов включали дозозависимый париетальный отек, криптофтальмию, отсутствующие или аномальные хвосты. Поскольку у 100% живых плодов в группе, получавшей дозу 1 мг/кг, наблюдались внешние аномалии, оценка висцеральной и скелетной патологии у плодов проводилась только при уровнях доз ≤0,3 мг/кг. У одного плода в группе, получавшей дозу 0,3 мг/кг, наблюдалась ретроэзофагеальная подключичная артерия. Скелетные аномалии у плодов наблюдались при дозах ≥0,1 мг/кг (0,6 мг/м2)и включали увеличенный прерывистый реберный хрящ, гемицентрическую грудную клетку, расщепление хрящей грудного и поясничного отделов, отсутствие поясничных и крестцовых позвонков, сросшийся/деформированный каудальный центр, увеличенную асимметричную грудину, гантелевидную форму центра позвонков, 14-е ребро и расщепленный центр позвонков. Задержка окостенения плода наблюдалась при дозе 0,3 мг/кг (1,8 мг/м2). Доза, не оказывающая явного нежелательного действия (NOAEL) для материнской токсичности составила 0,3 мг/кг (1,8 мг/м2). Таким образом, ленватиниб индуцировал фетотоксичность даже при отсутствии выраженной материнской токсичности.

Ежедневное однократное пероральное введение ленватиниба через зонд в дозах 0,03, 0,1 и 0,5 мг/кг беременным крольчихам в период органогенеза (6-18 день эмбрионального развития) приводило к проявлениям эмбриотоксичности и фетотоксичности. Отмечалось статистически значимое снижение средней гестационной массы тела, прибавки массы тела и потребления пищи при дозе 0,5 мг/кг (6 мг/м2) по сравнению с контролем на ≤6%, 113% и 47%, соответственно. Выкидыши отмечались у 7 из 18 самок кроликов, получавших ленватиниб в дозе 0,5 мг/кг (6 мг/м2) в период с 20 по 22 дни беременности. Отмечалось статистически значимое увеличение средней постимплантационной потери у самок кроликов, получавших ленватиниб в дозе 0,5 мг/кг (94,3%) по сравнению с контролем (3,6%) из-за ранней резорбции плода, что приводило к статистически значимому снижению среднего числа живых плодов в помете у кроликов (5 плодов) по сравнению с контролем (122 плода). В дозе 6 мг/м2 в 10 случаях из 11 отмечалась резорбция плодов.

Висцеральные аномалии плода (ретроэзофагеальная подключичная артерия) наблюдались при дозе ≥0,03 мг/кг (0,36 мг/м2). Скелетные аномалии плода отмечались при уровнях доз ≥0,1 мг/кг (1,2 мг/м2) и включали дозозависимое увеличение аномалий развития ребер. У одного плода в группе, получавшей дозу 0,5 мг/кг были обнаружены грудные полупозвонки и деформированная поясничная дуга. NOAEL для материнской токсичности составил 0,1 мг/кг (1,2 мг/м2).

При оценке постнатальной токсичности ленватиниб вводили перорально однократно ежедневно через желудочный зонд крысам Sprague Dawley в течение 8 недель, начиная с 21 дня постнатального развития (возраст крыс примерно равен детскому возрасту 2 года у детей) в дозах 0,4, 2 или 10 мг/кг. Органы-мишени токсичности ленватиниба, в целом аналогичны таковым у взрослых крыс и включали резцы, бедренную кость, большеберцовую кость, грудину, бедренный и грудинный костный мозг, почки, надпочечники, печень, общий желчный проток, сердце, вилочковую железу, селезенку, поджелудочную железу. Дополнительные органы-мишени ленватиниба у молодых крыс включали большеберцовую кость и легкие. При дозе 10 мг/кг отмечались тромбоз, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца и альвеолярные кровоизлияния в легких, что, возможно, связано ингибированием VEGF.

Наиболее выраженные проявления токсичности отмечались у новорожденных крыс при дозе ленватиниба 10 мг/кг, что от 6 до 24 раз превышает клиническую экспозицию по AUC в рекомендуемой дозе для человека. Летальность была связана с первичным поражением двенадцатиперстной кишки и сопутствующими осложнениями со стороны ЖКТ. В дозе 10 мг/кг у взрослых крыс летальность отмечалась с 84 по 147 дня приема ленватиниба, летальность у молодых крыс наступала намного раньше, с 26-го по 51 день жизни. Таким образом, молодые крысы оказались более чувствительными к токсичности, вызванной ленватинибом. У недоношенных крыс, получавших ленватиниб в дозе 10 мг/кг отмечались диарея, снижение массы тела и потребления пищи, потеря двигательной активности, снижение частоты дыхательных движений и/или носовые кровотечения. При оценке лабораторных показателей отмечалось повышение гемоглобина, гематокрита, нейтрофилов, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина, а также снижение тромбоцитов и ретикулоцитов. Наименьшая доза, оказывающая явное нежелательное действие (LOAEL) в этом исследовании составила 0,4 мг/кг (2,4 мг/м2).

В тесте «открытое поле» прием ленватиниба в дозе 10 мг/кг приводил к статистически значимой задержке латентного периода и снижению способности к передвижению по сравнению с контрольной группой у молодых крыс. Потенциальным доказательством задержки обучения является более длительное время навигации по водному лабиринту у молодых самцов, получавших ленватиниб в дозе 2 мг/кг. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что применение ленватиниба у детей может привести к задержке роста и задержке развития костей [6–8].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

При дозе ленватиниба 10 мг/кг отмечалась задержка полового развития у молодых крыс (отделение крайней плоти и открытие влагалища), половая незрелость яичек, придатков яичек, семенных пузырьков и яичников [6–8].

### 3.3.6. Местная переносимость

Не проводили исследований влияния ленватиниба на местную переносимость [6–8].

### 3.3.7. Токсикокинетика

**Крысы**

Среднее время достижения максимальной концентрации лекарственного средства (Tmax) составляло от 0,25 до 1,5 часов после введения. При оценке фармакокинетических параметров не наблюдалось явных гендерных различий. Cmax и AUC (0–24) ленватиниба увеличивались приблизительно пропорционально дозе в диапазоне от 0,4 до 10 мг/кг в 1-й и 181-й дни у самцов и самок, соответственно. Повторный прием ленватиниба существенно не влиял на фармакокинетические параметры ленватиниба, за исключением доз 30 мг/кг и выше, среднее системное воздействие снижалось после 4-недельного введения [13].

**Собаки**

Среднее значение Tmax составило 2 часа после приема. Средняя Cmax и AUC(0–24) ленватиниба увеличивались пропорционально дозе в диапазоне от 0,1 до 0,5 мг/кг. При оценке фармакокинетических параметров не наблюдалось явных гендерных различий [13].

**Обезьяны**

Среднее значение Tmax составило от 1 до 4 часов после введения. При оценке фармакокинетических параметров не наблюдалось явных гендерных различий. Средняя Cmax и AUC (0–24) ленватиниба увеличивались диспропорционально дозе в диапозоне доз от 0,1 до 3,0 мг/кг у самцов и самок на 1-е сутки [13].

Токсикокинетические исследования повторных доз ленватиниба у самцов и самок крыс, собак и обезьян, получавших пероральные дозы один раз в день в течение 26, 4 и 39 недель, соответственно, не выявили системного накопления ленватиниба в токсикологических исследованиях. Системное воздействие на самцов и самок было в целом сопоставимо у всех изученных видов животных. У собак при дозах <30 мг/кг системная экспозиция обычно увеличивалась пропорционально дозе. Системное воздействие увеличилось менее чем пропорционально дозе при более высоких уровнях доз у крыс (>10 мг/кг). У обезьян системное воздействие увеличивалось более чем пропорционально дозе при низких уровнях дозы (0,1–3 мг/кг). В отличие от крыс или обезьян, системное воздействие на человека увеличивалось пропорционально дозе [6–8].

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Было рассчитано, что средний фотоэффект (mean photo effect, MPE) для ленватиниба составляет -0,024, что указывает на отсутствие фототоксичности (MPE <0,1) [8].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Не проводили исследований иммунотоксичности ленватиниба [6–8].

#### 3.3.8.3. Токичность метаболитов

Был оценен метаболизм ленватиниба *in vitro* с использованием микросом печени мышей, крыс, собак, обезьян и человека, реакционные смеси анализировали с помощью ЖХ/МС. В микросомах печени животных было идентифицировано восемь метаболитов. В микросомах печени человека обнаружено шесть метаболитов: М1, М2, М3, М4, М5 и М8. M8 также был обнаружен в микросомах печени обезьян, а остальные 5 метаболитов были обнаружены в микросомах всех исследованных видов. М2, деметилированная форма ленватиниба, был основным метаболитом, идентифицированным в микросомах печени человека [8].

Для оценки метаболизма ленватиниба *in vivo* были изучены метаболиты в плазме, печени, почках, моче, фекалиях и желчи после однократного перорального введения 14C-ленватиниба крысам и обезьянам, метаболиты анализировали с помощью ВЭЖХ с определением радиоактивности и ЖХ/МС. Был идентифицирован сорок один метаболит. Одним из основных путей метаболизма ленватиниба была конъюгация с глутатионом с отщеплением О-арильной группы с образованием M 14, что приводило к последующим биотрансформациям. Через четыре часа после однократного перорального введения 14C-ленватиниба основным компонентом плазмы, печени и почек крыс и обезьян был неизмененный ленватиниб. Ленватиниб лишь незначительно обнаруживался в моче крыс и обезьян, но был основным компонентом фекалий и желчи крыс. На долю метаболита М2 приходилось ~2,5% воздействия ленватиниба. М2 (m37) также был обнаружен в фекалиях и желчи крыс и обезьян [8].

У людей неизмененный ленватиниб составляет 97% радиоактивности в плазме и только 2,5% введенной дозы выводится с мочой и калом. Основные пути биотрансформации ленватиниба были гидролиз, окисление и гидроксилирование, N-окисление, деалкилирование и глюкуронирование, а также различные комбинации этих преобразований с модификациями, включая гидролиз, конъюгацию глутатион/цистеин и димеризацию. Некоторые метаболиты, по-видимому, уникальны для исследованных видов (человек, крысы, обезьяны). Низкий уровень метаболитов, обнаруженный в плазме крови человека в сравнении с неизмененным ленватинибом, предполагает ограниченный вклад метаболитов в токсичность ленватиниба [16].

## Список литературы

1. Matsuki M, Adachi Y, Ozawa Y, Kimura T, Hoshi T, Okamoto K, и др. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. Cancer Sci. Apr 2017; 108(4):763–71.

2. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, и др. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell. 2014;6:18.

3. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, Tsuruoka A, Watanabe T, Wakabayashi T, и др. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. Int J Cancer. Feb 2008; 122(3):664–71.

4. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Cancer Res. Sept 2008; 14(17):5459–65.

5. Antonelli A, Bocci G, La Motta C, Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, и др. CLM94, a novel cyclic amide with anti-VEGFR-2 and antiangiogenic properties, is active against primary anaplastic thyroid cancer in vitro and in vivo. J Clin Endocrinol Metab. Apr 2012; 97(4):E528-36.

6. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. LENVIMA 4 mg, 10 mg hard capsules.26.11.2021.

7. Product Monograph LENVIMA® Lenvatinib capsules 4 mg and 10 mg Lenvatinib (as lenvatinib mesylate). Eisai Limited.Date of Initial Authorization: DEC 22, 2015 Date of Revision:MAY 31, 2022.

8. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package.LENVIMA (lenvatinib) Capsules Company: Eisai, Inc. Pharmacology Review(s). Application No.: 206947 Approval Date: 2/13/2015.

9. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle kinases in cancer. Curr Opin Genet Dev. Feb 2007; 17(1):60–5.

10. Mansour SJ, Matten WT, Hermann AS, Candia JM, Rong S, Fukasawa K, и др. Transformation of mammalian cells by constitutively active MAP kinase kinase. Science. Aug 1994; 265(5174):966–70.

11. Kimura T, Kato Y, Ozawa Y, Kodama K, Ito J, Ichikawa K, и др. Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model. Cancer Sci. Dec 2018; 109(12):3993–4002.

12. McTigue M, Murray BW, Chen JH, Deng YL, Solowiej J, Kania RS. Molecular conformations, interactions, and properties associated with drug efficiency and clinical performance among VEGFR TK inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A. Nov 2012; 109(45):18281–9.

13. European Medicines Agency. Assessment report Lenvima International non-proprietary name: lenvatinib Procedure No. EMEA/H/C/003727/0000.26 March 2015.

14. Vavrová K, Indra R, Pompach P, Heger Z, Hodek P. The impact of individual human cytochrome P450 enzymes on oxidative metabolism of anticancer drug lenvatinib. Biomed Pharmacother. Jan 2022; 145:112391.

15. Cui Y, Li Y, Guo C, Li Y, Ma Y, Dong Z. Pharmacokinetic Interactions between Canagliflozin and Sorafenib or Lenvatinib in Rats. Molecules. Aug 2022; 27(17):5419.

16. Dubbelman AC, Nijenhuis CM, Jansen RS, Rosing H, Mizuo H, Kawaguchi S, и др. Metabolite profiling of the multiple tyrosine kinase inhibitor lenvatinib: a cross-species comparison. Invest New Drugs. Jun 2016; 34(3):300–18.

# 4.ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-LNV (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг и 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как DT-LNV представляет собой воспроизведенный препарат ленватиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Ленвима® (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг, 10 мг (владелец РУ: Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство), которому он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата ленватиниб.

Ленватиниб является ингибитором тирозинкиназы I типа, проявляющим выраженную антиангиогенную активность при лечении рака. Благодаря активности при множественных солидных опухолях, препарат был одобрен при дифференцированном РЩЖ, ГЦК, ПКК и при лечении РЭ как в качестве монотерапии или в комбинированной химиотерапии. Кроме того, ленватиниб продемонстрировал многообещающие результаты при некоторых других типах опухолей, включая медуллярный рак, анапластический РЩЖ, аденоидно-кистозный рак и РЭ. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, действующий на рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов 1–VEGF, рецепторы к фактору роста фибробластов FGFR, рецепторы к тромбоцитарному фактору роста α (PDGFR), а также протоонкогены RET и KIT.

В феврале 2015 года FDA одобрило ленватиниб для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим, прогрессирующим, резистентным к лечению лечение радиоактивным йодом дифференцированного РЩЖ. В мае 2015 года ЕМА также одобрило ленватиниб для лечения прогрессирующего, местно-распространенного или метастатического дифференцированного РЩЖ у взрослых, у которых заболевание прогрессировало, несмотря на стандартное лечение радиоактивным йодом. В последующие годы, после проведения клинических исследований, ленватиниб был зарегистрирован по показаниям ГЦК, почечно-клеточная карцинома и РЭ. В Российской Федерации ленватиниб был зарегистрирован 29.12.2015.

Эффективность лекарственных препаратов, содержащих ленватиниб, в качестве средства для лечения множественных солидных опухолях (дифференцированный РЩЖ, ГЦК, почечно-клеточная карцинома, РЭ) как в качестве монотерапии или в комбинированной химиотерапии у взрослых была доказана в многочисленных клинических исследованиях, в том числе, в двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях, в сравнении с известными стандартами лечения. Кроме того, эффективность ленватиниба в составе комбинированной терапии солидных опухолей подтверждена в систематических обзорах, мета-анализах и ретроспективных клинических исследованиях, а также данными реальной клинической практики.

Фармакокинетические параметры ленватиниба изучались у здоровых взрослых добровольцев, у пациентов с печеночной недостаточностью, почечной недостаточностью и солидными опухолями.

Ленватиниб, как в таблетках, так и в капсулах, быстро всасывался после перорального приема, время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (Tmax) составляло от 1 до 4 часов. У здоровых добровольцев после однократного приема 24 мг ленватиниба Cmax составляла 325 (105) нг/мл, AUC 0-t 2990 (974) нг×ч/мл, AUC0-∞ 3010 (974) нг×ч/мл (исследование A001-005). При проведении популяционного фармакокинетического анализа установлено, что у здоровых добровольцев CL/F был на 15% выше по сравнению с пациентами со злокачественными солидными опухолями.

В условиях *іn vitro* ленватиниб продемонстрировал высокую степень связывания с белками плазмы крови человека, которая варьировала от 98 до 99% (0,3‒30 мкг/мл мезилата). Препарат связывался преимущественно с альбумином и в незначительной степени ‒ с альфа-1-кислым гликопротеином и гамма-глобулином. Подобное связывание с белками плазмы (от 97% до 99%) без зависимости от концентраций ленватиниба (от 0,2 до 1,2 мкг/мл) наблюдалось в плазме при печеночной недостаточности, почечной недостаточности и у здоровых субъектов.

Исследования *іn vitro* показали, что ленватиниб является субстратом Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и не является субстратом белков-переносчиков органических анионов и катионов (OAT1, ОАТЗ, OATP 1B1, OATP1ВЗ, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K) или белка-переносчика солей желчных кислот (Bile salt export pump, BSEP).

*In vitro* было продемонстрировано, что цитохром Р450 3А4 является преобладающей (>80%) изоформой, участвующей в Р450-опосредованном метаболизме ленватиниба. Однако данные *in vivo* показали, что не-P450-опосредованные пути способствовали значительной части общего метаболизма ленватиниба. В исследованиях *in vivo* установлено*,* чтоиндукторы и ингибиторы CYP 3A4 оказывали минимальное влияние на экспозицию ленватиниба.

Исследования баланса массы и экскреции ленватиниба показали, что препарат подвергается активному метаболизму в организме человека. Основные установленные пути метаболизма препарата у человека включают: окисление, опосредуемое альдегидоксидазой, деметилирование при участии изофермента CYP3А4, конъюгацию глутатиона с удалением О-арильной группы (хлорфенильного остатка) и комбинации этих механизмов с дальнейшей биотрансформацией (включая глюкуронирование, гидролиз глутатионовой группы, разрушение цистеинового остатка, а также внутримолекулярную перегруппировку конъюгатов цистеинилглицина и цистеина с последующей димеризацией). Данные пути метаболизма *іn vivo* согласуются с результатами исследований *in vitro* с использованием биоматериалов человека. После достижения Cmax, концентрация ленватиниба в плазме крови снижается биэкспоненциально. Период полувыведения ленватиниба в фазе элиминации составляет примерно 28 часов.

После введения 6 пациентам с солидными опухолями радиоактивно-меченного ленватиниба, приблизительно 2/3 от введенной дозы выводилось через кишечник и 1/4 ‒ через почки. Преобладающим метаболитом в экскретах являлся метаболит M2 (5% от дозы), вторым по значимости являлся ленватиниб (2,5 %).

Клиническая эффективность ленватиниба в капсулах по 4 мг и 10 мг для лечения пациентов с прогрессирующим, резистентным к радиойоду дифференцированным РЩЖ показана в одном ключевое исследование III фазы E7080-G000-303 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01321554, исследование SELECT).

Медиана ВБП составила 18,3 мес в группе ленватиниба и 3,6 мес в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования или смерти 0,21; 99% ДИ 0,14–0,31; p<0,001). Преимущество ВБП, связанное с ленватинибом, наблюдалось во всех заранее определенных подгруппах. Среднее время до первого снижения дозы составило 2,8 месяца. Среднее время объективного ответа составило 2,0 (95% ДИ: 1,9, 3,5) месяцев.

Клиническая эффективность ленватиниба в капсулах по 4 мг и 10 мг для лечения пациентов с нерезектабельной ГЦК доказана в исследовании REFLECT (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01761266)— регистрационном исследование III фазы.

Установлено, что в обеих группах лечения в исследовании REFLECT медиана ОВ была примерно на 9 месяцев больше у субъектов, получавших противораковую терапию после окончания исследования, чем у пациентов, прекративших терапию. В группе ленватиниба медиана ОВ составила 19,5 месяцев (95% ДИ: 15,7, 23,0) для субъектов, получавшие противораковую терапию после окончания исследования (43%) и 10,5 месяцев (95% ДИ: 8,6, 12,2) у пациентов, прекративших терапию. В группе сорафениба медиана ОВ составила 17,0 месяцев (95% ДИ: 14,2, 18,8) для субъектов, получивших противораковую терапию после окончания исследования (51%) и 7,9 месяца (95% ДИ: 6,6, 9,7) у пациентов, прекративших терапию. Средняя ОВ была примерно на 2,5 месяца дольше в группе ленватиниба по сравнению с группой сорафениба в обеих подгруппах субъектов (с противораковой терапией после окончания исследования или без нее).

Эффективность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом изучали в регистрационном исследовании III фазы у больных с РЭ (MK-3475-775/E7080-G000-309, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03517449.).

В ходе исследования было выяснено, что медиана ОВ была выше при применении ленватиниба в сочетании с пембролизумабом, чем в группе сравнения (популяция ITT: 17,4 против 12,0 месяцев; отношение риска смерти 0,68; 95% ДИ от 0,56 до 0,84; P<0,001; в целом: 18,3 против 11,4 месяцев; отношение рисков 0,62; 95% ДИ от 0,51 до 0,75; P<0,001). В общей сложности 121/411 (29%) пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб, получили продолжение исследуемой терапии после прогрессирования заболевания, что определялось по RECIST. Средняя продолжительность постпрогрессирующей терапии составила 2,8 месяца. Оценка состояния опухоли проводилась каждые 8 недель. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба привела к значительно более длительному выживанию без прогрессирования заболевания и ОВ по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с распространенным РЭ.

Клиническая эффективность ленватиниба в капсулах по 4 мг и 10 мг для лечения пациентов с ПКР без предшествующей системной терапии доказана в регистрационном исследовании III фазы (E7080, CLEAR. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02811861).

ВБП заболевания была выше в группе ленватиниба плюс пембролизумаб, чем в группе сунитиниба (медиана 23,9 и 9,2 месяца; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,39; 95% ДИ 0,32–0,49; p<0,001), дольше при приеме ленватиниба плюс эверолимус, чем при приеме сунитиниба (медиана 14,7 и 9,2 месяца; отношение рисков 0,65; 95% ДИ 0,53–0,80; p<0,001). ОВ была выше в группе ленватиниба плюс пембролизумаб, чем в группе сунитиниба (отношение рисков для смерти 0,66; 95% ДИ от 0,49 до 0,88; p = 0,005), но не выше в группе ленватиниба плюс эверолимус по сравнению с сунитинибом (отношение рисков 1,15; 95% ДИ от 0,88 до 1,50; p = 0,30). Таким образом, комбинация ленватиниба и пембролизумаба ассоциировалась со значительно большей ВБП и ОВ, чем лечение сунитинибом.

При изучении безопасности был сделан вывод, что лечение ленватинибом сопровождается целым рядом побочных реакций.

По результатам клинических исследований у пациентов с РЩЖ наиболее серьезными побочными реакциями были почечная недостаточность (2,4%), артериальные тромбоэмболии (3,9%), сердечная недостаточность (0,7%), внутричерепные опухолевые кровоизлияния (0,7%), печеночная недостаточность (0,2%) и артериальные тромбоэмболии (нарушения мозгового кровообращения) (1,1%), транзиторная ишемическая атака (0,7%) и инфаркт миокарда (0,9%).

По результатам клинических исследований у пациентов с ГЦР наиболее серьезными побочными реакциями были печеночная недостаточность (2,8%), печеночная энцефалопатия (4,6%), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (1,4%), кровоизлияние в мозг (0,6%), артериальное тромбоэмболические осложнения (2,0%), включая инфаркт миокарда (0,8%), инфаркт головного мозга (0,4%) и нарушения мозгового кровообращения (0,4%), явления почечной недостаточности (1,4%). Частота снижения количества нейтрофилов, которое не было связано с инфекцией, сепсисом или бактериальным перитонитом, у пациентов с ГЦР (8,7%) при приеме ленватиниба была выше, чем при других типах опухолей, не являющихся ГЦР (1,4%).

По результатам клинических исследований у пациентов с РЭ наиболее серьезными частыми побочными реакциями были (возникающими у ≥5% пациентов) артериальная гипертензия (37,2%), снижение массы тела (9,1%), диарея (8,1%), повышение липазы (7,7%), снижение аппетита (6,4%), астения (6%), утомляемость (6%), гипокалиемия (5,7%), анемия (5,3%) и протеинурия (5,1%).

По результатам клинических исследований у пациентов с ПКР наиболее серьезными побочными реакциями у ≥2% пациентов были геморрагические явления (5%), диарея (4%), артериальная гипертензия (3%), инфаркт миокарда (3%), пневмонит (3%), рвота (3%), острая почечная недостаточность (2%), надпочечниковая недостаточность (2%), одышка (2%) и пневмония (2%). Побочные реакции со смертельным исходом наблюдались у 4,3% пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб, это были остановка сердца и дыхания (0,9%), сепсис (0,9%) и по одному случаю (0,3%) каждого из следующих: аритмия, аутоиммунный гепатит, одышка, гипертонический криз, повышение уровня креатинина в крови, синдром полиорганной недостаточности, миастенический синдром, миокардит, нефрит, пневмонит, разрыв аневризмы, сепсис и субарахноидальное кровоизлияние.

Ленватиниб является препаратом с управляемым профилем безопасности. На случай развития побочных реакций разработаны схемы коррекции дозы при нежелательных реакциях для всех показаний препарата, а также разработаны режимы модификации дозы при различных состояниях (артериальная гипертензия, диарея, сердечная недостаточность, гепатотоксичность).

## 4.1. Фармакокинетика у человека

Фармакокинетические параметры ленватиниба изучались у здоровых взрослых добровольцев, у пациентов с печеночной недостаточностью, почечной недостаточностью и солидными опухолями.

### 4.1.1. Всасывание

Ленватиниб, как в таблетках, так и в капсулах, быстро всасывался после перорального приема, время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (Tmax) от 1 до 4 часов. У здоровых добровольцев после однократного приема 24 мг ленватиниба Cmax составляла 325 (105) нг/мл, AUC 0-t 2990 (974) нг\*ч/мл, AUC0-∞ 3010 (974) нг\*ч/мл (исследование A001-005) [1]. При проведении популяционного фармакокинетического анализа установлено, что у здоровых добровольцев CL/F был на 15% выше по сравнению с пациентами со злокачественными солидными опухолями [2, 3].

### 4.1.2. Распределение

В условиях *іn vitro* ленватиниб продемонстрировал высокую степень связывания с белками плазмы крови человека, которая варьировала от 98 до 99% (0,3-30 мкг/мл мезилата). Препарат связывался преимущественно с альбумином и в незначительной степени ‒ с альфа-1-кислым гликопротеином и гамма-глобулином. Подобное связывание с белками плазмы (от 97 до 99%) без зависимости от концентраций ленватиниба (от 0,2 до 1,2 мкг/мл) наблюдалось в плазме при печеночной недостаточности, почечной недостаточности и у здоровых субъектов.

Соотношение концентрации ленватиниба *іn vitro* в крови и в плазме варьировало от 0,589 до 0,608 (0,1-10 мкг/мл мезилата) [2–5].

Исследования *іn vitro* показали, что ленватиниб является субстратом Р-гликопротеина и BCRP и не является субстратом OAT1, ОАТЗ, OATP lB1, OATP1ВЗ, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K или BSEP.

В цитозоле печени человека ленватиниб не ингибировал активность альдегидоксидазы.

У пациентов средний кажущийся объем распределения (Vz/F) первой дозы варьировался от 50,5 до 92 л и в целом был постоянным для групп доз от 3,2 мг до 32 мг.

Аналогичный средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (Vz / Fss) также в целом был постоянным и составлял от 43,2 л до 121 л [2–5].

### 4.1.3. Метаболизм

*In vitro* было продемонстрировано, что цитохром Р450 3А4 является преобладающей (>80%) изоформой, участвующей в Р450-опосредованнм метаболизме ленватиниба. Однако данные *in vivo* показали, что не-P450-опосредованные пути способствовали значительной части общего метаболизма ленватиниба. В исследованиях *in vivo* устанволено*,* что индукторы и ингибиторы CYP 3A4 оказывали минимальное влияние на экспозицию ленватиниба.

В микросомах клеток печени человека была обнаружена деметилированная форма ленватиниба (M2), которая представляет собой основной метаболит препарата. Метаболиты M2’ и М3’ (обнаруженные в каловых массах человека) образуются из M2 и ленватиниба при участии альдегидоксидазы.

По данным радиохроматографического исследования образцов плазмы крови, собранных за период до 24 часов после приема ленватиниба, неизмененный ленватиниб генерировал 97% радиоактивности, тогда как метаболит M2 ‒ лишь 2,5%. Анализ AUC0-∞ показал, что радиоактивность ленватиниба составляла 60 и 64% от общей радиоактивности плазмы и цельной крови, соответственно.

Исследования баланса массы и экскреции ленватиниба показали, что препарат подвергается активному метаболизму в организме человека. Основные установленные пути метаболизма препарата у человека включают: окисление, опосредуемое альдегидоксидазой, деметилирование при участии изофермента СYP3А4, конъюгацию глутатиона с удалением О-арильной группы (хлорфенильного остатка) и комбинации этих механизмов с дальнейшей биотрансформацией (включая глюкуронирование, гидролиз глутатионовой группы, разрушение цистеинового остатка, а также внутримолекулярную перегруппировку конъюгатов цистеинилглицина и цистеина с последующей димеризацией). Данные пути метаболизма *іn vivo* согласуются с результатами исследований *in vitro* с использованием биоматериалов человека [2–5].

### 4.1.4. Выведение

После достижения Cmax, концентрация ленватиниба в плазме крови снижается биэкспоненциально. Период полувыведения ленватиниба в фазе элиминации составляет примерно 28 часов.

После введения 6 пациентам с солидными опухолями радиоактивно-меченного ленватиниба, приблизительно 2/3 от введенной дозы выводилось через кишечник и 1/4 ‒ через почки. Преобладающим метаболитом в экскретах являлся метаболит M2 (5% от дозы), вторым по значимости являлся ленватиниб (2,5%) [2–5].

### 4.1.5. Линейность фармакокинетики

У пациентов с солидными опухолями, получавших однократные и многократные дозы ленватиниба один раз в сутки, показатели системной экспозиции препарата (Cmax и AUC) возрастали прямо пропорционально повышению его дозы от 3,2 до 32 мг один раз в сутки.

Ленватиниб продемонстрировал минимальную способность к кумуляции в организме в равновесном состоянии. В указанном диапазоне доз средние значения индекса накопления (Rac) варьироваили от 0,96 (20 мг) до 1,54 (6,4 мг). У пациентов с ГЦР с высоким баллом по шкале Чайлд‒Пью (7-8), получавших ленватиниб в дозе 8 мг, средние значения индекса накопления составили 1,49 [2–5].

### 4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

**Влияние пола**

**По результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, получавших ленватиниб в дозах до 24 мг один раз в сутки, возраст, пол, масса тела не оказали значительного влияния на клиренс ленватиниба** [2–5].

**Влияние расы**

**По результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, получавших ленватиниб в дозах до 24 мг один раз в сутки, расовая принадлежность (японцы по сравнению с другими, европеоиды по сравнению с другими) не оказали значительного влияния на клиренс ленватиниба [2–5].**

#### 4.1.6.2. Почечная недостаточность

Фармакокинетика ленватиниба изучалась у 6 пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, которые получали препарат в однократных дозах по 24 мг. Группа сравнения включала 8 здоровых добровольцев со сходными демографическими показателями. Исследования ленватиниба у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии не проводились.

Уровень экспозиции ленватиниба на основе показателя AUC 0-inf для пациентов с легкой, средней или тяжелой степенью почечной недостаточности составил 101%, 90% и 122%, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Было установлено, что связывание с белками плазмы у пациентов с почечной недостаточностью и здоровых добровольцев были сходными, зависимости от концентрации не наблюдалось [2–5].

#### 4.1.6.3. Печеночная недостаточность

Фармакокинетика ленватиниба изучалась у 6 пациентов с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности (класс А и В по шкале Чайлд-Пью), которые получали препарат в однократной дозе по 10 мг. У 6 пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) препарат применялся в дозе 5 мг. Контрольная группа включала 8 здоровых добровольцев со сходными демографическими показателями, которые получали ленватиниб в дозе 10 мг.

Уровень экспозиции ленватиниба, на основе скорректированных по дозе показателей AUC0-t и AUC0-inf у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности составлял приблизительно 119, 107 и 180% (соответственно) от уровня его экспозиции у пациентов с нормальной функцией печени. Было установлено, что связывание с белками плазмы у пациентов с печеночной недостаточностью и здоровых добровольцев было сходным, зависимости от концентрации не наблюдалось.

Медиана периода полувыведения препарата имела сопоставимые значения у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности и варьировала от 26 до 31 часов и была аналогичной у здоровых добровольцев. Доля дозы ленватиниба, выводившаяся почками, была низкой во всех когортах пациентов (менее 2,16%) [2–5].

**4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

**Ингибиторы или индукторы изофермента СYP3А4, Р-гликопротеина и BCRP**

Ленватиниб может применяться вне зависимости от приема ингибиторов изофермента CYP3А4, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы BCRP. У здоровых добровольцев кетоконазол (400 мг в течение 18 дней) способствовал увеличению AUC0-inf и AUC0-t на 15%,тогда как Cmax увеличивалась на 19%. Это подтверждается популяционным фармакокинетическим анализом, который показал, что ингибиторы изофермента CYP3А4 снижают Cl/F на 7,8% (исследование E7080-A001-004) [6].

Ленватиниб может применяться без коррекции дозы с индукторами изофермента CYP3А4 и Р-гликопротеина, что подтверждается данными исследования, в котором здоровым добровольцам вводилась многократные дозы рифампицина (600 мг в течение 21 дня) совместно с однократной дозой ленватиниба (24 мг в день 15). AUC0-∞ и AUC0-t  ленватинибаувеличиваласьпримерно на 18%, в то время как Cmax не изменилась.

Одновременное применение темозоломида с ленватинибом (24 мг раз в день) не влияло на фармакокинетические параметры ленватиниба.

Одновременное применение ленватиниба, карбоплатина и паклитаксела не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры всех изучаемых препаратов.

На основании предоставленных данных лекарственного взаимодействия ленватиниба с другими противоопухолевыми препаратами не ожидается [2–5].

**Субстраты изофермента CYP3А4**

Клиническое исследование лекарственного взаимодействия у пациентов с онкологическими заболеваниями показало, что концентрации мидазолама в плазме (чувствительный субстрат CYP3А4 и Р-гликопротеина) не изменялись в присутствии ленватиниба. Кроме того, у пациентов с ПKP фармакокинетика эверолимуса не подвергалась значительному влиянию одновременного приема ленватиниба. Значительного лекарственного взаимодействия между ленватинибом и другими субстратами CYP3А4 / Р-гликопротеина не ожидается.

Основываясь на данных физиологически обоснованной фармакокинетической модели, разработанной для ленватиниба, значительного риска лекарственного взаимодействия между ленватинибом и мидазоламом (субстрат CYP3А4) или репаглинидом (субстрат CYP2C8) в дозе 24 мг ленватиниба не прогнозируется. Это также было подтверждено в клиническом исследовании, определяющем влияние ленватиниба на мидазолам у субъектов с распространенными солидными опухолями [2–5].

**Субстраты Р-гликопротеина и BCRP**

Ленватиниб показал минимальную ингибирующую способность в отношении транспортной активности, опосредованной Р-гликопротеином и BCRP. Аналогично, не было обнаружено индукции экспрессии мРНК Р-гликопротеина [2–5].

**Субстраты OAT, OCT, OATP, BSEP, МАТЕ и альдегидоксидазы**

Ленватиниб проявлял ингибирующую активность на переносчики органических анионов OAT1, ОАТЗ, переносчики органических катионов OCT1, OCT2, белок-переносчик органических анионов OATP1B1 и BSEP, но проявлял минимальную либо отсутствующую ингибирующую активность на OATP1ВЗ и белок множественной резистентности и выведения токсинов 2 (MATE2)-К. Ленватиниб слабо ингибирует MATE1. В цитозоле печени человека ленватиниб не ингибирует активность альдегидоксидазы [2–5].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

4.2.1. Фармакодинамика и механизм действия

Ленватиниб является мультикиназным ингибитором, который показал антиангиогенную активность *іn vitro* и *in vivo*, а также прямое торможение роста опухоли в моделях *in vitro.*

ТК являются ключевыми регуляторами клеточной функции и составляют большую и функционально разнообразную группу ферментов, имеющих общий консервативный киназный домен. Добавляя фосфатную группу из АТФ к остатку тирозина на своем субстрате (ах), ТК изменяют активность субстрата, локализацию и взаимодействие со многими другими белками. Они тесно вовлечены во многие клеточные процессы, такие как ангиогенез и контроль клеточного цикла [7, 8]. ТК являются критическими компонентами клеточного сигнального пути, и их активность строго регулируется. Аберрантная активность ТК была связана со многими болезненными состояниями, включая рак; поэтому ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), возможно, лучше всего изучены при раке. Начиная с успеха иматиниба в лечении хронического миелоидного лейкоза, ИТК последовательно тестируются и внедряются в лечение больных раком с заметным улучшением лечения исходов рака [9, 10].

Впервые о ленватинибе сообщалось в 2008 г. как о многоцелевом ИТК, способном ингибировать несколько киназ в наномольной концентрации (IC50 4–100 нМ) [11]. Тестирование на модели рака молочной железы показало, что он подавляет метастазирование рака молочной железы в лимфатические узлы и легкие путем воздействия на VEGFR во время ангиогенеза и лимфангиогенеза [12].

Ленватиниб действует как ингибитор многих тирозинкиназных рецепторов. Анализируемые значения IC50 для киназ VEGF1–3 варьировались от 2,3 до 4,7 нМ, рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) 1–4, 27–61 нМ, тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α, β 29–39 нМ и v- Набор Харди-Цукермана 4, гомолог вирусного онкогена саркомы кошек (KIT) 85 нМ. Напротив, ленватиниб не ингибировал рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; IC50 6500 нМ) или другие киназы, такие как Src или циклинзависимая киназа 4 (все >10000 нМ) [11,13].

Во многих исследованиях сообщалось об анализе фармакодинамических свойств ленватиниба после приема препарата больными раком. В исследовании I фазы у пациентов с немелкоклеточным раком легкого стадии IIIB/IV оценивали фармакокинетические и фармакодинамические свойства ленватиниба в комбинированной терапии с приемом дважды в день карбоплатины и паклитаксела. Уровни ангиогенных белков плазмы и цитокины (FGF-2, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF]), фактор роста гепатоцитов (Hepatocyte growth factor, HGF), интерлейкина (Interleukins, IL)-8, PDGF-B, фактор стволовых клеток (SCF), фактор стромальных клеток (SDF)1a и VEGF) оценивали в начале исследования и периодически во время первого 28-дневного цикла (1, 8 и 22 дни) комбинированного лечения. Значительное увеличение VEGF по сравнению с исходным уровнем отмечалось на 8 и 22 день. Значительное увеличение IL-8 и SDF1a в сравнении с исходным уровнем наблюдалось на 8 день. HGF был значительно увеличен на 22 день, тогда как PDGF-B значительно снизился на 22-й день. Установлено, что пациенты, имеющие более высокий уровень SDF1, имели более длительную ВБП, в то время как связанное с лечением увеличение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора было связано с более короткой ВБП [14].

В исследовании I фазы эскалации дозы ленватиниба оценивали корреляцию между фармакодинамическими биомаркерами и клиническим исходом в лечении рака у пациентов. Плазменные фармакодинамические биомаркеры, измеренные в этом исследовании включали ангиогенные белки IL-6, IL-8 и IL-10, VEGF, PDGF, HGF, SCF и SDF1a, растворимый VEGFR1 (sVEGFR1) и sVEGFR2. Ленватиниб назначали перорально 2 раза в сутки в течение 3 недель (2 недели лечения, затем 1 неделя без лечения). Образцы крови собирали в 1-й день (исходный уровень), 8 и 15 цикла 1 и дни 1, 8 и 15 цикл 2. Установлено, что повышение экспозиции ленватиниба было значительно связано с повышенным уровнем VEGF и SDF1a, а снижение уровня sVEGFR2 коррелировало с уменьшением размера опухоли. Максимальное уменьшение опухоли также коррелировало с повышенным уровнем SDF1a [15].

В исследовании I фазы оценивали фармакодинамику ленватиниба при эскалации дозы в течение 28-дневных циклов у больных меланомой. Образцы сыворотки были протестированы на связанные с ангиогенезом маркеры (PDGF-гомодимер BB [PDGF-BB], растворимый Tie-2, ангиопоэтин-1, растворимый E-селектин и растворимый c-KIT) и связанные с апоптозом маркеры (цитохром С и неоантиген М30). Высокий исходный уровень цитохрома С и более высокое отношение М30 в цикле 1, в день 8 к исходному уровню коррелировало с уменьшением размера опухоли. Снижение отношения ангиопоэтина-1 коррелировало с ВБП [16].

**4.2.3. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Артериальная гипертензия является побочной реакцией, наблюдаемой при применении препаратов, направленных на сигнальные пути VEGF и примерно у 40% пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком развилась гипертензия, когда ленватиниб сочетался с эверолимусом [17, 18]. Это может происходить из-за ингибирования сигнального каскада VEGF, снижения ангиогенеза и высвобождение как простациклинов, так и эндотелиального оксида азота [19].

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

Ниже представлены данные о ключевых исследованиях ленватиниба по показаниям дифференцированный РЩЖ, ГЦР, почечно-клеточный рак, РЭ. В таблице 4-1 представлены ключевые исследования, после которых произошла регистрация оригинального препарата ленватиниба.

В настоящее время проходят десятки исследований ленватиниба, как с целью регистрации новых показаний у пациентов с различными формами рака, так и пострегистрационные исследования, в том числе исследования реальной клинической практики для пострегистрационной оценки эффективности и безопасности [20]

**Таблица 4-1.** Регистрационные исследования III фазы по показаниям дифференцированный РЩЖ, ГЦР, ПКР, РЭ.

| **Нозология** | **Идентификационный**  **номер** | **Количество пациентов** | **Первичная конечная точка** | **Публикации** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Дифференцированный РЩЖ | 3 E7080-G000-303  SELECT  ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01321554 | 392 | ВБП (mRECIST) | [21,22]. |
| ГЦР | REFLECT  ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01761266 | 954 | ОВ | [2,23–25]. |
| ПКР | E7080  CLEAR  ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02811861 | 1068 | ВБП (mRECIST) | [26–28]. |
| РЭ | MK-3475-775/E7080-G000-309  ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03517449 | 827 | ОВ | [2,29]. |
| **Примечание:**  ВБП ‒ выживаемость без прогрессирования; ГЦР ‒ гепатоцеллюлярный рак; ОВ ‒ общая выживаемость; ПКР ‒ почечно-клеточный рак; РЩЖ ‒ рак щитовидной железы; РЭ ‒ рак эндометрия | | | | |

#### 4.3.1.1. Дифференцированный рак щитовидной железы

Клиническая эффективность ленватиниба в капсулах по 4 мг и 10 мг для лечения пациентов с прогрессирующим, резистентным к радиойоду дифференцированным РЩЖ, показана в одном ключевое исследование III фазы E7080-G000-303 (исследование 303, исследование SELECT).

Исследование SELECT ‒ регистрационное исследование III фазы, многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное с участием 392 пациентов с дифференцированным РЩЖ, рефрактерным к радиоактивному йоду, с независимым рентгенологически-подтвержденным прогрессированием заболевания в течение 12-13 месяцев до включения в исследование.

Основной конечной точкой эффективности были ВБП, определяемая с помощью заслепленной независимой рентгенологической оценки с использованием критериев RECIST 1.1. Вторичные конечные показатели эффективности включали частоту объективного ответа (ЧОО) и OB.

Пациенты с измеримым заболеванием в соответствии с RECIST 1.1 были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения ленватиниб 24 мг один раз в день (n=261) или плацебо (n=131).

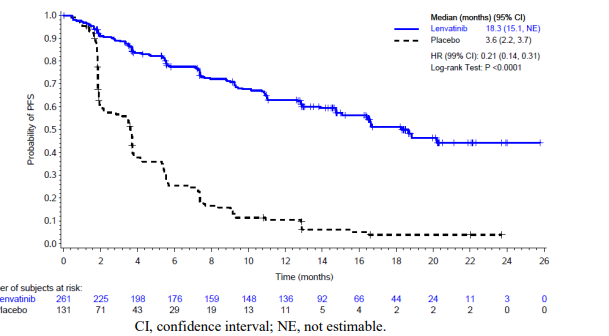
Из 392 рандомизированных пациентов 76,3% ранее не получали терапии, нацеленной на VEGF/VEGFR, 49,0% были женщинами, 49,7% были европейцами и средний возраст составлял 63 года. Гистологически у 66,1% был подтвержден диагноз папиллярный РЩЖ и 33,9% имели фолликулярный РЩЖ. Метастазы имелись у 99% больных: легких у 89,3%, в лимфатические узлы у 51,5%, костей у 38,8%, печени у 18,1%, плевры у 16,3% и головного мозга у 4,1%.

Было выяснено, что медиана ВБП составила 18,3 мес в группе ленватиниба и 3,6 мес в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования или смерти 0,21; 99% доверительный интервал 0,14–0,31; P<0,001). Преимущество ВБП, связанное с ленватинибом, наблюдалось во всех заранее определенных подгруппах. Среднее время до первого снижения дозы составило 2,8 месяца. Среднее время объективного ответа составило 2,0 (95% ДИ: 1,9, 3,5) месяцев. Основные результаты исследования представлены в таблице 4-2.

**Таблица 4-2.** Результаты эффективности исследования SELECT у больных с дифференцированным РЩЖ, рефрактерным к радиоактивному йоду [27].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Критерии эффективности** | **Группы** | |
| **Ленватиниб (N=261)** | **Плацебо (N=131)** |
| **ВБП (mRECIST)** | | |
| Количество (%) пациентов с событием | 107 (41) | 113 (86,3) |
| Медиана в месяцах (95% ДИ) | 18,3 (15,1) | 3,6 (2,2; 3,7) |
| Отношение рисков (ДИ 99%)b, с | 0,21 (0,14; 0,31) | |
| P-уровеньb | <0,0001 | |
| **ОВ** | | |
| Количество (%) пациентов с событием | 71 (27,2) | 47 (35,9) |
| ДИ (95%) | (59,0; 70,5) | (0,0; 3,6) |
| Медиана в месяцах (95%ДИ) | Не достигнута | Не достигнута |
| Отношение рисков (ДИ 95%)b, d | 0,73 (0,50; 1,07) | |
| P-уровеньb, d | 0,1032 | |
| **Частота объективного ответаa** | | |
| Количество (%) пациентов с событием | 169 (64,8) | 2 (1,5) |
| Полный ответ | 4 (1,5) % | 0 |
| Частичный ответ | 165 (63,2) | 2 (1,5) |
| P-уровеньd | <0,0001 | |
| **Примечание:**  a Независимый радиологический обзор.  b Стратификация по региону (Европа против Северной Америки против Другие регионы), возрастные группы ≤65 лет против >65 лет), предыдущая терапия VEGF/VEGFR таргетная терапия (0 против 1).  с Оценено с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.  d Без поправки на эффект кроссовера.  ВБП ‒ выживаемость без прогрессирования; ДИ ‒ доверительный интервал; ОВ ‒ общая выживаемость. | | |

**Рисунок 4-1.** Кривая Каплана-Мейера для оценки выживаемости без прогрессирования в исследовании SELECT [22].



**Примечание:**

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,3 мес в группе ленватиниба и 3,6 мес в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования или смерти 0,21; 99% ДИ 0,14–0,31; P<0,001).

CI–довериткльный интервал

not estimable – нет оценки

|  |  |
| --- | --- |
|  | лннватиниб |
|  | плацебо |

Статистически значимой разницы в ОВ между группами лечения на момент первичного анализа эффективности не было (отошение рисков (HR)=0,73; 95% ДИ: 0,50, 1,07, р = 0,1032). Медиана ОВ не была достигнута ни в группе ленватиниба, ни в группе плацебо [21,22].

#### 4.3.1.2. Гепатоцеллюлярный рак

Исследование REFLECT ‒ регистрационное исследование III фазы, международное многоцентровое открытое рандомизированное исследование у пациентов с нерезектабельной ГЦК.

В общей сложности 954 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо ленватиниба (12 мг [исходная масса тела ≥60 кг] или 8 мг [исходная масса тела <60 кг]) перорально один раз в день или сорафениб 400 мг перорально два раза в день. Пациентов включали в исследование, если они имели статус функции печени класса А по Чайлд‒Пью и баллы по ECOG 0 или 1. Пациенты не включались в исследование, если у них ранее проводилась системная противораковая терапия по поводу прогрессирующего/нерезектабельного ГЦК или какая-либо предшествующая анти-VEGF терапия.

Первичной конечной точкой эффективности была ОВ. Было выяснено, что ленватиниб не уступал по эффективности сорафенибу с HR = 0,92 [95% ДИ (0,79, 1,06)] и медианой ОВ 13,6 месяцев против 12,3 месяцев [2,23–25]. Основные результаты исследования представлены в таблице 4-3.

**Таблица 4-3.** Результаты эффективности исследования REFLECT у больных с ГЦР печени [2].

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Критерии эффективности** | **Отношение рисков (ДИ 95%)a, b** | **P-уровеньd** | **Медиана (ДИ 95%)e** | |
| **Ленватиниб**  **(N= 478)** | **Сорафениб (N= 476)** |
| ОВg (mRECIST) | 0,92 (0,79;1,06) | Нет данных | 13,6 (12,1; 14,9) | 12,3 (10,4; 13,9) |
| ВБП (mRECIST) | 0,64 (0,55; 0,75) | <0,00001 | 7,3 (5,6; 7,5) | 3,6 (3,6; 3,7) |
| Проценты (ДИ 95%) | | | | |
| Скорость объективного ответаc. f, g | Нет данных | <0,00001 | 41% (36%, 45%) | 12% (9%, 15%) |
| **Примечание:**  aОтношение рисков для ленватиниба по сравнению с сорафенибом основано на модели Кокса, включающей группу лечения, как фактор.  b Стратификация по регионам (регион 1: Азиатско-Тихоокеанский регион; регион 2: Запад), ECOG (0, 1) и масса тела (<60 кг, ≥60 кг)  .cРезультаты основаны на подтвержденных и неподтвержденных ответах.  d P-значение для теста превосходства ленватиниба по сравнению с сорафенибом. Квартили оцениваются по методу Каплана-Мейера, а 95% ДИ оцениваются с помощью  е. обобщенный метод Брукмейера и Кроули  f Частота ответов (полный или частичный ответ). Согласно ретроспективному анализу независимой радиологической оценки ВБП составила 7,3 (95% ДИ 5,6, 7,4) месяца в группе ленватиниба и 6,2 (95% ДИ 3,7, 11,2) месяца в группе сорафениба  ВБП ‒ выживаемость без прогрессирования; ОВ ‒ общая выживаемость | | | | |

Средняя продолжительность лечения составила 5,7 месяца (Q1: 2,9, Q3: 11,1) в группе ленватиниба и 3,7 месяца (Q1: 1,8, Q3: 7,4) в группе сорафениба.

В обеих группах лечения в исследовании REFLECT медиана ОВ была примерно на 9 месяцев больше у субъектов, получавшие противораковую терапию после окончания исследования, чем у тех, у кого терапия не была продолжена. В группе ленватиниба медиана ОВ составила 19,5 месяцев (95% ДИ: 15,7; 23,0) для субъектов, получавшие противораковую терапию после окончания исследования (43%) и 10,5 месяцев (95% ДИ: 8,6, 12,2) у тех, у кого терапия не была продолжена. В группе сорафениба медиана ОВ составляла 17,0 месяцев (95% ДИ: 14,2, 18,8) для субъектов, получивших противораковую терапию после окончания исследования (51%) и 7,9 месяца (95% ДИ: 6,6, 9,7) у тех, у кого терапия не была продолжена. Средняя ОВ была примерно на 2,5 месяца дольше в группе ленватиниба по сравнению с группой сорафениба в обеих подгруппах субъектов (с противораковой терапией после окончания исследования или без нее) [2, 23–25].

#### 4.3.1.3. Рак эндометрия

Эффективность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом изучали в регистрационном исследовании III фазы (MK-3475-775/E7080-G000-309 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03517449). Было проведено рандомизированное, многоцентровое, открытое, активно-контролируемое исследование у пациенток с распространенным РЭ которые ранее лечились по крайней мере одной предшествующей химиотерапией на основе платины, в том числе в неоадъювантной и адъювантной терапии. Участники могли получить до 2 платиносодержащих препаратов, если один из них применялся в неоадъювантной или адъювантной терапии. Из исследования исключены пациентки с саркомой эндометрия (включая карциносаркому), или пациенок с активным аутоиммунным заболеванием или заболеванием, требующим иммуносупрессии.

Пациентки были рандомизированы в группы (1:1).

Группы лечения:

* Ленватиниб 20 мг перорально один раз в день в комбинации с пембролизумабом 200 мг внутривенно каждые 3 недели.
* По выбору исследователя: либо доксорубицин 60 мг/м2 каждые 3 недели, либо паклитаксел 80 мг/м2 еженедельно, 3 недели приема/1 неделя перерыва.

Лечение ленватинибом и пембролизумабом продолжалось до тех пор, пока не отмечалось прогрессирование РЭ согласно RECIST v1.1. или развивалась непереносимая токсичность, максимальная продолжительность исследования была 24 месяца.

Введение исследуемого препарата разрешалось после прогрессирования заболевания, определенного по RECIST, если исследователь считал, что пациент получает клиническую пользу и не развивалась непереносимая токсичность.

В общей сложности 827 пациентов были включены в исследование и рандомизированы для получения ленватиниба в комбинации с пембролизумабом (n=411) или доксорубицином (n=306) или паклитакселом (n=110).

Первичными показателями эффективности были ОВ и ВБП (согласно оценке BICR с использованием RECIST 1.1). Вторичные показатели эффективности включали ЧОО по оценке BICR с использованием RECIST 1.1. Основные результаты исследования представлены в таблице 4.4

**Таблица 4-4.** Результаты эффективности исследования MK-3475-775/E7080-G000-309 у больных с РЭ [2].

| **Критерии эффективности** | **Группы** | |
| --- | --- | --- |
| **Ленватиниб + пембролизумаб (N= 411)** | **Доксорубицин + паклитаксел (N= 416)** |
| ОВ | 13,6 (12,1; 14,9) | 12,3 (10,4; 13,9) |
| Количество (%) пациентов с событием | 188 (46%) | 245 (59%) |
| Медиана в месяцах (95%ДИ) | 7,2 (5,7; 7,6) | 11,4 (10,5; 12,9) |
| Отношение рисков (ДИ 95%)a | 3,8 (3,6; 4,2) | |
| P-уровень b | <0,0001 | |
| ВБП (mRECIST) |  |  |
| Количество (%) пациентов с событием | 281 (68%) | 286 (69%) |
| Медиана в месяцах (95%ДИ) | 7,2 (5,7; 7,6) | 3,8 (3,6; 4,2) |
| Отношение рисков (ДИ 95%)a | 0,56 (0,47; 0,66) | |
| P-уровеньb | <0,0001 | |
| Частота объективного ответа |  |  |
| Количество (%) пациентов с событиемс (ДИ 95%) | 32% (27; 37) | 15% (11; 18) |
| Полный ответ | 7% | 3% |
| Частичный ответ | 25% | 12% |
| P-уровеньd | <0,0001 | |
| Длительность ответа (медианав месяцах)e | 14,4 (1,6+; 23,7+) | 5,7 (0,0+; 24,2+) |
| **Примечание:**  a На основе модели стратифицированной регрессии Кокса  b Одностороннее значение p на основе стратифицированного логарифмического рангового критерия  c Ответ: лучший объективный ответ как подтвержденный полный ответ или частичный ответ.  d На основе метода Миеттинена и Нурминена, стратифицированного по функциональному статусу ECOG, географическому региону,  и история тазовой радиации.  e. На основе оценки Каплана-Мейера.  ВБП ‒ выживаемость без прогрессирования; ОВ ‒ общая выживаемость. | | |

В ходе исследования установлено, что медиана ОВ была выше при применении ленватиниба в сочетании с пембролизумабом, чем в группе сравнения (популяция популяция c достаточным статусом системы репарации (pMMR): 17,4 против 12,0 месяцев; отношение риска смерти 0,68; 95% ДИ от 0,56 до 0,84; P<0,001; в целом: 18,3 против 11,4 месяцев; отношение рисков 0,62; 95% ДИ от 0,51 до 0,75; P<0,001) (таблица 4.4).

В общей сложности 121/411 (29%) пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб, получили продолжение исследуемой терапии после прогрессирования заболевания, определенного по RECIST. Средняя продолжительность постпрогрессирующей терапии составила 2,8 месяца. Оценка состояния опухоли проводилась каждые 8 недель.

Комбинация ленватиниба и пембролизумаба привела к значительно более длительному ВБП заболевания и ОВ по сравнению со стандартной химиотерапией у пациенток с распространенным РЭ [2, 29].

#### 4.3.1.4. Почечно-клеточный рак

Ленватиниб в комбинации с пембролизумабом или эверолимусом проявляет активность в отношении распространенного почечно-клеточного рака [26–28].

Было проведено регистрационное исследование III фазы у пациентов с распространенным почено-клеточным раком без предшествующей системной терапии (E7080, CLEAR. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02811861). Пациенты были рандомизированы в три группы (в соотношении 1:1:1) для получения:

* ленватиниба (20 мг перорально один раз в день) плюс пембролизумаб (200 мг внутривенно один раз в день) 3 недели);
* ленватиниб (18 мг перорально один раз в день) плюс эверолимус (5 мг перорально один раз в день);
* сунитиниб (50 мг перорально один раз в день, чередуя 4 недели лечения и 2 недели без лечения).

Первичной конечной точкой была ВБП по оценке Независимого комитета по оценке данных, оценка проводилась в соответствии с mRECIST, версия 1.1. Также оценивали ОВ и безопасность.

1069 пациентов были рандомизированы в группы, получавшие ленватиниб плюс пембролизумаб (355 пациентов), ленватиниб плюс эверолимус (357) или сунитиниб (357). ВБП заболевания была выше в группе ленватиниба плюс пембролизумаб, чем в группе сунитиниба (медиана 23,9 и 9,2 месяца; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,39; 95% ДИ 0,32–0,49; p<0,001), дольше при приеме ленватиниба плюс эверолимус, чем при приеме сунитиниба (медиана 14,7 и 9,2 месяца; отношение рисков 0,65; 95% ДИ 0,53–0,80; p<0,001). ОВ была выше в группе ленватиниба плюс пембролизумаб, чем в группе сунитиниба (отношение рисков для смерти 0,66; 95% ДИ от 0,49 до 0,88; p = 0,005), но не выше в группе ленватиниба плюс эверолимус по сравнению с сунитинибом (отношение рисков 1,15; 95% ДИ от 0,88 до 1,50; p = 0,30). В таблице 4‒5 представлены основные результаты исследования.

**Таблица 4-5.** Результаты эффективности исследования у пациентов с распространенным или метастатическим почечно клеточным раком (CLEAR).

| **Критерии эффективности** | **Группы** | |
| --- | --- | --- |
| **Ленватиниб + пембролизумаб**  **(N= 355)** | **Синутинаб**  **(N= 357)** |
| ВБП (mRECIST) |  |  |
| Количество (%) пациентов с событием | 160 (45,1%) | 205 (57,4%) |
| Медиана в месяцах (95%ДИ) | 23,9 (20,8; 27,7) | 9,2 (6,0; 11,0 |
| Отношение рисков (ДИ 95%)a | 0,39 (0,32; 0,49) | |
| p-уровеньb | <0,0001 | |
| ОВ |  |  |
| Количество (%) пациентов с событием | 80 (22,5%) | 101 (28,3%) |
| Медиана в месяцах (95%ДИ) | Не достигнуто | Не достигнуто |
| Отношение рисков (ДИ 95%)a | 0,66 (0,49, 0,88) | |
| p-уровеньb | <0,0001 | |
| Частота объективного ответа | 252 (71,0%) | 129 (36,1%) |
| (ДИ 95%)a | (66,3, 75,7) | (31,2, 41,1) |
| Полный ответ | 57 (16,1%) | 15 (4,2%) |
| Частичный ответ | 195 (54,9%) | 114 (31,9%) |
| p-уровень d | <0,0001 | |
| Длительность ответас (медианав месяцах) | 14,4 (1,6+; 23,7+) | 5,7 (0,0+; 24,2+) |
| **Примечание:**  a Соотношение рисков основано на модели пропорциональных рисков Кокса и прогностических группах MSKCC.  b Двустороннее значение р, основанное на стратифицированном логарифмическом ранговом тесте, по сравнению с границей 0,0411 для ВБП и 0,0161 для ОВ соответственно.  c Двустороннее значение р, основанное на критерии Кокрана Мантеля-Хензеля.  ВБП ‒ выживаемость без прогрессирования; ОВ ‒ общая выживаемость. | | |

Таким образом, комбинация ленватиниба и пембролизумаба ассоциировалась со значительно большей ВБП и ОВ, чем при лечении сунитинибом [26–28].

4.3.2. Клиническая безопасность

**4.3.2.1. Группоспецифические эффекты**

Ингибиторы киназ представляют собой большую группу противоопухолевых агентов и являются повсеместно распространенными внутриклеточными белками и белками клеточной поверхности, которые играют критическую роль в клеточных сигнальных путях, участвующих в метаболизме, реакциях на повреждения, адаптации, росте и дифференцировке [30].

Ингибиторы протеинкиназы являются относительно недавно разработанными агентами, все они представлены с 2001 года. Они уникальны и представляют собой значительный прогресс в химиотерапии рака. Первым ингибитором тирозинкиназы, одобренным для использования в Соединенных Штатах, был иматиниб, который используется для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой и имеет мутированный киназный рецептор (BCR-ABL). Иматиниб является специфическим ингибитором киназы BCR-ABL. В течение последующих 20 лет появилось несколько десятков ингибиторов киназ, используемых при лечении раковых заболеваний.

Все ингибиторы протеинкиназы обладают гепатотоксичностью разной степени выраженности, и многие из них были связаны со случаями повреждения печени, которое являлось тяжелым и в ряде случаев приводило к смерти пациентов. Два ингибитора протеинкиназы (иматиниб и нилотиниб) были связаны со случаями реактивации гепатита В. Другие ингибиторы киназы были связаны со случаями редкого и идиосинкразического повреждения печени, которое может быть гепатоцеллюлярным или холестатическим и может привести к летальному исходу [31].

Ингибиторы киназы типа I проявляют склонность к низкой киназной селективности, эта низкая селективность в отношении киназ-мишеней может привести к кардиотоксичности и возможному ухудшению сердечной функции [32].

**4.3.2.2. Препарат-специфичные эффекты**

**Дифференцированный рак щитовидной железы**

По результатам клинических исследований у пациентов с РЩЖ наиболее частыми побочными реакциями (возникающими у ≥30% пациентов) являлись артериальная гипертензия (68,6%), диарея (62,8%), снижение аппетита (51,5%), снижение массы тела (49,1%), утомляемость (45,8%), тошнота (44,5%), протеинурия 36,9%), стоматит (35,8%), рвота (34,5%), дисфония (34,1%), головная боль (34,1%) и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ЛПЭ) (32,7%). Гипертония и протеинурия, как правило, возникали в начале лечения ленватинибом. Большинство побочных реакций 3–4 степени тяжести наблюдались в течение первых 6 месяцев лечения, за исключением диареи, которая могла развиться на протяжении всего лечения, и потеря веса, которая имела тенденцию к развитию при накопительном эффекте.

Наиболее серьезными побочными реакциями были почечная недостаточность (2,4%), артериальные тромбоэмболии (3,9%), сердечная недостаточность (0,7%), внутричерепные опухолевые кровоизлияния (0,7%), печеночная недостаточность (0,2%) и артериальные тромбоэмболии (нарушения мозгового кровообращения (1,1%), транзиторная ишемическая атака (0,7%) и инфаркт миокарда (0,9%).

У 452 пациентов с рефрактерным к терапии радиоактивным йодом РЩЖ была снижена доза у 63,1% пациентов или отменен препарат у 19,5%. Побочные реакции, которые чаще всего приводили к снижению дозы (у ≥5% пациентов) гипертония, протеинурия, диарея, усталость, снижение веса и снижение аппетита. Побочные реакции, которые чаще всего приводили к прекращения приема ленватиниба были протеинурия, астения, артериальная гипертензия, нарушение мозгового кровообращения, диарея и легочная эмболия [2].

**Гепатоцеллюлярный рак**

По результатам клинических исследований у пациентов с ГЦР наиболее частыми побочными реакциями (возникающими у ≥30% пациентов) являлись артериальная гипертензия (44,0%), диарея (38,1%), снижение аппетита (34,9%), утомляемость (30,6%) и снижение массы тела (30,4%).

Наиболее серьезными побочными реакциями были печеночная недостаточность (2,8%), печеночная энцефалопатия (4,6%), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (1,4%), кровоизлияние в мозг (0,6%), артериальное тромбоэмболические осложнения (2,0%), включая инфаркт миокарда (0,8%), инфаркт головного мозга (0,4%) и нарушения мозгового кровообращения (0,4%), явления почечной недостаточности/нарушения (1,4%). Частота снижения количества нейтрофилов была выше у пациентов с ГЦР (8,7% при приеме ленватиниба, чем при других типах опухолей, не являющихся ГЦР (1,4%)), которое не было связано с инфекцией, сепсисом или бактериальным перитонитом.

У 496 пациентов с ГЦР модификация дозы (прекращение или снижение) и прекращение лечения были действия, предпринятые в связи с побочной реакцией, у 62,3% и 20,2% пациентов соответственно. Неблагоприятные реакции, которые чаще всего приводили к изменению дозы (у ≥5% пациентов): снижение аппетита, диарея, протеинурия, артериальная гипертензия, утомляемость, снижение количества тромбоцитов. Побочные реакции, которые чаще всего были причиной прекращения приема ленватиниба были печеночная энцефалопатия, утомляемость, повышение АД, протеинурия и печеночная недостаточность [2].

**Рак эндометрия**

По результатам клинических исследований у пациентов с РЭ безопасность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом оценивали у 530 пациентов с распространенным РЭ, получавших 20 мг ленватиниба один раз в день и 200 мг пембролизумаба каждые 3 недели. Наиболее частыми (встречающимися у ≥20% пациентов) побочными реакциями были артериальная гипертензия (63%), диарея (57%), гипотиреоз (56%), тошнота (51%), снижение аппетита (47%), рвота (39%), усталость (38%), снижение массы тела (35%), артралгия (33%), протеинурия (29%), запор (27%), головная боль (27%), инфекция мочевыводящих путей (27%), дисфония (25%), боль в животе (23%), астения (23%), синдром ЛПЭ (23%), стоматит (23%), анемия (22%) и гипомагниемия (20%).

Наиболее частыми (возникающими у ≥5% пациентов) тяжелыми (степени ≥3) побочными реакциями были артериальная гипертензия (37,2%), снижение массы тела (9,1%), диарея (8,1%), повышение липазы (7,7%), снижение аппетита (6,4%), астения (6%), утомляемость (6%), гипокалиемия (5,7%), анемия (5,3%) и протеинурия (5,1%).

Прекращение приема ленватиниба произошло у 30,6% пациентов, а прекращение приема как ленватиниба, так и пембролизумаба произошло у 15,3% пациентов из-за побочных реакций. Самые распространенные (возникающие у ≥1% пациентов) нежелательные реакции, приведшие к прекращению приема ленватиниба, были артериальная гипертензия (1,9%), диарея (1,3%), астения (1,3%), снижение аппетита (1,3%), протеинурия (1,3%), и снижение веса (1,1%).

Прерывание приема ленватиниба из-за побочных реакций произошло у 63,2% пациентов. Прерывание приема ленватиниба и пембролизумаба из-за побочных реакций произошло в 34,3% случаев. Наиболее частые (встречающиеся у ≥5% пациентов) нежелательные реакции, приводящие к прерыванию лечения ленватинибом были артериальная гипертензия (12,6%), диарея (11,5%), протеинурия (7,2%), рвота (7%), утомляемость, (5,7%) и снижение аппетита (5,7%).

Снижение дозы ленватиниба из-за побочных реакций произошло у 67,0% пациентов. Большинство частых (встречающиеся у ≥5% пациентов) нежелательных реакций, приводящих к снижению дозы ленватиниба включали артериальную гипертензию (16,2%), диарею (12,5%), синдром ЛПЭ (9,1%), усталость (8,7%), протеинурию (7,7%), снижение аппетита (6,6%), тошноту (5,5%), астению (5,1%), снижение веса (5,1%).

**Почечно-клеточный рак**

По результатам клинических исследований у пациентов с ПКР безопасность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом оценивали у 1047 пациентов. Наиболее частыми побочными реакциями (сообщалось не менее чем у 30% пациентов) были: утомляемость, диарея, скелетно-мышечные боли, гипотиреоз, гипертония, стоматит; снижение аппетита, сыпь и тошнота. 82% пациентов имели НЯ 3 степени или выше. Наиболее частыми побочными реакциями степени 3 или выше (≥5%) были: артериальная гипертензия (29%); повышение липазы (18%); диарея (10%); усталость (9%); повышение амилазы (9%); гепатотоксичность (9%); протеинурия (8%); снижение веса (8%); геморрагические явления (5%).

Побочные реакции со смертельным исходом наблюдались у 4,3% пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб, это были остановка сердца и дыхания (0,9%), сепсис (0,9%) и по одному случаю (0,3%) каждого из следующих: аритмия, аутоиммунный гепатит, одышка, гипертонический криз, повышение уровня креатинина в крови, синдром полиорганной дисфункции, миастенический синдром, миокардит, нефрит, пневмонит, разрыв аневризмы, сепсис и субарахноидальное кровоизлияние.

Серьезные побочные реакции возникали у 51% пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб Серьезными побочными реакциями у ≥2% пациентов были геморрагические явления (5%), диарея (4%), артериальная гипертензия (3%), инфаркт миокарда (3%), пневмонит (3%), рвота (3%), острая почечная недостаточность (2%), надпочечниковая недостаточность (2%), одышка (2%) и пневмония (2%).

Прекращение приема ленватиниба, пембролизумаба или обоих препаратов из-за побочных реакций произошло у 37% всех больных; у 26% был отменен ленватиниб и у 13% оба препарата. Наиболее частой побочной реакцией (≥2%), которая привела к прекращению приема ленватиниба, пембролизумаба или того и другого был миокардит [33].

**4.3.3. Пострегистрационный опыт применения**

В исследованиях на постмаркетинговом этапе был выявлен ряд НЯ, которые не были обнаружены во время исследований II/III фазы. Поскольку сведения об этих НЯ получены из баз данных о репортировании побочных эффектов лекарственных препаратов, оценить реальную частоту их возникновения и определить причинно-следственную связь невозможно. Сообщалось о следующих побочных реакциях:

* ЖКТ: панкреатит, повышение активности амилазы.
* Общие: нарушение заживления ран.
* Гепатобилиарная система: холецистит.
* Опорно-двигательный аппарат и соединительная ткань: свищ, остеонекроз челюсти.
* Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефротический синдром.
* Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: пневмоторакс.
* Сосудистые расстройства: диссекция артерии и аневризма артерии (включая разрыв).

Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с лекарственными препаратами [2,3,20,27,34].

## Список литературы

1. Eisai Inc. A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 (24 mg) Administered to Subjects With Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment and to Healthy Subjects [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2015 апр [цитируется по 27 октябрь 2022 г.]. Report No.: NCT02199379. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02199379

2. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. LENVIMA 4 mg, 10 mg hard capsules.26.11.2021.

3. European Medicines Agency. Assessment report Lenvima International non-proprietary name: lenvatinib Procedure No. EMEA/H/C/003727/0000.26 March 2015.

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по медицинскому применению для препарата Ленвима®. Версия от 29.03.2022. Регистрационное удостоверение ЛП-003398 от 29.12.2015. Эйсай Юроп Лимитед. Соединенное Королевство.

5. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package.LENVIMA (lenvatinib) Capsules Company: Eisai, Inc. MEDICAL REVIEW(S) .Application No.: 206947 Approval Date: 2/13/2015.

6. A Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of Simultaneous CYP3A4 and P-glycoprotein Inhibition on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 5 mg E7080 to Healthy Volunteers - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Интернет]. [цитируется по 30 октябрь 2022 г.]. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02198170

7. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle kinases in cancer. Curr Opin Genet Dev. Feb 2007; 17(1):60–5.

8. Mansour SJ, Matten WT, Hermann AS, Candia JM, Rong S, Fukasawa K, и др. Transformation of mammalian cells by constitutively active MAP kinase kinase. Science. Aug 1994; 265(5174):966–70.

9. Cohen P. The regulation of protein function by multisite phosphorylation--a 25 year update. Trends Biochem Sci. Dec 2000; 25(12):596–601.

10. Tarrant MK, Cole PA. The chemical biology of protein phosphorylation. Annu Rev Biochem. 2009; 78:797–825.

11. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, Tsuruoka A, Watanabe T, Wakabayashi T, и др. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. Int J Cancer. Feb 2008; 122(3):664–71.

12. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Cancer Res. Sept 2008; 14(17):5459–65.

13. Hussein Z, Mizuo H, Hayato S, Namiki M, Shumaker R. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Lenvatinib, an Orally Active, Small-Molecule, Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. Dec 2017 ; 42(6):903–14.

14. Nishio M, Horai T, Horiike A, Nokihara H, Yamamoto N, Takahashi T, и др. Phase 1 study of lenvatinib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. Aug 2013; 109(3):538–44.

15. Koyama N, Saito K, Nishioka Y, Yusa W, Yamamoto N, Yamada Y, и др. Pharmacodynamic change in plasma angiogenic proteins: a dose-escalation phase 1 study of the multi-kinase inhibitor lenvatinib. BMC Cancer. Jul 2014; 14:530.

16. Hong DS, Kurzrock R, Wheler JJ, Naing A, Falchook GS, Fu S, и др. Phase I Dose-Escalation Study of the Multikinase Inhibitor Lenvatinib in Patients with Advanced Solid Tumors and in an Expanded Cohort of Patients with Melanoma. Clin Cancer Res. Nov 2015; 21(21):4801–10.

17. Bendtsen MAF, Grimm D, Bauer J, Wehland M, Wise P, Magnusson NE, и др. Hypertension Caused by Lenvatinib and Everolimus in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Int J Mol Sci. Aug 2017; 18(8):E1736.

18. Fogli S, Gianfilippo G, Cucchiara F, Del Re M, Valerio L, Elisei R, и др. Clinical pharmacology and drug-drug interactions of lenvatinib in thyroid cancer. Crit Rev Oncol Hematol. Jul 2021; 163:103366.

19. Bitting RL, Healy P, Creel PA, Turnbull J, Morris K, Wood SY, и др. A Phase Ib Study of Combined VEGFR and mTOR Inhibition With Vatalanib and Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. Clinical Genitourinary Cancer. Aug 2014; 12(4):241–50.

20. Motzer RJ, Taylor MH, Evans TRJ, Okusaka T, Glen H, Lubiniecki GM, и др. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. Expert Rev Anticancer Ther. Apr 2022; 22(4):383–400.

21. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Dutcus CE, Song J, Taylor MH, и др. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab. Nov 2016; 101(11):4103–9.

22. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, и др. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. Feb 2015 ; 372(7):621–30.

23. Yamashita T, Kudo M, Ikeda K, Izumi N, Tateishi R, Ikeda M, и др. REFLECT-a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. J Gastroenterol. Jan 2020; 55(1):113–22.

24. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, и др. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. March 2018; 391(10126):1163–73.

25. Evans TRJ, Kudo M, Finn RS, Han KH, Cheng AL, Ikeda M, и др. Urine protein:creatinine ratio vs 24-hour urine protein for proteinuria management: analysis from the phase 3 REFLECT study of lenvatinib vs sorafenib in hepatocellular carcinoma. Br J Cancer. Jul 2019; 121(3):218–21.

26. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, и др. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. Apr 2021; 384(14):1289–300.

27. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION PrLENVIMA® Lenvatinib capsules 4mg and 10mg Lenvatinib (as lenvatinib mesylate) Multiple Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Antineoplastic Agent, ATC code:L01XE29. Eisai Limited.2018.

28. Motzer R, Porta C, Alekseev B, Rha SY, Choueiri TK, Mendez-Vidal MJ, и др. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. Jun 2022; 23(6):768–80.

29. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, и др. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. Feb 2022; 386(5):437–48.

30. Kannaiyan R, Mahadevan D. A comprehensive review of protein kinase inhibitors for cancer therapy. Expert Rev Anticancer Ther. Dec 2018; 18(12):1249–70.

31. Protein Kinase Inhibitors. В: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Интернет]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [цитируется по 31 октябрь 2022 г.]. Доступно на: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548591/

32. Bhullar KS, Lagarón NO, McGowan EM, Parmar I, Jha A, Hubbard BP, и др. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. Molecular Cancer. Feb 2018; 17(1):48.

33. Product Monograph LENVIMA® Lenvatinib capsules 4 mg and 10 mg Lenvatinib (as lenvatinib mesylate). Eisai Limited.Date of Initial Authorization: DEC 22, 2015 Date of Revision:MAY 31, 2022.

34. Hao Z, Wang P. Lenvatinib in Management of Solid Tumors. Oncologist. Feb 2020; 25(2):e302–10.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Доклинических исследований препарата DT-LNV (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг и 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-LNV представляет собой воспроизведенный препарат ленватиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Ленвима® (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг, 10 мг (владелец РУ: Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство), которому DT-LNV (МНН: ленватиниб) полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные доклинических исследований оригинального препарата Ленвима® (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг, 10 мг (владелец РУ: Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство).

Для изучения ленватиниба 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 ленватиниба.

При изучении первичной фармакодинамики *in vitro* было показано, что ленватиниб селективно ингибировал тирозинкиназную активность рецепторов VEGF (VEGFR1-3) и RET со значением Ki приблизительно равным 1 нмоль/л. Ленватиниб ингибировал другие тирозинкиназные рецепторы, связанные с проангиогенными и онкогенными путями, включая FGFR1-4, PDGFRα и KIT, со значениями медианной ингибирующей концентрации (IC50) ниже 100 нмоль/л.

Константа равновесной диссоциации (Kd) ленватиниба против VEGFR2 составила 2,1 нмоль/л. Рентгеновский анализ кристаллической структуры комплекса VEGFR2-ленватиниб и комплекса FGFR1-ленватиниб показал, что ленватиниб связывается с сайтом связывания аденозинтрифосфата (АТФ) и соседней аллостерической областью в киназном домене, принимая конформацию "аспаргиновая кислота-фенилаланин-глицин (DFG)-in".

Был оценен противоопухолевый эффект ленватиниба *in vivo* на рост опухоли клеточной линии папиллярной карциномы щитовидной железы человека К1 на модели ксенотрансплантата мыши. Установлено, что ежедневное введение ленватиниба в течение 14 дней мышам, которым имплантировали клеточную линию карциномы щитовидной железы человека К1, приводило к задержке роста опухоли дозозависимым образом без статистически значимого влияния на массу тела.

Изучено влияние ленватиниба как на рост опухоли, так и на ангиогенез опухоли в ксенотрансплантатах линии клеток анапластического рака человека 8305C у бестимусных мышей. Выяснено, что ленватиниб имел значительное дозозависимое снижение объема опухоли по сравнению с контролем на 15-й день. Ленватиниб в диапазоне доз от 3 до 100 мг/кг значительно и дозозависимо снижал плотность микрососудов в опухолях 8305C на 15-й день.

Для оценки потенциальных вторичных фармакодинамических эффектов ленватиниба было проведено исследование связывания с панелью из 50 некиназных рецепторов (ExpressSProfile) при концентрациях ленватиниба от 1 и 10 мкмоль/л. Не отмечалось значительного связывания (>50% ингибирование) ленватиниба с рецепторами ExpresSProfile при оцениваемых концентрациях, за исключением рецептора 5-гидрокситриптамина 1В (58%) и человеческого переносчика норадреналина (50%) при 10 мкмоль/л.

Фармакокинетика ленватиниба оценивалась *in vivo* после перорального введения мышам, крысам, собакам и обезьянам. Образцы плазмы, собранные у мышей, крыс, собак и обезьян в ходе токсикокинетических исследований, анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и жидкостной хроматографии с масс спектрометрией (ЖХ/МС). После введения радиоактивного 14C-ленватиниба радиоактивность измеряли жидкостным сцинтилляционным счетчиком (ЖСС). Билиарная экскреция исследовалась у крыс с канюлированными желчными протоками в течение 48 часов после введения 14C-ленватиниба.

Пероральная биодоступность ленватиниба составляла 64,4%, 68,7%, 70,4% и 78,4% у мышей, крыс, собак и обезьян, соответственно. Tmax варьировала от 0,5 до 2 часов у животных после перорального введения ленватиниба, что незначительно короче, чем диапазон от 1 до 4 часов, наблюдаемый у людей.

Период полувыведения (T1/2) у всех видов животных после однократного перорального приема ленватиниба колеблется от 1,74 до 5,27 часов, что намного короче, чем у людей (~28 часов после однократного и многократного приема ленватиниба).

Радиоактивность после перорального приема радиоактивно меченного 14C-ленватиниба крысам (перорально через желудочный зонд в дозе 3 мг/кг) достигла максимального уровня в большинстве тканей через 30 мин после введения 14C-ленватиниба, за исключением слепой кишки, толстой кишки и кожи, где он достиг максимального уровня через 6 часов после введения. Распределение 14C-ленватиниба было самым высоким в печени крыс, надпочечниках, желудке и тонком кишечнике (в 1–3 раза выше, чем в плазме). Через 30 минут после введения радиоактивного 14C-ленватиниба в слепой кишке и толстой кишке, радиоактивность была примерно в 12 раз выше, чем в плазме через 6 часов после введения. Распределение 14C-ленватиниба в головном мозге крыс, мозжечке, продолговатом мозге и спинном мозге составляло ≤2% 14C-ленватиниба в плазме, а распределение радиоактивности в головной мозг составило ≤0,02% от общей дозы радиоактивности.

*In vitro* ленватиниб в значительной степени связывался с белками плазмы как у животных (~90-98%), так и у человека (98–99%), преимущественно с альбумином и в меньшей степени с α1-кислым гликопротеином и γ-глобулином.

Был оценен метаболизм ленватиниба *in vitro* с использованием микросом печени мышей, крыс, собак, обезьян и человека, реакционные смеси анализировали с помощью ЖХ/МС. В микросомах печени было идентифицировано восемь метаболитов. В микросомах печени человека обнаружено шесть метаболитов: М1, М2, М3, М4, М5 и М8. M8 также был обнаружен в микросомах печени обезьян, а остальные 5 метаболитов были обнаружены в микросомах всех исследованных видов. М2, деметилированная форма ленватиниба, был основным метаболитом, идентифицированным в микросомах печени человека.

После однократного перорального введения 14C-ленватиниба крысам (перорально через желудочный зонд в дозе 3 мг/кг), экскреция 14C-ленватиниба с калом составила 87,2%, с мочой 12,2%. Через сорок восемь часов после введения однократной пероральной дозы 14C-ленватиниба крысам с канюлированными желчными протоками экскреция с желчью, мочой и калом составила 41,6%, 18,1% и 27,2% дозы, соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что преобладающим путем выведения ленватиниба у крыс является фекальный путь с желчью, и по меньшей мере 65% введенной дозы всасывается.

После однократного перорального введения 14C-ленватиниба обезьянам (перорально через желудочный зонд в дозе 3 мг/кг) экскреция 14C-ленватиниба с калом составила 72,8%, с мочой 17,2%.

Токсичность при однократном и многократном введении ленватиниба изучали у крыс, собак и обезьян.

Исследования токсичности при однократном введении проводили у крыс и собак. Ленватиниб в дозах 10, 30, 100 мг/кг однократно через желудочный зонд вводили самцам крыс Sprague-Dawley (6 самцов в экспериментальной группе, 6 в контроле) для оценки общего физического состояния, поведения животных, оценки дыхательной функции. Эксперименты проводилась до введения ленватиниба и через 1, 2, 4 и 8 часов после введения. Было выяснено, что все дозы до 100 мг/кг не оказывали влияния на общее физическое состояние и поведение крыс, не отмечалось статистически значимого влияния ленватиниба на измеренные параметры дыхательной функции у самцов крыс Sprague-Dawley.

Влияние на сердечно-сосудистую систему изучалось при введении ленватиниба в дозах 6 и 30 мг/кг однократно через желудочный зонд собакам (3 самки, 3 самца). Было выяснено, что у самцов собак частота сердечных сокращений (ЧСС) снизилась на 23% через 4 часа после введения дозы 6 мг/кг по сравнению с контролем. Артериальное давление (АД) у самцов увеличилось на 29% и 23% через 2 часа после введения 6 и 30 мг/кг, соответственно, по сравнению с контролем. При оценке электрокардиограммы (ЭКГ) продолжительность QRS у самцов собак уменьшилась на 13% и 11% через 1 и 4 часа после введения дозы 30 мг/кг по сравнению с контролем.

Ленватиниб оценивался в токсикологических исследованиях при многократном введении у крыс Sprague Dawley (до 26 недель), у собак (до 4 недель), у яванских макак (до 39 недель).

Основными органами токсичности ленватиниба были ЖКТ (водянистый стул, снижение массы тела и потребления пищи, дегенерация медиальных артерий в желудке и слепой кишке), почки (гломерулопатия), печень (повышение АЛТ и АСТ), желчный пузырь (артериальный фиброзный некроз), яички, головной мозг, селезенка (лимфоидная атрофия) и надпочечники (корковая гипертрофия).

Ленватиниб не оказывал мутагенного действия в тесте Эймса *in vitro* и на мышах *in vitro*. Ленватиниб был не кластогенным в микроядерном анализе костного мозга крыс *in vivo* при уровнях доз до 2000 мг/кг. Хотя ленватиниб не был генотоксичен, для 5 из 14 примесей, протестированных *in vitro* в тесте Эймса, был выявлен мутагенный потенциал.

Исследования фертильности/эмбрионального развития ленватиниба не проводились. Однако, результаты токсикокинетических исследований повторных доз позволяют предположить, что введение ленватиниба может ухудшить мужскую и женскую репродуктивную функцию и/или фертильность.

В токсикокинетических исследованиях у крыс отмечалась фолликулярная атрезия яичников, гипоцеллюлярность семенного эпителия в семенниках в дозах, в 9–39 раз превышающие дозы, рекомендуемые для человека (24 мг).

При токсикокинетических исследованиях у обезьян отмечалась фолликулярная атрезия яичников и снижение частоты менструаций при экспозиции ленватиниба примерно в 0,2–1 раза превышавшей клиническую экспозицию в рекомендованной дозе для человека. Гипоклеточность семенного эпителия в семенниках наблюдалось у обезьян при экспозиции ленватиниба примерно в 4–19 раз выше, чем экспозиция в рекомендуемой дозе для человека.

В токсикокинетических исследованиях у собак отмечались гипоцеллюлярность семенного эпителия в яичках и десквамация клеток семенного эпителия в придатках яичка при экспозиции ленватиниба примерно от 0,02 до 0,09 раз превышавшей клиническую экспозицию при рекомендуемой дозе для человека.

В исследовании на беременных крысах были изучены токсикокинетические показатели проницаемости плацентарного барьера и оценена способность проникновения ленватиниба в молоко лактирующих крыс. Хотя ленватиниб преодолел плацентарный барьер, процентное распределение радиоактивности в каждый плод составляло ≤ 0,02% от введенной дозы радиоактивности, что свидетельствует об относительно низкой плацентарной передаче ленватиниба плоду.

В исследовании на крысах была изучена эмбриофетальная токсичность. Исследование эмбриофетального развития, проведенное на крысах, показало, что ленватиниб эмбриотоксичен, фетотоксичен и обладает тератогенным потенциалом. В группе ленватиниба постимплантационные потери составляли 82,2% по сравнению с контрольной группой (3,8%) из-за ранней резорбции плода, что приводило к статистически значимому снижению среднего числа живых плодов в помете и количества самок с живыми плодами.

Введение ленватиниба приводило к статистически значимому дозозависимому увеличению количества плодов с внешними аномалиями и скелетными аномалиями по сравнению с контролем в исследовании у крыс и кроликов. Внешние аномалии плода наблюдались при уровнях доз ≥0,3 мг/кг (1,8 мг/м2). Аномалии плодов включали дозозависимый париетальный отек, криптофтальмию, отсутствующие или аномальные хвосты.

При оценке постнатальной токсичности выяснено, что органы-мишени токсичности, вызванной ленватинибом, в целом аналогичны таковым у взрослых крыс и включали резцы, бедренную кость, большеберцовую кость, грудину, бедренный и грудинный костный мозг, почки, ЖКТ, надпочечники, печень, общий желчный проток, сердце, вилочковую железу, селезенку, поджелудочную железу. Дополнительные органы-мишени для ленватиниба у молодых крыс включали большеберцовую кость и легкие. При дозе 10 мг/кг отмечались тромбоз, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца и альвеолярные кровоизлияния в легких, что, возможно, связано с ингибированием VEGF.

Токсикокинетические исследования повторных доз ленватиниба у самцов и самок крыс, собак и обезьян, получавших пероральные дозы один раз в день в течение 26, 4 и 39 недель, соответственно, не выявили системного накопления ленватиниба. Системное воздействие на самцов и самок было в целом сопоставимо у всех изученных видов животных. У собак при дозах <30 мг/кг системная экспозиция обычно увеличивалась пропорционально дозе. Системное воздействие увеличилось менее чем пропорционально дозе при более высоких уровнях дозы у крыс (> 10 мг/кг). У обезьян системное воздействие увеличивалось более чем пропорционально дозе при низких уровнях дозы (0,1–3 мг/кг). В отличие от крыс и обезьян, системное воздействие у человека увеличивалось пропорционально дозе.

Было рассчитано, что cредний фотоэффект (MPE) для ленватиниба составляет -0,024, что указывает на отсутствие фототоксичности (MPE <0,1).

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Клинических исследований препарата DT-LNV (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг, 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как DT-LNV (МНН: ленватиниб), представляет собой воспроизведенный препарат ленватиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Ленвима® (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг, 10 мг (владелец РУ: Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство), которому DT-LNV (МНН: ленватиниб), полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата ленватиниб.

Ленватиниб является ингибитором тирозинкиназы I типа, проявляющим выраженную антиангиогенную активность при лечении рака. Благодаря активности при множественных солидных опухолях, препарат был одобрен при дифференцированном РЩЖ, ГЦК, ПКК и при лечении РЭ как в качестве монотерапии или в комбинированной химиотерапии. Кроме того, ленватиниб продемонстрировал многообещающие результаты при некоторых других типах опухолей, включая медуллярный рак, анапластический РЩЖ, аденоидно-кистозный рак и РЭ. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, действующий на рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов 1–VEGF, рецепторы к фактору роста фибробластов FGFR, рецепторы к тромбоцитарному фактору роста α (PDGFR), а также протоонкогены RET и KIT.

В феврале 2015 года FDA одобрило ленватиниб для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим, прогрессирующим, резистентным к лечению лечение радиоактивным йодом дифференцированного РЩЖ. В мае 2015 года ЕМА также одобрило ленватиниб для лечения прогрессирующего, местно-распространенного или метастатического дифференцированного РЩЖ у взрослых, у которых заболевание прогрессировало, несмотря на стандартное лечение радиоактивным йодом. В последующие годы, после проведения клинических исследований, ленватиниб был зарегистрирован по показаниям ГЦК, почечно-клеточная карцинома и РЭ. В Российской Федерации ленватиниб был зарегистрирован 29.12.2015.

Эффективность лекарственных препаратов, содержащих ленватиниб, в качестве средства для лечения множественных солидных опухолях (дифференцированный РЩЖ, ГЦК, почечно-клеточная карцинома, РЭ) как в качестве монотерапии или в комбинированной химиотерапии у взрослых была доказана в многочисленных клинических исследованиях, в том числе, в двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях, в сравнении с известными стандартами лечения. Кроме того, эффективность ленватиниба в составе комбинированной терапии солидных опухолей подтверждена в систематических обзорах, мета-анализах и ретроспективных клинических исследованиях, а также данными реальной клинической практики.

Фармакокинетические параметры ленватиниба изучались у здоровых взрослых добровольцев, у пациентов с печеночной недостаточностью, почечной недостаточностью и солидными опухолями.

Ленватиниб, как в таблетках, так и в капсулах, быстро всасывался после перорального приема, время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (Tmax) составляло от 1 до 4 часов. У здоровых добровольцев после однократного приема 24 мг ленватиниба Cmax составляла 325 (105) нг/мл, AUC 0-t 2990 (974) нг×ч/мл, AUC0-∞ 3010 (974) нг×ч/мл (исследование A001-005). При проведении популяционного фармакокинетического анализа установлено, что у здоровых добровольцев CL/F был на 15% выше по сравнению с пациентами со злокачественными солидными опухолями.

В условиях *іn vitro* ленватиниб продемонстрировал высокую степень связывания с белками плазмы крови человека, которая варьировала от 98 до 99% (0,3‒30 мкг/мл мезилата). Препарат связывался преимущественно с альбумином и в незначительной степени ‒ с альфа-1-кислым гликопротеином и гамма-глобулином. Подобное связывание с белками плазмы (от 97% до 99%) без зависимости от концентраций ленватиниба (от 0,2 до 1,2 мкг/мл) наблюдалось в плазме при печеночной недостаточности, почечной недостаточности и у здоровых субъектов.

Исследования *іn vitro* показали, что ленватиниб является субстратом Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и не является субстратом белков-переносчиков органических анионов и катионов (OAT1, ОАТЗ, OATP 1B1, OATP1ВЗ, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K) или белка-переносчика солей желчных кислот (Bile salt export pump, BSEP).

*In vitro* было продемонстрировано, что цитохром Р450 3А4 является преобладающей (>80%) изоформой, участвующей в Р450-опосредованном метаболизме ленватиниба. Однако данные *in vivo* показали, что не-P450-опосредованные пути способствовали значительной части общего метаболизма ленватиниба. В исследованиях *in vivo* установлено*,* чтоиндукторы и ингибиторы CYP 3A4 оказывали минимальное влияние на экспозицию ленватиниба.

Исследования баланса массы и экскреции ленватиниба показали, что препарат подвергается активному метаболизму в организме человека. Основные установленные пути метаболизма препарата у человека включают: окисление, опосредуемое альдегидоксидазой, деметилирование при участии изофермента CYP3А4, конъюгацию глутатиона с удалением О-арильной группы (хлорфенильного остатка) и комбинации этих механизмов с дальнейшей биотрансформацией (включая глюкуронирование, гидролиз глутатионовой группы, разрушение цистеинового остатка, а также внутримолекулярную перегруппировку конъюгатов цистеинилглицина и цистеина с последующей димеризацией). Данные пути метаболизма *іn vivo* согласуются с результатами исследований *in vitro* с использованием биоматериалов человека. После достижения Cmax, концентрация ленватиниба в плазме крови снижается биэкспоненциально. Период полувыведения ленватиниба в фазе элиминации составляет примерно 28 часов.

После введения 6 пациентам с солидными опухолями радиоактивно-меченного ленватиниба, приблизительно 2/3 от введенной дозы выводилось через кишечник и 1/4 ‒ через почки. Преобладающим метаболитом в экскретах являлся метаболит M2 (5% от дозы), вторым по значимости являлся ленватиниб (2,5 %).

Клиническая эффективность ленватиниба в капсулах по 4 мг и 10 мг для лечения пациентов с прогрессирующим, резистентным к радиойоду дифференцированным РЩЖ показана в одном ключевое исследование III фазы E7080-G000-303 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01321554, исследование SELECT).

Медиана ВБП составила 18,3 мес в группе ленватиниба и 3,6 мес в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования или смерти 0,21; 99% ДИ 0,14–0,31; p<0,001). Преимущество ВБП, связанное с ленватинибом, наблюдалось во всех заранее определенных подгруппах. Среднее время до первого снижения дозы составило 2,8 месяца. Среднее время объективного ответа составило 2,0 (95% ДИ: 1,9, 3,5) месяцев.

Клиническая эффективность ленватиниба в капсулах по 4 мг и 10 мг для лечения пациентов с нерезектабельной ГЦК доказана в исследовании REFLECT (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01761266)— регистрационном исследование III фазы.

Установлено, что в обеих группах лечения в исследовании REFLECT медиана ОВ была примерно на 9 месяцев больше у субъектов, получавшие противораковую терапию после окончания исследования, чем у пациентов, прекративших терапию. В группе ленватиниба медиана ОВ составила 19,5 месяцев (95% ДИ: 15,7, 23,0) для субъектов, получавшие противораковую терапию после окончания исследования (43%) и 10,5 месяцев (95% ДИ: 8,6, 12,2) у пациентов, прекративших терапию. В группе сорафениба медиана ОВ составила 17,0 месяцев (95% ДИ: 14,2, 18,8) для субъектов, получивших противораковую терапию после окончания исследования (51%) и 7,9 месяца (95% ДИ: 6,6, 9,7) у пациентов, прекративших терапию. Средняя ОВ была примерно на 2,5 месяца дольше в группе ленватиниба по сравнению с группой сорафениба в обеих подгруппах субъектов (с противораковой терапией после окончания исследования или без нее).

Эффективность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом изучали в регистрационном исследовании III фазы у больных с РЭ (MK-3475-775/E7080-G000-309, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03517449.).

В ходе исследования было выяснено, что медиана ОВ была выше при применении ленватиниба в сочетании с пембролизумабом, чем в группе сравнения (популяция ITT: 17,4 против 12,0 месяцев; отношение риска смерти 0,68; 95% ДИ от 0,56 до 0,84; P<0,001; в целом: 18,3 против 11,4 месяцев; отношение рисков 0,62; 95% ДИ от 0,51 до 0,75; P<0,001). В общей сложности 121/411 (29%) пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб, получили продолжение исследуемой терапии после прогрессирования заболевания, что определялось по RECIST. Средняя продолжительность постпрогрессирующей терапии составила 2,8 месяца. Оценка состояния опухоли проводилась каждые 8 недель. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба привела к значительно более длительному выживанию без прогрессирования заболевания и ОВ по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с распространенным РЭ.

Клиническая эффективность ленватиниба в капсулах по 4 мг и 10 мг для лечения пациентов с ПКР без предшествующей системной терапии доказана в регистрационном исследовании III фазы (E7080, CLEAR. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02811861).

ВБП заболевания была выше в группе ленватиниба плюс пембролизумаб, чем в группе сунитиниба (медиана 23,9 и 9,2 месяца; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,39; 95% ДИ 0,32–0,49; p<0,001), дольше при приеме ленватиниба плюс эверолимус, чем при приеме сунитиниба (медиана 14,7 и 9,2 месяца; отношение рисков 0,65; 95% ДИ 0,53–0,80; p<0,001). ОВ была выше в группе ленватиниба плюс пембролизумаб, чем в группе сунитиниба (отношение рисков для смерти 0,66; 95% ДИ от 0,49 до 0,88; p = 0,005), но не выше в группе ленватиниба плюс эверолимус по сравнению с сунитинибом (отношение рисков 1,15; 95% ДИ от 0,88 до 1,50; p = 0,30). Таким образом, комбинация ленватиниба и пембролизумаба ассоциировалась со значительно большей ВБП и ОВ, чем лечение сунитинибом.

При изучении безопасности был сделан вывод, что лечение ленватинибом сопровождается целым рядом побочных реакций.

По результатам клинических исследований у пациентов с РЩЖ наиболее серьезными побочными реакциями были почечная недостаточность (2,4%), артериальные тромбоэмболии (3,9%), сердечная недостаточность (0,7%), внутричерепные опухолевые кровоизлияния (0,7%), печеночная недостаточность (0,2%) и артериальные тромбоэмболии (нарушения мозгового кровообращения) (1,1%), транзиторная ишемическая атака (0,7%) и инфаркт миокарда (0,9%).

По результатам клинических исследований у пациентов с ГЦР наиболее серьезными побочными реакциями были печеночная недостаточность (2,8%), печеночная энцефалопатия (4,6%), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (1,4%), кровоизлияние в мозг (0,6%), артериальное тромбоэмболические осложнения (2,0%), включая инфаркт миокарда (0,8%), инфаркт головного мозга (0,4%) и нарушения мозгового кровообращения (0,4%), явления почечной недостаточности (1,4%). Частота снижения количества нейтрофилов, которое не было связано с инфекцией, сепсисом или бактериальным перитонитом, у пациентов с ГЦР (8,7%) при приеме ленватиниба была выше, чем при других типах опухолей, не являющихся ГЦР (1,4%).

По результатам клинических исследований у пациентов с РЭ наиболее серьезными частыми побочными реакциями были (возникающими у ≥5% пациентов) артериальная гипертензия (37,2%), снижение массы тела (9,1%), диарея (8,1%), повышение липазы (7,7%), снижение аппетита (6,4%), астения (6%), утомляемость (6%), гипокалиемия (5,7%), анемия (5,3%) и протеинурия (5,1%).

По результатам клинических исследований у пациентов с ПКР наиболее серьезными побочными реакциями у ≥2% пациентов были геморрагические явления (5%), диарея (4%), артериальная гипертензия (3%), инфаркт миокарда (3%), пневмонит (3%), рвота (3%), острая почечная недостаточность (2%), надпочечниковая недостаточность (2%), одышка (2%) и пневмония (2%). Побочные реакции со смертельным исходом наблюдались у 4,3% пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб, это были остановка сердца и дыхания (0,9%), сепсис (0,9%) и по одному случаю (0,3%) каждого из следующих: аритмия, аутоиммунный гепатит, одышка, гипертонический криз, повышение уровня креатинина в крови, синдром полиорганной недостаточности, миастенический синдром, миокардит, нефрит, пневмонит, разрыв аневризмы, сепсис и субарахноидальное кровоизлияние.

Ленватиниб является препаратом с управляемым профилем безопасности. На случай развития побочных реакций разработаны схемы коррекции дозы при нежелательных реакциях для всех показаний препарата, а также разработаны режимы модификации дозы при различных состояниях (артериальная гипертензия, диарея, сердечная недостаточность, гепатотоксичность).

**Оценка пользы**

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

**Оценка риска**

Риск применения исследуемого воспроизведенного препарата DT-LNV (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг, 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) и оригинального препарата Ленвима® (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг, 10 мг (владелец РУ: Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство) ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов ленватиниба НЯ перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 ‒ <1/10); нечасто (≥1/1000 ‒ <1/100); редко (≥1/10000 ‒ <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

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

| **Класс систем и органов (согласно классификации MedDRA)** | **Монотерапия (Дифференцированный** **РЩЖ и ГЦР)/комбинация с эверолимусом (ПKP)** | **Комбинация с пембролизумабом**  **(ПKP и РЭ)** |
| --- | --- | --- |
| **Инфекции и инвазии** | | |
| Очень часто | Инфекции мочевыводяших путей | Инфекции мочевыводяших путей |
| Нечасто | Перинеальный абсцесс |  |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | | |
| Очень часто | Тромбоцитопенияа  Лейкопенияа  Heйтpoпeнияа | Тромбоцитопенияа  Heйтpoпeнияа |
| Часто | Лимфопенияа | Лимфопенияа  Лейкопенияа |
| Нечасто | Инфаркт селезенки |  |
| **Эндокринные нарушения** | | |
| Очень часто | Гипотиреоз, нарушение уровня ТТГ | Гипотиреоз, нарушение уровня ТТГ |
| **Нарушения метаболизма и питания** | | |
| Очень часто | Гипокальциемия  Гиперхолестеринемияb Гипокалиемия  Снижение массы тела  Снижение аппетита | Гипомагниемияb  Гиперхолестеринемияb Гипокалиемия  Снижение массы тела  Снижение аппетита |
| Часто | Обезвоживание  Гипомагниемияb | Обезвоживание  Гипокальциемия |
| **Психические нарушения** | | |
| Очень часто | Бессонница | Бессонница |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | | |
| Очень часто | Головокружение  Головная боль  Дисгевзия | Головокружение  Головная боль  Дисгевзия |
| Часто | Острое нарушение мозгового кровообращения† |  |
| Нечасто | Синдром обратимой задней энцефалопатии  Монопарез  Транзиторная ишемическая атака | Синдром обратимой задней энцефалопатии  Острое нарушение мозгового кровообращения†  Монопарез  Транзиторная ишемическая атака |
| **Нарушения со стороны сердца** | | |
| Часто | Инфаркт миокардас†  Сердечная недостаточность Удлинение интервала QT на ЭКГ  Снижение франции выброса | Инфаркт миокардас†  Удлинение интервала QT на ЭКГ |
| Нечасто |  | Сердечная недостаточность  Снижение фракции выброса |
| **Нарушение со стороны сосудов** | | |
| Очень часто | Кровотечениеb,†  Артериальная гипертензияe  Артериальная гипотензия | Кровотечениеb,†  Артериальная гипертензияe |
| Часто |  | Артериальная гипертензия |
| Частота неизвестна | Аневризмы и расслоение артерий | Аневризмы и расслоение артерий |
| **Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | | |
| Очень часто | Дисфония | Дисфония |
| Часто | Тромбоэмболия легочной артерии† | Тромбоэмболия легочной артерии† |
| Нечасто | Пневмоторакс | Пневмоторакс |
| **Желудочно-кишечные нарушения** | | |
| Очень часто | Диарея  Боль в животеf  Рвота  Тошнота  Воспаление полости ртаg  Боль в полости ртаh  Запор  Диспепсия  Сухость слизистой оболочки | Диарея  Боль в животеf  Рвота  Тошнота  Воспаление полости ртаg  Боль в полости ртаh  Запор  Диспепсия  Сухость слизистой оболочки  Повышение активности липазы  Повышение активности амилазы |
| Часто | Фистула прямой кишки  Метеоризм  Повышение активности липазы  Повышение активности амилазы | Панкреатитi  Метеоризм |
| Нечасто | Панкреатитi | Фистула прямой кишки |
| **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей** | | |
| Очень часто | Повышение концентрации  билирубина в кровиj Гипоальбуминемияj  Повышение активности АЛТ  Повышение активности АСТ | Гипоальбуминемияj  Повышение активности АЛТ  Повышение активности АСТ  Повышение активности щелочной фосфатазы |
| Часто | Печеночная недостаточность†,k  Печеночная энцефалопатия†,l Повышение активности щелочной фосфатазы  Нарушение функции печени  Повышение активности гамма-  глутамилтрансферазы Холецистит | Холецистит  Нарушение функции печени  Повышение концентрации билирубина в кровиj Повышение активности гамма- глутамилтрансферазы |
| Нечасто | Повреждение клеток  печени/гепатитm | Печеночная недостаточность†,k  Печеночная энцефалопатия†,l  Повреждение клеток  печени/гепатитm |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки** | | |
| Очень часто | Синдром ЛПЭ  Сыпь  Алопеция | Синдром ЛПЭ  Сыпь |
| Часто | Гиперкератоз | Алопеция  Гиперкератоз |
| **Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани** | | |
| Очень часто | Боль в спине  Артралгия  Миалгия  Боль в конечностях  Костно-мышечная боль | Боль в спине  Артралгия  Миалгия  Боль в конечностях  Костно-мышечная боль |
| Нечасто | Остеонекроз челюсти |  |
| **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** | | |
| Очень часто | Протеинурия | Протеинурия  Повышение концентрации креатинина в крови |
| Часто | Эпизоды почечной недостаточности†,n  Нарушение функции почек Повышение концентрации креатинина в крови  Повышение концентрации  мочевины в крови | Эпизоды почечной недостаточности†,n  Повышение концентрации  мочевины в крови |
| Нечасто | Нефротический синдром | Нарушение функции почек  Нефротический синдром |
| **Общие нарушения и реакции в месте введения** | | |
| Очень часто | Утомляемость  Астения  Периферический отек | Утомляемость  Астения  Периферический отек |
| Часто | Чувство дискомфорта | Чувство дискомфорта |
| Нечасто | Нарушение заживления ран | Нарушение заживления ран  Не гастроинтестинальная фистулаo |
| Частота неизвестна | Не гастроинтестинальная фистулаo |  |
| **Примечание:**  † ‒ включая случаи с летальным исходом.  Следующие термины были объединены:  a Тромбоцитопения включает снижение числа тромбоцитов в крови. Нейтропения включает  снижение числа нейтрофилов в крови. Лейкопения включает снижение числа лейкоцитов в крови. Лимфопения включает снижение числа лимфоцитов в крови.  b Гипомагниемия включает снижение уровня магния в крови. Гиперхолестеринемия включаетповышение уровня холестерина в крови.  c Инфаркт миокарда включает острый инфаркт миокарда.  d Кровотечение включает все виды кровотечений, такие как носовое кровотечение, кровохарканье, гематурия, контузия, кровохарканье, кровоточивость десен, петехии, легочное кровотечение, ректальное кровотечение, наличие крови в моче, гематома, влагалищное кровотечение, кровоизлияние в конъюнктиву, геморроидальное кровотечение, кровоизлияние во внутричерепную опухоль, гортанное кровотечение, экхимоз, повышенная склонность к синякам, постпроцедурное кровоизлияние, пурпура, кровоизлияние в кожу, разрыв аневризмы, артериальные кровотечения, глазные кровоизлияния, желудочное кровотечение, геморрагический гастродуоденит, желудочно-кишечное кровотечение, рвота с кровью, кровотечение, геморрагический инсульт, мелена, метроррагия, кровотечение из ногтевого ложа, гемоторакс, постменопаузальное кровотечение, геморрагический проктит, почечная гематома, кровоизлияние в селезенку, кровоизлияние у основания ногтей, субарахноидальное кровоизлияние, кровоизлияние в трахею, кровоизлияние в опухоль, кровотечение из влагалища и маточное кровотечение.  Термины кровотечений, которые имели место у 5 или более субъектов с дифференцированным РЩЖ: носовое кровотечение, кровохарканье, гематурия, контузия, кровохарканье, кровоточивость десен, петехии, легочное кровотечение, ректальное кровотечение, наличие крови в моче, гематома и вагинальное кровотечение.  Термины кровотечений, которые имели место у 5 или более субъектов с ГЦР: носовое кровотечение, гематурия, кровоточивость десен, кровохарканье, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, геморроидальное кровотечение, кровоизлияние в полость рта, кровотечение из прямой кишки и кровоизлияние в желудочно-кишечный тракт.  e Артериальная гипертензия включает гипертонический криз, повышение диастолического кровяного давления, ортостатическую гипертензию и повышение кровяного давления.  f Боль в животе включает дискомфорт в брюшной полости, боль в нижнем отделе живота, боль в верхнем отделе живота, болезненность живота при пальпации, дискомфорт в эпигастральной области,  g: Воспаление полости рта включает афтозный стоматит, афтозную язву, эрозию десны, изъязвление десны, образование пузырей на слизистой оболочке рта, стоматит, глоссит, изъязвление полости рта, воспаление слизистых оболочек.  h: Боль в полости рта включает глоссодинию, боль в деснах, дискомфорт в орофарингеальной области, боль в орофарингеальной области, дискомфорт языка.  i: Панкреатит включает острый панкреатит.  : Повышение концентрации билирубина в крови включает гипербилирубинемию, желтуху и  повышение концентрации конъюгированного билирубина. Гипоальбуминемия включает понижение концентрации альбумина в крови.  k: Печеночная недостаточность включает острую и хроническую печеночную недостаточность.  1: Печеночная энцефалопатия включает печеночную кому, метаболическую энцефалопатию и  энцефалопатию.  m: Повреждение клеток печени/гепатит включает лекарственно-индуцированное поражение печени,  стеатоз печени, холестатическое поражение печени.  n: Эпизоды почечной недостаточности включают острую преренальную недостаточность, острую почечную недостаточность, острое повреждение почек, некроз почечных канальцев.  о: Негастроинтестинальная фистула включает все случаи образования фистул вне желудочно-  кишечного тракта, включая трахеальные, трахео-эзофагеальные, эзофагеальные, фистулы женских половых путей и кожные фистулы.  АЛТ ‒ аланинаминотрансфераза.  АСТ ‒ аспартатаминотрансфераза.  ЛПЭ ‒ ладонно-подошвенная эритродизестезия. | | |

В исследовании по протоколу №CL011056162 каждый доброволец получит по 2 приема леватиниба в разовой дозе 4 или 10 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном 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 ленватиниба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев[[2]](#footnote-2).С целью обеспечения максимальной безопасности применения вилдаглиптина у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению в ленватиниба у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема леватиниба беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом ленватиниба.

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

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

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

* **Дифференцированный рак щитовидной железы**

Ленватиниб показан к применению в монотерапии у взрослых пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным (папиллярным, фолликулярным, из клеток Гюртле) РЩЗ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом.

* **Гепатоцеллюлярный рак**

Ленватиниб показан к применению в монотерапии у взросльгх пациентов с прогрессирующим или неоперабельным ГЦР, ранее не получавших системной терапии.

* **Почечно-клеточный рак**

Ленватиниб показан к применению в комбинации с пембролизумабом в качестве1-й линии терапии у взрослых пациентов с распространенным ПКР. Ленватиниб показан к применению в комбинации с эверолимусом у взрослых пациентов с распространенным ПКР, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов.

* **Рак эндометрия**

Ленватиниб показан к применению в комбинации с пембролизумабом у взрослых пациентов с распространенным раком эндометрия в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (dMMR) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии в любом режиме, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

### 5.3.2. Противопоказания

**Противопоказания**

* Гиперчувствительность к ленватинибу или другим компонентам препарата.
* Беременность.
* Период грудного вскармливания.
* Возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности для данной категории пациентов отсутствуют).
* Хронические заболевания почек в терминальной стадии.

**С осторожностью**

* Артериальная гипертензии.
* Факторы риска аневризм/аневризмы в анамнезе.
* Нарушение функции печени и почек тяжелой степени тяжести.
* Случаи артериальных тромбоэмболий у пациентов за полгода перед началом терапии ленватинибом.
* Факторы, влияющие на удлинение интервала QT. Пожилой возраст75 лет.
* Хроническая сердечная недостаточность по классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) класс II и выше. Нестабильная стенокардия.
* Инфаркт миокарда.
* Аритмии с нестабильной гемодинамикой.
* Инсульт за полгода перед началом терапии ленватинибом.

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

**Беременность**

Данных о применении ленватиниба у беременных женщин нет. Ленватиниб оказывал эмбриотоксический и тератогенный эффект при введении крысам и кроликам во время органогенеза при экспозициях ниже клинической (в зависимости от площади поверхности тела) в максимальной рекомендуемой дозе для человека. Аномалии развития плода включали париетальный отек, криптофтальмию, аномальный хвост (крысы), ретроэзофагеальную подключичную артерию, сращивание ребер и позвоночные аномалии (кролики). Эти эмбриофетальные отклонения, вероятно, связаны с фармакологической активностью ленватиниба как антиангиогенного агента.

Ленватиниб не следует применять во время беременности.

**Лактация**

Неизвестно, выделяется ли ленватиниб с грудным молоком человека. Ленватиниб и его метаболиты экскретируются с грудным молоком крыс. Из-за возможных неблагоприятных эффектов для младенца ленватиниб не следует применять при грудном вскармливании.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Лечение препаратом Ленвима должно проводиться под контролем врача с опытом проведения противоопухолевой терапии.

Медикаментозное лечение тошноты, рвоты и диареи должно быть начато до приостановки лечения или снижения дозы ленватиниба для уменьшения риска дегидратации и развития почечной недостаточности.

**Способы введения и применения**

Препарат ленватиниб предназначен для приема внутрь.

Капсулы следует принимать один раз в сутки примерно в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, запивая водой.

Капсулу не следует открывать, чтобы не подвергаться повторному воздействию ее содержимого.

Также, если капсулу сложно проглотить, можно растворить ее целиком без раздавливания или раскрытия в стакане с примерно 25 мл воды или яблочного сока. Капсулу оставляют в жидкости примерно на 10 минут, затем аккуратно взбалтывают в течение не менее 3 минут для растворения оболочки капсулы. Полученную суспензию выпивают. После этого добавляют в стакан примерно тот же объем жидкости (25 мл), ополаскивают ею стакан и выпивают содержимое. Не смешивайте более одного препарата в стакане одновременно.

Лицо, готовящее суспензию, должно тщательно вымыть руки после завершения приготовления и приема препарата.

**Режим дозирования**

В случае, если прием очередной дозы отложен более чем на 12 часов, эту дозу следует пропустить и принять следующую в обычное время.

Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза, либо до проявления неприемлемой токсичности.

***Дифференцированный рак щитовидной железы***

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 24 мг (две капсулы 10 мг и одна капсула 4 мг) один раз в сутки. Суточная доза ленватиниба может быть пересмотрена в соответствии с планом управления дозой/токсичностью.

***Гепатоцеллюлярный рак***

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 8 мг (две капсулы 4 мг) один раз в сутки для пациентов с массой тела <60 кг и 12 мг (три капсулы 4 мг) один раз в сутки для пациентов с массой тела 360 кг. Суточная доза ленватиниба может быть пересмотрена в соответствии с планом управления дозой/токсичностью.

***Распространенный почечно-клеточный рак***

*Ленватиниба в комбинации с пембролизумабом в качестве терапии первой линии*

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с 200 мг пембролизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Суточная доза ленватиниба может быть пересмотрена в соответствии с планом управления дозой.

Обратитесь к инструкции по медицинскому применению пембролизумаба для получения информации о рекомендуемой дозировке.

*Ленватиниб в комбинации с эверолимvсом в качестве терапии второй линии*

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 18 мг (одна капсула 10 мг и две капсулы 4 мг) один раз в сутки в комбинации с 5 мг эверолимуса один раз в сутки.

Суточные дозы ленватиниба и, при необходимости, эверолимуса могут быть пересмотрены в соответствии с планом управления дозой/токсичностью.

Обратитесь к инструкции по медицинскому применению эверолимуса для получения информации о рекомендуемой дозировке.

***Рак эндометрия***

Рекомендованная суточная доза ленватиниба составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с 200 мг пембролизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели до неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания. Суточная доза ленватиниба может быть пересмотрена в соответствии с планом управления доза/токсичность.

Обратитесь к инструкции по медицинскому применению пембролизумаба для получения информации о рекомендуемой дозировке.

*Коррекция дозы во время терапии*

Для управления нежелательными реакциями может потребоваться временная приостановка лечения, коррекция дозы или отмена терапии.

Реакции от легкой до умеренной степени тяжести (1 и 2 степени), как правило, не требуют приостановки терапии ленватинибом, за исключением случаев, когда пациент не переносит их, несмотря на эффективность терапии.

Тяжелые (степень 3) или непереносимые нежелательные реакции требуют приостановки терапии ленватинибом до улучшения реакции до степени от 0 до -1 или до исходного уровня.

Общие рекомендации по коррекции дозы для управления нежелательными реакциями, ассоциированными с ленватинибом представлены в таблице 5-2.

При применении ленватиниба в комбинации с пембролизумабом для лечения ПKP или РЭ, приостанавливают лечение одним или обоими препаратами, либо снижают дозу ленватиниба в зависимости от ситуации. Уменьшение дозы пембролизумаба не рекомендуется. Отмена пембролизумаба проводится в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению.

В случае возникновения нежелательных реакций, ассоциированных с эверолимусом, при лечении ПKP, лечение эверолимусом следует приостановить, уменьшить его дозу, назначив прием через день, либо отменить (см. инструкцию по медицинскому применению эверолимуса).

В случае возникновения нежелательных реакций, ассоциированных как с ленватинибом, так и с эверолимусом, следует уменьшить дозу ленватиниба (таблица 5-2.) перед уменьшением дозы эверолимуса.

В случае возникновения жизнеугрожающих реакций (4-й степени тяжести, за исключением лабораторных отклонений, признанных не опасными для жизни) все препараты следует отменить.

При установлении степени тяжести нежелательной реакции следует руководствоваться актуальной версией Общих терминологических критериев для нежелательных явлений Национального института рака (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Сriteria for Adverse Events (CTCAE)).

**Таблица 5-2.** Коррекция дозы при нежелательных реакциях.

| **Нежелательная реакция** | **Степень тяжести по CTCAE** | **Действие** | **Сниженне дозы и**  **возобновление приема ленватнннба** |
| --- | --- | --- | --- |
| Артериальная гипертензия | Степень 3 (несмотря  на оптимальную антигипертензивную терапию) | Прервать | При улучшении до степени 0, 1 или 2 |
| Степень 4 | Отменить | Не возобновлять |
| Протеинурия | >2 г / 24 часа | Прервать | При улучшении до менее 2 г /  24 часа |
| Нефротический синдром |  | Отменить | Не возобновлять |
| Нарушение функции почек  или почечная недостаточность | Степень 3 | Прервать | При улучшении до Степени 0-1 или первоначального  уровня |
| Степень 4 | Отменить | Не возобновлять |
| Сердечная  недостаточность | Степень 3 | Прервать | При улучшении до Степени 0-1 или первоначального уровня |
| Степень 4 | Отменить | Не возобновлять |
| Синдром обратимой  задней энцефалопатии /  синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии | Любая | Прервать | Рассмотреть возможность возобновления в сниженной дозе при улучшении до  Степени 0-1 |
| Гепатотоксичность | Степень 3 | Прервать | При улучшении до Степени 0-  1 или первоначального  уровня |
| Степень 4 | Отменить | Не возобновлять |
| Тромбоэмболия артерий | Любая | Отменить | Не возобновлять |
| Кровотечение и  тромбоцитопения\* | Степень 3 | Прервать | При улучшении до Степени 0-1 |
| Степень 4 | Отменить | Не возобновлять |
| Гастроинтестинальная  перфорация или фистула | Степень 3  Степень 4 | Прервать  Отменить | При улучшении до степени 0-1 или первоначального  уровня не возобновлять |
| Не гастроинтестинальная  фистула | Степень 4 | Отменить | Не возобновлять |
| Удлинение интервала QT | > 500 мс | Прервать | При улучшении до менее 480 мс или первоначального  уровня |
| Диарея | Степень 3 | Прервать | При улучшении до Степени 0-1 или первоначального  уровня |
| Степень 4 (несмотря  на проведение  лекарственной терапии) | Отменить | Не возобновлять |

**Таблица 5-3.** Рекомендации по коррекции дозы ленватиниба при возникновении нежелательных реакций.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показание** | **1-е снижение дозы** | **2-е сннженне дозы** | **3-e снижение дозы** |
| ДифференцированныйРЩЖ | 20 мг один раз в сутки | 14 мг один раз в сутки | 10 мг один раз в сутки |
| ПKP | 14 мг один раз в сутки | 10 мг один раз в сутки | 8 мг один раз в сутки |
| РЭ | 14 мг один раз в сутки | 10 мг один раз в сутки | 8 мг один раз в сутки |
| Масса тела 60 кг и более | 8 мг один раз в сутки | 4 мг один раз в сутки | 4 мг через день |
| Масса тела менне 60 кг и более | 4 мг один раз в сутки | 4 мг через день | Отменить |

**Особые группы пациентов**

Данные по применению ленватиниба в комбинации с эверолимусом у большинства особых групп пациентов отсутствуют.

Все пациенты, кроме имеющих печеночную или почечную недостаточность тяжелой степени, должны начинать лечение с полной рекомендуемой дозы, после чего доза может быть скорректирована в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

Некоторые субпопуляции пациентов могут иметь худшую переносимость. После начала лечения в рекомендуемой дозе, она может быть скорректирована в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

***Пациенты с артериальной гипертензией***

Достаточный контроль над АД должен быть достигнут до начала лечения ленватинибом. Во время лечения следует проводить регулярный его мониторинг.

***Пациенты с печеночной недостаточностью дифференцированным раком щитовидной железы, почечно-клеточным раком и раком эндометрия***

Данные о применении комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. Данные о применении комбинации ленватиниба с эверолимусом у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют.

У пациентов с легкой или средней (класс А или В по шкале Чайлд‒Пью) степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Рекомендованная начальная доза ленватиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд‒Пью) составляет:

* Дифференцированный РЩЖ: 14 мг один раз в сутки.
* РЭ: 14 мг один раз в сутки. Дальнейшие корректировки дозы могут потребоваться в зависимости от индивидуальной переносимости.

Комбинированное лечение у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью должно применяться только при условии, что ожидаемая польза превышает возможный риск.

Имеются ограниченные данные о комбинации ленватиниба с пембролизумабом или эверолимусом у пациентов с нарушением функции печени.

У пациентов с ГЦР и легкой (класс А по шкале Чайлд‒Пью) степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендации по дозированию препарата пациентам с ГЦР и средней (класс В по шкале Чайлд‒Пью) степенью печеночной недостаточности. Таким пациентам рекомендуется тщательный контроль общей переносимости (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Ленватиниб не изучался у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд‒Пью) и не рекомендуется для таких пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью дифференцированным РЩЖ, ПKP и РЭ

У пациентов с легкой (CrCL 60‒89 мл/мин) или средней (CrCL 30‒59 мл/мин) степенью почечной недостаточности коррекция начальной дозы препарата в зависимости от состояния функции почек не требуется.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (CrCL <30 мл/мин) рекомендованная начальная доза ленватиниба составляет:

* Дифференцированный РЩЖ: 10 мг один раз в сутки.
* ПKP: 10 мг один раз в сутки.
* РЭ: 10 мг один раз в сутки.

Может потребоваться дополнительная коррекция дозы препарата в зависимости от индивидуальной переносимости. Исследования у пациентов с хроническими заболеваниями почек в терминальной стадии не проводились, в связи с чем, применение ленватиниба у данной категории пациентов не рекомендуется.

Имеются ограниченные данные о комбинации ленватиниба с пембролизумабом или эверолимусом у пациентов с нарушением функции почек.

У пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности коррекция начальной дозы препарата в зависимости от состояния функции почек не требуется.

Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендации по дозированию пациентам с ГЦР, имеющим тяжелую почечную недостаточность.

***Пациенты пожилого возраста***

Коррекции начальной дозы препарата в зависимости от возраста не требуется. Данные по применению у пациентов 75 лет и старше ограничены.

***Расовая принадлежность***

Коррекции дозы препарата в зависимости от расовой принадлежности пациента не требуется. Данные по применению у пациентов с расовой принадлежностью, отличной от европеоидной и азиатской, ограничены.

***Состояние пациента***

Пациенты со статусом общего состояния по шкале ECOG (восточной объединённой группы онкологов) 2 и выше были исключены из исследования 205 ПKP.

Пациенты со статусом общего состояния по шкале Карновского <70 были исключены из исследования 307 ПKP. Оценка пользы и риска у этих пациентов не проводилась.

***Пациенты с массой тела менее 60 кг дифференцированным раком щитовидной железы, почечно-клеточным раком и раком эндометрия***

Коррекция начальной дозы препарата в зависимости от массы тела не требуется. Данные по применению у пациентов с ПKP и РЭ с массой тела менее 60 кг ограничены.

Экспозиция ленватиниба при ГЦР в исследовании REFLECT была сопоставима у пациентов с массой тела менее 60 кг, получавших начальную дозу 8 мг, и пациентов с массой тела 60 кг и более, получавших начальную дозу 12 мг

Пациенты с ГЦР массой тела менее 60 кг, кроме имеющих среднюю или тяжелую степень печеночной недостаточности, либо тяжелую степень почечной недостаточности, должны начинать лечение с рекомендуемой начальной дозы 8 мг (две капсулы по 4 мг), после чего доза может быть скорректирована на основании индивидуальной переносимости.Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию для пациентов с ГЦР и средней печеночной недостаточностью (категория В по Чайлд-Пью).Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию для пациентов с ГЦР и тяжелой печеночной недостаточностью (категория С по Чайлд‒Пью) независимо от массы тела, использование препарата в данной группе не рекомендуется.Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию для пациентов с ГЦР и тяжелой почечной недостаточностью независимо от массы тела, использование препарата в данной гpyппe не рекомендуется.

**Применение у особых групп пациентов**

***Пациенты с нарушением функции почек***

У пациентов с функцией почек <60 мл/мин на этапе включения в исследование регистрировалось больше нежелательных явлений, включая летальные и серьезные нежелательные явления, а также явления 3 или 4 степени тяжести, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Также у таких пациентов с большей частотой требовалось прерывание, снижение дозы или отмена лечения. Рекомендуется снижение начальной дозы для пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы»), и также тщательный мониторинг во время лечения. Клинический опыт применения ленватиниба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствует.

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалось нарушение функции почек, в том числе случаи почечной недостаточности. Первичными идентифицированными факторами риска являлись имеющаяся почечная недостаточность, дегидратация и/или гиповолемия вследствие токсического воздействия на ЖКТ. Следует проявлять осторожность у пациентов, получающих препараты, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, учитывая потенциально более высокий риск острой почечной недостаточности при комбинированном лечении. Может потребоваться временная приостановка лечения ленватинибом, коррекция дозы препарата или его полная отмена.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью требуется коррекция начальной дозы ленватиниба.

***Пациенты с нарушением функции печени***

У пациентов с дифференцированным РЩЖ и ПKP, принимавших ленватиниб, наиболее частьгми нежелательными реакциями со стороны печени являлись повышение активности АЛТ, ACT и концентрации билирубина в крови. Также у таких пациентов диагностировали печеночную недостаточность и острый гепатит (с частотой менее 1%). В большинстве случаев печеночная недостаточность развивалась у пациентов с прогрессирующим метастатическим поражением печени.

Нежелательные реакции со стороны печени, включая печеночную энцефалопатию и печеночную недостаточность (в том числе с фатальным исходом), с более высокой частотой сообщались у пациентов с ГЦР, принимавших ленватиниб, в сравнении с пациентами с дифференцированным РЩЖ и ПKP. Пациенты с более тяжелыми нарушениями функций печени и/или большей опухолевой нагрузкой на печень на исходном уровне имели более высокий риск развития печеночной энцефалопатии и печеночной недостаточности. Также с более высокой частотой печеночная энцефалопатия наблюдалась у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Приблизительно половина всех случаев печеночной недостаточности отмечалась у пациентов с прогрессированием заболевания.

Исследование показателей функции печени должно проводиться до начала лечения, в течение первых двух месяцев лечения ‒ каждые 2 недели, затем ‒ ежемесячно на протяжении всего периода лечения. У пациентов с ГЦР должен проводиться мониторинг функции печени, включая печеночную энцефалопатию. В случае возникновения признаков гепатотоксического действия может потребоваться временное прекращение лечения, коррекция дозы препарата или его полная отмена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с любой степенью печеночной недостаточности необходимо тщательно контролировать наличие побочных реакций, связанных с функцией печени. Для пациентов с дифференцированным РЩЖ и ПKP с тяжелой степенью печеночной недостаточности следует скорректировать начальную дозу ленватиниба. Имеющиеся данные не позволяют сделать рекомендации по дозированию для пациентов с ГЦР и средней печеночной недостаточностью (категория В по Чайлд‒Пью). Ленватиниб не изучался у пациентов с ГЦР и тяжелой печеночной недостаточностью (категория С по Чайлд‒Пью), поэтому, использование препарата в данной группе не рекомендуется.

***Пожилые пациенты***

Данные у пациентов в возрасте 75 лет и более ограничены. Ленватиниб следует использовать с осторожностью у таких пациентов, учитывая его сниженную переносимость.

### 5.3.5. Побочное действие

**Обзор профиля безопасности представлен в разделе 4.3.2.**

Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших лечение ленватинибом, представлены в Таблице 5-4. Нежелательные реакции перечислены в зависимости от системно-органного класса и частоты. В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьёзности. Частоты возникновения нежелательных реакций определены как очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 ‒ <1/10), нечасто (≥1/1000 ‒ <1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000) и очень редко (< 1/10 000).

**Таблица 5-4.** Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших лечение ленватинибом.

| **Класс систем и органов (согласно классификации MedDRA)** | **Монотерапия (Дифференцированный РЩЖ и ГЦР)/комбинация с эверолимусом (ПKP)** | **Комбинация с пембролизумабом**  **(ПKP и РЭ)** |
| --- | --- | --- |
| **Инфекции и инвазии** | | |
| Очень часто | Инфекции мочевыводяших путей | Инфекции мочевыводяших путей |
| Нечасто | Перинеальный абсцесс |  |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | | |
| Очень часто | Тромбоцитопенияа  Лейкопенияа  Heйтpoпeнияа | Тромбоцитопенияа  Heйтpoпeнияа |
| Часто | Лимфопенияа | Лимфопенияа  Лейкопенияа |
| Нечасто | Инфаркт селезенки |  |
| **Эндокринные нарушения** | | |
| Очень часто | Гипотиреоз, нарушение уровня ТТГ | Гипотиреоз, нарушение уровня ТТГ |
| **Нарушения метаболизма и питания** | | |
| Очень часто | Гипокальциемия  Гиперхолестеринемияb Гипокалиемия  Снижение массы тела  Снижение аппетита | Гипомагниемияb  Гиперхолестеринемияb Гипокалиемия  Снижение массы тела  Снижение аппетита |
| Часто | Обезвоживание  Гипомагниемияb | Обезвоживание  Гипокальциемия |
| **Психические нарушения** | | |
| Очень часто | Бессонница | Бессонница |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | | |
| Очень часто | Головокружение  Головная боль  Дисгевзия | Головокружение  Головная боль  Дисгевзия |
| Часто | Острое нарушение мозгового кровообращения† |  |
| Нечасто | Синдром обратимой задней энцефалопатии  Монопарез  Транзиторная ишемическая атака | Синдром обратимой задней энцефалопатии  Острое нарушение мозгового кровообращения†  Монопарез  Транзиторная ишемическая атака |
| **Нарушения со стороны сердца** | | |
| Часто | Инфаркт миокардас†  Сердечная недостаточность Удлинение интервала QT на ЭКГ  Снижение франции выброса | Инфаркт миокардас†  Удлинение интервала QT на ЭКГ |
| Нечасто |  | Сердечная недостаточность  Снижение фракции выброса |
| **Нарушение со стороны сосудов** | | |
| Очень часто | Кровотечениеb,†  Артериальная гипертензияe  Артериальная гипотензия | Кровотечениеb,†  Артериальная гипертензияe |
| Часто |  | Артериальная гипертензия |
| Частота неизвестна | Аневризмы и расслоение артерий | Аневризмы и расслоение артерий |
| **Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | | |
| Очень часто | Дисфония | Дисфония |
| Часто | Тромбоэмболия легочной артерии† | Тромбоэмболия легочной артерии† |
| Нечасто | Пневмоторакс | Пневмоторакс |
| **Желудочно-кишечные нарушения** | | |
| Очень часто | Диарея  Боль в животеf  Рвота  Тошнота  Воспаление полости ртаg  Боль в полости ртаh  Запор  Диспепсия  Сухость слизистой оболочки | Диарея  Боль в животеf  Рвота  Тошнота  Воспаление полости ртаg  Боль в полости ртаh  Запор  Диспепсия  Сухость слизистой оболочки  Повышение активности липазы  Повышение активности амилазы |
| Часто | Фистула прямой кишки  Метеоризм  Повышение активности липазы  Повышение активности амилазы | Панкреатитi  Метеоризм |
| Нечасто | Панкреатитi | Фистула прямой кишки |
| **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей** | | |
| Очень часто | Повышение концентрации  билирубина в кровиj Гипоальбуминемияj  Повышение активности АЛТ  Повышение активности АСТ | Гипоальбуминемияj  Повышение активности АЛТ  Повышение активности АСТ  Повышение активности щелочной фосфатазы |
| Часто | Печеночная недостаточность†,k  Печеночная энцефалопатия†,l Повышение активности щелочной фосфатазы  Нарушение функции печени  Повышение активности гамма-  глутамилтрансферазы Холецистит | Холецистит  Нарушение функции печени  Повышение концентрации билирубина в кровиj Повышение активности гамма- глутамилтрансферазы |
| Нечасто | Повреждение клеток  печени/гепатитm | Печеночная недостаточность†,k  Печеночная энцефалопатия†,l  Повреждение клеток  печени/гепатитm |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки** | | |
| Очень часто | Синдром ЛПЭ  Сыпь  Алопеция | Синдром ЛПЭ  Сыпь |
| Часто | Гиперкератоз | Алопеция  Гиперкератоз |
| **Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани** | | |
| Очень часто | Боль в спине  Артралгия  Миалгия  Боль в конечностях  Костно-мышечная боль | Боль в спине  Артралгия  Миалгия  Боль в конечностях  Костно-мышечная боль |
| Нечасто | Остеонекроз челюсти |  |
| **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** | | |
| Очень часто | Протеинурия | Протеинурия  Повышение концентрации креатинина в крови |
| Часто | Эпизоды почечной недостаточности†,n  Нарушение функции почек Повышение концентрации креатинина в крови  Повышение концентрации  мочевины в крови | Эпизоды почечной недостаточности†,n  Повышение концентрации  мочевины в крови |
| Нечасто | Нефротический синдром | Нарушение функции почек  Нефротический синдром |
| **Общие нарушения и реакции в месте введения** | | |
| Очень часто | Утомляемость  Астения  Периферический отек | Утомляемость  Астения  Периферический отек |
| Часто | Чувство дискомфорта | Чувство дискомфорта |
| Нечасто | Нарушение заживления ран | Нарушение заживления ран  Не гастроинтестинальная фистулаo |
| Частота неизвестна | Не гастроинтестинальная фистулаo |  |
| **Примечание:**  † ‒ включая случаи с летальным исходом.  Следующие термины были объединены:  a Тромбоцитопения включает снижение числа тромбоцитов в крови. Нейтропения включает  снижение числа нейтрофилов в крови. Лейкопения включает снижение числа лейкоцитов в крови. Лимфопения включает снижение числа лимфоцитов в крови.  b Гипомагниемия включает снижение уровня магния в крови. Гиперхолестеринемия включаетповышение уровня холестерина в крови.  c Инфаркт миокарда включает острый инфаркт миокарда.  d Кровотечение включает все виды кровотечений, такие как носовое кровотечение, кровохарканье, гематурия, контузия, кровохарканье, кровоточивость десен, петехии, легочное кровотечение, ректальное кровотечение, наличие крови в моче, гематома, влагалищное кровотечение, кровоизлияние в конъюнктиву, геморроидальное кровотечение, кровоизлияние во внутричерепную опухоль, гортанное кровотечение, экхимоз, повышенная склонность к синякам, постпроцедурное кровоизлияние, пурпура, кровоизлияние в кожу, разрыв аневризмы, артериальные кровотечения, глазные кровоизлияния, желудочное кровотечение, геморрагический гастродуоденит, желудочно-кишечное кровотечение, рвота с кровью, кровотечение, геморрагический инсульт, мелена, метроррагия, кровотечение из ногтевого ложа, гемоторакс, постменопаузальное кровотечение, геморрагический проктит, почечная гематома, кровоизлияние в селезенку, кровоизлияние у основания ногтей, субарахноидальное кровоизлияние, кровоизлияние в трахею, кровоизлияние в опухоль, кровотечение из влагалища и маточное кровотечение.  Термины кровотечений, которые имели место у 5 или более субъектов с дифференцированным РЩЖ: носовое кровотечение, кровохарканье, гематурия, контузия, кровохарканье, кровоточивость десен, петехии, легочное кровотечение, ректальное кровотечение, наличие крови в моче, гематома и вагинальное кровотечение.  Термины кровотечений, которые имели место у 5 или более субъектов с ГЦР: носовое кровотечение, гематурия, кровоточивость десен, кровохарканье, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, геморроидальное кровотечение, кровоизлияние в полость рта, кровотечение из прямой кишки и кровоизлияние в желудочно-кишечный тракт.  e Артериальная гипертензия включает гипертонический криз, повышение диастолического кровяного давления, ортостатическую гипертензию и повышение кровяного давления.  f Боль в животе включает дискомфорт в брюшной полости, боль в нижнем отделе живота, боль в верхнем отделе живота, болезненность живота при пальпации, дискомфорт в эпигастральной области,  g: Воспаление полости рта включает афтозный стоматит, афтозную язву, эрозию десны, изъязвление десны, образование пузырей на слизистой оболочке рта, стоматит, глоссит, изъязвление полости рта, воспаление слизистых оболочек.  h: Боль в полости рта включает глоссодинию, боль в деснах, дискомфорт в орофарингеальной области, боль в орофарингеальной области, дискомфорт языка.  i: Панкреатит включает острый панкреатит.  : Повышение концентрации билирубина в крови включает гипербилирубинемию, желтуху и  повышение концентрации конъюгированного билирубина. Гипоальбуминемия включает понижение концентрации альбумина в крови.  k: Печеночная недостаточность включает острую и хроническую печеночную недостаточность.  1: Печеночная энцефалопатия включает печеночную кому, метаболическую энцефалопатию и  энцефалопатию.  m: Повреждение клеток печени/гепатит включает лекарственно-индуцированное поражение печени,  стеатоз печени, холестатическое поражение печени.  n: Эпизоды почечной недостаточности включают острую преренальную недостаточность, острую почечную недостаточность, острое повреждение почек, некроз почечных канальцев.  о: Негастроинтестинальная фистула включает все случаи образования фистул вне желудочно-  кишечного тракта, включая трахеальные, трахео-эзофагеальные, эзофагеальные, фистулы женских половых путей и кожные фистулы.  АЛТ ‒ аланинаминотрансфераза.  АСТ ‒ аспартатаминотрансфераза.  ЛПЭ ‒ ладонно-подошвенная эритродизестезия. | | |

### 5.3.6. Передозировка

Сообщалось о передозировке препарата ленватиниб, включая разовый прием 144 мг, что в 6 раз превышает рекомендуемую суточную дозу. Эти случаи сопровождались возникновением нежелательных реакций, согласующихся с изученным профилем безопасности ленватиниба (например, возникновение почечной или сердечной недостаточности), либо протекали при отсутствии сообщений о нежелательных реакциях. Летальный случай в результате полиорганной недостаточности произошел у пациента, который получил внутрь однократную дозу препарата ленватиниб 120 мг.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

***Ингибиторы или индукторы изофермента СУРЗА4, Р-гликопротеина и BCRP***

Ленватиниб может применяться вне зависимости от совместного приема ингибиторов изофермента СУРЗА4, Р-гликопротеина и BCRP. У здоровых добровольцев кетоконазол (400 мг в течение 18 дней) увеличивал AUC0-inf и AUC0-t ленватиниба (вводимого в виде однократной дозы в День 5) приблизительно на 15%, тогда как Сmax увеличивалась на 19%. Это подтверждается популяционным фармакокинетическим анализом, который показал, что ингибиторы изофермента СУРЗА4 снимают Cl/F на 7,8%.

Ленватиниб может применяться без коррекции дозы с индукторами изофермента СУРЗА4 и Р-гликопротеина, основываясь на исследовании, в котором здоровым добровольцам вводились многократные дозы рифампицина (600 мг в течение 21 дня) и однократная доза ленватиниба (24 мг в День 15). AUC0-inf и AUC0 t -снижались примерно на 18%, в то время как Сmax не изменилась. Эффект индукции изофермента СУРЗА в отдельности оценивали путем сравнения параметров фармакокинетики ленватиниба после однократного или многократного приема рифампицина. Предсказано, что AUC и Сmax ленватиниба снижаются на 30% и 15%, соответственно, после сильной индукции в отсутствие острого ингибирования Р-гликопротеина. Это подтверждается популяционным фармакокинетическим анализом, который показал, что индукторы изофермента СУРЗА4 увеличивали Cl/F на 30%.

***Препараты, регулирующие кислотность желудочного сока***

В популяционном фармакокинетическом анализе пациентов, получающих ленватиниб в дозе до 24 мг один раз в сутки, препараты, повышающие pH желудочного сока (блокаторы Н2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы, антациды) не оказывали существенного влияния на экспозицию ленватиниба.

***Другие химиотерапевтические препараты***

Одновременное применение ленватиниба, карбоплатина и паклитаксела не сопровождалось значительными изменениями фармакокинетики какого-либо из трех препаратов. Кроме того, у пациентов с ПKP фармакокинетика ленватиниба не подвергалась значительному влиянию сопутствующего эверолимуса.

***Субстраты изофермента CYP3А4***

Клиническое исследование лекарственного взаимодействия у пациентов с онкологическими заболеваниями показало, что концентрации мидазолама в плазме (чувствительный субстрат CYP3А4 и Р-гликопротеина) не изменялись в присутствии ленватиниба. Кроме того, у пациентов с ПKP фармакокинетика эверолимуса не подвергалась значительному влиянию при одновременном приеме с ленватинибом. Значительного лекарственного взаимодействия между ленватинибом и другими субстратами CYP3А4 / Р-гликопротеина не ожидается.

Основываясь на моделировании на физиологически обоснованной фармакокинетической модели, разработанной для ленватиниба, значительного риска лекарственного взаимодействия между ленватинибом и мидазоламом (субстрат CYP3А4) или репаглинидом (субстрат CYP2C8) в дозе 24 мг ленватиниба не прогнозируется. Это также было подтверждено в клиническом исследовании, определяющем влияние ленватиниба на мидазолам у субъектов с распространенными солидными опухолями.

***Субстраты Р-гликопротеина и BCRP***

Ленватиниб показал минимальную ингибирующую способность или отсутствие таковой в отношении транспортной активности, опосредованной Р-гликопротеином и BCRP. Аналогично, не было обнаружено индукции экспрессии мРНК Р-гликопротеина.

Ленватиниб проявлял ингибирующую активность в отношении OAT1, ОАТЗ, OCT1, OCT2, белок-переносчик органических анионов OATP1B1 и BSEP, но проявлял минимальное либо отсутствие ингибирующей активности в отношении OATP1ВЗ и (MATE2)-К. Ленватиниб слабо ингибирует MATE1. В цитозоле печени человека ленватиниб не ингибирует активность альдегидоксидазы.

***Пероральные контрацептивы***

В настоящее время неизвестно, может ли ленватиниб снизить эффективность гормональных контрацептивов, поэтому женщинам, использующим гормональные контрацептивы, следует добавить барьерный метод контрацепции.

### 5.3.8. Особые указания

**Артериальная гипертензия**

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалась артериальная гипертензия, которая, как правило, развивалась на ранних этапах лечения (см. раздел «Побочное действие»). Достаточный контроль показателей АД должен быть достигнут до начала лечения ленватинибом. Пациенты со склонностью к артериальной гипертензии должны принимать стабильную дозу антигипертензивной терапии в течение не менее 1 недели до начала терапии ленватинибом. Раннее выявление и эффективное лечение артериальной гипертензии имеет большое значение для минимизации необходимости во временной приостановке лечения или снижения дозы ленватиниба. Сообщалось о серьезных осложнениях плохо контролируемой гипертензии, включая расслоение аорты. Прием антигипертензивных препаратов должен быть начат сразу после подтверждения повышения АД. Обследование для выявления артериальной гипертензии должно проводиться через одну неделю после начала приема ленватиниба, в течение первых двух месяцев лечения ‒ каждые 2 недели, затем ‒ ежемесячно. Выбор антигипертензивной терапии должен быть индивидуализирован с учетом состояния пациента и соответствовать стандартной клинической практике. Для пациентов, имеющих нормальное АД до начала лечения, в случае повышения АД, следует начать антигипертензивную монотерапию препаратом одного из классов антигипертензивных препаратов. Для пациентов, принимающих антигипертензивные препараты до начала лечения ленватинибом, может потребоваться увеличение дозы данного антигипертензивного препарата, либо добавление препарата из другого класса.

**Протеинурия**

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалась протеинурия, которая, как правило, развивалась на ранних этапах лечения. Необходимо проводить регулярное исследование мочи на наличие белка. При обнаружении в моче значительных количеств белка экспресс-методом (32+) может потребоваться приостановка лечения, коррекция дозы или полная отмена ленватиниба.

**Гастроинтестинальная токсичность: диарея и обезвоживание**

Диарея часто отмечалась у пациентов, получавших ленватиниб, как правило, в начале курса лечения. Необходимо проводить быструю медикаментозную терапию для купирования диареи, чтобы предотвратить обезвоживание организма. Терапию ленватинибом следует прекратить при сохранении диареи 4 степени, несмотря на проводимую терапию.

Токсические проявления со стороны ЖКТ (включая диарею, тошноту и рвоту) должны подвергаться активному лечению, что позволяет уменьшить риск нарушения функции почек или развития почечной недостаточности. Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, таких как гипокалиемия и гиперкалиемия, следует тщательно контролировать функцию почек и уровень электролитов.

**Сердечная дисфункция**

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировалась сердечная недостаточность, а также снижение фракции выброса левого желудочка (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты должны проходить обследование для вьывления симптомов и клинических признаков декомпенсации функции сердца, наличие которых может потребовать временной приостановки лечения, коррекции дозы препарата или его полной отмены.

**Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES), синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии RPLS)**

У пациентов, получавших ленватиниб, диагностировали синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES, также известный как RPLS) (с частотой менее 1%) Данный синдром представляет собой неврологическое заболевание, клиническая картина которого может включать головную боль, судороги, заторможенность, спутанность сознания, расстройство ментальных способностей, слепоту, нарушение зрения и другие неврологические симптомы. Может иметь место артериальная гипертензия от умеренной до тяжелой степени. Для подтверждения диагноза PRES необходимо проведение магнитно-резонансной томографии. Должны быть приняты соответствующие меры для контроля показателей артериального давления. У пациентов с симптомами и клиническими признаками PRES может потребоваться временное прекращение лечения, коррекция дозы препарата или его полная отмена.

**Артериальные тромбоэмболии**

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировались заболевания из группы артериальных тромбоэмболий, в том числе цереброваскулярные расстройства, транзиторные ишемические атаки и инфаркт миокарда. Ленватиниб не исследовался у пациентов с артериальными тромбоэмболиями, перенесенными в течение предшествующих 6 месяцев, и поэтому его следует использовать с осторожностью у таких пациентов. Решение о начале лечения должно быть основано на оценке риск-польза для конкретного пациента. При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию ленватинибом следует отменить.

**Женщины с детородным потенциалом**

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции во время терапии ленватинибом и на протяжении, по меньшей мере, одного месяца после завершения лечения. На настоящий момент неизвестно, повышает ли ленватиниб риск развития тромбоэмболии артерий при одновременном приеме с пероральными контрацептивами.

**Кровотечения и тромбоцитопении**

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировались серьезные кровотечения. Наиболее часто сообщалось о легком носовом кровотечении. Также сообщалось о серьезных случаях тромбоцитопении, которая может увеличивать риск развития кровотечений.

Сообщалось о серьезных кровотечениях, связанных с опухолью, включая смертельные случаи у пациентов, получавших ленватиниб, а также о кровотечениях, связанных с тромбоцитопенией.

Из-за потенциального риска серьезного кровотечения, связанного с уменьшением или некрозом опухоли на фоне терапии ленватинибом, следует учитывать степень инвазии опухоли, инфильтрацию крупных кровеносных сосудов (например, сонной артерии). В случае возникновения кровотечения или тромбоцитопении может потребоваться временное прекращение лечения, коррекция дозы препарата или его полная отмена.

**Образование фистул и гастроинтестинальной перфорации**

У пациентов, получавших ленватиниб, регистрировались случаи образования фистул или гастроинтестинальной перфорации. В большинстве случаев образование фистул или гастроинтестинальная перфорация имели место у пациентов с наличием факторов риска, к которым относились перенесенные хирургические операции или лучевая терапия. В случае образования фистул или гастроинтестинальной перфорации может потребоваться временное прекращение лечения, коррекция дозы препарата или его полная отмена.

**Образование фистул, отличных от гастроинтестинальных**

Пациенты могут подвергаться повышенному риску образования фистул при терапии ленватинибом. Случаи образования или увеличения фистул, затрагивающих области тела, помимо желудка или кишечника, наблюдались в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения (например, трахеальные, трахео-эзофагеальные, эзофагеальные, кожные, фарингеальные, в женских половых органах). Также сообщалось о случаях развития пневмоторакса, как с, так и без четкого доказательства присутствия бронхоплевральной фистулы. Некоторые случаи гастроинтестинальной перфорации, фистул и пневмоторакса ассоциировались с регрессией или некрозом опухоли.

Предшествующие хирургические вмешательства и лучевая терапия могут быть факторами риска. Не следует начинать терапию ленватинибом у пациентов с фистулами, чтобы избежать ухудшения. Следует прекратить прием препарата у пациентов с поражением пищевода или трахеобронхиального тракта и любой фистулой 4 степени тяжести. Информация о прерывании лечения или снижения дозы для управления такими нежелательными явлениями ограничена, но в некоторых случаях наблюдалось ухудшение, поэтому следует соблюдать осторожность. Ленватиниб может оказывать отрицательное воздействие на процесс заживления ран, как и другие препараты этого класса.

**Удлинение интервала QT**

Удлинение интервала QT/QTc у пациентов, получавших ленватиниб, встречалось чаще, чем у пациентов, получавших плацебо. Медиана времени до возникновения удлинения интервала QTc составляло 16,1 недели в исследовании дифференцированного РЩЖ, 31,1 недели в исследовании монотерапии ГЦР и 30 недель в исследовании ПKP в комбинации. Следует проводить постоянный мониторинг электрокардиограмм с особым вниманием к пациентам с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью или брадиаритмией, а также у пациентов, получающих лекарственные препараты с известной способностью удлинять интервал QT, включая антиаритмические препараты классов Ia и III. В случае удлинения интервала QT более чем на 500 мс прием ленватиниба должен быть приостановлен. При восстановлении интервала QTc до первоначального уровня или не более 480 мс прием ленватиниба может быть возобновлен в сниженной дозе.

Нарушения баланса электролитов, такие как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомагниемия увеличивают риск удлинения интервала QT, поэтому следует осуществлять контроль и коррекцию баланса электролитов у всех пациентов до начала лечения. В процессе лечения следует проводить периодический мониторинг ЭКГ и электролитов (магния, калия и кальция). Контроль уровня кальция в крови во время терапии ленватинибом следует проводить не реже, чем раз в месяц и корректировать его в случае необходимости. Терапию следует прервать или скорректировать дозу ленватиниба по мере необходимости, в зависимости от степени тяжести, наличия изменений на ЭКГ, а также сохранения гипокальциемии.

Нарушение супрессии уровня ТТГ в крови/дисфункция щитовидной железы Ленватиниб нарушает экзогенную супрессию ТТГ (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов, получавших ленватиниб в исследовании ПKP, с высокой частотой были зарегистрированы случаи гипотиреоза (см. раздел ‹Побочное действие»).

Мониторинг функции щитовидной железы следует проводить до начала, а также ежемесячно в процессе лечения ленватинибом. Лечение гипотиреоза следует проводить в соответствии с принятыми стандартами лечения до достижения эутиреоидного состояния.

**Осложнения заживления ран**

Формальных исследований влияния ленватиниба на заживление ран не проводилось. Сообщалось о нарушении заживления ран у пациентов, получавших ленватиниб. Пациентам, планирующим серьезные хирургические вмешательства, рекомендуется временная приостановка приема ленватиниба. Клинический опыт относительно сроков возобновления лечения после серьезного хирургического вмешательства ограничен.

Таким образом, решение о возобновлении терапии ленватинибом должно основываться на клинической оценке заживления ран.

**Остеонекроз челюсти**

Сообщалось о случаях развития остеонекроза челюсти при применении ленватиниба Инвазивные стоматологические процедуры являются подтвержденным фактором риска развития остеонекроза челюсти. Перед началом применения ленватиниба рекомендуется рассмотреть возможность стоматологического осмотра и соответствующего профилактического лечения. Пациентам следует рекомендовать периодические стоматологические осмотры и процедуры по гигиене полости рта во время применения ленватиниба. По возможности следует избегать инвазивных стоматологических процедур во время терапии ленватинибом. Следует соблюдать осторожность при назначении ленватиниба пациентам, получающим препараты, связанные с риском развития остеонекроза челюсти, такие как бисфосфонаты и деносумаб.

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

Исследования влияния ленватиниба на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводились. Ленватиниб может вызывать побочные эффекты, такие как утомляемость и головокружение. Пациенты, у которых имеют место эти симптомы, должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с движущимися механизмами.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ленватиниб является ингибитором тирозинкиназы I типа, проявляющим выраженную антиангиогенную активность при лечении рака. Проявляя активность при множественных солидных опухолях, препарат был одобрен при дифференцированном раке щитовидной железы (РЩЖ), гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), почечно-клеточной карциноме и при лечении рака эндометрия (РЭ) как в качестве монотерапии или в комбинированной химиотерапии. Кроме того, ленватиниб продемонстрировал многообещающие результаты при некоторых других типах опухолей, включая медуллярный рак, анапластический РЩЖ, аденоидно-кистозный рак.

Для изучения ленватиниба 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 ленватиниба.

Эффективность лекарственных препаратов, содержащих ленватиниб, в качестве средства для лечения множественных солидных опухолях (дифференцированный РЩЖ, ГЦК, почечно-клеточная карцинома, РЭ) как в качестве монотерапии или в комбинированной химиотерапии у взрослых была доказана в многочисленных клинических исследованиях, в том числе, в двойных-слепых плацебо контролируемых исследованиях, в сравнении с известными стандартами лечения. Кроме того, эффективность ленватиниба в составе комбинированной терапии солидных опухолей подтверждена в систематических обзорах, мета-анализах и ретроспективных клинических исследованиях, а также данными реальной клинической практики.

При изучении безопасности был сделан вывод, что лечение ленватинибом сопровождается целым рядом побочных реакций. Однако, ленватиниб является препаратом с управляемым профилем безопасности. При развитии побочных реакций и непереносимой токсичности разработаны схемы коррекция дозы при нежелательных реакциях для всех показаний препарата, а также разработаны режимы модификации дозы при различных, связанных с приемом препарата состояниях (артериальная гипертензия, диарея, сердечная недостаточность, гепатотоксичность).

С учетом медицинской, клинико-эпидемиологической и социально-экономической значимости лечения дифференцированного РЩЖ, ГЦК, ПКР и РЭ, регистрация нового отечественного воспроизведенного лекарственного препарата DT-LNV (МНН: ленватиниб), капсулы 4 мг, 10 мг (производитель: АО «Р-Фарм», Россия), позволит снизить высокую стоимость противоопухолевых препаратов нового поколения и сделает доступным лечение большему количеству онкологических пациентов.

DT-LNV, ткапсулы, 4 и 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату ленватиниба - Ленвима®, капсулы, 4 и 10 мг (Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Ленвима ®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

1. 1 Пятибальная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного (Eastern Cooperative Oncology Group) https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/ [↑](#footnote-ref-1)
2. Lee L, D’Angelo P, Verbel D, Martinez G, Aluri J, Brimhall D. A randomized, three-treatment, three-period, six-sequence-crossover, single-center, bioequivalence study to evaluate the impact of different 10-mg crystalline forms on the pharmacokinetics of lenvatinib in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. февраль 2015 г.;53(2):190–8 [↑](#footnote-ref-2)