|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | PT-NTD (L011155) |
| **МНН:** | Нинтеданиб |
| **Торговое название** | НИНТЕДАНИБ |
| **Лекарственная форма:** | Капсулы мягкие |
| **Показание:** | Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого, идиопатический легочный фиброз, другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL011155257 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | ХХ января 2024 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 20 февраля 2024 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](#_Toc159495289)

[СПИСОК ТАБЛИЦ 4](#_Toc159495290)

[СПИСОК РИСУНКОВ 6](#_Toc159495291)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 7](#_Toc159495292)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 8](#_Toc159495293)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 11](#_Toc159495294)

[РЕЗЮМЕ 12](#_Toc159495295)

[1. ВВЕДЕНИЕ 15](#_Toc159495296)

[1.1. Химическое название 15](#_Toc159495297)

[1.2. Международное непатентованное название 15](#_Toc159495298)

[1.3. Торговое название 15](#_Toc159495299)

[1.4. Активные ингредиенты 15](#_Toc159495300)

[1.5. Фармакологическая группа 15](#_Toc159495301)

[1.6. Код по АТХ 15](#_Toc159495302)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 15](#_Toc159495303)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 15](#_Toc159495304)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 16](#_Toc159495305)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 19](#_Toc159495306)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 20](#_Toc159495307)

[Список литературы 20](#_Toc159495308)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 22](#_Toc159495309)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 22](#_Toc159495310)

[2.1.1. Химическая формула 22](#_Toc159495311)

[2.1.2. Структурная формула 22](#_Toc159495312)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 22](#_Toc159495313)

[2.2. Лекарственная форма 22](#_Toc159495314)

[2.2.1. Название лекарственной формы 22](#_Toc159495315)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 23](#_Toc159495316)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 23](#_Toc159495317)

[2.2.4. Форма выпуска 25](#_Toc159495318)

[2.3. Правила хранения и обращения 26](#_Toc159495319)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 26](#_Toc159495320)

[2.3.2. Срок годности 26](#_Toc159495321)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 26](#_Toc159495322)

[Список литературы 26](#_Toc159495323)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 27](#_Toc159495324)

[Введение и резюме 27](#_Toc159495325)

[3.1. Доклиническая фармакология 28](#_Toc159495326)

[3.1.1. Механизм действия 28](#_Toc159495327)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 28](#_Toc159495328)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 28](#_Toc159495329)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 31](#_Toc159495330)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 32](#_Toc159495331)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 34](#_Toc159495332)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 36](#_Toc159495333)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 36](#_Toc159495334)

[3.2.1. Всасывание 36](#_Toc159495335)

[3.2.2. Распределение 36](#_Toc159495336)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 37](#_Toc159495337)

[3.2.4. Метаболизм 38](#_Toc159495338)

[3.2.5. Выведение 38](#_Toc159495339)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 39](#_Toc159495340)

[3.3. Токсикологические исследования 39](#_Toc159495341)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 39](#_Toc159495342)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 40](#_Toc159495343)

[3.3.3. Генотоксичность 49](#_Toc159495344)

[3.3.4. Канцерогенность 49](#_Toc159495345)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 49](#_Toc159495346)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 51](#_Toc159495347)

[3.3.5.2. Эмбриофетальное развитие 51](#_Toc159495348)

[3.3.6. Местная переносимость 52](#_Toc159495349)

[3.3.7. Токсикокинетика 52](#_Toc159495350)

[3.3.8. Прочие исследования 53](#_Toc159495351)

[3.3.8.1. Иммунотоксичность 53](#_Toc159495352)

[3.3.8.2. Токсичность метаболитов 54](#_Toc159495353)

[3.3.8.3. Токсичность примесей 55](#_Toc159495354)

[3.3.8.4. Фототоксичность 55](#_Toc159495355)

[Список литературы 55](#_Toc159495356)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 56](#_Toc159495357)

[Введение и резюме 56](#_Toc159495358)

[4.1. Фармакокинетика у человека 57](#_Toc159495359)

[4.1.1. Всасывание 57](#_Toc159495360)

[4.1.2. Распределение 58](#_Toc159495361)

[4.1.3. Метаболизм 58](#_Toc159495362)

[4.1.4. Выведение 59](#_Toc159495363)

[4.1.5. Линейность фармакокинетики 59](#_Toc159495364)

[4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 60](#_Toc159495365)

[4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 61](#_Toc159495366)

[4.2. Фармакодинамика у человека 62](#_Toc159495367)

[4.2.1. Механизм действия 62](#_Toc159495368)

[4.2.2. Первичная и вторичная фармакология 62](#_Toc159495369)

[4.2.3. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 63](#_Toc159495370)

[4.3. Безопасность и эффективность 63](#_Toc159495371)

[4.3.1. Клиническая эффективность 63](#_Toc159495372)

[4.3.1.1. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) 64](#_Toc159495373)

[4.3.1.2. Другие хронические фиброзирующие интерстициальные болезни легких (ИБЛ) прогрессирующего фенотипа 70](#_Toc159495374)

[4.3.1.3. Интерстициальная болезнь легких, ассоциированная с системным склерозом (ИБЛ СС) 76](#_Toc159495375)

[4.3.1.4. Фиброзирующие интерстициальные болезни легких (ИБЛ) у детей и подростков 80](#_Toc159495376)

[4.3.2. Клиническая безопасность 81](#_Toc159495377)

[4.3.2.1. Идиопатический легочный фиброз 82](#_Toc159495378)

[4.3.2.2. Другие хронические фиброзирующие интерстициальные болезни легких (ИБЛ) прогрессирующего фенотипа 83](#_Toc159495379)

[4.3.2.3. Интерстициальная болезнь легких, ассоциированная с системным склерозом (ИБЛ СС) 84](#_Toc159495380)

[Список литературы 85](#_Toc159495381)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 87](#_Toc159495382)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 87](#_Toc159495383)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 89](#_Toc159495384)

[5.3. Инструкции для исследователя 94](#_Toc159495385)

[5.3.1. Показания к применению 94](#_Toc159495386)

[5.3.2. Противопоказания 95](#_Toc159495387)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 95](#_Toc159495388)

[5.3.4. Способ применения и дозы 96](#_Toc159495389)

[5.3.5. Побочное действие 96](#_Toc159495390)

[5.3.6. Передозировка 101](#_Toc159495391)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 102](#_Toc159495392)

[5.3.8. Особые указания 103](#_Toc159495393)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 108](#_Toc159495394)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 109](#_Toc159495395)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 111](#_Toc159495396)

# СПИСОК ТАБЛИЦ

[Таблица 1‑1. Режимы химиотерапии, часто применяемые в лечении IIIА, IIIB стадий НМРЛ в комбинации с лучевой терапией.](#_Toc167099819)

[Таблица 2‑1. Состав готовой лекарственной формы препарата PT-NTD, капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг.](#_Toc167099820)

[Таблица 2‑2. Сопоставление составов препарата PT-NTD (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Варгатеф® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) в дозировке 150 мг.](#_Toc167099821)

[Таблица 3‑1. Активность и селективность нинтеданиба *in vitro*.](#_Toc167099822)

[Таблица 3‑2. Активность (EC50, нмоль/л) и селективность нинтеданиба в клеточных анализах *in vitro*.](#_Toc167099823)

[Таблица 3‑3. Качественный обзор эффективности нинтеданиба в условиях *in vivo* в животных моделях фиброза легких.](#_Toc167099824)

[Таблица 3‑4. Концентрация препарата в тканях самцов крыс при его введении в дозе 30 мг/кг/сут в течение 13 дней [2].](#_Toc167099825)

[Таблица 3‑5. Обзор баланса выведения радиоактивности, связанной с [14C] нинтеданиба этансульфонатом, у мышей, крыс и макак-резусов, а также у человека (данные о выведении приведены в процентах от дозы).](#_Toc167099826)

[Таблица 3‑6. Краткий обзор исследований токсичности нинтеданиба при однократном введении [1].](#_Toc167099827)

[Таблица 3‑7. Исследования токсического действия при многократном введении препарата, проведенные на грызунах.](#_Toc167099828)

[Таблица 3‑8. Краткое изложение исследований токсичности повторных доз у негрызунов.](#_Toc167099829)

[Таблица 3‑9. Обзор исследований генотоксичности нинтеданиба [1].](#_Toc167099830)

[Таблица 3‑10. Результаты репродуктивной и онтогенетической токсичности нинтеданиба.](#_Toc167099831)

[Таблица 3‑11. Результаты токсикокинетических исследований (при введении препарата внутрь).](#_Toc167099832)

[Таблица 3‑12. Исследования генотоксичности BIBF 1202 *in vitro*.](#_Toc167099833)

[Таблица 4‑1. Результаты анализа абсолютной биодоступности у здоровых добровольцев по показателям AUC0-∞ и AUC0-tz.](#_Toc167099834)

[Таблица 4‑2. Среднегеометрические (и gCV(%)) фармакокинетические показатели нинтеданиба после однократного приема внутрь капсулы нинтеданиба 150 мг до и после еды у здоровых добровольцев мужского пола.](#_Toc167099835)

[Таблица 4‑3. Среднее геометрическое (и gCV%) фармакокинетических параметров нинтеданиба после перорального приема нинтеданиба в виде мягкой желатиновой капсулы японским пациентам с ИЛФ.](#_Toc167099836)

[Таблица 4‑4. Маркеры лечения ИЛФ.](#_Toc167099837)

[Таблица 4‑5. Скорость снижения ФЖЕЛ в годовом исчислении (в мл) в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2 и их объединенные данные – набор данных о пациентах.](#_Toc167099838)

[Таблица 4‑6. Доля пациентов, ответивших на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ, через 52 недели в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2 и объединенные данные – набор данных о пациентах.](#_Toc167099839)

[Таблица 4‑7. Количество пациентов с прогнозируемым абсолютным снижением показателя ФЖЕЛ в процентном выражении ≥ 10 % или умерших в течение 52 недель и время до прогрессирования в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2 и объединенные данные – набор данных о пациентах.](#_Toc167099840)

[Таблица 4‑8. Количество пациентов с обострениями ИЛФ, развившимися за 52 недели, и время до первого обострения по данным исследований INPULSIS-1, INPULSIS-2 и их объединенные данные – набор данных о пациентах.](#_Toc167099841)

[Таблица 4‑9. Смертность от всех причин в течение 52 недель в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2 и объединенные данные – набор данных о пациентах.](#_Toc167099842)

[Таблица 4‑10. Скорость снижения показателя ФЖЕЛ (в мл) в годовом исчислении за 52 недели.](#_Toc167099843)

[Таблица 4‑11. Доля пациентов, ответивших на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ, через 52 недели в исследовании INBUILD.](#_Toc167099844)

[Таблица 4‑12. Скорость снижения показателя ФЖЕЛ (в мл) в годовом исчислении за 52 недели.](#_Toc167099845)

[Таблица 4‑13. Абсолютное изменение показателя ФЖЕЛ (в мл) на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем.](#_Toc167099846)

[Таблица 4‑14. Прогнозируемая скорость снижения показателя ФЖЕЛ (в мл) в годовом исчислении за 52 недели.](#_Toc167099847)

[Таблица 4‑15. Побочные реакции, возникающие у ≥5% пациентов, получавших нинтеданиб, в исследовании 1, исследовании 2 и исследовании 3.](#_Toc167099848)

[Таблица 4‑16. Побочные реакции, возникающие у ≥5% пациентов, получавших нинтеданиб в исследовании 4.](#_Toc167099849)

[Таблица 5‑1. Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях нинтеданиба и при пострегистрационном наблюдении (ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД).](#_Toc167099850)

[Таблица 5‑2. Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях нинтеданиба и при пострегистрационном наблюдении (НМЛР).](#_Toc167099851)

[Таблица 5‑3. Побочные действия нинтеданиба, выявленные в клинических исследованиях и в пострегистрационном применении (НМЛР).](#_Toc167099852)

[Таблица 5‑4. Побочные действия нинтеданиба, выявленные в клинических исследованиях и в пострегистрационном применении ((ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД).](#_Toc167099853)

# СПИСОК РИСУНКОВ

[Рисунок 2‑1. Структурная формула нинтеданиба.](#_Toc167099680)

[Рисунок 4‑1. Среднее (SEM) наблюдаемое изменение показателя ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем (мл) с течением времени, объединенные результаты исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2.](#_Toc167099681)

[Рисунок 4‑2. Лесовидная диаграмма скорости снижения значений ФЖЕЛ (в мл) в годовом исчислении за 52 недели в популяциях пациентов.](#_Toc167099682)

[Рисунок 4‑3. Среднее (SEM) наблюдаемое изменение показателя ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем (в мл) за 52 недели.](#_Toc167099683)

[Рисунок 4‑4. График Каплана-Мейера времени до первого обострения ИБЛ или летального исхода в течение всего исследования.](#_Toc167099684)

[Рисунок 4‑5. Среднее (SEM) наблюдаемое изменение показателя ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем (в мл) за 52 недели.](#_Toc167099685)

# ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ

к версии № 1.0 от XX месяца 2024 г. Брошюры исследователя по препарату PT-NTD (МНН: нинтеданиб), капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Варгатеф® (МНН: нинтеданиб), капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг (владелец РУ: Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия; производитель: Каталент Германия Эбербах ГмбХ, Германия).

**Заявляемые показания:**

* Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом.
* Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания
* Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом
* Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии (ИЗЛ-ССД).

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

|  |  |
| --- | --- |
| ATA | Антитела к топоизомеразе |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| AUC0-tz | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последней поддающейся количественному измерению концентрации |
| AUC0-∞ | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности |
| BCRP | Белок устойчивости рака молочной железы |
| BIBF 1202 | Метаболит нинтеданиба |
| BRAF | Серин/треониновая протеинкиназа |
| CL | Клиренс |
| Cl/F | Общий клиренс |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CSF1R | Киназы рецептора колониестимулирующего фактора |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events / Общие терминологические критерии нежелательных явлений |
| CYP | Цитохром |
| DLCO | Diffusing capacity for carbon monoxide / Диффузионная способность легких по монооксиду углерода |
| EC50 | Полумаксимальная эффективная концентрация |
| EGFR | Рецепторы эпидермального фактора роста |
| EMA | Европейское агентство по лекарственным средствам |
| FDA | Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| FGFR | Рецепторы фактора роста фибробластов |
| Flt-3 | Fms-подобная протеинтирозинкиназа |
| gCV | Геометрический коэффициент вариации |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика |
| hERG | Human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевых каналов сердца |
| IC50 | Концентрация полумаксимального ингибирования |
| K-BILD | Краткий опросник Кинга по интерстициальным болезням легких (King's Interstitial Lung Disease Questionnair) |
| Lck | Лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа |
| LOAEL | Lowest-observed-adverse-effect level / Наименьшая доза, оказывающая явное нежелательное действие |
| MACE | Категории серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий |
| MedDRA | Международный словарь нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения |
| MPE | Средний фотоэффект |
| mRSS | Кожный индекс по Роднану |
| MTD | Maximum tolerated dose, максимальная переносимая доза |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| NOEL | No observed effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов |
| OATP | Транспортеры органических анионов |
| PDGFR | Рецептор тромбоцитарного фактора роста |
| P-gp | P-гликопротеин |
| PIF | Коэффициент фотораздражения |
| QT | Расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца T |
| SGRQ | Анкета госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (Saint George’s Respiratory Questionnaire) |
| Src | Протоонкогенная протеинтирозинкиназа |
| T1/2 | Период полувыведения |
| TGA | Австралийская администрация лекарственных средств |
| TIMP | Ингибитор металлопротеиназы |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АО | Акционерное общество |
| АСТ | Аспартатаминотрасфераза |
| АТФ | Аденозинтрифосфат |
| БАЛЖ | Бронхоальвеолярная лаважная жидкость |
| ВГН | Верхняя граница нормы |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ГГТ | Гамма-глутамилтрансфераза |
| ГК | Группа компаний |
| ГКС | Глюкокортикостероиды |
| ГПТ | Глутамино-пирувиновая трансаминаза |
| ДБ | День беременности |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДКИ | Доклиническое исследование |
| ДКТ | Длительная кислородотерапия |
| ДМ | Дерматомиозит |
| ДПД | Длительность потенциала действия |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ЖХ-МС/МС | Жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия |
| ЗСТ | Заболевания соединительной ткани |
| ИБЛ | Интерстициальные болезни легких |
| ИВЛ | Искусственная вентиляция легких |
| ИЗЛ | Интерстициальные заболевания легких |
| ИЗЛ-ССД | Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии |
| ИИП | Идиопатические интерстициальные пневмонии |
| ИК | Инфракрасный |
| ИЛФ | Идиопатический легочный фиброз |
| ИМ | Инфаркт миокарда |
| КИ | Клиническое исследование |
| КТ | Компьютерная томография |
| КТВР | Компьютерная томография высокого разрешения |
| ЛДГ | Лактатдегидрогеназа |
| МЛВ | Межлекарственные взаимодействия |
| ММФ | Микофенолата мофетил |
| МНН | Международное непатентованное наименование |
| МНО | Международное нормализованное отношение |
| МРДЧ | Максимально рекомендуемая доза для человека |
| НВЛ | Неинвазивная вентиляция легких |
| НГН | Нижняя граница нормы |
| НЛР | Нежелательные лекарственные реакции |
| НМРЛ | Немелкоклеточный рак легкого |
| ОВ | Общая выживаемость |
| ОИП | Обычная интерстициальная пневмония |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ОР | Отношение рисков |
| ОШ | Отношение шансов |
| ПД | Потенциал дейтсвия |
| РА | Ревматоидный артрит |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РФ | Российская Федерация |
| СО | Среднее (стандартное) отклонение |
| СС | Системный склероз |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТН | Торговое наименование |
| ТСКР | Тест сравнительной кинетики растворения |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФЖЕЛ | Форсированная жизненная емкость легких |
| ФК | Фармакокинетика |
| ХТ | Химиотерапия |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЩФ | Щелочная фосфатаза |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |
| ЯМР | Ядерно-магнитный резонанс |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от ХХ месяца 2024 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ): это наиболее распространенный тип рака легких, на его долю приходится 80-90% всех случаев рака легких.

Три основных гистологических подтипа НМРЛ:

* Аденокарцинома: около 40% всех случаев рака легкого являются аденокарциномой. Это опухоли из железистых клеток, продуцирующих слизь, которые выстилают дыхательные пути.
* Плоскоклеточный рак: около 25-30% всех случаев рака легкого являются плоскоклеточным раком. Этот тип рака развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают дыхательные пути, и обычно вызван курением.
* Крупноклеточная (недифференцированная) карцинома: этот тип составляет около 10-15% всех случаев рака легкого.

В 2018 году число новых случаев рака легкого, диагностированных в Европе, составило 470 000. [3] В РФ рак легкого является одной из ведущих локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости (9,7%) и занимает 3-е место среди всех остальных локализаций.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или компьютерно-томографическим (КТ) паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Согласно предварительным данным, полученным по результатам регистра ИЛФ в Российской Федерации, распространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет около 8 - 12 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость ИЛФ – 4 - 7 случаев на 100 000 населения.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой обширную и разнообразную группу болезней, поражающих, главным образом, легочный интерстиций и имеющих сходные клинические, компьютерно‑томографические и нередко гистологические проявления. Согласно современной классификации, ИЗЛ подразделяют на 4 большие группы: ИЗЛ с известными причинами, идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), гранулематозы и редкие ИЗЛ.

Нинтеданиб – пероральный препарат, относящийся к группе ингибиторов протеинкиназы. Нинтеданиб - ингибитор тирозинкиназы, относящийся к классу малых молекул, блокирующий киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1-3 (VEGFR 1-3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR α и β) и рецепторов фактора роста фибробластов 1-3 (FGFR 1-3). Кроме того, ингибируются Fms-подобная протеинтирозинкиназа (Flt-3), лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (Lck), протоонкогенная протеинтирозинкиназа (Src) и киназы рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с АТФ-связывающим участком этих киназ и блокирует каскады внутриклеточной передачи сигналов, которые, как было продемонстрировано, участвуют в патогенезе ремоделирования фиброзной ткани при интерстициальных заболеваниях легких.

Нинтеданиб был одобрен EMA под торговым названием Варгатеф® 21 ноября 2014 г. для лечения взрослых пациентов с местно-распространенным, метастатическим или локально-рецидивирующим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в комбинации с доцетакселом, а также 14 января 2015 г. под торговым наименованием Офев® для лечения взрослых пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), интерстициальных заболеваний легких и ИЗЛ-ССД. В США нинтеданиб был зарегистрирован 15 октября 2014 г. под ТН Офев® по показанию: идиопатический легочный фиброз. Также нинтеданиб получил одобрение TGA 01 сентября 2015 г. под ТН Варгатеф®/Офев® как препарат для лечения ИЛФ, карциномы и НМРЛ. В сентябре 2019 года нинтеданиб одобрен в США в качестве первого и единственного препарата, замедляющего скорость снижения функции лёгких у пациентов с ИЗЛ при системной склеродермии. К настоящему моменту одобрение регуляторов получено более чем в 50 регионах, включая Европейский союз, Россию, Бразилию, Канаду и Японию. В России нинтеданиб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2015 г.

Для изучения нинтеданиба 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 нинтеданиба. В качестве первичных фармакодинамических исследований были изучены: первичная фармакодинамика *in vitro* и *in vivo* на различных моделях у мышей. В качестве вторичных фармакодинамических исследований оценивали влияние нинтеданиба на ЦНС, влияние на функцию почек и печени, работу желодочно-кишечного тракта у крыс. В рамках фармакологических исследований безопасности оценивалось воздействие на дыхательную систему, сердечно-сосудистую систему. Исследования фармакодинамических взаимодействий лекарственных средств не проводились.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов нинтеданиб достигает максимальных концентраций в плазме крови примерно через 2–4 часа после приема внутрь в виде мягкой желатиновой капсулы после еды (диапазон значений: 0,5–8 часов). Нинтеданиб имеет по меньшей мере двухфазную кинетику распределения. После внутривенной инфузии наблюдался высокий объем распределения в терминальной фазе. Основной реакцией при метаболизме нинтеданиба является гидролитическое расщепление эстеразами с образованием свободной кислотной функциональной группы BIBF 1202. Общий плазменный клиренс после внутривенной инфузии был высоким (CL: 1390 мл/мин, gCV: 28,8 %). Выведение неизмененного действующего вещества с мочой в течение 48 ч составило около 0,05 % от дозы (gCV: 31,5 %) при введении препарата внутрь и около 1,4 % от дозы (gCV: 24,2 %) при внутривенном введении; почечный клиренс составил 20 мл/мин (gCV: 32,6 %).

Первоначально этот препарат изучали при онкологических заболеваниях и применяли для лечения немелкоклеточного рака легкого, однако в 2014 году были завершены 52-недельные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2, которые доказали способность препарата замедлять прогрессирование идиопатического легочного фиброза. В целом, в эти исследования были включены 1066 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, которых рандомизировали на группы нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день или плацебо. Первичной конечной точкой была ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). В обоих исследованиях в группе нинтеданиба она была примерно в два раза ниже, чем в группе плацебо (в исследовании INPULSIS-1 разница ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ между группами составила 125,3 мл; p<0,001, а в исследовании INPULSIS-2 – 93,7 мл; p<0,001). Во втором исследовании лечение нинтеданибом привело также к значительному увеличению времени до первого обострения идиопатического легочного фиброза по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,38; p=0,005). Клиническая эффективность нинтеданиба изучалась у 1231 пациента с ИЛФ в одном исследовании фазы 2 (исследование 1) и два исследования фазы 3 (исследования 2 и 3). Первичной конечной точкой была годовая скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Время до первого острого обострения ИЛФ было ключевой вторичной конечной точкой в исследованиях 2 и 3 и вторичной конечной точкой в исследовании 1. Изменение по сравнению с исходным уровнем прогнозируемого процента ФЖЕЛ и выживаемости были дополнительными вторичными конечными точками во всех исследованиях.

У пациентов было продемонстрировано статистически значимое снижение годовой скорости снижения ФЖЕЛ (в мл) получавших нинтеданиб по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на основе модели регрессии случайных коэффициентов, с поправкой на пол, рост и возраст. Эффект лечения на ФЖЕЛ был одинаковым во всех трех исследованиях

Наиболее частыми нежелательными реакциями, считавшимися связанными с применением нинтеданиба, были диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ) и рвота.

PT-NTD, капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг - воспроизведенный препарат нинтеданиба, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату нинтеданиба Варгатеф® (владелец РУ - Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ.

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата нинтеданиба позволит снизить цену современной терапии местнораспространенного, метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) (аденокарциномы), идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) (идиопатический фиброзирующий альвеолит), других хронических фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) и интерстициальных заболеваний легких при системной склеродермиии (ИЗЛ-ССД) и повысить её доступность.

# ВВЕДЕНИЕ

## Химическое название

Метил (3Z)-3-[[4-[метил-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил]амино]анилино]-фенилметилиден]-2-оксо-1H-индол-6-карбоксилат (и в виде этансульфоната).

## Международное непатентованное название

Нинтеданиб

## Торговое название

Торговое название – НИНТЕДАНИБ.

Внутреннее название – PT-NTD.

Код продукта – L011155.

## Активные ингредиенты

Действующее вещество - нинтеданиб.

## Фармакологическая группа

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Другие противоопухолевые препараты. Ингибиторы протеинкиназы.

## Код по АТХ

L01XE31

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ): это наиболее распространенный тип рака легких, на его долю приходится 80-90% всех случаев рака легких [1].

Три основных гистологических подтипа НМРЛ:

* Аденокарцинома: около 40% всех случаев рака легкого являются аденокарциномой. Это опухоли из железистых клеток, продуцирующих слизь, которые выстилают дыхательные пути.
* Плоскоклеточный рак: около 25-30% всех случаев рака легкого являютсЯ плоскоклеточным раком. Этот тип рака развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают дыхательные пути, и обычно вызван курением.
* Крупноклеточная (недифференцированная) карцинома: этот тип составляет около 10-15% всех случаев рака легкого [2].

В 2018 году число новых случаев рака легкого, диагностированных в Европе, составило 470 000. [3] В РФ рак легкого является одной из ведущих локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости (9,7%) и занимает 3-е место среди всех остальных локализаций. Среди мужского населения рак легкого стоит на 1-м месте и составляет 16,4%. В 2021 г. всего было зарегистрировано 56328 новых случаев рака легкого и 46798 смертей от этой болезни среди взрослого населения [7].

По статистике ежегодно регистрируется более 2 млн. новых случаев рака легкого по всему миру (по данным GLOBOCAN, 2018), из них около 60 тыс. в России. Прослеживается тен денция к росту данного заболевания, при котором смертность составляет свыше 1,8 млн человек [4].

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или компьютерно-томографическим (КТ) паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Согласно предварительным данным, полученным по результатам регистра ИЛФ в Российской Федерации, распространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет около 8 - 12 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость ИЛФ – 4 - 7 случаев на 100 000 населения [5].

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой обширную и разнообразную группу болезней, поражающих, главным образом, легочный интерстиций и имеющих сходные клинические, компьютерно‑томографические и нередко гистологические проявления. Согласно современной классификации, ИЗЛ подразделяют на 4 большие группы: ИЗЛ с известными причинами, идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), гранулематозы и редкие ИЗЛ [6].

### Существующие варианты терапии

**Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ)**

Лечение НМРЛ включает:

* хирургию,
* лучевую терапию,
* химиотерапию
* таргетную терапию

При ранних стадиях НМРЛ, когда рак ограничен легким, и поэтому считается излечимым, основным методом лечения является хирургическое удаление опухоли [8]. Для местнораспространенного НМРЛ обычно применяется мультимодальная терапия, чтобы помочь уменьшить или в некоторых случаях полностью уничтожить опухоль. Для метастатического НМРЛ, когда рак распространился на другие органы, и излечение от опухоли не является возможным, различные системные противоопухолевые методы могут быть использованы в попытке замедлить рост опухоли и улучшить качество жизни/

Гистологический вариант опухоли и молекулярно-генетические характеристики являются важными факторами при выборе варианта лечения.

Пациенты с НМРЛ 0 –IIIА клинической стадии считаются операбельными с учетом функциональных показателей, некоторые пациенты со стадией IIIB (T3N2) являются операбельными. При полноценном предоперационном обследовании доля пациентов, у которых интраоперационно процесс признается как нерезектабельный, не превышает 5–10 %. Стадии IIIB и IIIC являются неоперабельными, для данной категории пациентов рекомендуется проведение одновременной химиолучевой терапии в качестве основного метода лечения. Рекомендуемые режимы химиотерапии при одновременной химиолучевой терапии представлены в табл. 1-1.

Таблица 1‑1. Режимы химиотерапии, часто применяемые в лечении IIIА, IIIB стадий НМРЛ в комбинации с лучевой терапией.

|  |
| --- |
| **Препараты, применяемые в лечении IIIА, IIIB стадий НМРЛ в комбинации с лучевой терапией** |
| Паклитаксел 175 мг / м2 в / в в 1-й день+ карбоплатин AUC 5 в / в в 1-й день, интервал 3 нед., 3–4 цикла |
| Этопозид 120 мг / м2 в / в в 1–3-й дни+ цисплатин 75–80 мг / м2 (или карбоплатин AUC 5) в / в в 1-й день каждые 3 нед. 3–4 цикла |
| Пеметрексед 500 мг / м2 в / в в 1-й день+ цисплатин 75 мг / м2 или карбоплатин AUC 5 в / в в 1-й день каждые 3 нед. 3 цикла одновременно с лечувой терапией (при неплоскоклеточном НМРЛ) |
| Этопозид 50 мг / м2 в / в в 1–5-й дни, 29–33-й дни+ цисплатин 50 мг / м2 в 1-й, 8-й, 29-й, 36-й дни одновременно с ЛТ |
| Паклитаксел 50 мг / м2 в / в в 1-й, 8-й, 15-й дни+ карбоплатин AUC- 2 в / в в 1-й, 8-й, 15-й дни одновременно с ЛТ+ 2 курса консолидирующей химиотерапией (паклитаксел 175–200 мг / м2 в / в в 1-й день+ карбоплатин AUC 5–6 в / в в 1-й день, интервал 3 нед. |

В Российской Федерации зарегистрированы паклитаксел под торговым наименованием Паклитаксел® в 2019 году [11], карбоплатин под торговым наименованием Паракт® в 2008 году [12], эпотозид под торговым наименованием Этопозид-Эбеве® в 2008 году [13], цисплатин под торговым наименованием Цитоплатин® в 2008 году [14], паклитаксел под торговым наименованием Пеметрексед® в 2021 году [15].

Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества за счет эффективного контроля симптомов болезни. Раннее начало противоопухолевой, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни. Рекомендуется назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов. При выявлении активирующих мутаций EGFR (в 18–21 экзонах) или транслокаций ALK, ROS1, мутации BRAF рекомендуется назначение таргетной терапии.

Вторая линия химиотерапии рекомендуется только при прогрессировании опухолевого процесса. При выборе варианта лечения следует учитывать возможное негативное влияние на качество жизни с учетом сопутствующих заболеваний. Предпочтительным после первой линии платиносодержащей (или моно -) ХТ является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета анти-PD-L1 МКА, если они не назначались в первой линии — ниволумаба или атезолизумаба (независимо от уровня экспрессии PD-L1) или пембролизумаба при экспрессии PD-L1 ≥ 1 % опухолевых клеток. Повторное назначение препаратов этого класса возможно во второй-третьей линиях, если первая линия иммунотерапии была завершена без признаков прогрессирования опухоли и / или без непереносимой токсичности.

У пациентов с ранним, в течение 6 месяцев от начала ХТ первой линии, прогрессированием аденокарциномы легкого предпочтительным является назначение доцетаксела (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом: доцетаксел 75 мг / м² в /в в 1-й день + нинтеданиб 200 мг внутрь 2 раза / сут. со 2-го по 21-й дни; цикл 21 день. В отдельных случаях при отмене доцетаксела из-за побочных эффектов возможно продолжить нинтеданиб в монотерапии до прогрессирования (только в случае объективного ответа или стабилизации болезни) [9]. В Российской Федерации зарегистрированы доцетаксел под торговым наименованием Доцетаксел-Келун-Казфарм® в 2017 г. [10].

**Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)**

В настоящее время время в качестве терапии ИЛФ с доказанной эффективностью используются нинтеданиб и пирфенидон [16].

Терапия нинтеданибом или пирфенидоном позволяет затормозить скорость снижения ФЖЕЛ, уменьшить риск обострений ИЛФ и риск летального исхода. Показана сходная эффективность нинтеданиба и пирфенидона у больных с разной тяжестью функциональных нарушений. Поскольку целью лечения является замедление прогрессирования заболевания, длительность лечения не определена [16].

В качестве немедикаментозных методов лечения применяется длительная кислородотерапия (ДКТ), неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) (большинству больных ИЛФ не рекомендуется проведение ИВЛ за исключением случаев, когда планируется проведение трансплантации легких).

Пациентам с ИЛФ при наличии соответствующих показаний рекомендуется проведение трансплантации легких [16].

Наблюдение за больными ИЛФ необходимо для активного выявления случаев прогрессирующего течения заболевания, для оценки динамики симптомов и выявления осложнений терапии. Всем пациентам с ИЛФ рекомендуется измерять ФЖЕЛ и DLCO для мониторирования течения заболевания в повседневной врачебной практике с интервалом в 3 – 6 мес [16].

**Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)**

Из-за отсутствия достаточного количества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и рекомендаций выбор терапии ЗСТ-ИЗЛ в настоящее время весьма сложен.

* ГКС. Эффективность терапии глюкокортикостероидами противоречива, но они все еще используются эмпирически, в том числе в большинстве клинических исследований, в сочетании с иммунодепрессантами.
* Циклофосфамид. Лечение, согласно данным исследований, характеризуется значительным, но умеренным улучшением ФЖЕЛ, одышки, качества жизни и радиологических аспектов. Однако, применение циклофосфамида также характеризуется высокой частотой побочных эффектов и долгосрочным онкологическим риском.
* Микофенолата мофетил (ММФ). ММФ продемонстрировал длительную эффективность в отношении параметров функции легких и одышки, а также высокий профиль безопасности.
* Азатиопирин. В клинической практике считается хорошо переносимым альтернативным препаратом для поддерживающей терапии при ССД-ИЗЛ после терапии циклофосфамидом или ММФ.
* Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
* Ингибиторы тирокиназы (нинтеданиб).
* Пирфенидон — иммуносупрессор, одобренный для лечения ИЛФ [17].

### Вводная информация по исследуемой терапии

Нинтеданиб – пероральный препарат, относящийся к группе ингибиторов протеинкиназы.

Нинтеданиб - ингибитор тирозинкиназы, относящийся к классу малых молекул, блокирующий киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1-3 (VEGFR 1-3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR α и β) и рецепторов фактора роста фибробластов 1-3 (FGFR 1-3). Кроме того, ингибируются Fms-подобная протеинтирозинкиназа (Flt-3), лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (Lck), протоонкогенная протеинтирозинкиназа (Src) и киназы рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с АТФ-связывающим участком этих киназ и блокирует каскады внутриклеточной передачи сигналов, которые, как было продемонстрировано, участвуют в патогенезе ремоделирования фиброзной ткани при интерстициальных заболеваниях легких.

**Нинтеданиб** – ингибитор тирозинкиназы, нацеленный на ключевые рецепторы, участвующие в сигнальных путях развития фиброза лёгких. Он уже одобрен в более чем 80 странах для лечения пациентов с идиопатическим лёгочным фиброзом (ИЛФ) – хроническим и, в конечном счёте, смертельным заболеванием, характеризующимся снижением функции лёгких. По имеющимся оценкам, более 80 000 человек, страдающих ИЛФ, прошли терапию нинтеданибом, и в международных методических руководствах рекомендовано применение данного препарата у пациентов с ИЛФ.

Нинтеданиб был одобрен EMA под торговым названием Варгатеф® 21 ноября 2014 г. для лечения взрослых пациентов с местно-распространенным, метастатическим или локально-рецидивирующим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в комбинации с доцетакселом, а также 14 января 2015 г. под торговым наименованием Офев® для лечения взрослых пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), интерстициальных заболеваний легких и ИЗЛ-ССД. В США нинтеданиб был зарегистрирован 15 октября 2014 г. под ТН Офев® по показанию: идиопатический легочный фиброз. Также нинтеданиб получил одобрение TGA 01 сентября 2015 г. под ТН Варгатеф®/Офев® как препарат для лечения ИЛФ, карциномы и НМРЛ. В сентябре 2019 года нинтеданиб одобрен в США в качестве первого и единственного препарата, замедляющего скорость снижения функции лёгких у пациентов с ИЗЛ при системной склеродермии. К настоящему моменту одобрение регуляторов получено более чем в 50 регионах, включая Европейский союз, Россию, Бразилию, Канаду и Японию. В России нинтеданиб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2015 г.

PT-NTD, капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг – воспроизведенный препарат нинтеданиба, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату нинтеданиба Варгатеф® (владелец РУ – Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата PT-NTD, капсулы мягкие, 150 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Варгатеф®, капсулы мягкие, 150 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия).

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата нинтеданиба позволит снизить цену современной терапии местнораспространенного, метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) (аденокарциномы), идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) (идиопатический фиброзирующий альвеолит), других хронических фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) и интерстициальных заболеваний легких при системной склеродермиии (ИЗЛ-ССД) и повысить её доступность.

## Ожидаемые показания к применению

* Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом.
* Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания.
* Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом.
* Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии (ИЗЛ-ССД).

## Список литературы

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275. Erratum in: Ann Oncol. 2019 May;30(5):863-870. PMID: 30285222.
2. ESMO. Рекомендации для пациентов. На основании практических клинических рекомендаций ESMO <https://rosoncoweb.ru/patients/guidelines/NSCLC/?ysclid=lrqiex9klt784787140>
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018. Available from: [https://gco.iarc.fr/today. Accessed 20th November 2018](https://gco.iarc.fr/today.%20Accessed%2020th%20November%202018)
4. <https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_02-e1536765200858.jpg>
5. Richeldi L, Rubin A, Avdeev S, Udwadia ZF, Xu ZJ. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. BMC Medicine 2015; 13:

237

1. Respiratory epidemiology. ERS monograph. Annesi‑Maesano I, Lundbäck B, Viegi G, editors. Norwich, UK: Page Bros;2014. 304 p.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. / Kaprin AD, Starinskiy VV,Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021godu (zabolevaemost' i smert-nost') [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortal-ity)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena − filial FGBU «NMITradiologii» Minzdrava Rossii; 2022. Russian
3. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222. PMID: 28881918.
4. Лактионов К. К., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Горбунова В. А., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного ракалегкого. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). легкого<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/202102.pdf?ysclid=lrrrkms4k7977909539>
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Доцетаксел-Келун-Казфарм® концентрат для приготовления раствора для инфузий https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=5008ad57-3e40-4c5f-86de-0c09185a466e
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Паклитаксел® концентрат для приготовления раствора для инфузий. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=a3827a8f-470a-4c28-921d-bc40f3c2cb9c
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Паракт®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=e05a2e44-6692-463d-9e41-9604df7d3bff
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Этопозид-Эбеве®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8fdf4e0b-077d-4aef-9bb0-b99b749b1218>
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Цитоплатин®, раствор для инъекций. <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=17bb9eae-59d3-4db5-889b-4271bd07b324>
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Пемелан® лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1ef66ecb-74a6-45c6-b058-91fdea5fc827>
11. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации: Идиопатический легочный фиброз. 2021. Доступно на: <https://spulmo.ru/upload/kr/ILF_2021.pdf>
12. Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, Cerri S, Della Casa G, Salvarani C, Manfredi A. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. J Clin Med. 2020 Feb 3;9(2):407. doi: 10.3390/jcm9020407. PMID: 32028635; PMCID: PMC7073957.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

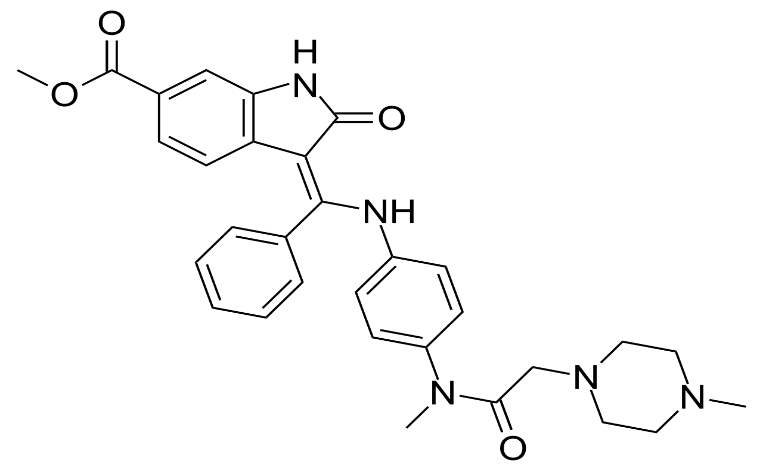
## Описание свойств исследуемого препарата

### Химическая формула

C31H33N5O4

### Структурная формула

Рисунок 2‑1. Структурная формула нинтеданиба.

****

**Молекулярная масса:** 649,76 г/моль.

### Физико-химические и фармацевтические свойства

Нинтеданиба эзилат представляет собой ярко-желтый порошок, растворимый в воде. Его растворимость увеличивается при понижении pH и уменьшается при повышении pH за счет непротонированного свободного основания, которое имеет низкую растворимость в воде. При комнатной температуре активный компонент существует только в одной кристаллической форме. Активный компонент не содержит хиральных центров. Двойная связь на уровне С-3 индоловой функциональной группы обеспечивает изомерию E/Z, но активным компонентом выступает Z-изомер. Для выяснения химической структуры использовались методы ИК-спектроскопии, ЯМР 1Н и ЯМР 13С, масс-спектроскопии с применением диссоциации, индуцированной столкновениями, с электрораспылительной ионизацией (ESI-CID), ультрафиолетовой (УФ) спектрометрии, рентгеновской порошковой дифракции и рентгеновской дифракции. Молекулярная формула подтверждена элементным анализом.

## Лекарственная форма

### Название лекарственной формы

Капсулы мягкие.

### Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат PT-NTD планируется выпускать в следующих дозировках: 100 мг и 150 мг.

Дозировка 100 мг: мягкая желатиновая капсула персикового цвета, непрозрачная, продолговатая форма, с надписью «JF1» черными чернилами, содержащая суспензию ярко-зеленовато-желтого или бледно-желтого цвета.

Дозировка 150 мг: мягкая желатиновая капсула продолговатой формы, непрозрачная, коричневого цвета, с надписью «JF2» черными чернилами, содержащая суспензию ярко-зеленовато-желтого или бледно-желтого цвета.

В таблице 2-1 приведен состав лекарственного препарата PT-NTD, капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг (АО «Р-Фарм»).

### Состав лекарственной формы

Таблица 2‑1. Состав готовой лекарственной формы препарата PT-NTD, капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг.

| **Компонент** | **Для дозировки** | |
| --- | --- | --- |
| **100 мг** | **150 мг** |
| Нинтеданиба эзилат  (в пересчете на нинтеданиба основание) | 120,400 мг  100,000 мг | 180,600 мг  150,000 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Триглицериды среднецепочечные | 123,400 мг | 185,100 мг |
| Лауроилполиоксил-6 глицериды | 35,000 мг | 52,500 мг |
| Лецитин | 1,200 мг | 1,800 мг |
| Желатин | 112,500 мг | 153,000 мг |
| Глицерин | 40,375 мг | 54,910 мг |
| Титана диоксид | 1,375 мг | 0,459 мг |
| Оксид железа красный | 0,050 мг | 1,292 мг |
| Оксид железа желтый | 0,075 мг | 1,530 мг |
| Вода очищенная | 95,625 мг | 128,809 мг |
| **Масса содержимого капсулы:** | **530,000 мг** | **760,000 мг** |
| *Капсула:* | 100,000 мг | 100,000 мг |
| *Opacode Black S-1-17680*: шеллак – 55,000%, железа оксид черный – 25,000%, изопропиловый спирт – 18,000%, гидроксид аммония – 1,000%, пропиленгликоль - 0,500%, н-бутиловый спирт – 0,500% |
| **Масса капсулы:** | **630,000 мг** | **860,000 мг** |

Препарат PT-NTD, капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия, полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату нинтеданиба Варгатеф® (владелец РУ – Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 150 мг. Сопоставление составов PT-NTD (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Варгатеф ® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) представлено в таблице 2-2 ниже.

Таблица 2‑2. Сопоставление составов препарата PT-NTD (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Варгатеф® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) в дозировке 150 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 150 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **PT-NTD** | **Варгатеф ®** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Нинтеданиба эзилат  (в пересчете на нинтеданиба основание) | 180,600 мг  150,000 мг | 180,60 мг  150,00 мг |
|  | | |
| Триглицериды среднецепочечные | 185,100 мг | **НД** |
| Лауроилполиоксил-6 глицериды | 52,500 мг | - |
| Лецитин | 1,800 мг | 1,80 мг |
| Желатин | 153,000 мг | **НД** |
| Глицерин | 54,910 мг | - |
| Титана диоксид | 0,459 мг | - |
| Оксид железа красный | 1,292 мг | - |
| Оксид железа желтый | 1,530 мг | - |
| Вода очищенная | 128,809 мг | - |
| Твердый жир | - | **НД** |
| **Масса содержимого капсулы:** | **760,000 мг** | **НД** |
| *Капсула:* | | |
| *Opacode Black S-1-17680:* шеллак – 55,000%, железа оксид черный – 25,000%, изопропиловый спирт – 18,000%, гидроксид аммония – 1,000%, пропиленгликоль - 0,500%, н-бутиловый спирт – 0,500% | 100,000 мг | - |
| *Оболочка капсулы:* желатин, глицерин 85 %, титана диоксид (Е171), железа оксид красный (суспензия с глицерином 85 %), железа оксид желтый (суспензия с глицерином 85 %), чернила Опакод® тип S-1-17823 | - | **НД** |
| **Масса капсулы:** | **860,000 мг** | **НД** |
| **Примечание:**  НД – нет данных. | | |

### Форма выпуска

Капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг.

Блистерные упаковки Alu-Alu, состоящие из защитной фольги из жестко обработанной алюминиевой фольги с покрытием HSL на светлой стороне и формовочной фольги из алюминиевой полосы, мягкой, гладкой на светлой стороне, матовая сторона ламинирована OPA, блестящая сторона ламинирована ПВХ.

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

Пачки помещают в групповую упаковку.

## Правила хранения и обращения

### Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### Срок годности

3 года.

### Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

# Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов PT-NTD (АО «Р-Фарм») и Офев® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) в дозировке 150 мг: Nintedanib soft capsules Multimedia dissolution profiles.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата PT-NTD, капсулы мягкие 100 мг и 150 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-NTD (АО «Р-Фарм», Россия), представляет собой воспроизведенный препарат нинтеданиба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату нинтеданиба Варгатеф®, (владелец РУ Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата PT-NTD были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата нинтеданиба. Поскольку лекарственный препарат PT-NTD является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения нинтеданиба 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 нинтеданиба.

Нинтеданиб - низкомолекулярный ингибитор рецепторных тирозинкиназ (TKI), блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR 1-3), рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR 1-3) и киназную активность рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR) α-типа и β-типа в низком наномолярном диапазоне. Нинтеданиб конкурентно связывается с АТФ-связывающим карманом этих рецепторов и блокирует внутриклеточную сигнализацию, которая имеет решающее значение для пролиферации, миграции и превращения фибробластов легкого в миофибробласты. Кроме того, нинтеданиб ингибирует киназы Flt-3, Lck и Src.

Исследования всасывания нинтеданиба в клетках *in vitro* продемонстрировали высокую проницаемость через биомембраны, то есть в течение нескольких минут. Связывание нинтеданиба с белками плазмы крови у мышей, крыс и человека было высоким – от 97 до 98,5 %, и несколько ниже у нечеловекообразных приматов – макак-резусов и яванских макак (от 91 до 93 %). Нинтеданиб продемонстрировал высокий клиренс у всех биологических видов. Главным путем клиренса являлась метаболическая элиминация, при этом основным метаболитом, выводимым с фекалиями, у всех биологических видов являлся M1 (BIBF 1202). Исследования экскреции и баланса массы проводили на мышах, крысах, макаках-резусах и людях с использованием [14C]-радиомеченого нинтеданиба. После внутривенного и перорального введения препарата основная часть радиоактивности выводилась с фекалиями. При внутривенном введении препарата основную роль играло выведение с желчью, однако при введении внутрь количество препарата, выделяемое с желчью, было значительно меньше.

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

Исследования однократной токсичности проводились у крыс и мышей. Исследования токсичности однократной дозы на крысах и мышах показали низкий потенциал острой токсичности нинтеданиба. Не наблюдалось летальности или сильной токсичности после однократного перорального введения препарата в дозировке 2000 мг/кг у мышей или крыс.

Профиль токсичности изучали как на мышах (в течение 13 недель), так и на крысах (в течение 26 недель). В долгосрочных исследованиях показатели LOAEL (мыши) и NOAEL (крысы) составили <10 и 5 мг/кг/сут. В повторных токсикологических исследованиях на крысах побочные эффекты (например, утолщение эпифизарных пластинок, поражение резцов) были связаны, в основном, с механизмом действия (т.е. ингибированием VEGFR-2) нинтеданиба. Эти изменения известны по другим ингибиторам VEGFR-2 и могут рассматриваться как классовые эффекты

В исследованиях токсичности на негрызунах наблюдались диарея и рвота, сопровождавшиеся снижением потребления пищи и потерей массы тела. У крыс, собак и яванских макак повышения уровня ферментов печени не наблюдалось. Умеренное повышение уровня ферментов печени, не связанное с серьезными побочными эффектами, такими как диарея, наблюдалось только у макак-резусов.

Исследования генотоксичности продемонстрировали отсутствие мутагенного потенциала нинтеданиба.

При длительном применении нинтеданиба в дозе 30 мг/кг/сут и 10 мг/кг/сут у мышей и крыс, соответственно, признаков канцерогенного потенциала выявлено не было.

## Доклиническая фармакология

### Механизм действия

Нинтеданиб – это низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, в состав которого входят следующие рецепторы: рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α-типа и β-типа, рецептор фактора роста фибробластов (FGFR) 1-3 и VEGFR 1-3. Кроме того, нинтеданиб ингибирует киназы Lck (лимфоцит-специфическую тирозин-белковую киназу), Lyn (тирозин-белковую киназу lyn), Src (прото-онкогенную тирозин-белковую киназу src) и CSF1R (рецептор колониестимулирующего фактора 1). Нинтеданиб конкурентно связывается с карманом связывания аденозинтрифосфата (АТФ) этих киназ и блокирует внутриклеточные сигнальные каскады, которые, как доказано, участвуют в патогенезе фиброзного ремоделирования ткани при интерстициальных болезнях легких [1].

### Первичная фармакодинамика

#### Первичная фармакодинамика *in vitro*

*Связывание нинтеданиба с киназным доменом VEGFR2 и PDGFRα и β*

Нинтеданиб был разработан для связывания с АТФ-связывающим участком VEGFR-2. Ожидаемый режим связывания был подтвержден методом кокристаллизации с рекомбинантной киназой VEGFR-2 и рентгеновской дифракцией, показавшей, что нинтеданиб связывается с АТФ-связывающим участком в щели между N- и С-концевыми долями киназного домена. Режим связывания с PDGFRα и β не исследовали. Однако, сравнение последовательностей VEGFR-2 и киназного домена PDGFRα и β позволяет предположить сходный режим связывания с остатком глутамата в эквивалентном положении (PDGFRα: Glu609, PDGFRβ: Glu615) [U11-1947] [1].

*Киназные анализы in vitro*

Активность и селективность нинтеданиба *in vitro* определяли в ходе ферментативных анализов с использованием рекомбинантных киназных доменов человека (см. таблицу 3-1). Нинтеданиб является мощным ингибитором PDGFRa/ft с IC50 = 59 нМ и 60 нМ, соответственно. Нинтеданиб также является мощным ингибитором киназ VEGFR-1, -2 и -3 со значениями IC50 34 нМ, 21 нМ и 13 нМ, соответственно. Нинтеданиб ингибирует семейство FGFR со значениями IC50: FGFR-1, 69 нМ; FGFR-2, 37 нМ; FGFR-3, 137 нМ; FGFR-4, 610 нМ.

Также были проанализированы более 20 других киназ, на которые соединение не оказало ингибирующего действия, за исключением трех представителей семейства тирозинкиназ Src: Src (IC50 156 нМ), Lck (IC50 16 нМ) и Lyn (IC50 195 нМ) [1].

Таблица 3‑1. Активность и селективность нинтеданиба *in vitro*.

| **Киназа** | **Нинтеданиб**  **IC50 [нМ]** |
| --- | --- |
| huVEGFR 1 | 34 |
| huYEGFR-2 | 21 |
| muVEGFR-2 | 13 |
| VEGFR-3 | 13 |
| FGFR-1 | 69 |
| FGFR-2 | 37 |
| FGFR-3 | 137 |
| FGFR-4 | 610 |
| PDGFRa | 59 |
| PDGFRA | 60 |
| R14R | >4000 |
| IGF1R | >1000 |
| EGFR | >50000 |
| HER2 | >50000 |
| CDK1 | >10000 |
| CDK2 | >10000 |
| CDK4 | >10000 |
| Lck | 16 |
| Lyn | 195 |
| Src | 156 |

*Клеточная активность*

Ингибирующее действие нинтеданиба на фосфорилирование тирозинкиназы PDGFR *in vitro*, пролиферацию и миграцию клеток исследовали как на нормальных фибробластах легких человека, так и на фибробластах легких, полученных от пациентов с ИЛФ. Нинтеданиб ингибировал стимулированное под воздействием PDGF-BB автофосфорилирование PDGFR α и β со значениями EC50 21,6 нмоль/л и 38,7 нмоль/л, соответственно, а также стимулированную PDGF-BB пролиферацию клеток с EC50 64 нмоль/л. BIBF 1202, метаболит нинтеданиба, ингибировал аутофосфорилирование PDGFR α и β со значениями EC50 5717 нмоль/л и 23 510 нмоль/л, соответственно (в 265 раз и 607 раз менее активно, чем нинтеданиб).

В фибробластах легких человека, полученных от пациентов с ИЛФ, нинтеданиб ингибировал стимулированную PDGF-BB, bFGF и VEGF пролиферацию клеток в зависимости от концентрации со значениями EC50 11 нмоль/л, 5,5 нмоль/л и менее 1 нмоль/л, соответственно (таблица 3-2). В фибробластах легких человека из контрольной группы, не пораженной фиброзом, нинтеданиб ингибировал стимулированную PDGF-BB, bFGF и VEGF пролиферацию клеток в зависимости от концентрации со значениями EC50 13 нмоль/л, 0,6 нмоль/л и менее 1 нмоль/л, соответственно. Нинтеданиб ингибировал стимулированную PDGF-BB, bFGF и VEGF миграцию фибробластов в зависимости от концентрации в фибробластах легких человека, полученных от пациентов с ИЛФ и контрольных доноров, не пораженных фиброзом (таблица 3-2) [1].

Таблица 3‑2. Активность (EC50, нмоль/л) и селективность нинтеданиба в клеточных анализах *in vitro*.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ингибирование пролиферации фибробластов легких человека; среднее значение** | | | | | |
| Донор | Контроль-  ные образцы | Контрольные образцы | Контроль-ные образцы | ИЛФ | ИЛФ | ИЛФ |
| Стимул | PDGF-BB | bFGF | VEGF | PDGF-BB | bFGF | VEGF |
| Нинтеданиб | | | | | | |
| EC50 (нмоль/л) | 13 | 0,6 | <1 | 11 | 5,5 | <1 |
|  | **Ингибирование миграции фибробластов легких человека; среднее значение** | | | | | |
| Донор | Контрольные образцы | Контрольные образцы | Контрольные образцы | ИЛФ | ИЛФ | ИЛФ |
| Стимул | PDGF-BB | bFGF | VEGF | PDGF-BB | bFGF | VEGF |
| Нинтеданиб | | | | | | |
| Значительное ингибирование при (нмоль/л)1 | >1000 | >100 | >1000 | >100 | >1000 | >100 |
| **Примечание**:  1 -p<0,05 по сравнению с контролем, стимулированным фактором роста. | | | | | | |

Нинтеданиб приводил к дозозависимому снижению TGF-ß2-индуцированной экспрессии αSMA в двух первичных изолятах фибробластов легких с расчетными значениями IC50 в диапазоне от 100 нмоль/л до 1 мкмоль/л. Ингибирование трансформации фибробластов в миофибробласты, вероятно, не связано с ингибированием TGF-ß-сигнализации, поскольку нинтеданиб не блокирует TGF-ß-опосредованное фосфорилирование SMAD2.

Для изучения продолжительности ингибирования PDGFR α и β, вызванного нинтеданибом, были проведены эксперименты по вымыванию нормальных фибробластов легких человека, подвергнутых воздействию нинтеданибом в течение 30 мин в концентрации 50 нмоль/л. После этого клетки промывали и переносили в новые чашки для культивирования. Через 4 дня нинтеданиб по-прежнему ингибировал индуцированное PDGF-BB аутофосфорилирование PDGFR α и β на 36,3 % и 18,9 %, соответственно. При многократной промывке клеток после инкубации в присутствии нинтеданиба ингибирующая активность в отношении PDGFR сохранялась и через 8 ч (16,9–27,3 %). Даже через 24 часа ингибирующая активность сохранялась (8,6–16,2 %) [1].

*Метод меченых атомов с использованием радиоактивного лиганда*

Сродство к различным рецепторам определяли методом меченых атомов с использованием радиоактивного лиганда для нинтеданиба в концентрации 5 мкмоль. Из 50 исследованных рецепторов нинтеданиб ингибировал аденозиновые рецепторы A3 на 66 %, рецепторы NK2 на 84 %, рецепторы 5HT1B на 102 % и каналы Ca2+ L-типа на 65 %. Однако, при повторном проведении анализа методом меченых атомов с использованием радиоактивного лиганда, для определения специфического связывания нинтеданиба с 5HT1B-рецепторами в концентрации 3 мкмоль/л специфического связывания обнаружено не было [1].

#### Первичная фармакодинамика *in vivo*

Эффективность нинтеданиба *in vivo* исследовали на трех животных моделях: фиброз легких; фиброз легких, вызванный блеомицином у мышей и крыс и фиброз легких, вызванный кремнеземом у мышей. Нинтеданиб вводили внутрь, один раз в день, как в профилактическом режиме (начиная непосредственно после стимуляции блеомицином или кремнеземом и до конца эксперимента), так и в терапевтическом режиме (с началом фиброзных изменений в легких во всех моделях). В целом, нинтеданиб уменьшал воспаление и фиброз легких в различных животных моделях. Исследуемые параметры и степень ингибирующей активности в каждой модели были различными. Суточная доза 24,9–83 мг/кг нинтеданиба для мышей и 8,3–41,5 мг/кг для крыс была эффективна и хорошо переносилась при применении в течение 10–30 дней. Таким образом, нинтеданиб уменьшал воспаление легких, о чем свидетельствовало снижение количества лимфоцитов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), интерлейкина-1β, хемокина (C-X-C мотив) лиганда 1/кератиноцитарного хемоаттрактанта, обнаруженного в ткани легких, уменьшение процента миелоидных дендритных клеток в ткани легких и результаты полуколичественного гистологического анализа микрофотографий легких, окрашенных гематоксиллин-эозином. Лечение нинтеданибом уменьшало фиброз легких, о чем свидетельствовало снижение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP)-1 и общего коллагена легких в легочной ткани, результаты полуколичественного гистологического анализа легких, а также снижение экспрессии мессенджерных маркерных генов РНК, связанных с фиброзом (трансформирующий фактор роста (TGF)-81, проколлаген I). Качественный обзор результатов приведен в таблице 3-3 [1].

Таблица 3‑3. Качественный обзор эффективности нинтеданиба в условиях *in vivo* в животных моделях фиброза легких.

| **Исследование** | **Фиброз легких, вызванный блеомицином** | | | | **Фиброз легких, вызванный кремнеземом** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Биологический вид** | **Крыса** | | **Мышь** | | **Мышь** | |
| **Модель** | **профилактика** | **лечение** | **профилактика** | **лечение** | **профилактика** | **лечение1** |
| **Считывание** | | | | | | |
| Гистология |  | | | | | |
| Фиброз | 🡳 | 🡳 | 🡳 | 🡳 | 🡳 | 🡳 |
| Воспаление | н.о. | н.о. | 🡳 | 🡳 | 🡳 | 🡳 |
| Гранулема | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. | 🡳 | 🡳 |
| Ткань легкого |  | | | | | |
| мРНК TGFb | 🡳 | 🡳 | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. |
| мРНК проколлагена-1 | 🡳 | 🡳 | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. |
| Общий коллаген | н.о. | н.о. | 🞅 | 🡳 | 🡳 | 🡳 |
| ИЛ-1β | н.о. | н.о. | 🡳 | 🡳 | 🡳 | 🡳 |
| ИЛ-6 | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. | 4 |
| KC | н.о. | н.о. | 🞅 | 🞅 | 🡳 | 🡳 |
| TTMP-1 | н.о. | н.о. | 🡳 | 🡳 | 🡳 | 🡳 |
| BALF |  | | | | | |
| Всего клеток | н.о. | н.о. | 🞅 | 🞅 | 🞅 | 🞅 |
| Макрофаги | н.о. | н.о. | 🞅 | 🞅 | 🞅 | 🞅 |
| Нейтрофилы | н.о. | н.о. | н.о. | н.о. | 🡳 | 🡳 |
| Лимфоциты | н.о. | н.о. | 🡳 | 🡳 | 🡳 | 🡳 |
| **Примечание:**  🡳– значимое снижение (независимо от используемой дозы).  🞅– отсутствие значимого эффекта (независимо от используемой дозы).  н.о. – не определено во время лечения.  1 - лечение с 10-го дня. | | | | | | |

### Вторичная фармакодинамика

**Влияние на ЦНС**

*Тест Ирвина:* нинтеданиба хлорид вводили самцам мышей в дозах 50, 100 и 300 мг/кг внутрь. Через 15, 30, 60 минут и 24 часа после введения препарата оценивали общее открытое и скрытое поведение и температуру тела. Влияния ни на один из тестируемых поведенческих параметров и на температуру тела отмечено не было. Через 60 мин после введения доз на уровне 100 и 300 мг/кг отмечалось окрашивание мочи в желтый цвет.

*Подвижность в ночное время суток:* нинтеданиба хлорид вводили внутрь группам по 7 мышей в дозах 50, 100 и 300 мг/кг. При использовании нинтеданиба в любой из испытанных доз подавления или активации двигательных функций у леченых животных по сравнению с животными, которым вводили инертный наполнитель, не наблюдалось.

**Влияние на электрическую активность сердца**

*Электрофизиологическая оценка in vitro:* Два анализа (hERG и конфигурация потенциала действия), оценивающие влияние основания нинтеданиба на электрофизиологические параметры *in vitro.* В анализе hERG концентрации 0,1, 1,0, 3,0 и 10,0 мкмоль тестировали в трех экземплярах, и средняя доля тока HERG (I/I0) составила 0,92, 0,83, 0,53 и 0,25, соответственно. Основание нинтеданиба имело значение IC50 на уровне 4,0 мкмоль в отношении hERG-опосредованного калиевого тока в клетках HEK293.

*Конфигурация потенциала действия:* влияние 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 и 10,0 мкмоль основания нинтеданиба на длительность потенциала действия (ДПД) до 10 %, 30 % и 90 % реполяризации (ДПД10, ДПД30 и ДПД90, соответственно), мембранный потенциал покоя, максимальную скорость подъема фазы 0, проскакивание ПД, амплитуду ПД и силу концентрации (N=5) исследовали на изолированных папиллярных мышцах морских свинок. В условиях данного исследования основание нинтеданиба не оказывало влияния на ДПД90 в концентрациях до 10 мкмоль, а также на другие измеряемые параметры. Влияние на реполяризацию миокарда при терапевтических концентрациях в плазме крови человека не наблюдалось.

**Влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную функции**

В исследовании, проведенном на крысах, находящихся в сознании, постоянно подключенные к приборам крысы получали нинтеданиба хлорид однократно внутрь в дозе 0, 10, 30 или 100 мг/кг, после чего у них регистрировали систолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, температуру, подвижность, частоту и объем дыхания. Системное артериальное давление повышалось пропорционально введенной дозе. Этот эффект сохранялся до конца семичасового периода наблюдения после введения препарата. Повышение систолического системного артериального давления составило около 15 мм рт. ст. в группе, которой вводили наибольшую дозу. Влияния на остальные измеряемые параметры не наблюдалось [1].

Домашним свиньям внутривенно, под анестезией, вводили инфузию нинтеданиба хлорида в возрастающих дозах, начиная с 3,0 мг/кг и увеличивая ее до 10 и 30 мг/кг с интервалом в 30 минут. Измеряли и определяли следующие параметры: систолическое и диастолическое артериальное давление, максимальное значение dP/dt левого желудочка (LVdP/dtmax), частоту сердечных сокращений и ЭКГ-интервалы (QT, PR, QRS) по данным электрокардиограммы. После начала инфузии наибольшей дозы (30 мг/кг) наблюдалось снижение систолического и диастолического артериального давления, а также LVdP/dt-max. Данные эффекты были обратимы после прекращения введения препарата. Соответствующих изменений электрокардиографических параметров (интервалов QT, QRS и PR) не наблюдалось [4].

**Влияние на функцию почек и печени у крыс**

Метаболические маркеры функции почек и печени определяли как в сыворотке крови (только на 7-й день), так и в моче (на 1-й и 6-й день) у крыс, получавших внутрь нинтеданиба хлорид в дозах 10, 30 или 100 мг/кг в течение 7 дней. Через 7 дней у животных, получавших 100 мг/кг, наблюдалось увеличение глутамино-пирувиновой трансаминазы (ГПТ) в сыворотке крови в 1,6 раза. Также в этой дозовой группе наблюдалось аналогичное по величине увеличение концентрации триглицеридов в сыворотке крови. Электролиты сыворотки крови практически не изменялись, за исключением умеренного повышения уровня кальция при дозе 100 мг/кг.

Нинтеданиб вызывал умеренное увеличение объема мочи и уровня натрия в моче (в 1,3 раза и 2,3 раза, соответственно) в период между 4 и 8 часами после введения дозы на уровне 100 мг/кг в 1-й день. Также, в 1-й день наблюдалось повышение уровня бета-N-ацетилглюкозаминидазы (бета-NAG) в 1,5 раза в период между 4 и 8 часами после введения препарата и ~3-кратное увеличение выхода Ca2+ между 4 и 8 часами после введения препарата в дозе 30 и 100 мг/кг. На 6-й день исследования влияние на объем мочи, а также уровни в ней натрия и кальция отсутствовало [1].

**Влияние на работу желудочно-кишечного тракта у крыс**

Функцию желудка и моторику желудочно-кишечного тракта оценивали у самцов и самок крыс (по 5 особей каждого пола), получавших внутрь 0, 10, 30 или 100 мг/кг нинтеданиба хлорида. Дозы на уровне 10 и 30 мг/кг не вызывали статистически значимого влияния на опорожнение желудка. При введении дозы на уровне 100 мг/кг наблюдалось значительное торможение опорожнения желудка. Оценивали влияние интрадуоденального введения 0, 10, 30 или 100 мг/кг нинтеданиба хлорида группам из 7-8 самцов крыс на кислотопродукцию желудка, общую кислотность, рН и объем желудка. Влияния на кислотопродукцию желудка, общую кислотность, рН и объем желудка не наблюдалось.

Влияние нинтеданиба хлорида на желудочно-кишечный тракт исследовали после введения 0, 10, 30 или 100 мг/кг нинтеданиба хлорида внутрь самцам и самкам животных (по 5 особей каждого пола в группе). Желудочно-кишечный транзит определяли как процент длины кишки, пройденной тестовой пищей. Нинтеданиб не влиял на желудочно-кишечный транзит в дозе 10 мг/кг, которую вводили внутрь, но в дозах 30 и 100 мг/кг кишечный транзит был снижен пропорционально дозе [1].

### Фармакологическая безопасность

Отдельного исследования безопасности препарата для сердечно-сосудистой системы в соответствии с требованиями GLP не проводили, однако, сердечно-сосудистые параметры оценивали в исследованиях, спланированных без учета требований GLP, описанных в разделе о вторичной фармакодинамике. Эти исследования проводили на крысах и домашних свиньях, которым ввели наркоз. Следующую оценку фармакологической безопасности проводили в соответствии с требованиями GLP, либо в рамках исследования повторного введения препарата (на сердечно-сосудистую функцию у яванских макак), либо в исследованиях разового введения препарата (его влияния на ЦНС и дыхательную систему у крыс) [1].

**Влияние на сердечно-сосудистую функцию (исследование, соответствующее требованиям GLP)**

В исследовании на яванских макаках уровни доз составляли 0, 3, 15 и 60 мг/кг/сут. Электрокардиографию (ЭКГ) проводили всем животным до начала лечения, до введения препарата в 1-й день, а также через 2 и 24 часа после введения препарата в 1-й день. На 4-й неделе лечения всем животным 1–3-й групп через 2 и 24 часа после введения препарата проводили ЭКГ. В 4-й группе исследовали только 2 животных, так как остальных животных этой группы отсеяли на 14-й и 15-й дни исследования в связи с появлением клинических признаков, а двое оставшихся животных не получали дозу препарата с 15-го дня (т. е. прошли 2 недели восстановления). Также проводили измерение артериального давления (систолического и диастолического) [1].

На 1-й день до введения препарата наблюдались незначительные колебания частоты сердечных сокращений (ЧСС) в минуту (ЧСС: 192-270), при этом, у большинства животных наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений по сравнению с измерениями, проведенными ранее, до начала лечения (ЧСС: 156-258). В группе высоких доз отмечено незначительное увеличение частоты сердечных сокращений на фоне введения препарата в дозе 60 мг/кг/сут, а именно на 5,7 % по сравнению с контрольной группой в 1-й день через 2 часа после введения препарата. Иного значимого воздействия на электрокардиографические параметры обнаружено не было [1].

Данные по артериальному давлению продемонстрировали небольшую тенденцию к снижению среднего систолического давления у самцов и самок, получавших высокую дозу препарата, в 1-й день через 2 часа после приема препарата, что было обусловлено незначительным снижением индивидуальных значений у 2 самцов и 3 самок. Через 24 часа их показатели вернулись к уровням, близким к тем, которые были зарегистрированы до начала лечения, за исключением самки № 453. Поскольку небольшая тенденция к снижению систолического давления наблюдалась и в контрольной группе, а также аналогичные значения были отмечены до начала лечения, можно считать, что этот результат не связан с лечением [1].

**Влияние на функцию дыхания**

В данном исследовании самцам и самкам крыс линии Вистар (по 8 особей каждого пола в группе) однократно внутрь вводили нинтеданиб (в виде основания) в дозах 3, 20 и 100 мг/кг. В качестве положительного контроля использовали сульфат морфина (200 мг/кг), чтобы убедиться в том, что результаты анализа соответствуют ожидаемым. Параметры дыхания, а именно частоту дыхания, объем вдоха и минутный объем дыхания регистрировали до приема препарата, а затем через 30, 90, 150 и 300 минут и через 24 часа после приема препарата. Крыс помещали в камеры примерно на 16 минут в каждой точке наблюдения (в течение периода, начинавшегося за 8 минут до точки наблюдения и заканчивавшегося через 8 минут после нее). Во всех группах (включая контрольную) самая высокая средняя частота дыхания в группе была зарегистрирована до начала лечения – около 350 дыхательных движений в минуту, а самая низкая – через 150 минут после приема препарата (158–218 дыхательных движений в минуту). Однако, статистически значимые различия между контрольной и леченной группами наблюдались только через 30 и 90 минут после приема препарата в группе положительного контроля, получавшей морфина сульфат [1].

После введения нинтеданиба, выраженных и статистически значимых изменений частоты дыхания, приливного объема и минутного объема у леченых животных по сравнению с животными, которым вводили инертный наполнитель, не наблюдалось [1].

**Влияние на общее поведение, температуру тела и спонтанную локомоторную активность крыс**

Нинтеданиб вводили крысам (по 4 особи каждого пола в группе) в дозах 0, 3, 20, 100 мг/кг. Субъективные наблюдения за поведением и физиологическим состоянием животных проводили до введения препарата, а затем через 30, 90, 150 и 300 минут и через 24 часа после лечения. В эти же сроки проводили оценку двигательной активности и температуры тела (которую измеряли ректально). Животные находились под наблюдением в течение 7 дней после обработки для регистрации признаков токсичности или смертности.

Введение нинтеданиба внутрь в дозах 3, 20 и 100 мг/кг (в виде основания) не вызывало существенных изменений в поведении и физиологическом состоянии крыс, связанных с испытуемым препаратом. У одной самки крысы, которой ввели нинтеданиб в дозе 20 мг/кг, наблюдался легкий тремор и пилоэрекция через 30 и 90 минут после введения препарата, а через 150 минут – легкий тремор. Поскольку эти слабые изменения наблюдались только у одного животного на фоне введения средней дозы, их расценили как случайные и не связанные с лечением. Кроме того, в данном исследовании не было отмечено существенного влияния на двигательную активность и температуру тела [2].

### Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Информация об исследованиях фармакодинамических лекарственных взаимодействий не представлено.

## Доклиническая фармакокинетика

Доклиническая фармакокинетика и лекарственный метаболизм нинтеданиба изучались на мышах, крысах, яванских макаках и макаках-резусах, результаты сравнивали с фармакокинетикой и метаболизмом нинтеданиба у человека. Виды и штаммы были идентичны тем, которые использовались в фармакологических и токсикологических исследованиях. Для количественного определения нинтеданиба, основных метаболитов BIBF 1202 (M1) и глюкуронида BIBF 1202 (M2), а также CDBB 213 (BIBF 1120 анилин) в образцах плазмы крови нескольких видов животных разработали и валидировали ряд анализов методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Для анализа образцов в некоторых исследованиях по определению диапазона и ФК использовали ряд невалидированных методик, в которых применяли ту же общую концепцию анализа, что и в валидированных методиках.

### Всасывание

Исследования всасывания нинтеданиба в клетках *in vitro* продемонстрировали высокую проницаемость через биомембраны, то есть, в течение нескольких минут. Радиоактивность нинтеданиба была связана с фракцией клеток в тест-системе, причем, как и при +37°C, так и при +4°C процесс переноса, скорее всего, был пассивным.

Биодоступность была низкой как у человека (4,7 %), так и у видов животных, которые использовались в доклинических исследованиях, – примерно от 11 % (у крыс) до 23,8 % (у макак-резусов). Предполагалось, что кишечная активность P-gp способствует низкой биодоступности из-за неполного всасывания в кишечном тракте. Кроме того, низкая биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в печени и кишечнике [1].

### Распределение

Исследования распределения в тканях показали, что высокое связывание с белками плазмы не ограничивает нинтеданиб сосудистым компартментом, а наоборот, быстрое и обширное распределение нинтеданиба в тканях крыс наблюдается уже через 5 минут после внутривенного введения. Повторное введение внутрь ([14C] нинтеданиб в дозе 30 мг/кг) в течение 13 дней продемонстрировало незначительное накопление в некоторых тканях (семенники, слюнные железы, придатки яичек и печень), хотя, аналогичного накопления в плазме крови не наблюдалось [1].

Плацентарный перенос нинтеданиба не изучали, хотя, воздействие препарата на матерей определяли в исследованиях эмбриофетального развития. Данных о воздействии на плод не получено, и никаких выводов о возможном плацентарном переносе сделать нельзя. Экскрецию нинтеданиба в молоко исследовалась у самок крыс линии Вистар на 12-й день лактации, и средняя концентрация через 1 час после введения препарата была примерно в 10 раз ниже концентрации в плазме крови (269 и 2260 нг/мл, соответственно). Общая расчетная радиоактивность нинтеданиба, выделенная в молоко за 24 часа, составила 0,18–0,5 % [1].

Таблица 3‑4. Концентрация препарата в тканях самцов крыс при его введении в дозе 30 мг/кг/сут в течение 13 дней [2].

| **Испытуемый образец** | **24 ч**  **(2-й день)** | **144 ч**  **(7-й день)** | **168 ч**  **(9-й день)** | **240 ч**  **(11-й день)** | **312 ч**  **(14-й день)** | **Коэфф.**  **накопления\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **нг-экв/г** | | | | |  |
| **Печень** | 1090 | 1740 | 2320 | 3110 | 3650 | 3,3 |
| **Головной мозг** | 18,7 | 19,6 | 34 | 44,9 | Не определяли | 2,4\*\* |
| **Лимфатический узел** | 1040 | 1230 | Не определяли | 2270 | 2350 | 2,3 |
| **Придаток семенника** | 162 | 271 | 381 | 359 | 521 | 3,2 |
| **Сердце** | 52,2 | 76,8 | 115 | 133 | Не определяли | 2,5\*\* |
| **Почки** | 560 | 756 | 976 | 1070 | 1150 | 2,1 |
| **Легкие** | 239 | 316 | 488 | 459 | 704 | 2,9 |
| **Поджелудочная железа** | 194 | 180 | 289 | 246 | 368 | 1,9 |
| **Селезенка** | 522 | 795 | 1200 | 1160 | 1320 | 2,5 |
| **Плазма крови** | 12,4 | 11,7 | 10,3 | 18,5 | 18,9 | 1,5 |
| **Кровь** | 22,4 | 31,4 | 23,7 | 34 | 24,9 | 1,1 |
| **Слюнные железы** | 1350 | 3030 | 4690 | 2940 | 5690 | 4,2 |
| **Костный мозг** | 299 | 432 | 471 | 589 | 613 | 2,1 |
| **Яички** | 60,8 | 162 | 248 | 339 | 479 | 7,9 |
| **Надпочечники** | 408 | 336 | 362 | 477 | 494 | 1,2 |
| **Кожа** | 102 | 142 | 133 | 174 | 166 | 1,6 |
| **Бурый жир** | 211 | 241 | 475 | 405 | 304 | 1,4 |
| **Жир** | Не определяли | 68,3 | Не определяли | Не определяли | 67,1 | - |
| **Мышцы** | 42,6 | 50,7 | 57,2 | 55,5 | 52,7 | 1,2 |
| **Гипофиз** | 4480 | 7290 | Не определяли | 8020 | 9150 | 2,0 |
| **Щитовидная железа** | 733 | 1180 | 1390 | 726 | 1180 | 1,6 |
| **Тимус** | 277 | 388 | Не определяли | 527 | 607 | 2,2 |

### Связывание с белками плазмы

Связывание нинтеданиба с белками плазмы крови у мышей, крыс и человека было высоким – от 97 до 98,5 % и несколько ниже у нечеловекообразных приматов – макак-резусов и яванских макак (от 91 до 93 %) [1].

### Метаболизм

Нинтеданиб продемонстрировал высокий клиренс у всех биологических видов. Главным путем клиренса являлась метаболическая элиминация, при этом основным метаболитом, выводимым с фекалиями, у всех биологических видов являлся M1 (BIBF 1202). Примерно 10–30 % нинтеданиба, введенного внутрь, обнаруживалось в неизмененном виде в фекалиях видов животных, которые использовались в доклинических исследованиях, и около 20 % – в фекалиях человека. В табличном представлении основных метаболитов в плазме крови (выраженных в процентах от радиоактивности образца) на метаболит M7 приходится 11,6 %. Остальные метаболиты после введения нинтеданиба внутрь присутствовали в меньших количествах, менее 10 % у большинства биологических видов, за исключением мышей, у которых M3 и M4 присутствовали в количестве около 10 и 20 %, соответственно [1].

### Выведение

Исследования экскреции и баланса массы проводили на мышах, крысах, макаках-резусах и людях с использованием [14C]-радиомеченого нинтеданиба. После внутривенного и перорального введения препарата основная часть радиоактивности выводилась с фекалиями. При внутривенном введении препарата основную роль играло выведение с желчью, однако, при введении внутрь количество препарата, выделяемое с желчью, было значительно меньше. Выделение связанной с нинтеданибом радиоактивности с мочой было наибольшим при внутривенном введении препарата (около 5 % от дозы), тогда как при приеме внутрь оно было значительно меньше (1,2, 1,5 и 0,65 % у крысы, макаки-резуса и человека, соответственно). Вероятно, это связано с неполной абсорбцией нинтеданиба из кишечного тракта [1].

Таблица 3‑5. Обзор баланса выведения радиоактивности, связанной с [14C] нинтеданиба этансульфонатом, у мышей, крыс и макак-резусов, а также у человека (данные о выведении приведены в процентах от дозы).

|  | **Мышь** | **Крыса** | | **Макак-резус** | | **Человек** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследование** | U09-2277 | U02-1494 | | U05-1558 | | U06-1724 |
| **Путь введения** | внутрь | в/в | внутрь | в/в | внутрь | внутрь |
| **Доза (мг/кг)** | 30 | 5 | 30 | 5 | 20 | 100 мг/особь |
| **Выведение с калом (% от дозы)** | 95,8 | 89,2 | 98,5 | 84,4 | 85,7 | 93,4 |
| **Выведение с желчью (% от дозы)** | 10,1\*/20,3 \* (м/ж) | 65,2\* | 8,3\* (отбор проб через 6 часов) 15, 44 (отбор проб через 24 часа) | н.о. | н.о. | н.о. |
| **Выведение с мочой (% от дозы)** | 2,05 | 5.1 | 1,2 | 4,7 | 1,5 | 0,65 |
| **Примечание:**  \* животным, находящимся под наркозом, препарат вводили интрадуоденально.  н.о. – не определено. | | | | | | |

Основной путь выведения нинтеданиба после внутривенного введения – с калом и желчью. Около 5 % дозы выводится с мочой. После приема препарата внутрь объем его выведения с калом у крыс выше, но такой же у макак-резусов, а объем выведения с мочой у всех видов животных, использовавшихся в доклинических исследованиях, снижается примерно до 1,5 %. Объем выведения с желчью при внутривенном введении препарата выше, чем при его приеме внутрь, что вместе с более низким объемом выведения с мочой свидетельствует о неполном всасывании препарата из кишечного тракта при его приеме внутрь [1].

### Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Под действием нинтеданиба было продемонстрировано дозозависимое ингибирование OCT1, но не других исследованных печеночных транспортеров. Значение IC50 нинтеданиба для OCT1 составило 0,88 мкмоль, что в 15 раз превышает максимальную концентрацию нинтеданиба в плазме крови (30 нг/мл: 0,06 мкмоль) после приема препарата внутрь в дозе 150 мг у человека. Поэтому мощное ингибирование OCT1 препаратом нинтеданиба в условиях *in vivo* представляется маловероятным.

Исследования эффлюксного транспорта свидетельствуют об участии P-gp в выведении нинтеданиба с желчью и мочой, в то время как P-gp, MRP2 и BCRP, по-видимому, не играют существенной роли в выведении нинтеданиба с желчью и мочой.

Глюкуронид BIBF 1202 является субстратом BCRP и MRP2, но не OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 и OCT1. Транспортировку BIBF 1202 глюкуронида под воздействием P-gp не проводили из-за ограничений эксперимента [1].

## Токсикологические исследования

Токсикологическая программа предусматривала проведение исследований на грызунах и негрызунах (собаки, минипиги, яванские макаки и макаки-резусы).

### Токсичность при однократном введении

Исследования токсичности при однократном введении препарата внутрь и внутривенно проводили на мышах и крысах (см. таблицу 3-6).

Таблица 3‑6. Краткий обзор исследований токсичности нинтеданиба при однократном введении [1].

| **Идентифи-катор исследова-ния** | **Биологический вид/**  **пол/число/**  **группа** | **Доза/способ введения** | **Приблизитель-ная смертельная доза** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| U04-1066 | Мыши SCrl:NMRI 3/3 M/Ж | Внутрь  2000 мг/кг | >2000 мг/кг | Нет, доза переносилась хорошо |
| U02-1491 | Крысы Crl:WI(Han) 3/3 M/Ж | Внутрь  2000 мг/кг | >2000 мг/кг | В день введения препарата: седация, пошатывание во время ходьбы, диарея |
| U09-1057 | Мыши Crl:NMRI 3/3 M/Ж | Внутривенно  40 мг/кг | >40 мг/кг | Отсутствуют |
| U09-1058 | Крысы Crl:WI(Han) 3/3 M/Ж | Внутривенно  40 мг/кг | >40 мг/кг | Отсутствуют |

### Токсичность при многократном введении

Подострую, субхроническую и хроническую токсичность нинтеданиба оценивали в исследованиях токсичности введения нескольких доз препарата внутрь на мышах CD-1 (в течение 13 недель), на крысах линии Вистар (Crl:WI(Han) и HsdRccHan™:WIST) (в течение 26 недель), на собаках породы бигль (в течение 2 недель), на яванских макаках (в течение 13 недель) и макаках-резусах (в течение 52 недель), а также в исследованиях токсичности внутривенного введения нескольких доз препарата на крысах Crl:WI(Han) и макаках-резусах (в каждом случае в течение 2 недель). Кроме того, были проведены два экспериментальных исследования на минипигах.

Далее приводятся таблицы с основными результатами (поисковые исследования и исследования с увеличением доз не включены) и более подробно рассматриваются опорные исследования токсичности.

Таблица 3‑7. Исследования токсического действия при многократном введении препарата, проведенные на грызунах.

| **Идентификатор исследования (в соответствии с требованиями GLP)** | **Биологи-ческий вид/пол/число/группа** | **Доза (мг/кг)**  **/путь введения** | **Продолжи-тельность** | **NOEL/**  **NOAEL (мг/кг/**  **сутки)** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Мышь** | | | | | |
| U10-1797  Не соответствует требованиям GLP | Мышь (CD-1) 6/6 M/Ж | 0, 10, 30, 100 Желудочный зонд | 14 дней |  | Все дозовые группы  Потребление пищи ↓  100 мг/кг  Прирост массы тела у самок ↓ |
| U10-1798  Соответствие требованиям GLP | Мышь (CD-1) 12/12 M/Ж | 0, 10, 30, 100 Желудочный зонд | 13 недель | <10 | Все дозовые группы  Прирост массы тела ↓  ≥30 мг/кг  Эритроциты↓, гемоглобин↓, средний объём эритроцитов↓, ретикулоциты↓, масса печени↓, утолщение эпифизарных пластинок, набухание суставных хондроцитов  100 мг/кг  дентопатия, лютеинизированные фолликулы, меньшее количество зрелых желтых тел |
| **Крыса** | | | | | |
| U06-1063  Соответствие требованиям GLP  (TK, не соответствующее требованиям GLP) | Крыса линии Вистар 5/5 M/Ж | 0, 10, 30, 100  Желудочный зонд | 14 дней |  | >30 мг/кг  Эритроциты↓, гемоглобин↓  100 мг/кг  Прирост массы тела (М)↓, гематокрит↓, ретикулоциты↓, масса органов (печень, сердце, селезенка)↓, утолщение эпифизарных пластинок роста |
| U02-1526  Не соответствует требованиям GLP | Крыса линии Вистар 5 M | 0, 100, 300, 1000  Желудочный зонд | 14 дней |  | Все дозовые группы  Набор массы тела↓, масса печени↓, утолщение эпифизарной пластинки роста  >300 мг/кг  Панмиелофтиз, атрофия печени, сердца, тимуса, селезенки  1000 мг/кг  Эритроциты↓, гемоглобин↓, средний объём эритроцитов↓, ретикулоциты↓, АЛТ↑, АСТ↑, ГГТ↑ |
| U10-1799  Соответствие требованиям GLP | Крыса линии Вистар 10/10 M/Ж | 0, 5, 20, 60 мг/кг  Желудочный зонд | 91 день | < 5 | ≥5 мг/кг  Дентопатия  ≥20 мг/кг  Эритроциты↓, гематокрит↓, гемоглобин↓, средний объём эритроцитов↑, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе↓, гепатоцеллюлярный гемосидероз, набухание суставных хондроцитов  60 мг/кг  Набор массы тела↓, АЛТ↑, АСТ↑, масса органов↓ (сердце, легкие, печень, почки, селезенка) |
| U04-1812  Соответствие требованиям GLP | Крыса линии Вистар 10/10 M/Ж | 0, 3, 20, 100  Желудочный зонд | 28 дней | 20 | 100 мг/кг  Масса тела↓ (восстановление после дентопатии) масса органов↓ (сердце, легкие, печень, почки, тимус), дентопатия, утолщение эпифизарных пластинок |
| U04-1065  Соответствие требованиям GLP | Крыса линии Вистар 20/20 М/Ж | 0, 3, 20, 100  Желудочный зонд | 91 день | 3 | 20 мг/кг  гепатоцеллюлярный гемосидероз (самки),  ≥20 мг/кг  Дентопатия, набухание суставных хондроцитов, клеточное истощение (костный мозг)  100 мг/кг  1 недоношенный малыш, эритроциты↓, гематокрит↓, гемоглобин↓, АЛТ↑, АСТ↑, ГГТ↑, масса тимуса↓, утолщение эпифизарных пластинок, гепатоцеллюлярный гемосидероз, клеточное истощение (селезенка), желтые тела уменьшены в размере/увеличены количественно |
| U05-1843  Соответствие требованиям GLP | Крыса линии Вистар 20/20 М/Ж | 0, 5, 20, 80  Желудочный зонд | 182 дня | 5 | 20 мг/кг  набухание суставных хондроцитов,  ≥20 мг/кг  Эритроциты↓, гематокрит↓, гемоглобин↓, масса органов↓ (тимус, надпочечники), гепатоцеллюлярный гемосидероз, набухание суставных хондроцитов, желтые тела уменьшены в размере/увеличены количественно  80 мг/кг  Недоношенные малыши, набор массы тела↓, АЛТ↑, дентопатия, утолщение эпифизарных пластинок, клеточное истощение (костный мозг, тимус, селезенка) |
| U09-1730  Не соответствует требованиям GLP | Крыса линии Вистар 10/10 | Внутривенно 0, 5, 10, 20 | 14 дней | 5 | ≥5 мг/кг  Утолщение эпифизарных пластинок, клеточное истощение (костный мозг)  ≥10 мг/кг  АЛТ↑, АСТ↑ |

В исследованиях на грызунах, длительность которых превышала 14 дней, на фоне введения препарата в дозах свыше 20 мг/кг/сут наблюдалась дентопатия и, соответственно, снижение массы тела и прироста массы тела. В связи с наблюдаемыми дентопатиями животным предлагался порошковый рацион.

*13-недельное исследование (MTD) на мышах*

Целью данного 13-недельного исследования токсичности являлось определение максимально переносимой дозы препарата нинтеданиба при его введении мышам в течение 13 недель, а также помощь в выборе уровней доз для последующего исследования канцерогенности. Препарат нинтеданиба вводили в дозах 0, 10, 30 или 100 мг/кг/сут в течение 13 недель четырем группам животных, каждая из которых состояла из 12 самцов и 12 самок мышей линии CD-1. Для получения образцов крови с целью исследования токсикокинетики еще 8 самцов и самок были распределены в контрольную группу, а 12 самцов и самок – в группы лечения. В ходе исследования проводились наблюдения за изменениями клинического состояния, массы тела, потребления пищи, общего анализа крови, биохимического анализа крови, токсикокинетики, массы органов, общей патологии и гистопатологии [1].

В конце 13-недельного периода применения препарата у животных, получавших его в дозе 100 мг/кг/сут, с 7-й недели отмечалось обесцвечивание белых резцов. У одной самки, получавшей 100 мг/кг/сут, на 10/11-й неделях также был зафиксирован перелом зуба. Общий прирост массы тела во всех группах лечения был ниже, чем в контрольной группе, пропорционально дозе (у самцов/самок: на фоне введения препарата в дозе 10 мг/кг/сут данный показатель составлял 0,74/0,75-кратное значение показателей контрольной группы, на фоне введения препарата в дозе 30 мг/кг/сут – 0,59/0,85-кратное значение показателей контрольной группы, а на фоне введения препарата в дозе 100 мг/кг/сут – 0,55/0,54-кратное значение показателей контрольной группы). В ходе гематологических исследований выявили низкое количество эритроцитов (максимальный эффект был равен 0,86-кратному значению показателей контрольной группы), низкое количество ретикулоцитов у самок, получавших препарат в дозе 30 или 100 мг/кг/сут (максимальный эффект был равен 0,63-кратному значению показателей контрольной группы), а также высокий средний гемоглобин и средний объём эритроцитов (максимальный эффект был равен 1,2-кратному значению показателей контрольной группы) у животных, получавших препарат в дозе 30 или 100 мг/кг/сут. У самцов и самок, получавших препарат в дозе 100 мг/кг/сут, количество тромбоцитов было низким (равен не более чем 0,80-кратному значению показателей контрольной группы) [1].

В ходе биохимических исследований крови были выявлены несколько повышенные концентрации билирубина у самцов, получавших нинтеданиб в дозе 100 мг/кг/сут, без гистопатологической корреляции. Концентрация общего белка и альбумина была несколько снижена, что привело к незначительному снижению соотношения альбумина к глобулину у самок, получавших препарат в дозе 100 мг/кг/сут (максимальный эффект был равен 0,94-кратному значению показателей контрольной группы) [1].

Абсолютная масса печени, а также масса печени, относительно массы тела и относительно массы мозга, были низкими во всех группах женских особей, получавших лечение (не более чем 0,75-кратному значению показателей контрольной группы), и, в меньшей степени, у самцов, получавших нинтеданиб в дозе 30 или 100 мг/кг/сут (не более чем 0,84-кратному значению показателей контрольной группы). Абсолютная масса сердца, а также масса сердца относительно массы тела и относительно массы мозга была низкой у самок, получавших 100 мг/кг/сут нинтеданиба (не более чем 0,81-кратному значению показателей контрольной группы) [1].

Гистопатологические изменения заключались в утолщении пластинки роста (за счет увеличения количества гипертрофированных хондроцитов) и усилении набухания хондроцитов в базальных слоях суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, клеточном истощении костного мозга, дентопатии резцов, усилении экстрамедуллярного гемопоэза в селезенке и печени, диффузной гипертрофии коры надпочечников, снижении числа зрелых желтых тел и увеличении числа лютеинизированных фолликулов в яичниках. [1].

Таким образом, введение препарата нинтеданиба мышам CD-1 внутрь в дозах 10, 30 или 100 мг/кг/сут в течение 13 недель вызывало изменения в костях и костном мозге, зубах и селезенке у обоих полов, в печени и надпочечниках у самцов и в яичниках у самок, получавших препарат в дозе 100 мг/кг/сут. Доза 30 мг/кг/сут считалась близкой к максимальной переносимой дозе (MTD). Уровень NOAEL не был установлен [1].

*26-недельное исследование токсичности на крысах CrlGlxBrlHan:WI*

Группы из 20 самцов и 20 самок крыс линии Хан Вистар получали нинтеданиб ежедневно внутрь в дозах 0, 5, 20 и 80 мг/кг/сут в течение 26 недель, после чего следовал 8-недельный период восстановления. Для получения образцов крови с целью исследования токсикокинетики в каждую группу было выделено по 6 самцов и самок, а в контрольную и высокодозную группы – по 10 самцов и самок, чтобы обеспечить период отсутствия лечения (восстановления) в конце исследования. В ходе исследования проводили наблюдения за смертностью, изменениями клинического состояния, массы тела, потребления пищи, офтальмоскопических показателей, общего анализа крови, биохимического анализа крови, токсикокинетики, массы органов, общей патологии и гистопатологии.

*Дозовая группа 5 мг/кг/сутки:* явных побочных эффектов, расцениваемых как связанные с приемом препарата, не наблюдалось.

*Дозовая группа 20 мг/кг/сут:* два животных (один самец, одна самка) были преждевременно умерщвлены из-за плохого общего состояния. Гистопатологические изменения свидетельствовали о развитии у них тяжелой (непредвиденной) хронической прогрессирующей нефропатии и гемосидероза печени. У самцов прирост массы тела был несколько снижен. Что касается клинических признаков, у 3/20 самцов и 9/20 самок были сломаны резцы (они регулярно отрастали и снова ломались), и почти у всех животных наблюдался отек и покраснение десны. Масса тимуса у самцов была несколько снижена. С гистопатологической точки зрения, у некоторых животных наблюдалось минимальное или незначительное воздействие препарата на печень, селезенку, почки, костный мозг, тимус, яичники, эпифизарные пластинки роста, суставной хрящ и резцы. Все эти результаты зависели от дозы. Они описаны ниже вместе с данными группы, получавшей дозу 80 мг/кг/сут [1].

*Дозовая группа 80 мг/кг/сут:* Пять самцов и три самки были найдены мертвыми или преждевременно умерщвлены из-за плохого общего состояния, вызванного сломанными резцами и, как следствие, снижением потребления пищи. Остальные животные были преждевременно умерщвлены на 165/166-й день (кроме выздоровевших) из-за плохого общего состояния и недостаточного прироста массы тела у самцов. У самцов, начиная с 50-го дня, прироста массы тела не наблюдалось.

*Результаты, полученные в дозовых группах 20 и 80 мг/кг/сут:* в ходе клинико-патологических исследований, выявили умеренное, обратимое снижение показателей красных кровяных телец (количества эритроцитов, гематокрита и гемоглобина) и увеличение количества ретикулоцитов. Количество лейкоцитов и тромбоцитов также было несколько повышено. В ходе клинико-химического анализа выявили незначительное повышение активности АЛТ, альдолазы и глутаматдегидрогеназы у представителей обоих полов. В анализах мочи у некоторых животных выявлено сильное повышение концентрации белка и наличие лейкоцитов. В конце восстановительного периода активность альдолазы у обоих полов по-прежнему была повышена. При микроскопическом анализе в печени, селезенке, почках, надпочечниках, костном мозге, тимусе, яичниках, эпифизарных пластинках роста, суставных хрящах, резцах и главном желчном протоке с прилегающими органами наблюдалось воздействие, связанное с препаратом и дозой. Основные результаты оценивались как умеренные или тяжелые. В восстановительном периоде практически все результаты полностью обратились или ослабли (это справедливо для группы высоких доз) [1].

В предыдущих исследованиях токсичности на крысах не наблюдались или были не столь выражены такие признаки, как перипортальный гемосидероз в печени, умеренная или сильная минерализация капсулы и трабекул в селезенке, сильное расширение главного внепеченочного желчного протока, вероятно, вызванное или усугубленное узким дуоденальным отверстием протока и сопровождающееся умеренным или сильным воспалением и выраженной гиперплазией эпителиальных клеток протока, минимальные или легкие признаки неспецифического тубулярного повреждения почек, легкий или тяжелый пелиоз/ангиэктаз и, только у самцов, диффузная гиперплазия коры надпочечников, легкое или тяжелое клеточное истощение костного мозга, минимальное или легкое лимфоидное истощение селезенки, умеренная инволюция тимуса и уменьшение размеров и редкая васкуляризация желтых тел (часто связанная с увеличением их количества) в яичниках [1].

Таблица 3‑8. Краткое изложение исследований токсичности повторных доз у негрызунов.

| **Идентифи-катор исследова-ния (в соответст-вии с требованиями GLP)** | **Биологический вид/пол/**  **число/группа** | **Доза**  **(мг/кг)**  **/путь введения** | **Продолжи-тельность** | **NOEL/NOAEL**  **(мг/кг/сутки)** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| U05-2450  Соответствие требованиям GLP | Собака  2/2 М/Ж | 0, 3, 10, 30, 1000  Желудочный зонд | 14 дней | < 3 мг/кг/сут | ≥3 мг/кг  диарея, потребление пищи↓, бокаловидные клетки толстой кишки↓,  ≥10 мг/кг  животное умертвили  Слизистая оболочка кишечника: эрозии, атрофия ворсинок, повреждение клеток эпителия  ≥30 мг/кг  Клинические признаки: сильная диарея, рвота, слюнотечение и паралич/нарушение походки Всех животных умертвили АЛТ/АСТ↑  клеточное истощение (костный мозг, лимфоидная ткань), воспаление желчного пузыря  Все дозовые группы Прирост массы тела↓, холестерин↑, утолщение эпифизарных пластинок |
| U03-1707  Не соответст-вует требованиям GLP  Исследова-ние с эскалацией дозы | Яванский макак  1/1  М/Ж | 0, 20, 40, 80 Желудочный зонд | До 10 дней при каждом уровне дозы |  | Все дозовые группы (между полами результаты не совпадают)  Эритроциты↓, гематокрит↓, лейкоциты↓,  ретикулоциты↑, тромбоциты↑,  моноциты↑  40 мг/кг  АЛТ↑  80 мг/кг  Диарея, рвота, пожелтение кожи, АСТ↑, АЛТ↑ |
| U04-1067  Не соответст-вует требованиям GLP  Исследова-ние с эскалацией дозы | Яванский макак  1/1  М/Ж | 0, 20, 40, 80, 160  Желудочный зонд | Одна неделя для каждого уровня дозы  Один день при дозе 160 мг/кг |  | ≥ 40 мг/кг  Диарея, рвота, эритроциты↓, гемоглобин↓, ретикулоциты↑, гематокрит↓, тромбоциты↑, АЛТ↑, АСТ↑  80 и 160 мг/кг  Масса тела↓, потребление пищи**↓**, масса селезенки↓ |
| U03-1326 | Яванский макак  3/3  М/Ж  2/2  выздоровевших  животных | 0, 3, 15, 60  Желудочный зонд | 28 дней + 2 недели восстановления | 3 мг/кг/сут | 15 мг/кг  Периодическая диарея, рвота  60 мг/кг  Диарея, рвота, масса тела↓, эритроциты↓, гемоглобин↓, ретикулоциты↑, гематокрит↓, тромбоциты↑, АЛТ↑, АСТ↑, атрофия эпителия, атрофия ворсинок (тонкий кишечник), клеточное истощение (тимус, лимфатические узлы, селезенка, костный мозг) |
| U05-2245 | Яванский макак  3/3  М/Ж  2/2  выздоровевших  животных | 0, 3, 15, 30/20  Желудочный зонд | 13 недель + 4 недели восстановления | 3 мг/кг/сут | ≥15 мг/кг  Масса тела/набор массы тела↓, клеточное истощение (костный мозг)  30/20 мг/кг  масса тимуса↓, клеточное истощение (тимус, костный мозг) |
| U05-2452  Не соответст-вует требованиям GLP  Исследова-ние с эскалацией дозы | Макак-резус  1/1  М/Ж | 5 мг/кг внутривенно  10 мг/кг внутрь  20, 40, 60, 80, 120 мг/кг  40 мг/кг | 1 день  3–4 дня или до недели  14 дней | - | ≤10 мг/кг  Билирубин↑  ≥40 мг/кг  Диарея, масса тела↓, АЛТ↑, АСТ↑, ГЛДГ↑, ГГТ↑  120 мг/кг  Преждевременная кончина |
| U05-2427 | Макак-резус  3/3  М/Ж  2/2  выздоровевших  животных | 0, 10, 20, 60 | 28 дней  + 4 недели восстановления | 10 мг/кг/сут | ≥10 мг/кг  Фекалии желтого цвета  20 мг/кг  Эритроциты↓, гемоглобин↓  60 мг/кг  Масса тела↓, диарея, рвота, АЛТ↑, АСТ↑, ГГТ↓ |
| U07-1875 | Макак-резус  4/4  М/Ж | 10, 20, 60/45/30 | 52 недели |  | Все дозовые группы  Утолщенные эпифизарные пластинки, атрофия пучковой зоны надпочечников (10 мг/кг: самцы)  ≥20 мг/кг  Прирост массы тела↓  Масса селезенки (самки) ↓  60/45/30 мг/кг  1 M/1 Ж умерщвлены Диарея,  альбумин↓, общий белок↓, |

*13-недельное исследование токсичности на яванских макаках*

Группы из 3 самцов и 3 самок получали нинтеданиб в дозах 0, 3, 15 или 30 мг/кг/сут внутрь. Еще 2 самца и 2 самки отнесли к контрольной и высокодозной группам и оставили их на 4 недели для восстановления после 13-недельного периода лечения. В ходе исследования проводили оценку клинического состояния, массы тела, потребления пищи, офтальмологический осмотр, оценку ЭКГ, общего анализа крови, биохимического анализа крови, токсикокинетический контроль, анализ мочи, оценку массы органов, макроскопические и микроскопические патологические исследования.

В связи с появлением клинических признаков диареи и жидких фекалий у животных, получавших препарат в дозе 30 мг/кг/сут, после 3-дневного перерыва в лечении максимальную дозу снизили до 20 мг/кг/сут. В дозах 15 и 30/20 мг/кг/сут у животных наблюдалось снижение прироста массы тела или потеря массы тела. В числе характерных гистопатологических изменений отмечали снижение насыщенности тимической коры клетками и жировое замещение костного мозга. Хотя, эти изменения присутствовали и у некоторых контрольных животных, их частота и выраженность у леченных животных увеличивалась и демонстрировала тенденцию к зависимости от дозы. Однако, все мазки костного мозга сочли нормальными по насыщенности клетками, распределению и морфологии [1].

*52-недельное исследование токсичности на макаках-резусах*

Группам, состоявшим из 4 самцов и 4 самок макак-резусов, вводили нинтеданиб в дозах 0, 10, 20 или 60 мг/кг/сут внутрь в течение 52 недель. Кроме того, 2 самца и 2 самки распределили в контрольную и высокодозную группы, и в конце исследования им был предоставлен 4-недельный период без лечения для наблюдения за восстановлением организма. В связи с неблагоприятными клиническими проявлениями, наблюдавшимися у животных, получавших высокие дозы препарата, в этой группе после первых 4 недель лечения был предусмотрен 20-дневный период отмены дозы. Высокую дозу поэтапно снижали с 60 до 45, а затем до 30 мг/кг/сут. Оставшимся животным из этой группы в конце исследования добавили еще три недели лечения [1].

В ходе исследования проводили оценку клинического состояния, массы тела, офтальмологический осмотр, оценку ЭКГ, общего анализа крови, биохимического анализа крови, токсикокинетический контроль, анализ мочи, иммунологические исследования, оценку массы органов, макропатологические и гистопатологические исследования.

В группе высокой дозы одного самца и одну самку умертвили из-за тяжелых клинических признаков, включая жидкие фекалии, рвоту, бледность десен, слюнотечение, гипоактивность, худое телосложение и сгорбленную позу. Аналогичные эффекты наблюдались и у других животных, получавших высокие дозы препарата. В прямой кишке и/или фекалиях были обнаружены смешанные бактерии *coliform Spp.* (в частности *E. coli)* и/или *Campylobacter Spp.* Возможно, именно они способствовали более жидкому стулу. Снижение массы тела наблюдалось во всех группах, но статистически значимым было только при двух самых высоких дозах. Статистически значимое снижение количества крупных неокрашенных клеток наблюдалось во всех группах, но что касается базофилов, эритроцитов и тромбоцитов – только при максимальной дозе. Биохимический анализ крови продемонстрировал повышенный уровень хлоридов (при всех дозах препарата) и пониженный уровень альбумина и общего белка (при самой высокой дозе). Утолщение пластинки роста бедренной кости, атрофия пучковой зоны надпочечников и уменьшение массы селезенки наблюдались во всех дозовых группах, а значительное уменьшение массы легких и бронхов – только на фоне приема самой высокой дозы. К концу восстановления никаких других эффектов, кроме утолщения пластинки роста в бедренной кости, не наблюдалось. По результатам электрокардиографии, офтальмоскопии, анализа мочи, анализа лейкоцитов периферической крови и макроскопического патологического анализа изменений, связанных с лечением, выявлено не было.

Кроме того, были проведены два исследования на минипигах, чтобы оценить чувствительность этого вида негрызунов к повышению уровня печеночных ферментов, вызываемому препаратом нинтеданиба, которое наблюдалось у пациентов [1].

*Поисковое 2-дневное исследование токсичности препарата при применении внутрь на минипигах (не соответствует требованиям GLP)*

Нинтеданиб в дозе 50 мг/кг вводили внутрь 1 самцу и 1 самке минипига в течение 2 дней подряд. Незначительное повышение активности АСТ, АЛТ и ГЛДГ, а также снижение билирубина и триглицеридов на 2-й день исследования сочли не имеющим биологического значения [1].

*7-дневное исследование токсичности препарата при применении внутрь на минипигах (не соответствует требованиям GLP)*

Нинтеданиб в дозах 0, 50, 70 и 100 мг/кг/сут вводили внутрь 3 самцам и в дозах 0, 40 и 50 мг/кг/сут – 3 самкам. Максимальная продолжительность непрерывного введения одной дозы составляла 7 дней. По результатам токсикокинетических измерений установили значительную степень воздействия (Cmax 538 нг/мл и AUC(0-24ч) 9010 нг-ч/мл при дозе 100 мг/кг/сут у самцов). Пять из шести животных пришлось умертвить. Несмотря на тяжелые клинические проявления, в конце периода лечения наблюдалось лишь непостоянное повышение уровня АСТ (до 123,4 ед/л) и АЛТ (до 86,4 ед/л). Других существенных изменений показателей состояния печени (ЩФ, гамма-ГТ, ЛДГ, билирубин) не наблюдалось [1].

### Генотоксичность

Обзор исследований генотоксичности нинтеданиба приведен в таблице 3-9.

Таблица 3‑9. Обзор исследований генотоксичности нинтеданиба [1].

| **Тип исследования/идентификатор исследования/соответствие требованиям GLP** | **Тест-система** | **Концентрации/диапазон концентраций/система метаболизма** | **Результаты**  **Положительный/отрицательный/неоднозначный** |
| --- | --- | --- | --- |
| Генные мутации в бактериях U02-1481 GLP | Штаммы *Salmonella* TA 1537, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 102 | 3, 10, 30,100, 300, 500, 1000, 2500 мкг/планшет 3-2500 мкг/планшет  +/- S9 | Отрицательный |
| Мутации генов в клетках млекопитающих U12-1512 GLP | Мышиная лимфома L5178 *tk+/-* | +/- S9 | Отрицательный |
| Хромосомные аберрации *in vivo* U02-1650 GLP | Крысы, микроядра в костном мозге | +/- S9 | Отрицательный |

### Канцерогенность

При длительном применении нинтеданиба в дозе 30 мг/кг/сут и 10 мг/кг/сут у мышей и крыс, соответственно, признаков канцерогенного потенциала выявлено не было [1].

### Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность нинтеданиба представлены в таблице 3-10 [1].

Таблица 3‑10. Результаты репродуктивной и онтогенетической токсичности нинтеданиба.

| **Тип исследования/идентификатор исследования/соответствие требованиям GLP** | **Биологический вид/**  **количество**  **самок в**  **группе** | **Способ применения и дозы** | **Период применения препарата** | **Основные результаты** | **NOAEL**  **(мг/кг и AUC)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фертильность самцов  U10-1128  Соответствие требованиям GLP | Крысы 24 М/Ж в группе | Желудочный зонд, 0, 3, 20, 100 мг/кг/сут | самцы: за 92 дня до спаривания самки:  инертный наполнитель ДБ 1-6 | Токсичность для отцов ≥20 мг/кг  Потребление пищи↓  Масса и прирост массы тела↓ Дентопатии↑  Раннее эмбриональное развитие  3 мг/кг/сут  Полная и ранняя резорбция↑  20 мг/кг/сут  Желтые тела ↓  Однако наблюдаемые различия находятся в пределах средних значений, полученных в оценочных исследованиях (Viertel 2004 и 2005) | Токсичность для  отцов:  3 мг/кг/сут  репродуктивные показатели самцов и раннее эмбриональное развитие:  100 мг/кг/сут |
| Эмбриофетальное развитие | | | | | |
| Эмбриофетальное развитие  U07-1710  Не соответствует требованиям GLP | Крыса  10 самок в группе | Желудочный зонд 0, 30, 75, 180  мг/кг/сутки | Самки: ДБ 7-16 | Полная гибель эмбрионов при дозе ≥ 30 мг/кг/сут | - |
| Эмбриофетальное развитие  U07-1814  Не соответствует требованиям GLP | Крыса  10 самок в группе | Желудочный зонд 0, 5, 10, 20 мг/кг/сут | Самки: ДБ 7-16 | > 5 мг/кг/сут Скелетные изменения ↑  10 мг/кг/сут Дисморфогенез кровеносных сосудов ↑  20 мг/кг/сут: полная резорбция эмбрионов | - |
|  |  |  |  | 15 мг/кг/сут Брахидактилия |  |
| U13-1420-01 Исследование по поиску диапазона доз  Не соответствует требованиям GLP | Кролики  6 самок в группе | Желудочный зонд 0, 3, 7, 15, 30, 75, 180 мг/кг/сут | Самки: ДБ 6-18 | >75 мг/кг/сут Выкидыши Скорость резорбции↑  Пороки развития  грудины↑  Отклонения в структуре сердца и позвонков↑ | Предлагаемые дозы для последующего исследования:  15, 30 и 60 мг/кг/сут |

#### Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

Изучение фертильности самцов и последующего раннего эмбрионального развития проводили после введения нинтеданиба самцам крыс в дозе 0, 3, 20 и 100 мг/кг/сут. Лечение начали за 92 дня до спаривания. С 1-го по 6-й день беременности (ДБ) самкам вводили только инертный наполнитель. У животных-родителей регистрировали клинические признаки, объем потребления корма и массу тела. Также регистрировали показатели копуляции, фертильности и беременности.

У самцов, которым вводили препарат в дозах 20 и 100 мг/кг (4/24 и 23/24 животных, соответственно) наблюдалось расшатывание и разрушение зубов, а на фоне применения препарата нинтеданиба в дозе 20 мг/кг/сут – снижение объема потребления пищи и колебания массы тела (группа средней дозы) и потеря массы тела (группа высокой дозы). Что касается репродуктивных параметров, то все самцы во всех группах успешно спаривались, а показатели копуляции, фертильности и беременности составили 100 % как в контрольной, так и в леченой группах. Параметры помета (резорбция, скорость резорбции и предимплантационные потери) у контрольной и леченой групп были сопоставимы. Незначительное снижение среднего числа желтых тел (на фоне применения препарата в дозе 20 мг/кг) и незначительное увеличение среднего числа общих резорбций, ранних резорбций и скорости резорбции (все случаи – на фоне применения препарата в дозе 3 мг/кг) находились в пределах диапазонов средних значений в оценочных исследованиях [1].

#### Эмбриофетальное развитие

Для оценки влияния нинтеданиба на эмбриофетальное развитие провели два исследования на крысах. В первом исследовании использовались дозы на уровне 30, 75 и 180 мг/кг, и при всех уровнях доз наблюдалась полная гибель эмбрионов. Было проведено еще одно исследование с использованием более низких доз – 5, 10 и 20 мг/кг/сут с периодом дозирования с 7-го по 16-й день беременности. В этом исследовании при дозе 20 мг/кг наблюдалась полная резорбция эмбрионов, а при меньших дозах – скелетные изменения (на фоне применения препарата в дозах 5 и 10 мг/кг), а также дисморфогенез кровеносных сосудов (при дозе 10 мг/кг).

Проводили исследование диапазона доз на кроликах-самках, получавших препарат нинтеданиба внутрь в дозе 0, 3, 7, 15, 30, 75, 180 мг/кг/сут (по 6 животных в группе) с 6-го по 18-й день беременности. В группе высоких доз (180 мг/кг/сут) наблюдалось токсическое действие на материнский организм: 1 животное было найдено мертвым, а 2 умертвили в связи с плохим общим состоянием на 15-й день беременности. При приеме дозы 75 мг/кг/сут наблюдалась необычно желтая моча. При применении препарата в дозах 75 мг/кг/сут и выше проявлялась эмбриотоксичность в виде увеличения скорости резорбции, а у 2 самок произошел полный выкидыш. Полная резорбция плода наблюдалась и при дозе 180 мг/кг/сут. При дозе 30 мг/кг/сут и ниже токсическое действие на организм плода и матери не проявлялось. В группе 75 мг/кг/сут наблюдался тератогенный эффект. Результаты этого предварительного исследования подтверждают предложение использовать дозы на уровне 15, 30 и 60 мг/кг/сут в качестве доз низкого, среднего и высокого уровня в последующем опорном исследовании токсического воздействия препарата на эмбриофетальное развитие [1].

### Местная переносимость

Местную переносимость нинтеданиба оценивали в ходе 5 исследований, в рамках которых анализировали как дермальную переносимость, так и возможность раздражения глаз, а также изучали введение внутривенно, внутримышечно, внутриартериально или паравенозно. Кроме того, провели исследование гемолитического потенциала нинтеданиба, выпускаемого в виде раствора для инфузий.

В проведенных исследованиях местной переносимости нинтеданиб хорошо переносился после нанесения на кожу в виде водного раствора (0,5 г растворенного в воде препарата наносили на кожу кроликов), внутриглазного применения 20 мг порошка, который вводили однократно в конъюнктивальный мешок кроликов и внутривенного введения кроликам (2 мг/мл в 5 %-ной глюкозе). Было установлено, что нинтеданиб вызывает местное раздражение после внутриартериального введения кроликам (2 мг/мл в 5 % глюкозе), паравентикулярного введения крысам (2 мг/мл в 5 % глюкозе) и внутримышечного введения кроликам (2 мг/мл в 5 % глюкозе). Гемолитический потенциал оказался очень низким: при применении нинтеданиба в дозе 2,0 мг/мл наблюдался лишь гемолиз до 0,5 % [1].

### Токсикокинетика

В большинстве токсикологических исследований отбирали образцы крови для определения воздействия и токсикокинетики; результаты AUC и Cmax, полученные в этих исследованиях, обобщены в таблице 3-11. Для расчета кратных значений степени воздействия в качестве максимальной рекомендуемой дозы для человека (МРДЧ) использовалась доза на уровне 250 мг 2 раза в сутки (вводимая внутрь).

Ниже приведена таблица 3-11, в которой обобщены результаты токсикокинетических исследований (при введении препарата внутрь, кроме исследования U09-1730) [1].

Таблица 3‑11. Результаты токсикокинетических исследований (при введении препарата внутрь).

| **Идентификатор исследования**  **Биологический вид**  **N** | **Суточная доза (мг/кг)** | **AUC (нг.ч/мл)** | | **Cmax (нг/мл)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| **Грызуны** | | | | | |
| U10-1797 | 10 | 233 | 242 | 42,7 | 57,3 |
| Мышь | 30 | 1410 | 1790 | 197 | 348 |
| 6 M/6 Ж | 100 | 6650 | 5940 | 1610 | 1070 |
| U10-1798 | **10** | **225** | **231** | **57,7** | **56,2** |
| Мышь | 30 | 1280 | 1350 | 262 | 241 |
| 12 M/12 Ж | 100 | 5630 | 3840 | 1450 | 600 |
| U06-1063 | 10 | 40 | 20 | 7 | 4 |
| Крыса | 30 | 274 | 178 | 30 | 20 |
| 4 M/4 Ж | 100 | 434 | 85# | 46 | 14# |
| U10-1799 | **5** | **22,7** | **26,1** | **4,16** | **6,48** |
| Крыса | 20 | 163 | 195 | 24,4 | 37,6 |
| 10 M/10 Ж | 60 | 302 | 446 | 45,6 | 33,7 |
| U04-1812 | 3 | 12,6 | 8,46 | 8,40 | 5,64 |
| Крыса | **20** | **149** | **119** | **58,0** | **46,5** |
| 10 M/10 Ж | 100 | 1340 | 1750 | 256 | 370 |
| U04-1065 | **3** | **2,31** | **8,38** | **1,21** | **3,07** |
| Крыса | 20 | 213 | 220 | 57,4 | 67,8 |
| 20 M/20 Ж | 100 | 1130 | 2150 | 147 | 346 |
| U05-1843 | **5** | **16,4** | **29,2** | **5,12** | **9,70** |
| Крыса | 20 | 184 | 316 | 41,1 | 78,4 |
| 20 M/20 Ж | 80 | 1240 | 1030 | 173 | 168 |
| U09-1730 *в/в* | **5** | **388** | **336** | **399** | **317** |
| Крыса | 10 | 1130 | 1230 | 943 | 784 |
| 10 M/10 Ж | 20 | 3000 | 3150 | 1800 | 1980 |
| **Негрызуны** | | | | | |
| U05-2450 | **3** | **223** | **782** | **17** | **80** |
| Собака породы бигль | 10 | 1404 | 1903 | 173 | 156 |
| Соответствие требованиям GLP | 30 | 5609 | 5949 | 532 | 540 |
| 2 М/2 Ж | 100 | 13326 | 9787 | 1176 | 789 |
| U03-1326 | **3** | **158** | **185** | **15,1** | **158** |
| Яванский  макак  3 M/3 Ж | 15 | 1600 | 1030 | 135 | 1600 |
| 30 | 4980 | 4740 | 299 | 4980 |
| U05-2245 | **3** | **305** | **345** | **38,5** | **37,2** |
| Яванский  макак  3 M/3 Ж | 15 | 1370 | 1310 | 140 | 131 |
| 30/20 | 1870 | 1320 | 170 | 119 |
| U05-2427 | **10** | **357** | **529** | **51,4** | **75,2** |
| Макак-резус | 20 | 755 | 1360 | 131 | 151 |
| 3 M/3 Ж | 60 | 2830 | 3620 | 222 | 285 |
| U07-1875 | **10** | **786** | **506** | **77,6** | **53,7** |
| Макак-резус | 20 | 831 | 1220 | 92,0 | 132 |
| 4 M/4 Ж | 60/45/30 | 1100 | 1660 | 92,0 | 160 |
| **Примечание:**  #образцы плазмы, вероятно, разрушились из-за многократного повторения циклов замораживания/оттаивания.  Цифры, выделенные **жирным шрифтом**, обозначают NOAEL или LOAEL. | | | | | |

### Прочие исследования

#### Иммунотоксичность

Иммунологические исследования (фенотипирование лимфоидных субпопуляций крови, селезенки и тимуса, а также определение активности естественных клеток-киллеров селезенки) проводились в рамках 4-недельного исследования токсичности на крысах, 13-недельного исследовании токсичности на яванских макаках и 52-недельного исследования токсичности на макаках-резусах.

В ходе 4-недельного исследования токсичности препарата для крыс-самцов у всех животных, получавших высокую дозу препарата, 100 мг/кг/сут, наблюдалось снижение соотношения Т- и В-лимфоцитов в периферической крови и селезенке уменьшение количества Т-хелперных клеток (CD3+CD4+) в крови примерно на 30 % и незначительное повышение активности естественных клеток-киллеров в селезенке.

В 13-недельном исследовании токсичности на яванских макаках изменений CD4- и CD8-позитивных Т-клеток и NK-клеток не наблюдалось. На 13-й неделе исследования было отмечено слабое снижение количества В-клеток в периферической крови. В конце восстановительного периода изменений не наблюдалось.

В 52-недельном исследовании токсичности на макаках-резусах стойких изменений моноцитов периферической крови, подмножеств В- и Т-клеток и NK-клеток отмечено не было. Также не было отмечено изменений в процентном соотношении селезеночных подмножеств В- и Т-клеток и NK-клеток и статистически значимых изменений в функции NK-клеток. Однако, у животных, получавших препарат в дозах 60/45/30 мг/кг/сут, наблюдалось снижение абсолютного числа всех типов клеток на грамм ткани селезенки. К концу восстановительного периода изменений каких-либо параметров, включая функцию NK-клеток, не наблюдалось [1].

#### Токсичность метаболитов

Основными метаболитами у человека являются BIBF 1202 (свободная кислота) и глюкуронид BIBF 1202, на долю которых приходится до 32 и 47 % от общей радиоактивности после введения 100 мг нинтеданиба. В ходе токсикокинетического анализа было выявлено значительное системное воздействие BIBF 1202 и глюкуронида BIBF 1202 в исследованиях общей токсичности. Однако, из-за низкого образования BIBF 1202 в исследованиях генотоксичности нинтеданиба *in vitro*, BIBF 1202 проверяли отдельно в анализах генотоксичности *in vitro* (см. таблицу 3-12). Исследования генотоксичности метаболита BIBF 1202 *in vitro* продемонстрировали отрицательный результат. Исследования *in vivo* не проводились. [1].

Таблица 3‑12. Исследования генотоксичности BIBF 1202 *in vitro*.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тип исследования (идентификатор исследования)** | **Тест-система (штамм)** | **S9** | **Диапазон концентраций** | **Результаты** | **Соответствие требованиям GLP** |
| Тест Эймса (U12-1640) | S. *typhimurium*  (TA 98, TA 100, TA 102,  TA 1535, TA 1537) | ± | 50-500 мкг/планшет | Отрицате-льный | Да |
| Тест локуса TK (U12-1997) | Клетки лимфомы мыши L5178Y tk+/- | ± | 5–50 мкг/мл | Отрицате-льный | Да |

#### Токсичность примесей

Был идентифицирован и классифицирован ряд потенциальных примесей и были проведены генотоксические исследования в случаях, предусмотренных в соответствии с предупреждениями и классификацией. Содержание генотоксических примесей, которые могут присутствовать в АФС, всегда было ниже 3 ppm, что соответствует ТТХ 1,5 мкг/сут при максимальной суточной дозе нинтеданиба 250 мг 2 раза в сутки, что является самым высоким уровнем дозы нинтеданиба для любого показания к применению. Поэтому ни одна из этих генотоксических примесей не была специфицирована [1].

Примесь CDBB 213 является промежуточным продуктом химического синтеза и потенциальным продуктом деградации нинтеданиба. В ее состав входит функциональная группа ароматического амина, что в целом, является структурным признаком мутагенности. Он может образовываться в кислых условиях. В случае замедленного опорожнения желудка мягкие желатиновые капсулы с нинтеданибом могут находиться в кислой среде желудка до 7–8 часов. На основании данных *in vitro* предполагается, что это может привести к максимальной деградации нинтеданиба до CDBB 213 примерно на 3 %. Если предположить, что максимальная суточная доза нинтеданиба составляет 250 мг 2 р/сут, то такой процент деградации приведет к максимальному воздействию CDBB 213 на организм человека в количестве ~0,3 мг/кг/сут или ~1,15 мкмоль/кг/сут [1].

Результат испытания CDBB 213 на обратную мутацию бактерий, теста Эймса, был отрицательным, но данное соединение проявляло кластогенный эффект при очень высоких концентрациях в эксперименте с 24-часовой инкубацией в тесте на клетках лимфомы мышей. В двухнедельном исследовании токсичности на крысах, где оценивали результаты микроядерного анализа костного мозга, и в анализе Comet для выявления повреждения ДНК в печени CDBB 213 показал отрицательный результат с точки зрения конечных точек генотоксичности. В ходе проведенного 14-дневного исследования токсичности повторных доз для CDBB 213 была установлена NOAEL, равная 1 мг/кг/сут [1].

#### Фототоксичность

Анализ фототоксичности проводили на клетках Balb/c 3T3. Пороговая фототоксическая концентрация составила около 0,5 пг/мл. При этой концентрации фотоэффект (PEC) находился около предела фототоксичности, равного 0,15. Коэффициент фотораздражения (PIF) 18,4 и средний фотоэффект (MPE) на уровне 0,554 и 0,560 свидетельствуют о том, что нинтеданиб может обладать фототоксическим потенциалом [1].

## Список литературы

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report for Ofev (nintedanib), 20 November 2014. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ofev-epar-public-assessment-report_en.pdf>.
2. PHARMACOLOGY REVIEW(S): OVEF (nintedanib). APPLICATION NUMBER: 205832Orig1s000. September 22, 2014. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2014/205832Orig1s000PharmR.pdf

# ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата PT-NTD, капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-NTD, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия, представляет собой воспроизведенный препарат нинтеданиба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Варгатеф®, (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), которому PT-NTD полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата нинтеданиба.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов нинтеданиб достигает максимальных концентраций в плазме крови примерно через 2–4 часа после приема внутрь в виде мягкой желатиновой капсулы после еды (диапазон значений: 0,5–8 часов). Нинтеданиб имеет по меньшей мере двухфазную кинетику распределения. После внутривенной инфузии наблюдался высокий объем распределения в терминальной фазе. Основной реакцией при метаболизме нинтеданиба является гидролитическое расщепление эстеразами с образованием свободной кислотной функциональной группы BIBF 1202. Общий плазменный клиренс после внутривенной инфузии был высоким (CL: 1390 мл/мин, gCV: 28,8 %). Выведение неизмененного действующего вещества с мочой в течение 48 ч составило около 0,05 % от дозы (gCV: 31,5 %) при введении препарата внутрь и около 1,4 % от дозы (gCV: 24,2 %) при внутривенном введении; почечный клиренс составил 20 мл/мин (gCV: 32,6 %).

Клиническая эффективность нинтеданиба изучалась у 1231 пациента с ИЛФ в одном исследовании фазы 2 (исследование 1) и два исследования фазы 3 (исследования 2 и 3). Первичной конечной точкой была годовая скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Время до первого острого обострения ИЛФ было ключевой вторичной конечной точкой в исследованиях 2 и 3 и вторичной конечной точкой в исследовании 1. Изменение по сравнению с исходным уровнем прогнозируемого процента ФЖЕЛ и выживаемости были дополнительными вторичными конечными точками во всех исследованиях.

У пациентов было продемонстрировано статистически значимое снижение годовой скорости снижения ФЖЕЛ (в мл). получавших нинтеданиб по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на основе модели регрессии случайных коэффициентов, с поправкой на пол, рост и возраст. Эффект лечения на ФЖЕЛ был одинаковым во всех трех исследованиях

Первоначально этот препарат изучали при онкологических заболеваниях и применяли для лечения немелкоклеточного рака легкого, однако в 2014 году были завершены 52-недельные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2, которые доказали способность препарата замедлять прогрессирование идиопатического легочного фиброза. В целом в эти исследования были включены 1066 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, которых рандомизировали на группы нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день или плацебо. Первичной конечной точкой была ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). В обоих исследованиях в группе нинтеданиба она была примерно в два раза ниже, чем в группе плацебо (в исследовании INPULSIS-1 разница ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ между группами составила 125,3 мл; p<0,001, а в исследовании INPULSIS-2 – 93,7 мл; p<0,001). Во втором исследовании лечение нинтеданибом привело также к значительному увеличению времени до первого обострения идиопатического легочного фиброза по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,38; p=0,005). К настоящему моменту доступны данные о безопасности нинтеданиба, полученные в ходе клинических исследований нинтеданиба и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности нитеданиба оценивался у более чем 1000 пациентов с ИЛФ, 332 пациентов с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и более чем 280 пациентов с ССД-ИЗЛ. Более 200 пациентов с ИЛФ в течение более 2 лет в ходе клинических испытаний принимали нитеданиб.

Наиболее часто сообщавшимися нежелательными реакциями, считавшимися связанными с применением нинтеданиба, были диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ) и рвота.

## Фармакокинетика у человека

Фармакокинетические (ФК) свойства нинтеданиба сопоставимы у здоровых добровольцев, пациентов с ИЛФ и пациентов с распространенными опухолями. После перорального приема нинтеданиб быстро всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме примерно через 2–4 часа; стабильное состояние достигается в течение 7 дней после приема [1,2]. Нинтеданиб подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении и демонстрирует по крайней мере двухфазную кинетику диспозиции с конечным периодом полувыведения 10–15 часов [1-4]. Нинтеданиб метаболизируется путем расщепления метилового эфира с образованием карбоксилатное производное BIBF 1202 в качестве преобладающего метаболита, который глюкуронируется UGT-энзимами с образованием глюкуронида BIBF 1202.7 Абсолютная биодоступность нинтеданиба в дозе 100 мг у здоровых добровольцев составляет примерно 5% [5].

### Всасывание

Нинтеданиб достигает максимальных концентраций в плазме крови примерно через 2–4 часа после приема внутрь в виде мягкой желатиновой капсулы после еды (диапазон значений: 0,5–8 часов) [6,7].

Результаты анализа абсолютной биодоступности у здоровых добровольцев по показателям AUC0-∞ и AUC0-tz представлены ниже.

Таблица 4‑1. Результаты анализа абсолютной биодоступности у здоровых добровольцев по показателям AUC0-∞ и AUC0-tz.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Среднегеометрическое соотношение приема внутрь / в/в введения [%]** | **90 % ДИ для среднего геометрического отношения, нижняя граница [%], верхняя граница [%]** |
| AUC0-tz | 4,69 | 3,615; 6,078 |
| AUC0-tz | 4,88 | 3,826; 6,223 |

Всасывание и биодоступность снижаются за счет эффектов транспортеров и значительного пресистемного метаболизма. Пропорциональность эффекта введенной дозе проявлялась в увеличении концентрации нинтеданиба (диапазон доз: 50–450 мг 1 раз в сутки и 150–300 мг 2 раза в сутки). Устойчивые концентрации в плазме крови достигались не позднее чем через неделю после начала приема препарата.

Влияние пищи на воздействие нинтеданиба изучали в исследовании 1199.17. В открытом исследовании с однократным введением препарата с участием 16 добровольцев мужского пола изучали влияние приема пищи с высоким содержанием жиров (за 30 минут до приема препарата) на однократный прием 150 мг нинтеданиба (см. таблицу 4-2) [8].

Таблица 4‑2. Среднегеометрические (и gCV(%)) фармакокинетические показатели нинтеданиба после однократного приема внутрь капсулы нинтеданиба 150 мг до и после еды у здоровых добровольцев мужского пола.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Капсула нинтеда-ниба** | **Единица** | **До еды** | **После еды** |
| **Показатель** | **N = 14** | **N = 15** |
| Tmax1 | [ч] | 2,00  (1,48–3,98) | 3,98  (1,50–6,05) |
| Cmax | [нг/мл] | 11,1  (60,3 %) | 13,2  (61,6 %) |
| AUC0-∞ | [нг·ч/мл] | 98,4  (33,0 %)2 | 119  (53,9 %) |
| AUC0-24 | [нг·ч/мл] | 79,0  (34,8 %)2 | 90,2  (52,9 %) |
| **Примечание:**  1 Медиана и диапазон  2 N=11 | | | |

После еды степень воздействия нинтеданиба увеличивалась примерно на 20 % по сравнению с его приемом до еды (ДИ: 95,3-152,5 %), а всасывание задерживалось (медиана Tmax до еды: 2,00 ч; после еды: 3,98 ч).

### Распределение

Нинтеданиб имеет по меньшей мере двухфазную кинетику распределения. После внутривенной инфузии наблюдался высокий объем распределения в терминальной фазе (Vz: 1050 л, gCV: 45,0 %) [10].

Связывание нинтеданиба с белками *in vitro* в плазме крови человека было высоким; доля связанного препарата составила 97,8 %. Основным связывающим белком считается сывороточный альбумин. Нинтеданиб распределяется преимущественно в плазме крови; соотношение распределения между кровью и плазмой составляет 0,869 [9].

### Метаболизм

Основной реакцией при метаболизме нинтеданиба является гидролитическое расщепление эстеразами с образованием свободной кислотной функциональной группы BIBF 1202. В дальнейшем BIBF 1202 глюкуронидируется ферментами UGT, а именно UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 и UGT 1A10 до глюкуронида BIBF 1202 [5].

Лишь незначительная часть биотрансформации нинтеданиба происходит по CYP-пути, причем преобладающим ферментом является CYP 3A4. Основной CYP-зависимый метаболит не был обнаружен в плазме крови в исследовании всасывания, распределения, метаболизма и экскреции (ADME) у человека. В условиях *in vitro* на долю CYP-зависимого метаболизма приходится около 5 % по сравнению с примерно 25 % расщепления сложного эфира. В анализах связывания с рецепторами *in vitro* метаболит BIBF 1202 обладает сродством к рецептору VEGFR-3, очень близким к сродству материнского препарата (IC50 14,4 нмоль против 13 нмоль). Кроме того, несмотря на утверждение, что BIBF 1202 обладает низкой мембранной проницаемостью, EC50 BIBF 1202 в анализе VEGF-стимулированной клеточной пролиферации (неуточненного типа клеток) составил 80 нмоль, что сопоставимо с пиковыми устойчивыми уровнями BIBF 1202 у людей, получавших нинтеданиб внутрь в дозе 150 мг 2 р/сут [11].

### Выведение

В доклинических экспериментах *in vivo* BIBF 1202 не продемонстрировал эффективности, несмотря на свою активность на рецепторах-мишенях вещества.

Общий плазменный клиренс после внутривенной инфузии был высоким (CL: 1390 мл/мин, gCV: 28,8 %). Выведение неизмененного действующего вещества с мочой в течение 48 ч составило около 0,05 % от дозы (gCV: 31,5 %) при введении препарата внутрь и около 1,4 % от дозы (gCV: 24,2 %) при внутривенном введении; почечный клиренс составил 20 мл/мин (gCV: 32,6 %). Основной путь выведения связанной с препаратом радиоактивности после приема [14C] нинтеданиба внутрь – с калом и желчью (93,4 % дозы, gCV: 2,61 %).

Вклад почечной экскреции в общий клиренс был невелик (0,649 % от дозы, 26,3 % gCV). Общее восстановление в течение 4 дней после приема препарата считалось полным (более 90 %). Конечный период полувыведения нинтеданиба составляет 10–15 ч (gCV (%): около 50 %) [12].

### Линейность фармакокинетики

Фармакокинетику нинтеданиба можно считать линейной во времени (т.е. данные об однократном приеме можно экстраполировать на данные о многократном приеме). Накопление при многократном введении было 1,04-кратным для Cmax и 1,38-кратным для AUCτ. Минимальные концентрации нинтеданиба оставались стабильными в течение более одного года Нинтеданиб продемонстрировал линейную дозозависимую фармакокинетику в дозах до 350 мг два раза в день [1].

В исследовании M. Reck et al, 2010, фармакокинетический отбор проводили на 1-й и 43-й день. Венозную кровь собирали до и через 1, 2 и 3 ч после введения нинтеданиба. Минимальные уровни нинтеданиба оценивались после отбора проб перед введением первой суточной дозы во время основных обязательных посещений. Концентрации нинтеданиба в плазме анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. Нижний предел количественного определения составил 0,5 нг/мл; Калибровочные кривые были линейными в диапазоне концентраций 0,5–500 нг/мл плазмы при объеме плазмы 200 мкл [13].

Кроме того, в исследовании, проводимом среди японских пациентов, установлено, что CL/F(ss) не менялся в зависимости от дозы в исследованиях, в которых использовались мягкие желатиновые капсулы дозировкой 50 и 200 мг. Эти данные свидетельствуют как о линейной кинетике, так и об одинаковом нормализованном воздействии среди капсул разной концентрации. В целом, не было обнаружено значительных отклонений от пропорциональности дозы для капсул различной дозировки, а состав/дозировка, использованная в исследованиях фазы 3, и конечные коммерческие продукты были одинаковыми (таблица 4-3).

Таблица 4‑3. Среднее геометрическое (и gCV%) фармакокинетических параметров нинтеданиба после перорального приема нинтеданиба в виде мягкой желатиновой капсулы японским пациентам с ИЛФ.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследование** | **Капсула, мг** | **Доза** | **n** | **AUCτ,ss , norm**  **(h\*ng/mL/mg)** | **Cmax, ss, norm**  **(h\*ng/mL/mg)** |
| 1199.31/  IPF | 100 | 100 | 4 | 1,15 | 0,200 |
| 150 | 150 | 9 | 1,45 | 0,264 |

### Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетические свойства нинтеданиба были сходными у здоровых добровольцев, онкологических больных и пациентов целевой популяции. На экспозицию нинтеданиба не влияли пол (с поправкой на массу тела), легкая и умеренная почечная недостаточность (по клиренсу креатинина), употребление алкоголя и генотип P-gp.

Популяционный анализ ФК продемонстрировал умеренное влияние на воздействие нинтеданиба в зависимости от следующих внутренних и внешних факторов. Учитывая высокую вариабельность степени воздействия между пациентами, наблюдавшуюся в клинических исследованиях, эти эффекты не считаются клинически значимыми.

**Пациенты в возрасте <18 лет**

Исследования ФК нинтеданиба в детской популяции не проводили. О развитии ИЛФ у детей не сообщалось. 29 октября 2010 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) выдало разрешение на отказ от разработки применения нинтеданиба при ИЛФ в педиатрии (EMA/644826/2010). Поэтому проводить исследования на детях не требуется [8].

**Пациенты в возрасте ≥65 лет**

Воздействие нинтеданиба линейно увеличивалось с возрастом. Показатель AUCo,ss снизился на 16 % у 45-летнего пациента (5-й процентиль) и увеличился на 13 % у 76-летнего пациента (95-й процентиль) по сравнению с пациентом, средний возраст которого составлял 62 года. Возрастной диапазон, охваченный анализом, составил от 29 до 85 лет, причем около 5 % представителей популяции были старше 75 лет.

**Влияние пола, расовой и этнической принадлежности**

Официальные исследования, посвященные изучению влияния пола, этнической принадлежности, веса и возраста, не проводили. Несмотря на то, что у женщин степень воздействия нинтеданиба выше, чем у мужчин, после учета массы тела оказалось, что пол не оказывает существенного влияния на ФК нинтеданиба [8].

В ходе популяционного анализа фармакокинетики фазы II/III было установлено, что возраст, раса и масса тела влияют на ФК нинтеданиба. Моделирование показало, что ни один из отдельных ковариационных эффектов, выявленных в ходе популяционного анализа фармакокинетики фазы II/III, не привел к изменению степени воздействия настолько, чтобы она вышла за пределы наблюдаемого диапазона вариативности для нинтеданиба. Соответствующее увеличение моделируемой степени воздействия было обнаружено только при учете нескольких ковариат.

Среднегеометрический объем воздействия нинтеданиба был на 33 % выше у китайских, тайваньских и индийских пациентов и на 22 % ниже у корейцев по сравнению с европеоидами (с поправкой на массу тела). Учитывая высокую вариабельность степени воздействия между пациентами, эти эффекты не считаются клинически значимыми. Данные по чернокожим пациентам крайне ограничены, но находятся в том же диапазоне, что и по белокожим. Данные по безопасности для темнокожих пациентов и пациентов афроамериканского происхождения ограничены [8].

**Пациенты с нарушением функции печени**

Нинтеданиб выводится преимущественно с желчью/калом. Безопасность, эффективность и фармакокинетику нинтеданиба у пациентов с печеночной недостаточностью, отнесенной к категории B и C по классификации Чайлд–Пью (умеренная и тяжелая печеночная недостаточность, соответственно) не оценивали. Лечение пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью нинтеданибом не рекомендуется.

Печеночную недостаточность и ее потенциальное влияние на ФК нинтеданиба изучали в нескольких анализах на основании уровня трансаминаз и билирубина. К ним относятся популяционные исследования фармакокинетики фазы II/III, 1199.3 и 1199.19, а также два исследовательских анализа популяционной фармакокинетики. Фармакокинетические данные по нинтеданибу собирали у пациентов с отклонениями показателей функции печени, определяемых повышением уровня АСТ, АЛТ и билирубина. У пациентов с исходными значениями АСТ и АЛТ (до 10 х ВГН) и повышенным уровнем билирубина (до 1,5 х ВГН) наблюдалась тенденция к увеличению степени воздействия по сравнению с пациентами с нормальными значениями АСТ, АЛТ и билирубина. Объем данных по пациентам с уровнем АЛТ или АСТ > 10 x ВГН и билирубина > 1,5 x ВГН был слишком ограничен, чтобы можно было делать выводы [14,15].

**Пациенты с нарушением функции почек**

Специальные исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводили. Вклад почечной экскреции после приема нинтеданиба внутрь как в виде неизмененного препарата (около 0,05 % от дозы), так и в виде связанной с препаратом радиоактивности был незначительным (около 0,6 % от дозы). В связи с этим коррекция начальной дозы у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек не требуется.

Безопасность, эффективность и фармакокинетику нинтеданиба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) не изучали. Лечение пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек данным препаратом не рекомендуется [16].

### Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Для оценки клинической значимости влияния мощного ингибирования и индукции P-gp на ФК нинтеданиба были проведены два спланированных исследования межлекарственных взаимодействий (МЛВ) при участии здоровых добровольцев.

В специальном исследовании лекарственного взаимодействия совместный прием с мощным ингибитором P-gp кетоконазолом увеличивал степень воздействия нинтеданиба в 1,61 раза по показателю AUC и в 1,83 раза по показателю Cmax. В исследовании лекарственного взаимодействия с мощным индуктором P-gp рифампицином степень воздействия нинтеданиба при совместном приеме с рифампицином снизилась до 50,3 % по показателю AUC и до 60,3 % по показателю Cmax по сравнению с приемом нинтеданиба в виде монотерапии. При совместном применении с нинтеданибом мощные ингибиторы P-gp (например, кетоконазол или эритромицин) могут увеличить объем воздействия нинтеданиба. В таких случаях необходимо тщательное наблюдение за переносимостью нинтеданиба пациентами. Лечение побочных эффектов может потребовать прерывания, снижения дозы или прекращения терапии нинтеданибом.

Мощные индукторы P-gp (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой) могут снижать воздействие нинтеданиба. Их совместное применение с нинтеданибом следует тщательно оценить [17].

Нинтеданиб в комбинации с пирфенидоном назначали японским пациентам с ИЛФ в исследовании с параллельными группами (1199.31). В группе совместного применения с пирфенидоном степень воздействия нинтеданиба снизилась до 68,3 % по показателю AUC и до 59,2 % по показателю Cmax (согласно результатам сравнения, между пациентами). Нинтеданиб не оказывал значимого влияния на ФК пирфенидона (согласно результатам сравнения показателей, одного и того же пациента). Вероятность взаимодействия нинтеданиба с гормональными контрацептивами не изучали [18,8].

## Фармакодинамика у человека

### Механизм действия

Нинтеданиб представляет собой ингибитор тирозинкиназ, блокирующий киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR 1-3), рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR α и β) и рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR 1-3). Нинтеданиб конкурентно связывается с аденозинтрифосфатным (АТФ) карманом этих рецепторов и блокирует внутриклеточную сигнализацию, которая имеет решающее значение для миграции, пролиферации и трансформации фибробластов легких. Кроме того, ингибируются Fms-подобная тирозин-белковая киназа (Flt)-3, лимфоцит-специфическая тирозин-белковая киназа (Lck) и прото-онкогенная тирозин-белковая киназа src (Src).

### Первичная и вторичная фармакология

Трансформирующие факторы роста ß1, -ß2 и -ß3 (TGFß1, ß2 и ß3), а также циркулирующие белки Кребса вон ден Люнгена-6 (KL-6) и ИЛ-8 могут являться маркерами течения ИЛФ и поэтому их оценивали в исследовании 1199.30. Результаты приведены в таблице ниже.

Таблица 4‑4. Маркеры лечения ИЛФ.

| **Маркер** | **Комментарий** |
| --- | --- |
| TGFβ1 | Уровень повышался от исходного значения до конца исследования без явных различий между пациентами, получавшими плацебо и активное лечение, за исключением доз 150 мг/сут и 50 мг/сут, при приеме которых повышение было статистически значимо ниже, чем при приеме плацебо. |
| TGFβ2 и 3 | В исходном состоянии количественная оценка возможна только у 1/3 пациентов. Оценку данных не выполняли |
| ИЛ-8 | Не отличается от плацебо |
| KL-6 | Исходные значения менее 1000 ед/мл могут являться благоприятным прогностическим маркером |

В исследованиях 1199.30, 1199.32 и 1199.34 были отобраны образцы крови для оценки потенциальных биомаркеров. Представлены и обсуждены результаты исследования 1199.30 (документ U13-1590).

Влияние нинтеданиба на QT-интервал определяли в рамках исследования 1199.26, которое представляло собой рандомизированное, открытое исследование фазы II с параллельными группами, в ходе которого сравнивали эффективность и переносимость нинтеданиба и сунитиниба у ранее не леченых пациентов с почечно-клеточным раком, при этом наблюдение за удлинением QT являлось основной целью промежуточного отчета (113 пациентов включено, 64 проанализировано по первичной конечной точке QTc).

В этом исследовании однократный прием 200 мг нинтеданиба, а также многократный прием 200 мг нинтеданиба дважды в сутки в течение 15 дней не приводил к удлинению интервала QTcF. Наибольшее сопоставимое со средним временем увеличение QTcF в устойчивом состоянии составило 3,1 мс (двусторонний 90 %-ный ДИ: -0,2, 6,4) [19].

В ходе поискового фармакокинетического анализа (ФК) и анализа нежелательных явлений более высокая степень воздействия нинтеданиба, как правило, ассоциировалась с повышением уровня печеночных ферментов, но не с нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта.

### Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Нинтеданиб является ингибитором VEGFR и может увеличивать риск кровотечения. Нинтеданиб может усиливать эффект антикоагулянтной терапии. Пациенты, получавшие полную дозу антикоагулянта, были исключены из исследований фазы 3.

## Безопасность и эффективность

### Клиническая эффективность

Клиническая эффективность нинтеданиба изучалась у 1231 пациента с ИЛФ в одном исследовании фазы 2 (исследование 1) и два исследования фазы 3 (исследования 2 и 3). Первичной конечной точкой была годовая скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Время до первого острого обострения ИЛФ было ключевой вторичной конечной точкой в исследованиях 2 и 3 и вторичной конечной точкой в исследовании 1. Изменение по сравнению с исходным уровнем прогнозируемого процента ФЖЕЛ и выживаемости были дополнительными вторичными конечными точками во всех исследованиях.

У пациентов было продемонстрировано статистически значимое снижение годовой скорости снижения ФЖЕЛ (в мл), получавших нинтеданиб по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на основе модели регрессии случайных коэффициентов, с поправкой на пол, рост и возраст. Эффект лечения на ФЖЕЛ был одинаковым во всех трех исследованиях.

#### **Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)**

Клиническую эффективность нинтеданиба изучали у пациентов с ИЛФ в ходе двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III с идентичным дизайном (INPULSIS-1 (1 199.32) и INPULSIS-2 (1 199.34)). Пациенты с исходным значением ФЖЕЛ < 50 % или диффузионной способностью окиси углерода (DLCO, с поправкой на гемоглобин) < 30 % на исходном уровне были исключены из исследования. Пациентов рандомизировали в соотношении 3:2 для приема нинтеданиба 150 мг или плацебо два раза в сутки в течение 52 недель.

Первичной конечной точкой являлась скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в годовом исчислении. Основными вторичными конечными точками являлись изменение общего балла по Анкете госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (Saint George’s Respiratory Questionnaire, SGRQ) через 52 недели по сравнению с исходным уровнем и время до первого обострения ИЛФ [20].

*Скорость снижения ФЖЕЛ в годовом исчислении*

Скорость снижения ФЖЕЛ в годовом исчислении (в мл) значительно уменьшилась у пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Эффект лечения в обоих исследованиях был устойчивым. Результаты отдельных и объединенных исследований приведены в таблице 4-5.

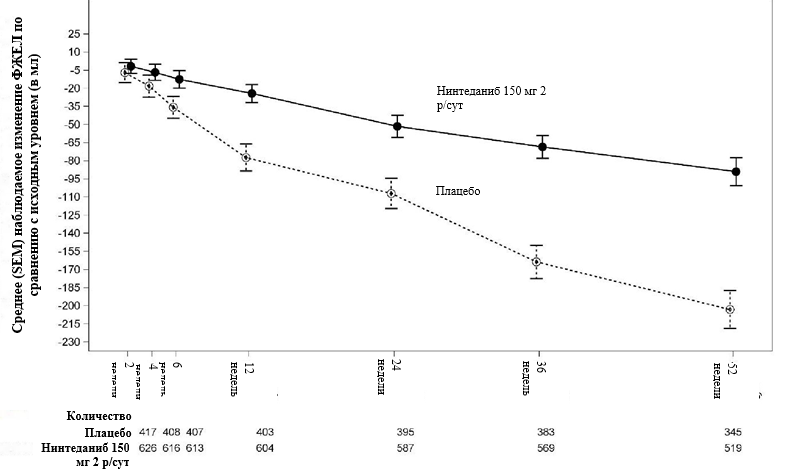
Таблица 4‑5. Скорость снижения ФЖЕЛ в годовом исчислении (в мл) в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2 и их объединенные данные – набор данных о пациентах.

|  | **INPULSIS-1** | | **INPUL** | **SIS-2** | **Объединенные данные исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** | **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** | **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** |
| Количество проанализированных пациентов | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Скорость1 (SE) снижения за 52 недели | -239,9  (18,71) | -114,7  (15,33) | -207,3  (19,31) | -113,6  (15,73) | -223,5  (13,45) | -113,6  (10,98) |
| Сравнение с плацебо | 30 | | | | | |
| Разница1 |  | 125,3 |  | 93,7 |  | 109,9 |
| 95 % ДИ |  | (77,7,  172,8) |  | (44,8,  142,7) |  | (75,9,  144,0) |
| Значение Р |  | <0,0001 |  | 0,0002 |  | <0,0001 |
| **Примечание:**  1 Оценили на основе регрессионной модели со случайными коэффициентами.  ДИ – доверительный интервал | | | | | | |

При анализе чувствительности, в котором предполагалось, что у пациентов с отсутствующими данными на 52-й неделе снижение ФЖЕЛ после последнего наблюдаемого значения будет таким же, как и у всех пациентов, принимавших плацебо, скорректированная разница в скорости снижения показателей в годовом исчислении на фоне приема нинтеданиба и плацебо составила 113,9 мл/год (95 % ДИ 69,2, 158,5) в исследовании INPULSIS-1 и 83,3 мл/год (95 % ДИ 37,6, 129,0) в исследовании INPULSIS-2.

Динамика изменения исходного уровня с течением времени в обеих группах лечения приведена на рис. 4-1 на основе объединенных результатов анализа исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2 [20].

Рисунок 4‑1. Среднее (SEM) наблюдаемое изменение показателя ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем (мл) с течением времени, объединенные результаты исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2.



*Анализ пациентов, ответивших на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ*

В обоих исследованиях INPULSIS доля пациентов, ответивших на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ, под которыми понимались пациенты с абсолютным снижением ФЖЕЛ в процентном выражении, которое, по прогнозам, не превышало 5% (порог, свидетельствующий о повышении риска смертности при ИЛФ), была значительно выше в группе нинтеданиба по сравнению с плацебо. Аналогичные результаты были получены и при анализе с использованием консервативного порога на уровне 10%. Результаты отдельных и объединенных исследований приведены в таблице 4-6.

Таблица 4‑6. Доля пациентов, ответивших на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ, через 52 недели в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2 и объединенные данные – набор данных о пациентах.

|  | **INPULSIS-1** | | **INPULSIS-2** | | **Объединенные данные исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** | **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** | **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** |
| Количество  проанализированных  пациентов | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| **5 % порог** | | | | | | |
| Количество пациентов (%), ответивших  на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ1 | 78 (38,2) | 163 (52,8) | 86 (39,3) | 175 (53,2) | 164 (38,8) | 338 (53,0) |
| Сравнение с плацебо | | | | | | |
| Отношение шансов |  | 1,85 |  | 1,79 |  | 1,84 |
| 95 % ДИ |  | (1,28, 2,66) |  | (1,26, 2,55) |  | (1,43, 2,36) |
| Значение p2 |  | 0,0010 |  | 0,0011 |  | <0,0001 |
| **10 % порог** | | | | | | |
| Количество пациентов (%), ответивших  на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ1 | 116 (56,9) | 218 (70,6) | 140  (63,9) | 229 (69,6) | 256 (60,5) | 447 (70,1) |
| Сравнение с плацебо | | | | | | |
| Отношение шансов |  | 1,91 |  | 1,29 |  | 1,58 |
| 95 % ДИ |  | (1,32, 2,79) |  | (0,89, 1,86) |  | (1,21, 2,05) |
| Значение p2 |  | 0,0007 |  | 0,1833 |  | 0,0007 |
| **Примечание:**  1 К пациентам, ответившим на терапию, относятся те, у которых абсолютное снижение показателя ФЖЕЛ  в процентном выражении, согласно предположениям, не превышает 5 % или 10 %, в зависимости от  порогового значения, и у которых через 52 недели оценили ФЖЕЛ.  2 На основе логистической регрессии. | | | | | | |

*Время до прогрессирования (прогнозируемое абсолютное снижение показателя ФЖЕЛ в процентном выражении ≥ 10 % либо смерть)*

В обоих исследованиях INPULSIS риск прогрессирования у пациентов, получавших нинтеданиб, статистически достоверно снижался по сравнению с плацебо. В объединенном анализе ОР составило 0,60, что свидетельствует о снижении риска прогрессирования на 40 % у пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с плацебо.

Таблица 4‑7. Количество пациентов с прогнозируемым абсолютным снижением показателя ФЖЕЛ в процентном выражении ≥ 10 % или умерших в течение 52 недель и время до прогрессирования в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2 и объединенные данные – набор данных о пациентах.

|  | **INPULSIS-1** | | **INPULSIS-2** | | **Объединенные данные исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** | **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** | **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** |
| Количество пациентов, подверженных риску | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Количество пациентов, у которых имели место явления (%) | 83 (40,7) | 75 (24,3) | 92 (42,0) | 98 (29,8) | 175  (41,4) | 173 (27,1) |
| Сравнение с плацебо1 | | | | | | |
| Значение p2 |  | 0,0001 |  | 0,0054 |  | <0,0001 |
| Отношение рисков3 |  | 0,53 |  | 0,67 |  | 0,60 |
| 95 % ДИ |  | (0,39, 0,72) |  | (0,51, 0,89) |  | (0,49, 0,74) |
| **Примечание:**  1На основе данных, собранных за период продолжительностью до 372 дней (52 недели + 7-дневный запас прочности).  2На основе лог-рангового критерия.  3На основе регрессионной модели Кокса. | | | | | | |

*Изменение общего балла по шкале SGRQ на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем*

В объединенном анализе исследований INPULSIS исходный балл по шкале SGRQ составил 39,51 в группе нинтеданиба и 39,58 в группе плацебо. Среднее изменение общего балла по шкале SGRQ на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем было меньше в группе нинтеданиба (3,53), чем в группе плацебо (4,96), а разница между группами составила -1,43 (95 % ДИ: -3,09, 0,23; p = 0,0923). В целом, влияние нинтеданиба на качество жизни, связанное со здоровьем, измеряемое суммарным баллом по шкале SGRQ, является умеренным, что свидетельствует о менее выраженном ухудшении состояния по сравнению с плацебо.

*Время до первого обострения ИЛФ*

В объединенном анализе исследований INPULSIS у пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с плацебо, наблюдался численно более низкий риск первого обострения. Результаты отдельных и объединенных исследований приведены в таблице 4-8.

Таблица 4‑8. Количество пациентов с обострениями ИЛФ, развившимися за 52 недели, и время до первого обострения по данным исследований INPULSIS-1, INPULSIS-2 и их объединенные данные – набор данных о пациентах.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **INPULSIS-1** | | **INPULSIS-2** | | **Объединенные данные исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2** | |
| **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** | **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** | **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** |
| Количество пациентов, подверженных риску | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Количество пациентов, у которых имели место явления (%) | 11 (5,4) | 19 (6,1) | 21 (9,6) | 12 (3,6) | 32 (7,6) | 31 (4,9) |
| Сравнение с плацебо1 | | | | | | |
| Значение p2 |  | 0,6728 |  | 0,0050 |  | 0,0823 |
| Отношение рисков3 |  | 1,15 |  | 0,38 |  | 0,64 |
| 95 % ДИ |  | (0,54, 2,42) |  | (0,19, 0,77) |  | (0,39, 1,05) |
| **Примечание:**  1 На основе данных, собранных за период продолжительностью до 372 дней (52 недели + 7-дневный запас прочности).  2 На основе лог-рангового критерия.  3 На основе регрессионной модели Кокса. | | | | | | |

По результатам предварительно проведенного анализа чувствительности, частота пациентов, у которых в течение 52 недель возникло хотя бы одно признанное обострение, была ниже в группе нинтеданиба (1,9 % пациентов), чем в группе плацебо (5,7 % пациентов). Анализ времени до наступления событий, связанных с обострением, с использованием объединенных данных позволил получить отношение рисков (ОР) 0,32 (95 % ДИ 0,16, 0,65; p = 0,0010).

*Анализ выживаемости*

В предварительно проведенном объединенном анализе данных о выживаемости в исследовании INPULSIS общая смертность в течение 52 недель была ниже в группе нинтеданиба (5,5 %) по сравнению с группой плацебо (7,8 %). Полученный в результате анализа времени до смерти показатель ОР составил 0,70 (95 % ДИ 0,43, 1,12; p = 0,1399). Результаты, оцениваемые по всем конечным точкам выживаемости (таким как смертность на фоне лечения и смертность от респираторных заболеваний) продемонстрировали устойчивое численное различие в пользу нинтеданиба.

Таблица 4‑9. Смертность от всех причин в течение 52 недель в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2 и объединенные данные – набор данных о пациентах.

|  | **INPULSIS-1** | | **INPULSIS-2** | | **Объединенные данные исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** | **Плацебо** | **Нинтеданиб 150 мг два раза в сутки** | **Плацебо** | **Нинтеданиб**  **150 мг два раза в сутки** |
| Количество пациентов, подверженных риску | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Количество пациентов, у которых имели место явления (%) | 13 (6,4) | 13 (4,2) | 20 (9,1) | 22 (6,7) | 33 (7,8) | 35 (5,5) |
| Сравнение с плацебо1 | | | | | | |
| Значение p2 |  | 0,2880 |  | 0,2995 |  | 0,1399 |
| Отношение рисков3 |  | 0,63 |  | 0,74 |  | 0,70 |
| 95 % ДИ |  | (0,29, 1,36) |  | (0,40, 1,35) |  | (0,43, 1,12) |
| **Примечание:**  1 На основе данных, собранных за период продолжительностью до 372 дней (52 недели + 7-дневный запас прочности).  2 На основе лог-рангового критерия.  3 На основе регрессионной модели Кокса. | | | | | | |

*Длительное лечение нинтеданибом у пациентов с ИЛФ (INPULSIS-ON)*

В открытое пролонгированное исследование были включены 734 пациента с ИЛФ. Пациенты, прошедшие 52-недельный период лечения в исследовании INPULSIS, получали лечение нинтеданибом в расширенном исследовании INPULSIS-ON. Медиана времени воздействия на пациентов, получавших нинтеданиб в исследованиях INPULSIS и INPULSIS-ON, составила 44,7 месяца (диапазон значений: 11,9–68,3). В числе исследовательских конечных точек эффективности оценивали скорость снижения показателя ФЖЕЛ в годовом исчислении за 192 недели, которая составила -135,1 (5,8) мл/год у всех пациентов, получавших лечение, и соответствовала скорости снижения показателя ФЖЕЛ в годовом исчислении у пациентов, получавших нинтеданиб, в исследованиях фазы III INPULSIS (-113,6 мл/год).

*Пациенты, страдающие ИЛФ, с прогрессирующим нарушением функции легких (INSTAGE)*

INSTAGE представляет собой многоцентровое, многонациональное, перспективное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах у пациентов с прогрессирующим нарушением функции легких (прогнозируемый показатель DLCO <35 %) в течение 24 недель. Монотерапию нинтеданибом получали 136 пациентов. Первичная конечная точка продемонстрировала снижение общего балла по Анкете госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (Saint George’s Respiratory Questionnaire, SGRQ) на -0,77 единицы на 12-й неделе, исходя из скорректированного среднего изменения по сравнению с исходным уровнем. Сравнение полученных результатов показало, что снижение показателя ФЖЕЛ у этих пациентов соответствовало снижению показателя ФЖЕЛ у пациентов с менее распространенным заболеванием и получавших терапию нинтеданибом в испытаниях фазы III INPULSIS.

*Дополнительные данные исследования фазы IV INJOURNEY с применением нинтеданиба 150 мг дважды в сутки и дополнительным приемом пирфенидона*

Сочетанную терапию нинтеданибом и пирфенидоном изучали у 105 рандомизированных пациентов в исследовательском рандомизированном исследовании с открытой этикеткой, предусматривавшем применение нинтеданиба 150 мг два раза в сутки с дополнительным приемом пирфенидона (в дозе, титрованной до 801 мг три раза в сутки) по сравнению с применением нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в сутки в течение 12 недель. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, развившимися в течение 12 недель по сравнению с исходным уровнем. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта возникали часто и соответствовали установленному профилю безопасности каждого компонента. Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, получавших пирфенидон в сочетании с нинтеданибом и только нинтеданиб, соответственно, были диарея, тошнота и рвота.

Средние (SE) абсолютные изменения показателя ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе составили -13,3 (17,4) мл у пациентов, получавших нинтеданиб с добавлением пирфенидона (n = 48), по сравнению с -40,9 (31,4) мл у пациентов, получавших только нинтеданиб (n = 44) [21].

#### Другие хронические фиброзирующие интерстициальные болезни легких (ИБЛ) прогрессирующего фенотипа

Клиническую эффективность нинтеданиба изучали у пациентов с другими хроническими фиброзирующими ИБЛ прогрессирующего фенотипа в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании фазы III (INBUILD). Пациентов с ИЛФ исключали. Пациентов с клинически диагностированной хронической фиброзирующей ИБЛ отбирали в том случае, если у них был соответствующий фиброз (более 10 % фиброзных признаков) на КТВР и клинические признаки прогрессирования (определяемые как снижение показателя ФЖЕЛ ≥ 10 %, снижение показателя ФЖЕЛ ≥5 % и <10 % с ухудшением симптомов или результатов визуализации, или ухудшение симптомов и ухудшение результатов визуализации в течение 24 месяцев до скрининга). Пациенты должны были иметь показатель ФЖЕЛ на уровне 45 % или выше относительно прогнозируемого и показатель DLCO на уровне от 30 % до менее 80 % относительно прогнозируемого. Заболевание пациентов должно было прогрессировать, несмотря на лечение, считающееся адекватным в клинической практике для соответствующей ИБЛ пациента [8,22].

В общей сложности рандомизировали 663 пациента в соотношении 1:1 для получения нинтеданиба в дозе 150 мг 2 р/сут или соответствующего плацебо в течение как минимум 52 недель. Медиана времени воздействия нинтеданиба за все время исследования составила 17,4 месяца, а среднее значение времени воздействия за все время исследования – 15,6 месяца. Рандомизация была стратифицирована в зависимости от фиброзного рисунка на КТВР, которую оценивали при помощи централизованного считывателя. Рандомизировали 412 пациентов с фиброзным рисунком, похожим на КТВР на обычную интерстициальную пневмонию (UIP), и 251 пациент с другими фиброзными рисунками на КТВР. Для анализа в данном исследовании определили 2 основные популяции: все пациенты (общая популяция) и пациенты, у которых на КТВР был выявлен фиброзный рисунок, похожий на UIP. Пациенты с другими фиброзными рисунками на КТВР составили «дополнительную» популяцию.

Первичной конечной точкой являлась скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в годовом исчислении (в мл) в течение 52 недель. Основными вторичными конечными точками являлись абсолютное изменение общего балла по Краткому опроснику Кинга по интерстициальным болезням легких (King's Interstitial Lung Disease Questionnaire, K-BILD) на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем, время до первого обострения ИБЛ или смерти в течение 52 недель, а также время до смерти в течение 52 недель.

Средний возраст пациентов (стандартное отклонение [СО, минимум-максимум]) составил 65,8 (9,8, 27-87) лет, среднее прогнозируемое значение ФЖЕЛ в процентном выражении – 69,0 % (15,6, 42-137). Основными клиническими диагнозами ИБЛ в группах, представленных в исследовании, являлись следующие: гиперчувствительный пневмонит (26,1 %), аутоиммунная ИБЛ (25,6 %), идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония (18,9 %), неклассифицируемая идиопатическая интерстициальная пневмония (17,2 %) и другие ИБЛ (12,2 %).

Исследование INBUILD было запланировано и проведено не с целью получения доказательств преимущества нинтеданиба в конкретных диагностических подгруппах. Последовательный эффект был продемонстрирован в подгруппах с разбивкой по диагнозам ИБЛ. Опыт применения нинтеданиба при очень редких прогрессирующих фиброзирующих ИБЛ ограничен.

*Скорость снижения ФЖЕЛ в годовом исчислении*

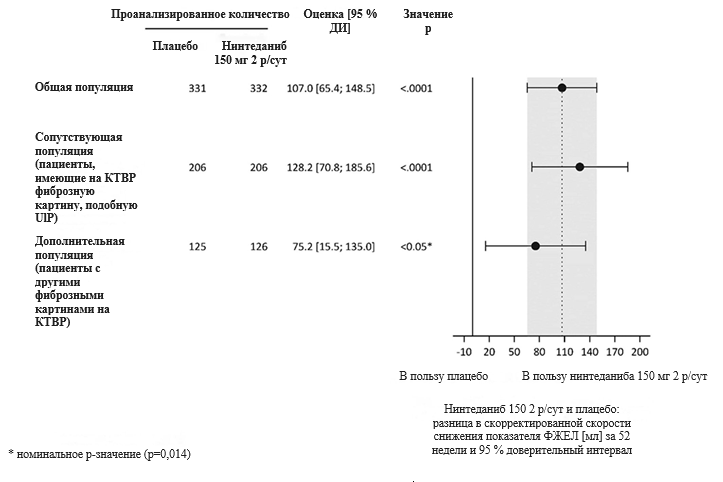
Скорость снижения ФЖЕЛ (в мл) в годовом исчислении за 52 недели достоверно снизилась на 107,0 мл у пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (таблица 4-10), что соответствует относительному эффекту лечения на уровне 57,0 %.

Таблица 4‑10. Скорость снижения показателя ФЖЕЛ (в мл) в годовом исчислении за 52 недели.

|  | **Плацебо** | **Нинтеданиб**  **150 мг два раза в сутки** |
| --- | --- | --- |
| Количество проанализированных пациентов | 331 | 332 |
| Скорость1 (SE) снижения за 52 недели | -187,8 (14,8) | -80,8 (15,1) |
| Сравнение с плацебо | | |
| Разница1 |  | 107,0 |
| 95 % ДИ |  | (65,4, 148,5) |
| Значение Р |  | <0,0001 |
| П**римечание:**  1На основе регрессии со случайными коэффициентами с фиксированными категориальными эффектами лечения, картиной на КТВР, фиксированными непрерывными эффектами времени, показателями ФЖЕЛ [в мл] на исходном уровне и с учетом взаимодействий «лечение – время» и «исходный уровень – время | | |

Аналогичные результаты наблюдались и в сопутствующей популяции пациентов, у которых на КТВР наблюдалась фибротическая картина, подобная UlP. Эффект лечения сохранялся и в дополнительной популяции пациентов с другими фибротическими картинами на КТВР (значение Р взаимодействия 0,2268) (рис. 4-2).

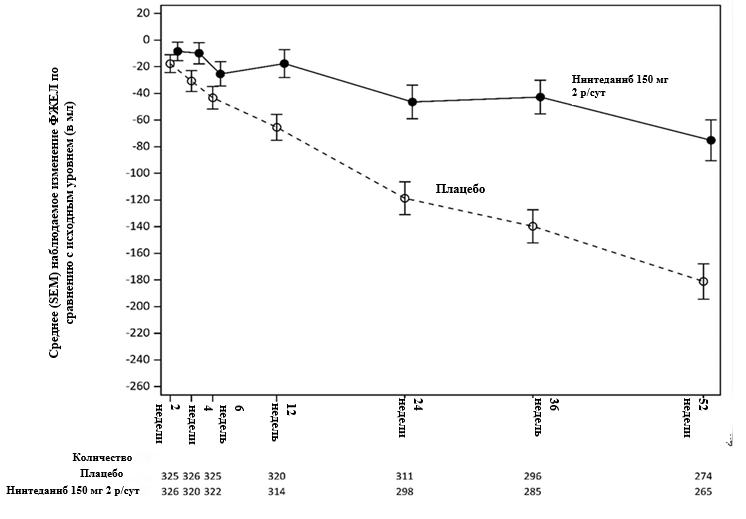
Рисунок 4‑2. Лесовидная диаграмма скорости снижения значений ФЖЕЛ (в мл) в годовом исчислении за 52 недели в популяциях пациентов.



Результаты влияния нинтеданиба на уменьшение скорости снижения показателя ФЖЕЛ в годовом исчислении были подтверждены всеми предварительно проведенными анализами чувствительности, а также наблюдались устойчивые результаты в предварительно определенных подгруппах эффективности: пол, возрастная группа, раса, прогнозируемый исходный уровень ФЖЕЛ в процентном выражении и исходный основной клинический диагноз ИБЛ в группах.

На рисунке 4-3 приведена динамика изменения показателя ФЖЕЛ относительно исходного уровня в группах лечения с течением времени.

Рисунок 4‑3. Среднее (SEM) наблюдаемое изменение показателя ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем (в мл) за 52 недели.



Кроме того, наблюдалось благоприятное влияние нинтеданиба на скорректированное среднее абсолютное изменение прогнозируемого показателя ФЖЕЛ в процентном выражении на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем. Скорректированное среднее абсолютное изменение прогнозируемого показателя ФЖЕЛ в процентном выражении на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем было ниже в группе нинтеданиба (-2,62 %), чем в группе плацебо (-5,86 %). Скорректированная средняя разница между группами лечения составила 3,24 (95 % ДИ: 2,09, 4,40, номинальное значение p < 0,0001).

*Анализ пациентов, ответивших на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ*

Доля пациентов, ответивших на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ, определяемая как пациенты с относительным прогнозируемым снижением показателя ФЖЕЛ в процентном выражении не более чем на уровне 5 %, была выше в группе нинтеданиба по сравнению с плацебо. Аналогичные результаты были получены и при анализе с использованием порогового значения 10 % (таблица 4-11).

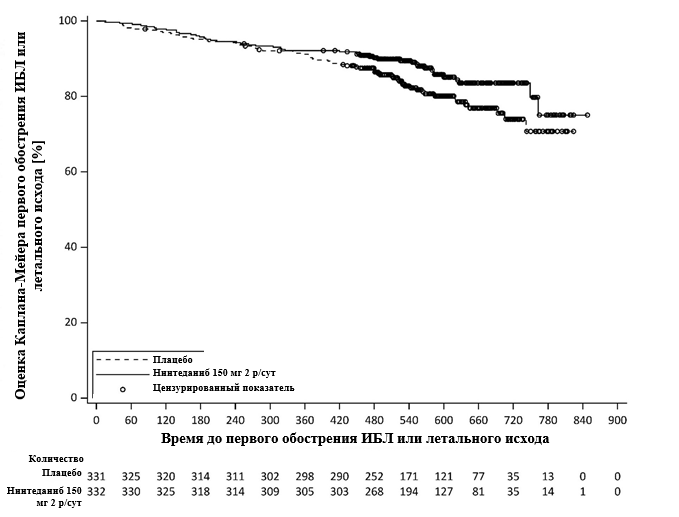
Таблица 4‑11. Доля пациентов, ответивших на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ, через 52 недели в исследовании INBUILD.

|  | **Плацебо** | **Нинтеданиб**  **150 мг два раза в сутки** |
| --- | --- | --- |
| Количество проанализированных пациентов | 331 | 332 |
| **5 % порог** | | |
| Количество пациентов (%), ответивших на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ1 | 104 (31,4) | 158 (47,6) |
| Сравнение с плацебо | | |
| Отношение шансов2 |  | 2,01 |
| 95 % ДИ |  | (1,46, 2,76) |
| Номинальное значение p |  | <0,0001 |
| **10 % порог** | | |
| Количество пациентов (%), ответивших на лечение, судя по показателям ФЖЕЛ1 | 169 (51,1) | 197 (59,3) |
| Сравнение с плацебо | | |
| Отношение шансов2 |  | 1,42 |
| 95 % ДИ |  | (1,04, 1,94) |
| Номинальное значение p |  | 0,0268 |
| **Примечание:**  1 К пациентам, ответившим на лечение, относятся те, у которых относительное прогнозируемое снижение  показателя ФЖЕЛ *в процентном выражении* не превышало 5 % или более 10 % в зависимости от порогового  значения, и у которых на 52-й неделе была проведена оценка показателя ФЖЕЛ (пациентов, для которых  данные на 52-й неделе отсутствовали, расценивали как не ответивших на лечение).  2 На основе логистической регрессионной модели с непрерывной ковариацией исходного уровня  прогнозируемого значения ФЖЕЛ в процентном выражении и бинарной ковариацией картины на КТВР. | | |

*Время до первого обострения ИБЛ или летального исхода*

За все время исследования доля пациентов, у которых произошло хотя бы одно явление, связанное с первым обострением ИБЛ или летальным исходом, составила 13,9 % в группе нинтеданиба и 19,6 % в группе плацебо. ОР составило 0,67 (95 % ДИ: 0,46, 0,98; номинальное значение р = 0,0387), что свидетельствует о снижении риска первого обострения ИБЛ или летального исхода у пациентов, получавших нинтеданиб, на 33 % по сравнению с плацебо (рисунок 4-4).

Рисунок 4‑4. График Каплана-Мейера времени до первого обострения ИБЛ или летального исхода в течение всего исследования.



*Анализ выживаемости*

Риск летального исхода был ниже в группе нинтеданиба по сравнению с группой плацебо. ОР составило 0,78 (95 % ДИ: 0,50, 1,21; номинальное значение p = 0,2594), что свидетельствует о снижении риска летального исхода на 22 % у пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с группой плацебо.

*Время до прогрессирования (прогнозируемое абсолютное снижение показателя ФЖЕЛ в процентном выражении ≥ 10 %) либо летального исхода*

В исследовании INBUILD риск прогрессирования заболевания (абсолютное прогнозируемое снижение показателя ФЖЕЛ в процентном выражении ≥ 10 %) или летального исхода был снижен у пациентов, получавших нинтеданиб. Доля пациентов, у которых возникло явление, составила 40,4 % в группе нинтеданиба и 54,7 % в группе плацебо. ОР составило 0,66 (95 % ДИ: 0,53, 0,83; p = 0,0003), что свидетельствует о снижении риска прогрессирования (абсолютное прогнозируемое снижение показателя ФЖЕЛ в процентном выражении ≥ 10 %) или летального исхода на 34 % у пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с группой плацебо [8].

*Качество жизни*

Скорректированное среднее изменение общего балла по шкале K-BILD по сравнению с исходным уровнем на 52-й неделе составило -0,79 единиц в группе плацебо и 0,55 единиц в группе нинтеданиба. Разница между группами лечения составила 1,34 (95 % ДИ: -0,31, 2,98; номинальное значение Р = 0,1115).

Скорректированное среднее абсолютное изменение оценки симптомов одышки в домене живущих с фиброзом легких (L-PF) на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем составило 4,28 в группе нинтеданиба по сравнению с 7,81 в группе плацебо. Скорректированная средняя разница между группами в пользу нинтеданиба составила -3,53 (95 % ДИ: -6,14, -0,92; номинальное значение p = 0,0081). Скорректированное среднее абсолютное изменение оценки симптомов кашля в домене L-PF на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем составило -1,84 в группе нинтеданиба по сравнению с 4,25 в группе плацебо. Скорректированная средняя разница между группами в пользу нинтеданиба составила -6,09 (95 % ДИ: -9,65, -2,53; номинальное значение p = 0,0008).

#### Интерстициальная болезнь легких, ассоциированная с системным склерозом (ИБЛ СС)

Клиническую эффективность нинтеданиба изучали у пациентов с ИБЛ СС в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании фазы III (SENSCIS). ИБЛ СС диагностировали у пациентов на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов/Европейской лиги по борьбе с ревматизмом 2013 г. и результатов компьютерной томографии грудной клетки высокого разрешения (КТВР), выполненной в течение предыдущих 12 месяцев. В общей сложности рандомизировали 580 пациентов в соотношении 1:1 для получения нинтеданиба в дозе 150 мг 2 р/сут или соответствующего плацебо в течение как минимум 52 недель, из них 576 пациентов прошли курс лечения. Рандомизация была стратифицирована по статусу антител к топоизомеразе (ATA). Отдельные пациенты проходили лечение в слепом исследовании продолжительностью до 100 недель (медиана объема воздействия нинтеданиба составила 15,4 месяца, а средний объем воздействия нинтеданиба – 14,5 месяца) [23].

Первичной конечной точкой являлась скорость снижения показателя ФЖЕЛ в годовом исчислении в течение 52 недель. Основными вторичными конечными точками являлись абсолютное изменение модифицированного кожного индекса по Роднану (Rodnan Skin Score, mRSS) на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем и абсолютное изменение общей оценки общего балла по Анкете госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (Saint George’s Respiratory Questionnaire, SGRQ) на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

В общей популяции 75,2 % пациентов были женского пола. Среднее (стандартное отклонение [СО, минимум-максимум]) возраст составил 54,0 (12,2, 20-79) года. В целом 51,9 % пациентов имели диффузный кожный системный склероз (СС) и 48,1 % – ограниченный кожный СС. Среднее (СО) время от первого появления симптомов, не связанных с болезнью Рейно, составило 3,49 (1,7) года. 49,0 % пациентов в исходном состоянии находились на стабильной терапии микофенолатами (46,5 % микофенолата мофетила, 1,9 % микофенолата натрия, 0,5 % микофеноловой кислоты).

*Скорость снижения ФЖЕЛ в годовом исчислении*

Скорость снижения ФЖЕЛ (в мл) в годовом исчислении за 52 недели достоверно снизилась на 41,0 мл у пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (таблица 4-12), что соответствует относительному эффекту лечения на уровне 43,8 %.

Таблица 4‑12. Скорость снижения показателя ФЖЕЛ (в мл) в годовом исчислении за 52 недели.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Плацебо** | **Нинтеданиб**  **150 мг два раза в сутки** |
| Количество проанализированных пациентов | 288 | 287 |
| Скорость1 (SE) снижения за 52 недели | -93,3 (13,5) | -52,4 (13,8) |
| Сравнение с плацебо | | |
| Разница1 |  | 41,0 |
| 95 % ДИ |  | (2,9, 79,0) |
| Значение Р |  | < 0,05 |
| **Примечание:**  1На основе регрессии со случайными коэффициентами с фиксированными категориальными эффектами  лечения, статуса ATA, пола, фиксированными непрерывными эффектами времени, показателями ФЖЕЛ [в  мл] на исходном уровне, возраста, роста, а также с учетом взаимодействий «лечение – время» и «исходный  уровень – время». Случайный эффект учитывал сдвиг по оси и время для конкретного пациента. Ошибки  данных по отдельному пациенту моделировали с помощью неструктурированной матрицы вариаций и  ковариаций. Межиндивидуальную вариабельность моделировали с помощью матрицы вариаций и  ковариаций «дисперсия-компоненты». | | |

Эффект нинтеданиба с точки зрения уменьшения скорости снижения ФВК по результатам предварительно проведенных анализов чувствительности был сходным, и в предварительно определенных подгруппах (сформированных, например, по возрасту, полу и применению микофенолата) неоднородности выявлено не было.

Кроме того, аналогичный эффект наблюдался и по другим конечным точкам функции легких, например, абсолютное изменение показателя ФЖЕЛ в мл на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем (рисунок 4-5 и таблица 4-13) и прогнозируемая скорость снижения показателя ФЖЕЛ в процентном выражении за 52 недели (таблица 4-14), что еще раз подтверждает влияние нинтеданиба на замедление прогрессирования ИБЛ СС. Кроме того, у меньшего числа пациентов в группе нинтеданиба наблюдалось прогнозируемое абсолютное снижение показателя ФЖЕЛ > 5 % (20,6 % в группе нинтеданиба против 28,5 % в группе плацебо, ОР = 0,65, p = 0,0287). Относительное снижение показателя ФЖЕЛ в мл > 10 % было сопоставимо в обеих группах (16,7 % в группе нинтеданиба против 18,1 % в группе плацебо, ОШ = 0,91, p = 0,6842). В этих анализах отсутствующие значения показателя ФЖЕЛ на 52-й неделе заменялись наихудшим значением, зафиксированным у пациента во время лечения.

Поисковое исследование данных в течение 100 недель (максимальная продолжительность лечения в исследовании SENSCIS) позволило предположить, что эффект нинтеданиба с точки зрения замедления прогрессирования ИБЛ СС сохраняется и после 52 недель лечения.

Рисунок 4‑5. Среднее (SEM) наблюдаемое изменение показателя ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем (в мл) за 52 недели.

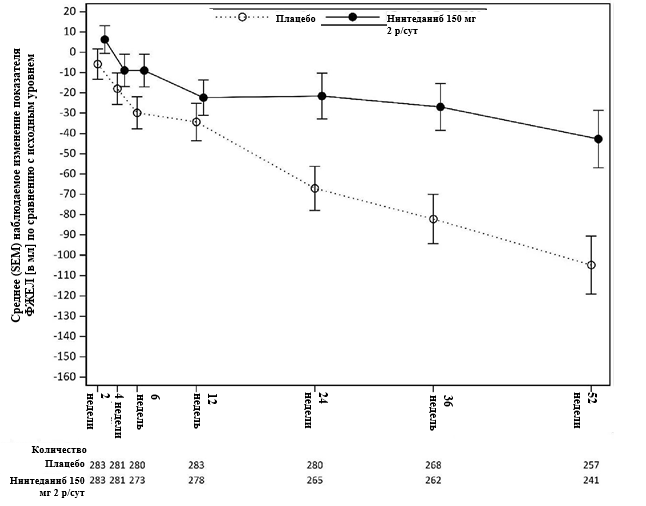
****

Таблица 4‑13. Абсолютное изменение показателя ФЖЕЛ (в мл) на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

|  | **Плацебо** | **Нинтеданиб**  **150 мг два раза в сутки** |
| --- | --- | --- |
| Количество проанализированных пациентов | 288 | 288 |
| Среднее (СО) на исходном уровне | 2541,0 (815,5) | 2458,5 (735,9) |
| Среднее1 (SE) изменение на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем | -101,0 (13,6) | -54,6 (13,9) |
| Сравнение с плацебо | | |
| Среднее1 |  | 46,4 |
| 95 % ДИ |  | (8,1, 84,7) |
| Значение Р |  | < 0,05 |
| **Примечание:**  1 На основе смешанной модели повторных измерений (MMRM) с фиксированными категориальными эффектами статуса АТА,визита, взаимодействия лечения и визита, взаимодействия исходного уровня и визита, возраста, пола и роста. Визит являлся повторным измерением. Ошибки данных по отдельному пациенту моделировали с помощью неструктурированной матрицы вариаций и ковариаций. Скорректированное среднее значение рассчитывали с учетом всех анализируемых пациентов в модели (а не только пациентов, у которых определяли исходный уровень и проводили измерение на 52-й неделе). | | |

Таблица 4‑14. Прогнозируемая скорость снижения показателя ФЖЕЛ (в мл) в годовом исчислении за 52 недели.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Плацебо** | **Нинтеданиб**  **150 мг два раза в сутки** |
| Количество проанализированных пациентов | 288 | 287 |
| Скорость1 (SE) снижения за 52 недели | -2,6 (0,4) | -1,4 (0,4) |
| Сравнение с плацебо | | |
| Разница1 |  | 1,15 |
| 95 % ДИ |  | (0,09, 2,21) |
| Значение Р |  | < 0,05 |
| **Примечание:**  1 На основе регрессии со случайными коэффициентами с фиксированными категориальными эффектами лечения, статуса ATA, фиксированными непрерывными эффектами времени, прогнозируемыми показателями ФЖЕЛ на исходном уровне [в процентном выражении], а также с учетом взаимодействий «лечение – время» и «исходный уровень – время». Случайный эффект учитывал сдвиг по оси и время для конкретного пациента. Ошибки данных по отдельному пациенту моделировали с помощью неструктурированной матрицы вариаций и ковариаций. Межиндивидуальную вариабельность моделировали с помощью матрицы вариаций и ковариаций «дисперсия-компоненты». | | |

*Изменение модифицированного кожного индекса по Роднану (Modified Rodnan Skin Score, mRSS) на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем.*

Скорректированное среднее абсолютное изменение mRSS на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем было сопоставимым между группой нинтеданиба (-2,17 (95 % ДИ -2,69, -1,65)) и группой плацебо (-1,96 (95 % ДИ -2,48, -1,45)). Скорректированная средняя разница между группами лечения составила -0,21 (95 % ДИ -0,94, 0,53; p = 0,5785).

*Скорректированное среднее абсолютное изменение общего балла по Анкете госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (Saint George’s Respiratory Questionnaire, SGRQ) на 52-й неделе относительно исходного уровня*

Скорректированное среднее абсолютное изменение общего балла по шкале SGRQ на 52-й неделе относительно исходного уровня было сопоставимым между группой нинтеданиба (0,81 (95 % ДИ -0,92, 2,55)) и группой плацебо (-0,88 (95 % ДИ -2,58, 0,82)). Скорректированная средняя разница между группами лечения составила 1,69 (95 % ДИ -0,73, 4,12; p = 0,1711).

*Анализ выживаемости*

Смертность в течение всего исследования была сопоставима между группой нинтеданиба (N = 10; 3,5 %) и группой плацебо (N = 9; 3,1 %). При анализе времени до летального исхода за все время исследования в виде ОР составило 1,16 (95 % ДИ 0,47, 2,84; p = 0,7535).

*Интервал QT*

В специальном исследовании у пациентов с почечно-клеточным раком регистрировали показатели QT/QTc, которые продемонстрировали, что однократный прием 200 мг нинтеданиба, а также многократный прием 200 мг нинтеданиба дважды в сутки в течение 15 дней не удлиняли интервал QTcF.

#### Фиброзирующие интерстициальные болезни легких (ИБЛ) у детей и подростков

Клиническую безопасность и эффективность нинтеданиба у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с клинически выраженными фиброзирующими интерстициальными болезнями легких (ИБЛ) оценивали в ходе поискового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы III (InPedILD 1199,337).

В исследование InPedILD были включены дети и подростки в возрасте от 6 до 17 лет с клинически выраженной фиброзирующей ИБЛ и прогнозируемым показателем ФЖЕЛ не менее 25 %. Пациентов относили к категории больных фиброзирующей ИБЛ на основании признаков фиброза на двух снимках КТВР (причем один из снимков КТВР был выполнен в течение предыдущих 12 месяцев) или признаков фиброза на биопсии легкого и одном снимке КТВР, выполненном в течение предыдущих 12 месяцев [24].

Клинически значимое заболевание определяли, как оценку на уровне ≥3 балла по шкале Фан (Fan) или документальное подтверждение клинического прогрессирования в течение любого периода времени. Доказательством клинического прогрессирования служило прогнозируемое относительное снижение показателя ФЖЕЛ на ≥10 %, прогнозируемое относительное снижение показателя ФЖЕЛ на 5-10 % с ухудшением симптомов, усиление фиброза на КТВР или другие показатели клинического ухудшения, связанные с прогрессированием фиброза легких (например, увеличение потребности в кислороде, снижение диффузионной способности), хотя это не являлось обязательным условием для включения в исследование пациентов с оценкой на уровне ≥3 балла по шкале Фан.

Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 для получения нинтеданиба дважды в сутки (дозы корректировали с учетом веса, в частности использовали капсулы с дозировкой 25 мг) или соответствующего плацебо в течение 24 недель, после чего проводили терапию нинтеданибом по открытой схеме с различной продолжительностью. Допускалось использование стандартных методов лечения по клиническим показаниям лечащего врача.

Всего было рандомизировано 39 пациентов (61,5 % – женщины), (в возрасте 6-11 лет: 12 пациентов, 12-17 лет: 27 пациентов). Средний [стандартное отклонение (СО)] возраст составил 12,6 (3,3) года. Средний (СО) вес составил 42,2 кг (17,8 кг); 6-11 лет – 26,6 кг (10,4 кг), 12-17 лет: 49,1 кг (16,0 кг). В испытание 1199-0337 были включены пациенты с широким спектром заболеваний. Наиболее частыми отдельными диагнозами, ставшими причиной развития ИБЛ, являлись «дефицит сурфактантного белка» (нинтеданиб: 26,9 %, плацебо: 38,5 %), «системный склероз» (нинтеданиб: 15,4 %, плацебо: 23,1 %) и «токсический/радиационный/лекарственный пневмонит» (нинтеданиб: 11,5 %, плацебо: 7,7 %). У 2 пациентов (нинтеданиб: 7,7 %) отмечен хронический гиперчувствительный пневмонит. В числе остальных диагнозов, ставших причиной развития ИБЛ, у 1 пациента были зарегистрированы фиброз после ВСКТ, ювенильный РА, ювенильный идиопатический артрит, дерматомиозит (ДМ), десквамативный интерстициальный пневмонит, грипп штамма H1N1, неуточненное состояние (хроническое диффузное заболевание легких), синдром Копа, мутация гена Копа, недифференцированное заболевание соединительной ткани, постинфекционный облитерирующий бронхиолит, неуточненная ИБЛ, идиопатическая и STING-ассоциированная васкулопатия.

У всех пациентов в течение двойного слепого периода отмечалось проведение как минимум 1 сопутствующей терапии. Допускалось использование сопутствующей терапии (на исходном уровне, во время лечения и после прекращения приема препаратов) для лечения основного заболевания, в том числе кортикостероидами и иммуномодуляторами. Результаты исследования первичных конечных точек были следующими:

* Объем воздействия нинтеданиба, описанный как AUCt,ss на основе выборки в равновесном состоянии, был в целом сходным у детей и подростков и сопоставим с показателем AUCt,ss, наблюдаемым у взрослых.
* Доля пациентов с нежелательными явлениями, вызванными лечением, на 24-й неделе составила 84,6 % в группе нинтеданиба (6-11 лет: 75,0 %, 12-17 лет: 88,9 %) и 84,6 % в группе плацебо (6-11 лет: 100 %, 12-17 лет: 77,8 %).

Первичной конечной точки эффективности в рамках исследования определено не было. Вторичной конечной точкой в оценке функции легких являлось изменение показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в процентном выражении на 24-й и 52-й неделях относительно исходного уровня. Скорректированное прогнозируемое среднее изменение показателя ФЖЕЛ в процентном выражении на 24-й неделе относительно исходного уровня составило 0,31 (95 % ДИ -2,36, 2,98) в группе нинтеданиба и -0,89 (95 % ДИ -4,61, 2,82) в группе плацебо, а скорректированная средняя (95 % ДИ) разница прогнозируемого показателя ФЖЕЛ в процентном выражении составила 1,21 (95 % ДИ -3,40, 5,81) в пользу нинтеданиба. На 52-й неделе скорректированное среднее значение разницы изменения прогнозируемого показателя ФЖЕЛ в процентном выражении между группами составило 1,77 (95 % ДИ -4,70, 8,25).

Для конечной точки в виде прогнозируемого показателя ФЖЕЛ в процентном выражении и ряда других поисковых конечных точек эффективности среди пациентов детского возраста наблюдалась существенная вариативность ответа на лечение нинтеданибом. В числе вторичных конечных точек безопасности оценивали следующее:

* Доля пациентов, у которых в результате лечения были обнаружены патологические изменения эпифизарной пластинки роста, на 24-й неделе лечения была одинаковой в группах лечения (7,7 % в обеих группах лечения). До 52-й недели доля пациентов с патологическими изменениями являлась следующей: нинтеданиб/нинтеданиб – 11,5 % и плацебо/нинтеданиб – 15,4 %.
* Доля пациентов, у которых при стоматологическом обследовании или визуализации были обнаружены патологические изменения, не связанные с лечением, до 24-й недели составила 46,2 % в группе нинтеданиба и 38,5 % в группе плацебо. До 52-й недели доля пациентов с патологическими изменениями являлась следующей: нинтеданиб/нинтеданиб – 50,0 % и плацебо/нинтеданиб – 46,2 %.

### Клиническая безопасность

К настоящему моменту доступны данные о безопасности нинтеданиба, полученные в ходе клинических исследований нинтеданиба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Профиль безопасности нитеданиба оценивался у более чем 1000 пациентов с ИЛФ, 332 пациентов с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и более чем 280 пациентов с ССД-ИЗЛ. Более 200 пациентов с ИЛФ в течение более 2 лет в ходе клинических испытаний принимали нитеданиб.

Наиболее часто сообщавшимися нежелательными реакциями, считавшимися связанными с применением препарата Варгатеф®, были диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ) и рвота.

#### Идиопатический легочный фиброз

Нинтеданиб изучался в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 52 недели. В исследованиях фазы 2 (Исследование 1) и фазы 3 (Исследование 2 и Исследование 3) 723 пациента с ИЛФ получали нинтеданиб по 150 мг два раза в день, а 508 пациентов получали плацебо. Средняя продолжительность воздействия составила 10 месяцев для пациентов, получавших нинтеданиб, и 11 месяцев для пациентов, получавших плацебо. Возраст субъектов варьировался от 42 до 89 лет (средний возраст 67 лет). Большинство пациентов были мужчинами (79%) и представителями европеоидной расы (60%). Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, зарегистрированными у пациентов, получавших нинтеданиб, чаще, чем плацебо, были бронхит (1,2% против 0,8%) и инфаркт миокарда (1,5% против 0,4%). Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к смерти у пациентов, получавших нинтеданиб, чаще, чем плацебо, были пневмония (0,7% против 0,6%), злокачественные новообразования легких (0,3% против 0%) и инфаркт миокарда (0,3% против 0,2%). В заранее определенной категории серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), включая ИМ, фатальные события были зарегистрированы у 0,6% пациентов, получавших нинтеданиб, и у 1,8% пациентов, получавших плацебо. Побочные реакции, приводящие к постоянному снижению дозы, были зарегистрированы у 16% пациентов, принимавших нинтеданиб, и у 1% пациентов, принимавших плацебо. Наиболее частой побочной реакцией, которая привела к постоянному снижению дозы у пациентов, получавших нинтеданиб, была диарея (11%). Побочные реакции, приведшие к прекращению лечения, были зарегистрированы у 21% пациентов, принимавших нинтеданиб, и у 15% пациентов, принимавших плацебо. Наиболее частые побочные реакции, которые привели к прекращению лечения Ofev® у пациентов наблюдались диарея (5%), тошнота (2%) и снижение аппетита (2%). Наиболее распространенные побочные реакции с частотой более или равной 5% и более частыми в группе лечения нинтеданиба, чем в группе плацебо, перечислены в таблице 4-15.

Таблица 4‑15. Побочные реакции, возникающие у ≥5% пациентов, получавших нинтеданиб, в исследовании 1, исследовании 2 и исследовании 3.

| **Нежелательные явления** | **Нинтеданиб, 150 мг**  **n=723** | **Плацебо**  **n=508** |
| --- | --- | --- |
| **желудочно-кишечные расстройства** |  |  |
| Диарея | 62% | 18% |
| Тошнота | 24% | 7% |
| Боль в животе1 | 15% | 6% |
| Рвота | 12% | 3% |
| **Гепатобилиарные расстройства** |  |  |
| Повышение уровня ферментов печени2 | 14% | 3% |
| **Нарушения обмена веществ и питания** |  |  |
| Снижение аппетита | 11% | 5% |
| Снижение веса | 10% | 3% |
| **Расстройства нервной системы** |  |  |
| Головная боль | 8% | 5% |
| **Сосудистые нарушения** |  |  |
| Гипертония3 | 5% | 4% |
| **Примечание:**  1 Включает боль в животе, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота, желудочно-кишечную боль и болезненность в животе.  2 Включает повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности печеночных ферментов, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, нарушение функции печени, отклонение от нормы функциональных проб печени, повышение уровня трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, нарушение функции аланинаминотрансферазы, нарушение функции аспартатаминотрансферазы и нарушение функции гамма-глутамилтрансферазы.  3 Включает артериальную гипертензию, повышение артериального давления, гипертонический криз и гипертоническую кардиомиопатию. | | |

Кроме того, у пациентов, принимавших нинтеданиб, сообщалось о гипотиреозе чаще, чем у плацебо (1,1% против 0,6%). Об алопеции также сообщалось у большего числа пациентов, получавших нинтеданиб, чем у плацебо (0,8% против 0,4%).

#### Другие хронические фиброзирующие интерстициальные болезни легких (ИБЛ) прогрессирующего фенотипа

Нинтеданиб изучался в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 (исследование 5), в котором 663 пациента с хроническими фиброзирующими ИБЛ с прогрессирующим фенотипом были рандомизированы для приема нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день (n=332) или плацебо (n = 332) в течение как минимум 52 недель. Через 52 недели средняя продолжительность воздействия составила 12 месяцев для пациентов в обеих группах лечения. Возраст субъектов варьировался от 27 до 87 лет (средний возраст 67 лет). Большинство пациентов были европеоидами (74%) или азиатами (25%). Большинство пациентов были мужчинами (54%).

Наиболее частым серьезным нежелательным явлением, зарегистрированным у пациентов, получавших нинтеданиб, чаще, чем плацебо, была пневмония (4% против 3%). Нежелательные явления, приводящие к смерти, были зарегистрированы у 3% пациентов, принимавших нинтеданиб, и у 5% пациентов, принимавших плацебо. Никакой закономерности в нежелательных явлениях, приводящих к смерти, выявлено не было. Побочные реакции, приводящие к постоянному снижению дозы, были зарегистрированы у 33% пациентов, принимавших нинтеданиб, и у 4% пациентов, принимавших плацебо. Наиболее частой побочной реакцией, которая привела к постоянному снижению дозы у пациентов, получавших нинтеданиб, была диарея (16%). Побочные реакции, приведшие к прекращению лечения, были зарегистрированы у 20% пациентов, принимавших нинтеданиб, и у 10% пациентов, принимавших плацебо. Наиболее частая нежелательная реакция, которая привела к прекращению лечения нинтеданиб у больных была диарея (6%). Профиль безопасности у пациентов с хроническими фиброзирующими ИБЛ с прогрессирующим фенотипом, получавших нинтеданиб, соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому у пациентов с ИЛФ. Кроме того, при применении нинтеданиб чаще, чем при приеме плацебо, при хроническом прогрессирующем фиброзирующем ИЗЛ сообщалось о следующих нежелательных явлениях: назофарингит (13% против 12%), инфекция верхних дыхательных путей (7% против 6%), инфекция мочевыводящих путей (6% против 6%). 4%), усталость (10% против 6%) и боль в спине (6% против 5%).

#### Интерстициальная болезнь легких, ассоциированная с системным склерозом (ИБЛ СС)

Нинтеданиб изучался в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 (исследование 4), в котором 576 пациентов с ИБЛ-СС получали нинтеданиб по 150 мг два раза в день (n=288) или плацебо (n=288). Пациенты должны были получать лечение в течение как минимум 52 недель; отдельные пациенты получали лечение до 100 недель. Средняя продолжительность составила 15 месяцев для пациентов, получавших нинтеданиб, и 16 месяцев для пациентов, получавших плацебо. Возраст субъектов варьировался от 20 до 79 лет (средний возраст 55 лет). Большинство пациентов составляли женщины (75%). Пациенты были в основном европеоидами (67%), азиатами (25%) или чернокожими (6%). Исходно 49% пациентов получали стабильную терапию микофенолатом. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями, зарегистрированными у пациентов, получавших нинтеданиб, чаще, чем плацебо, были интерстициальные заболевания легких (2,4% нинтеданиб против 1,7% плацебо) и пневмония (2,8% нинтеданиб против 0,3% плацебо). В течение 52 недель умерли 5 пациентов, принимавших нинтеданиб (1,7%), и 4 пациента, принимавших плацебо (1,4%). Среди нежелательных явлений, приводящих к смерти, не было выявлено закономерностей ни в одной из групп лечения.

Побочные реакции, приведшие к прекращению лечения, были зарегистрированы у 16% пациентов, принимавших нинтеданиб, и у 9% пациентов, принимавших плацебо. Наиболее частые побочные реакции, которые привели к прекращению лечения нинтеданиб у пациентов были диарея (7%), тошнота (2%), рвота (1%), боль в животе (1%) и интерстициальное заболевание легких (1%). Профиль безопасности у пациентов, получавших нинтеданиб с микофенолатом или без него на исходном уровне, был сопоставимым. Наиболее распространенные побочные реакции, частота которых превышает или равна 5% у пациентов, получавших нинтеданиб, и чаще, чем у пациентов, принимавших плацебо, перечислены в таблице 4-16.

Таблица 4‑16. Побочные реакции, возникающие у ≥5% пациентов, получавших нинтеданиб в исследовании 4.

| **Нежелательные явления** | **Нинтеданиб, 150 мг**  **n=288** | **Плацебо,**  **n=288** |
| --- | --- | --- |
| Диарея | 76% | 32% |
| Тошнота | 32% | 14% |
| Рвота | 25% | 10% |
| Язва кожи | 18% | 17% |
| Боль в животе1 | 18% | 11% |
| Повышение уровня ферментов печени2 | 13% | 3% |
| Снижение веса | 12% | 4% |
| Усталость | 11% | 7% |
| Снижение аппетита | 9% | 4% |
| Головная боль | 9% | 8% |
| Пирексия | 6% | 5% |
| Боль в спине | 6% | 4% |
| Головокружение | 6% | 4% |
| Гипертония3 | 5% | 2% |
| **Примечание:**  1 Включает боль в животе, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота и боль в пищеводе. b 2 Включает повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности печеночных ферментов, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня трансаминаз и нарушение функции печени.  3 Включает гипертензию, повышение артериального давления и гипертонический криз. | | |

## Список литературы

1. Vargatef (nintedanib) Summary of Product Characteris-tics. 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/.
2. Ofev (nintedanib) Summary of Product Characteristics.2017. http://www.ema.europa.eu/ema/. Accessed June 21, 2017
3. Ofev® (nintedanib) Prescribing Information. 2017.https://www.ofev.com/. Accessed June 21, 2017.
4. Dallinger C, Trommeshauser D, Marzin K, Liesener A, KaiserR, Stopfer P. Pharmacokinetic properties of nintedanib in healthy volunteers and patients with advanced cancer.J ClinPharmacol. 2016;56:1387–1394.
5. Stopfer P, Rathgen K, Bischoff D, et al. Pharmacokinetics andmetabolism of BIBF 1120 after oral dosing to healthy malevolunteers.Xenobiotica. 2011;41:297–311.
6. Mross K, Stefanic M, Gmehling D, et al. Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2010;16:311–319.
7. Boehringer Ingelheim. Safety and pharmacokinetics/bioavailability of a single dose of 150 mg BIBF 1120 administered as soft gelatine capsules with and without food to healthy male volunteers in an open, randomised, intra-individual crossover comparison design, phase I trial. Trial no. 1199.17. <https://trials.boehringer-ingelheim.com/public/trial_results_documents/1199/1199.17_U06-1411-02.pdf>.
8. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report for Ofev (nintedanib), 20 November 2014. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ofev-epar-public-assessment-report_en.pdf>.
9. European Medicines Agency. Ofev. Summary of product characteristics. 26 Nov 2018. <https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information_en.pdf>
10. Dallinger C, Trommeshauser D, Marzin K, et al. Pharmacokinetic properties of nintedanib in healthy volunteers and patients with advanced cancer. J Clin Pharmacol. 2016;56:1387–1394.
11. Boehringer Ingelheim. OFEV® (nintedanib) capsules, for oral use [package insert]. Ridgefield: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; 2018. <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing.Information/PIs/Ofev/ofev.pdf>.
12. European Medicines Agency. Ofev. Summary of product characteristics. 26 Nov 2018. <https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information_en.pdf>. Accessed 19 Feb 2019.
13. Reck M, Kaiser R, Eschbach C, Stefanic M, Love J, Gatzemeier U, Stopfer P, von Pawel J. A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2011 Jun;22(6):1374-1381. doi: 10.1093/annonc/mdq618. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21212157.
14. Schmid U, Liesenfeld KH, Fleury A, et al. Population pharmacokinetics of nintedanib, an inhibitor of tyrosine kinases, in patients with non-small cell lung cancer or idiopathic pulmonary fibrosis. Cancer Chemother Pharmacol. 2018;81:89–101
15. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60:646–649.
16. Schmid U, Doege C, Dallinger C, et al. Population pharmacokinetics of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Pulm Pharmacol Ther. 2018;48:136–143.
17. Luedtke D, Marzin K, Jungnik A, et al. Effects of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of nintedanib in healthy subjects. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018;43:533–541
18. Richeldi L, Fletcher S, Adamali H, et al. No relevant pharmacokinetic drug–drug interaction between nintedanib and pirfenidone. Eur Respir J. 2019;53:1801060.
19. Eisen T, Shparyk Y, Macleod N, et al. Effect of small angiokinase inhibitor nintedanib (BIBF 1120) on QT interval in patients with previously untreated, advanced renal cell cancer in an open-label, phase II study. Investig New Drugs. 2013;31:1283–1293.
20. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584. Epub 2014 May 18. Erratum in: N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):782. PMID: 24836310.
21. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, Wiebe S, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, Wuyts WA; INJOURNEY Trial Investigators. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Feb 1;197(3):356-363.
22. <https://pro.boehringer-ingelheim.com/us/products/ofev/chronic-fibrosing-ild/clinical-trials-design>
23. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSCIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Epub 2019 May 20. PMID: 31112379.
24. https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/24/NCT04093024/Prot\_002.pdf

# ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## Обсуждение данных доклинических исследований

Нинтеданиб - низкомолекулярный ингибитор рецепторных тирозинкиназ (TKI), блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR 1-3), рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR 1-3) и киназную активность рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR) α-типа и β-типа в низком наномолярном диапазоне. Нинтеданиб конкурентно связывается с АТФ-связывающим карманом этих рецепторов и блокирует внутриклеточную сигнализацию, которая имеет решающее значение для пролиферации, миграции и превращения фибробластов легкого в миофибробласты. Кроме того, нинтеданиб ингибирует киназы Flt-3, Lck и Src.

Вторичную фармакодинамику определяли в ряде исследований, в которых изучали эффекты введения препарата внутрь в дозах 10, 30 и 100 мг/кг в большинстве исследований *in vivo*, за исключением исследования ЦНС мышей в дозах 50, 100 и 300 мг/кг, в отношении ЦНС (общее поведение, температура тела и локомоторная активность мышей), воздействия на сердечно-сосудистую систему (анализ hERG в клетках HEK293 и конфигурация потенциала действия в изолированных папиллярных мышечных клетках морской свинки, а также исследования *in vivo* на крысах в сознании и домашних свиньях под наркозом), воздействия на желудочно-кишечный тракт, включая опорожнение желудка, выход, рН и объем, а также желудочно-кишечный транзит (у крыс), и воздействия на функции печени и почек. Соответствующие эффекты не проявились. Таким образом, результаты анализа функции печени не являются прогностическими показателями гепатотоксического воздействия высоких доз препарата нинтеданиба, наблюдаемого при клиническом применении.

Исследования всасывания нинтеданиба в клетках *in vitro* продемонстрировали высокую проницаемость через биомембраны, то есть в течение нескольких минут. Связывание нинтеданиба с белками плазмы крови у мышей, крыс и человека было высоким – от 97 до 98,5 %, и несколько ниже у нечеловекообразных приматов – макак-резусов и яванских макак (от 91 до 93 %). Нинтеданиб продемонстрировал высокий клиренс у всех биологических видов. Главным путем клиренса являлась метаболическая элиминация, при этом основным метаболитом, выводимым с фекалиями, у всех биологических видов являлся M1 (BIBF 1202). Исследования экскреции и баланса массы проводили на мышах, крысах, макаках-резусах и людях с использованием [14C]-радиомеченого нинтеданиба. После внутривенного и перорального введения препарата основная часть радиоактивности выводилась с фекалиями. При внутривенном введении препарата основную роль играло выведение с желчью, однако при введении внутрь количество препарата, выделяемое с желчью, было значительно меньше.

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

Исследования однократной токсичности проводились у крыс и мышей. Исследования токсичности однократной дозы на крысах и мышах показали низкий потенциал острой токсичности нинтеданиба. Однократное в/в введение нинтеданиба в дозе 40 мг/кг или введение внутрь в дозе 2000 мг/кг хорошо переносилось мышами и крысами. У крыс, получавших препарат в дозе 2000 мг/кг внутрь, в первый день лечения наблюдались общие, неспецифические признаки токсичности: седативный эффект, шатающаяся походка и диарея, но затем эти признаки прошли, и всех животных подвергли плановому вскрытию. При общем патологическом анализе изменений у животных не наблюдалось. Исследования однократной дозы на негрызунах не проводили. В соответствии с руководством ICH M3(R2), информации об острой токсичности препарата, вводимого как клиническим, так и парентеральным (в данном случае внутривенным) путем, для двух видов млекопитающих достаточно.

Профиль токсичности изучали как на мышах (в течение 13 недель), так и на крысах (в течение 26 недель). В долгосрочных исследованиях показатели LOAEL (мыши) и NOAEL (крысы) составили <10 и 5 мг/кг/сут.

Исследования токсичности однократных доз на крысах и мышах продемонстрировали низкий острый токсический потенциал нинтеданиба. В повторных токсикологических исследованиях на крысах побочные эффекты (например, утолщение эпифизарных пластинок, поражение резцов) были связаны, в основном, с механизмом действия (т.е. ингибированием VEGFR-2) нинтеданиба. Эти изменения известны по другим ингибиторам VEGFR-2 и могут рассматриваться как классовые эффекты

В исследованиях токсичности на негрызунах наблюдались диарея и рвота, сопровождавшиеся снижением потребления пищи и потерей массы тела. У крыс, собак и яванских макак повышения уровня ферментов печени не наблюдалось. Умеренное повышение уровня ферментов печени, не связанное с серьезными побочными эффектами, такими как диарея, наблюдалось только у макак-резусов.

Генотоксический потенциал нинтеданиба оценивали в трех исследованиях. Исследование, определяющее способность нинтеданиба вызывать генные мутации у бактерий, исследование, оценивающее частоту генных мутаций в клетках млекопитающих, и исследование *in vivo* у крыс, оценивающее микроядра в клетках костного мозга, свидетельствуют о способности препарата нинтеданиба вызывать хромосомные аберрации. Исследования генотоксичности продемонстрировали отсутствие мутагенного потенциала нинтеданиба.

При длительном применении препарата нинтеданиба в дозе 30 мг/кг/сут и 10 мг/кг/сут у мышей и крыс, соответственно, признаков канцерогенного потенциала выявлено не было.

Представленные исследования репродуктивной токсичности считаются достаточными. По результатам доклинических исследований данных о нарушении фертильности у мужчин. Данные о потенциальном влиянии нинтеданиба на фертильность у женщин и самок животных отсутствуют.

Исследование фертильности самцов и раннего эмбрионального развития до имплантации у крыс не выявило влияния на мужскую репродуктивную систему и фертильность самцов после приема препарата нинтеданиба в дозах 3, 20 и 100 мг/кг внутрь. Однако было отмечено незначительное влияние на раннее эмбриональное развитие, например, незначительное уменьшение числа желтых тел и незначительное увеличение среднего числа общих резорбций, ранних резорбций и скорости резорбции (все при концентрации 3 мг/кг). Однако эти наблюдаемые различия между группами, получавшими лечение, и контрольной группой находились в пределах диапазонов средних значений в оценочных исследованиях Viertel et al. (2004 и 2005).

Иммунологические исследования проводили в ходе 4-недельного исследования токсичности многократных доз на крысах, 13-недельного исследования токсичности на яванских макаках и 52-недельного исследования на макаках-резусах. Устойчивого неблагоприятного воздействия на иммунную систему видов животных, использовавшихся в доклинических исследованиях, не наблюдалось. Аналогично, в этих исследованиях не наблюдалось признаков иммуносупрессии. Исследования генотоксичности метаболита BIBF 1202 *in vitro* продемонстрировали отрицательный результат.

## Обсуждение данных клинических исследований

Оригинальный препарата нинтеданиба Варгатеф® был зарегистрирован в РФ 2015 году. Нинтеданиб - ингибитор тирозинкиназы, относящийся к классу малых молекул, блокирующий киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR-α и -β) и рецепторов фактора роста фибробластов 1–3 (FGFR 1–3)

В клинической практике нинтеданиб используется для лечения местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом, идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания, интерстициальные заболевания легких при системной склеродермиидля лечения и замедления прогрессирования заболевания.

Клинических исследований препарата PT-NTD, капсулы мягкие 100 мг и 150 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-NTD, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия, представляет собой воспроизведенный препарат нинтеданиба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Варгатеф®, капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), которому PT-NTD полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах нинтеданиба у человека, полученные в исследованиях препарата Варгатеф®. Клинических исследований лекарственного препарата PT-NTD пока не проводилось.

Фармакокинетические свойства нинтеданиба были сходными у здоровых добровольцев, онкологических больных и пациентов целевой популяции. По типу исследований и количеству изученных препаратов исследования ФК ориентированы на онкологию, а не на ИЛФ, однако база данных по ИЛФ является достаточной.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов нинтеданиб достигает максимальных концентраций в плазме крови примерно через 2–4 часа после приема внутрь в виде мягкой желатиновой капсулы после еды (диапазон значений: 0,5–8 часов). Нинтеданиб имеет по меньшей мере двухфазную кинетику распределения. После внутривенной инфузии наблюдался высокий объем распределения в терминальной фазе. Основной реакцией при метаболизме нинтеданиба является гидролитическое расщепление эстеразами с образованием свободной кислотной функциональной группы BIBF 1202. Общий плазменный клиренс после внутривенной инфузии был высоким (CL: 1390 мл/мин, gCV: 28,8 %). Выведение неизмененного действующего вещества с мочой в течение 48 ч составило около 0,05 % от дозы (gCV: 31,5 %) при введении препарата внутрь и около 1,4 % от дозы (gCV: 24,2 %) при внутривенном введении; почечный клиренс составил 20 мл/мин (gCV: 32,6 %).

Клиническая эффективность нинтеданиба изучалась у 1231 пациента с ИЛФ в одном исследовании фазы 2 (исследование 1) и два исследования фазы 3 (исследования 2 и 3). Первичной конечной точкой была годовая скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Время до первого острого обострения ИЛФ было ключевой вторичной конечной точкой в исследованиях 2 и 3 и вторичной конечной точкой в исследовании 1. Изменение по сравнению с исходным уровнем прогнозируемого процента ФЖЕЛ и выживаемости были дополнительными вторичными конечными точками во всех исследованиях. У пациентов было продемонстрировано статистически значимое снижение годовой скорости снижения ФЖЕЛ (в мл). получавших нинтеданиб по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на основе модели регрессии случайных коэффициентов, с поправкой на пол, рост и возраст. Эффект лечения на ФЖЕЛ был одинаковым во всех трех исследованиях.

Первоначально этот препарат изучали при онкологических заболеваниях и применяли для лечения немелкоклеточного рака легкого, однако в 2014 году были завершены 52-недельные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2, которые доказали способность препарата замедлять прогрессирование идиопатического легочного фиброза. В целом в эти исследования были включены 1066 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, которых рандомизировали на группы нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день или плацебо. Первичной конечной точкой была ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). В обоих исследованиях в группе нинтеданиба она была примерно в два раза ниже, чем в группе плацебо (в исследовании INPULSIS-1 разница ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ между группами составила 125,3 мл; p<0,001, а в исследовании INPULSIS-2 – 93,7 мл; p<0,001) (рис. 1). Во втором исследовании лечение нинтеданибом привело также к значительному увеличению времени до первого обострения идиопатического легочного фиброза по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,38; p=0,005). К настоящему моменту доступны данные о безопасности нинтеданиба, полученные в ходе клинических исследований нинтеданиба и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности нитеданиба оценивался у более чем 1000 пациентов с ИЛФ, 332 пациентов с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и более чем 280 пациентов с ССД-ИЗЛ. Более 200 пациентов с ИЛФ в течение более 2 лет в ходе клинических испытаний принимали нитеданиб

К настоящему моменту доступны данные о безопасности нинтеданиба, полученные в ходе клинических исследований нинтеданиба и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности нитеданиба оценивался у более чем 1000 пациентов с ИЛФ, 332 пациентов с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и более чем 280 пациентов с ССД-ИЗЛ. Более 200 пациентов с ИЛФ в течение более 2 лет в ходе клинических испытаний принимали нитеданиб

Наиболее часто сообщавшимися нежелательными реакциями, считавшимися связанными с применением нинтеданиба, были диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ) и рвота.

**Оценка пользы**

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

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата PT-NTD, как и оригинального препарата Варгатеф®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных ИМП, в которой представлены результаты клинических исследований применения препаратов нинтеданиба у пациентов в монотерапии, комбинированной терапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) перечислены ниже (Таблица 5-1 и таблица 5-2) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000) и неизвестно (нельзя установить на основании доступных данных). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 5‑1. Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях нинтеданиба и при пострегистрационном наблюдении (ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД).

| **Нежелательное явление** | **Частота нежелательного явления** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Идиопатический легочный фиброз** | **Другие хронические фиброзирующие ИЗЛ прогрессирующего фенотипа** | **ИЗЛ-ССД** |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | | | |
| Тромбоцитопения | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| *Нарушения метаболизма и питания* | | | |
| Снижение веса | Часто | Часто | Часто |
| Снижение аппетита | Часто | Очень часто | Часто |
| Обезвоживание | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* | | | |
| Инфаркт миокарда | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| Кровотечение1,2 | Часто | Часто | Часто |
| Гипертония | Нечасто | Часто | Часто |
| Аневризмы и расслоения артерий | Не известно | Не известно | Не известно |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | | | |
| Диарея | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Тошнота | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Боль в животе | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Рвота | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Панкреатит | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| Колит | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | | | |
| Лекарственное поражение печени | Нечасто | Часто | Нечасто |
| Повышение печеночных ферментов | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Повышение аланина-минотрансфераза (АЛТ) | Часто | Очень часто | Часто |
| Повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) | Часто | Часто | Часто |
| Повышение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) | Часто | Часто | Часто |
| Гипербилирубинемия | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| Повышение щелочной фосфатазы | Нечасто | Часто | Часто |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки* | | | |
| Сыпь | Часто | Часто | Нечасто |
| Зуд | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| Алопеция | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | | | |
| Почечная недостаточность | Не известно | Не известно | Нечасто |
| Протеинурия | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | | |
| Головная боль | Часто | Часто | Часто |
| **Примечание:**  1 Представленный термин описывает более широкую группу нежелательных явлений, нежели чем отдельное состояние или термин, предусмотренный MedDRA.  2 В пострегистрационном периоде наблюдались случаи несерьезных и серьезных кровотечений, некоторые из которых приводили к летальному исходу. | | | |

Таблица 5‑2. Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях нинтеданиба и при пострегистрационном наблюдении (НМЛР).

| **Системно-органный класс** | **Нежелательные реакции** | **Частота возникновения** |
| --- | --- | --- |
| Инфекции и инвазии | абсцесс, сепсис3 | часто |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | нейтропения3 с возможным риском инфекционных осложнений1, таких как пневмония1,2 | очень часто |
| фебрильная нейтропения3, тромбоцитопения | часто |
| лейкопения1 | неизвестно |
| Нарушения метаболизма и питания | снижение аппетита, нарушение электролитного баланса, включая гипокалиемию | очень часто |
| обезвоживание, снижение массы тела | часто |
| Нарушения со стороны сердца | инфаркт миокарда | нечасто |
| Нарушения со стороны нервной системы | переферическая нейропатия1 | очень часто |
| головная боль2 | часто |
| астения1,2 | неизвестно |
| Нарушения со стороны сосудов | кровотечения2 | очень часто |
| повышение артериального давления, венозная тромбоэмболия | часто |
| артериальная тромбоэмболия1,2 | неизвестно |
| аневризмы и расслоение артерий | неизвесто |
| Желудочно-кишечные нарушения | диарея, рвота, тошнота, боль в животе | очень часто |
| перфорации ЖКТ2, панкреатит4 | нечасто |
| колит | неизвестно |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | повышение активности АСТ, АЛТ, повышение активности щелочной фосфатазы | очень часто |
| повышение активности ГГТ, повышение концентрации билирубина | часто |
| лекарственное поражение печени | нечасто |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | протеинурия2 | часто |
| почечная недостаточность1 | неизвестно |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | интерстициальная болезнь легких1,2, одышка1,2 | неизвестно |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | мукозит1, включая стоматит, сыпь, алопеция2 | очень часто |
| зуд | часто |
| **Примечание:**  1 - Данные нежелательные реакции наблюдались при проведении клинических исследований, однако связь с приемом препарата нинтеданиб не доказана.  2 В клинических исследованиях частота встречаемости данных нежелательных реакций у пациентов, принимавших нинтеданиб в комбинации с доцетакселом, не превышала частоту встречаемости таковых у пациентов, принимавших плацебо в комбинации с доцетакселом.  3 Пожалуйста, обратитесь также к инструкции по медицинскому применению доцетаксела.  4 Случаи панкреатита были зафиксированы у пациентов, принимавших нинтеданиб при лечении. | | |

В исследовании по протоколу № CL011155257 каждый доброволец получит по 2 приема нинтеданиба в разовой дозе 150 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны.

В клинических исследованиях нинтеданиб изучался в наивысшей однократной дозе 450 мг один раз в день. Также зафиксированы случаи передозировки при применении препарата в максимальной дозе 600 мг в течение восьми дней. Наблюдавшиеся нежелательные явления были сопоставимы с известным профилем безопасности нинтеданиба: увеличение активности ферментов печени и нарушения со стороны ЖКТ. Пациенты полностью восстановились после нежелательных явлений. В исследованиях INPULSIS был зафиксирован один случай непреднамеренного повышения дозы до 600 мг 2 раза в день на протяжении 21 дня у пациента с ИЛФ. В период некорректного приема препарата было зафиксировано развитие несерьезного нежелательного явления (назофарингит), которое купировалось в данном периоде без регистрации каких-либо других нежелательных реакций.

Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности нинтеданиба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев только мужского пола.

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

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

## Инструкции для исследователя

### Показания к применению

* Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) (аденомокарцинома после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом.
* Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) (идиопатический фиброзирующий альвеолит): для лечения и замедления прогрессирования заболевания.
* Другие хронические фиброзирующие интрестициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом.
* Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии (ИЗЛ-ССД).

### Противопоказания

* Гиперчувствительность к нинтеданибу,
* беременность и период грудного вскармливания,
* нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести (опыт применения отсутствует),
* тяжелые нарушения функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин) (опыт применения отсутствует)[[1]](#footnote-1),
* активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует),
* возраст младше 18 лет (опыт применения отсутствует).

**С осторожностью:**

* Нарушения функции печени легкой степени тяжести,
* наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь Виллебранда),
* стабильные метастазы в головной мозг,
* терапия антикоагулянтами,
* венозные тромбоэмболии,
* перфорации ЖКТ в анамнезе,
* пациенты, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам;
* артериальная тромбоэмболия.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Специальных исследований по применению препарата нинтеданиба во время беременности у человека не проводилось, однако в доклинических исследованиях у животных установлена репродуктивная токсичность этого препарата. Поскольку нинтеданиб может обладать эмбриотоксическим действием у человека, он не должен применяться во время беременности, поэтому перед началом лечения необходимо проведение теста на беременность, а также во время терапии по мере необходимости.

Пациенткам следует немедленно сообщить врачу о развитии беременности во время терапии препаратом нинтеданиба. Если во время терапии развивается беременность, необходимо прекратить лечение препаратом нинтеданиб и проинформировать пациентку о потенциальной опасности эмбриотоксического воздействия препарата.

Применение нинтеданиба может быть вредно для плода. Женщинам детородного возраста, принимающим препарат нинтеданиба, следует рекомендовать избегать наступления беременности во время лечения препаратом нинтеданиб и использовать высокоэффективные методы контрацепции в начале лечения, во время применения препарата и на протяжении, по крайней мере, 3 месяцев после приема последней дозы. Нинтеданиб не оказывает значимого влияния на экспозицию этинилэстрадиола и левоноргестрела в плазме крови. На эффективность гормональных пероральных контрацептивов может оказывать отрицательное влияние рвота и/или диарея или другие состояния с возможным нарушением всасывания. Женщинам, применяющим гормональные пероральные контрацептивы, должно быть рекомендовано использование альтернативных высокоэффективных мер контрацепции.

Лактация

Специальных исследований о выделении нинтеданиба и его метаболитов в грудное молоко у человека не проводилось. В доклинических исследованиях показано, что у крыс в период лактации в грудное молоко проникает небольшое количество нинтеданиба и его метаболитов (≤0,5% от величины применявшейся дозы). Поэтому нельзя исключить риск для новорожденных и грудных детей. Во время лечения нинтеданибом кормление грудью следует прекратить.

Фертильность

В доклинических исследованиях признаков нарушений фертильности у самцов выявлено не было. В субхронических и хронических исследованиях токсичности, во время которых уровень системного воздействия препарата был сравним с уровнем, достигающимся при использовании максимальной рекомендуемой дозы у человека, признаков нарушений фертильности у самок крыс обнаружено не было.

### Способ применения и дозы

**Способ применения**

*Внутрь.* Лечение нинтеданибом следует назначать и проводить под контролем врача, имеющего опыт в назначении противоопухолевой терапии.

*НМРЛ.* Рекомендуемая доза — 200 мг 2 раза в день с интервалом примерно в 12 ч, со 2-го по 21-й день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. Нинтеданиб не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения Максимальная рекомендуемая суточная доза — 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию нинтеданибом до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития неприемлемой токсичности.

*ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД.* Лечение нинтеданибом следует назначать и проводить под контролем врача, имеющего опыт диагностики и лечения заболеваний, при которых показан препарат. Рекомендуемая доза — 150 мг 2 раза в день, приблизительно через каждые 12 ч. Максимальная суточная доза — 300 мг.

### Побочное действие

***НМРЛ***

Наиболее часто сообщавшимися нежелательными реакциями, считавшимися связанными с применением нинтеданиба, были диарея, повышение активности ферментов печени (AЛT и ACT) и рвота.

Частота побочных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10); часто (>1/100; ≤1/10); нечасто (>1/1000; ≤1/100); редко (>1/10000; ≤1/1000); очень редко (≤1/10000), неизвестно (частота не может быть оценена по доступным данным). Данные о нежелательных реакциях также учитывают опыт пострегистрационного применения.

Таблица 5‑3. Побочные действия нинтеданиба, выявленные в клинических исследованиях и в пострегистрационном применении (НМЛР).

| **Системно-органный класс** | **Нежелательные реакции** | **Частота возникновения** |
| --- | --- | --- |
| Инфекции и инвазии | абсцесс, сепсис3 | часто |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | нейтропения3 с возможным риском инфекционных осложнений1, таких как пневмония1,2 | очень часто |
| фебрильная нейтропения3, тромбоцитопения | часто |
| лейкопения1 | неизвестно |
| Нарушения метаболизма и питания | снижение аппетита, нарушение электролитного баланса, включая гипокалиемию | очень часто |
| обезвоживание, снижение массы тела | часто |
| Нарушения со стороны сердца | инфаркт миокарда | нечасто |
| Нарушения со стороны нервной системы | переферическая нейропатия1 | очень часто |
| головная боль2 | часто |
| астения1,2 | неизвестно |
| Нарушения со стороны сосудов | кровотечения2 | очень часто |
| повышение артериального давления, венозная тромбоэмболия | часто |
| артериальная тромбоэмболия1,2 | неизвестно |
| аневризмы и расслоение артерий | неизвесто |
| Желудочно-кишечные нарушения | диарея, рвота, тошнота, боль в животе | очень часто |
| перфорации ЖКТ2, панкреатит4 | нечасто |
| колит | неизвестно |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | повышение активности АСТ, АЛТ, повышение активности щелочной фосфатазы | очень часто |
| повышение активности ГГТ, повышение концентрации билирубина | часто |
| лекарственное поражение печени | нечасто |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | протеинурия2 | часто |
| почечная недостаточность1 | неизвестно |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | интерстициальная болезнь легких1,2, одышка1,2 | неизвестно |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | мукозит1, включая стоматит, сыпь, алопеция2 | очень часто |
| зуд | часто |
| **Примечание:**  1 - Данные нежелательные реакции наблюдались при проведении клинических исследований, однако связь с приемом препарата ВАРГАТЕФ не доказана.  2 - В клинических исследованиях частота встречаемости данных нежелательных реакций у пациентов, принимавших нинтеданиб в комбинации с доцетакселом, не превышала частоту встречаемости таковых у пациентов, принимавших плацебо в комбинации с доцетакселом.  3 - Пожалуйста, обратитесь также к инструкции по медицинскому применению доцетаксела.  4 - Случаи панкреатита были зафиксированы у пациентов, принимавших нинтеданиб при лечении. | | |

Диарея является часто сообщавшимся нежелательным явлением со стороны ЖКТ. Отмечается тесная временная связь между развитием диареи и применением доцетаксела. В клиническом исследовании LUME-Lung 1 диарея легкой и средней степени тяжести отмечалась у большинства пациентов. Диарея ≥ 3 степени тяжести при использовании комбинированного лечения отмечалась у 6,3 % пациентов, тогда как при использовании одного доцетаксела – только у 3,6 % пациентов.

Такие часто сообщающиеся нежелательные реакции, как тошнота и рвота, в большинстве случаев были легкой или средней степени тяжести.

По данным клинических исследований, применение препарата нинтеданиб в комбинации с доцетакселом сопровождалось более частым развитием нейтропении ≥ 3 степени тяжести (по критериям CTCAE), чем в случае применения одного доцетаксела.

Повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ) и концентрации билирубина было в большинстве случаев обратимым при уменьшении дозы или прерывании терапии.

Ингибирование VEGFR способно привести к увеличению риска кровотечений. В клинических исследованиях у пациентов с аденокарциномой, принимавших нинтеданиб, повышение частоты кровотечений было сравнимо в обеих лечебных группах. Самым частым видом кровотечений было носовое кровотечение легкой или средней степени тяжести. Дисбаланса легочных или смертельных кровотечений не наблюдалось, о церебральных кровотечениях не сообщалось. Большинство летальных кровотечений были опухоль-ассоциированными.

В пострегистрационном периоде наблюдались случаи несерьезных и серьезных кровотечений, некоторые из них приводили к летальному исходу. У пациентов с кровотечениями 3 или 4 степени тяжести следует тщательно оценить пользу и риски продолжения терапии препаратом нинтеданиб, а также необходимо рассмотреть возможность прекращения данной терапии. При возобновлении терапии препаратом нинтеданиб рекомендуется использовать сниженную суточную дозу.

Частота артериальных тромбоэмболий в двух лечебных группах исследования LUME-Lung 1 была сравнимой. Пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда или инсультом из исследования исключались.

Частота перфораций ЖКТ в отдельных лечебных группах в клинических исследованиях была сопоставима.

***ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД***

Наиболее часто сообщавшимися нежелательными реакциями, связанными с применением нинтеданиба, были диарея, тошнота и рвота, боль в области живота, снижение аппетита, снижение массы тела и повышение активности ферментов печени.

Частота побочных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10); часто (>1/100; ≤1/10); нечасто (>1/1000; ≤1/100); редко (>1/10000; ≤1/1000); очень редко (≤1/10000), неизвестно (частота не может быть оценена по доступным данным). Данные о нежелательных реакциях также учитывают опыт пострегистрационного применения.

Таблица 5‑4. Побочные действия нинтеданиба, выявленные в клинических исследованиях и в пострегистрационном применении ((ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД).

| **Нежелательное явление** | **Частота нежелательного явления** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Идиопатический легочный фиброз** | **Другие хронические фиброзирующие ИЗЛ прогрессирующего фенотипа** | **ИЗЛ-ССД** |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | | | |
| Тромбоцитопения | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| *Нарушения метаболизма и питания* | | | |
| Снижение веса | Часто | Часто | Часто |
| Снижение аппетита | Часто | Очень часто | Часто |
| Обезвоживание | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* | | | |
| Инфаркт миокарда | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| Кровотечение1,2 | Часто | Часто | Часто |
| Гипертония | Нечасто | Часто | Часто |
| Аневризмы и расслоения артерий | Не известно | Не известно | Не известно |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | | | |
| Диарея | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Тошнота | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Боль в животе | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Рвота | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Панкреатит | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| Колит | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | | | |
| Лекарственное поражение печени | Нечасто | Часто | Нечасто |
| Повышение печеночных ферментов | Очень часто | Очень часто | Очень часто |
| Повышение аланина-минотрансфераза (АЛТ) | Часто | Очень часто | Часто |
| Повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) | Часто | Часто | Часто |
| Повышение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) | Часто | Часто | Часто |
| Гипербилирубинемия | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| Повышение щелочной фосфатазы | Нечасто | Часто | Часто |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки* | | | |
| Сыпь | Часто | Часто | Нечасто |
| Зуд | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| Алопеция | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | | | |
| Почечная недостаточность | Не известно | Нечасто | Нечасто |
| Протеинурия | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | | |
| Головная боль | Часто | Часто | Часто |
| **Примечание:**  1 Представленный термин описывает более широкую группу нежелательных явлений, нежели чем отдельное состояние или термин, предусмотренный MedDRA.  2 В пострегистрационном периоде наблюдались случаи несерьезных и серьезных кровотечений, некоторые из которых приводили к летальному исходу. | | | |

В клинических исследованиях диарея была наиболее часто репортируемым желудочно-кишечным явлением. У большинства пациентов данные явления были легкой и средней степени тяжести и отмечались на протяжении первых 3 месяцев лечения. В исследованиях INPULSIS у пациентов с ИЛФ диарея отмечалась у 62,4 % по сравнению с 18,4 % пациентов, получавших препарат нинтеданиб или плацебо соответственно. Диарея стала причиной снижения дозы у 10,7 % пациентов, а прекращения терапии препаратом нинтеданиб – у 4,4 % пациентов. В исследовании INBUILD у пациентов с другими хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом диарея была зарегистрирована у 66,9 % пациентов, получавших лечение препаратом нинтеданиб по сравнению с 23,9 % получавших плацебо. Диарея стала причиной снижения дозы препарата нинтеданиб у 16,0 % пациентов и причиной прекращения терапии у 5,7 % пациентов.

В исследовании SENSCIS у пациентов с ИЗЛ-ССД диарея отмечалась у 75,7 % в сравнении с 31,6 % пациентов, получавших препарат нинтеданиб и плацебо соответственно. Диарея стала причиной снижения дозы препарата нинтеданиб у 22,2 % пациентов и причиной прекращения терапии препаратом у 6,9 % пациентов. Тошнота и рвота были часто сообщаемыми нежелательными явлениями. У большинства пациентов отмечалась тошнота и рвота легкой или средней степени тяжести. Тошнота стала причиной прекращения лечения препаратом нинтеданиб у 2 % пациентов, рвота стала причиной прекращения лечения у 0,8 % пациентов. В исследовании INBUILD частота возникновения тошноты и рвоты, приводящих к прекращению применения препарата нинтеданиб, составила 0,3 % и 0,9 % соответственно. В исследовании SENSCIS тошнота и рвота стали причиной прекращения лечения препаратом нинтеданиб у 2,1 % и 1,4 % пациентов соответственно.

Ингибирование VEGFR может быть связано с повышением риска развития кровотечений. В клинических исследованиях частота развития кровотечений у пациентов была незначительно выше в группе препарата нинтеданиб или сопоставимой между группами:

* 10,3 % по сравнению с 7,8 % в группе плацебо в исследовании INPULSIS;
* 11,1 % по сравнению с 12,7 % в группе плацебо в исследовании INBUILD;
* 11,1 % по сравнению с 8,3 % в группе плацебо в исследовании SENSCIS.

Наиболее частыми нежелательными явлениями в виде кровотечений были носовые кровотечения, не относившиеся к категории серьезных. Серьезные кровотечения возникали нечасто и с одинаковой частотой в обеих группах терапии:

* 1,3 % по сравнению с 1,4 % в группе плацебо в исследовании INPULSIS;
* 0,9 % по сравнению с 1,5 % в группе плацебо в исследовании INBUILD;
* 1,4 % по сравнению с 0,7 % в группе плацебо в исследовании SENSCIS.

В пострегистрационном периоде наблюдались случаи несерьезных и серьезных кровотечений, некоторые из которых приводили к летальному исходу. Из клинических исследований исключались пациенты с инфарктом миокарда или инсультом в ближайшем анамнезе. В клинических исследованиях cлучаи развития артериальной тромбоэмболии встречались нечасто:

* 2,5 % по сравнению с 0,7 % в группе плацебо в исследовании INPULSIS;
* 0,9% по сравнению с 0,9% в группе плацебо в исследовании INBUILD;
* 0,7 % по сравнению с 0,7 % в группе плацебо в исследовании SENSCIS.

В исследовании INPULSIS у большего числа пациентов в группе препарата нинтеданиб развивался инфаркт миокарда (1,6 %) по сравнению с группой плацебо (0,5 %), в то время как нежелательные реакции в виде ишемической болезни сердца были сравнимы в группах нинтеданиба и плацебо. В исследованиях INBUILD и SENSCIS инфаркт миокарда встречался редко в группе пациентов, получавших препарат нинтеданиб – 0,9 % по сравнению с 0,9 % в группе плацебо в исследовании INBUILD; 0 % по сравнению с 0,7 % в группе плацебо в исследовании SENSCIS.

### Передозировка

*Симптомы.* В клинических исследованиях нинтеданиб изучался в наивысшей однократной дозе 450 мг 1 раз в день. Также зафиксированы случаи передозировки при применении нинтеданиба в максимальной дозе 600 мг в течение 8 дней. Наблюдавшиеся нежелательные явления были сопоставимы с известным профилем безопасности нинтеданиба: увеличение активности ферментов печени и нарушения со стороны ЖКТ. Пациенты полностью восстановились после нежелательных явлений. В исследованиях INPULSIS был зафиксирован 1 случай непреднамеренного повышения дозы до 600 мг 2 раза в день на протяжении 21 дня у пациента с ИЛФ. В период некорректного приема нинтеданиба было зафиксировано развитие несерьезного нежелательного явления (назофарингит), которое купировалось в данном периоде без регистрации каких-либо других нежелательных реакций.

*Лечение.* Специфического антидота на случай передозировки нет. При подозрении на передозировку необходимо отменить нинтеданиб и проводить симптоматическую терапию.

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Индукторы/ингибиторы P-gp**

Нинтеданиб является субстратом для P-gp. Показано, что совместное применение с сильным ингибитором P-gp кетоконазолом увеличивает экспозицию нинтеданиба, судя по величине AUC - в 1,61 раза, а судя по величине Cmax - в 1,83 раза. Сильные ингибиторы P-gp (например, кетоконазол, эритромицин, циклоспорин) в случае совместного применения с препаратом нинтеданиба могут увеличивать экспозицию нинтеданиба. У таких пациентов переносимость нинтеданиба должна тщательно мониторироваться. Одновременное применение рифампицина (сильного индуктора P-gp) приводит к уменьшению экспозиции нинтеданиба, судя по величине AUC - на 50,3 %, а судя по величине Cmax - на 60,3 % (по сравнению с применением одного нинтеданиба). Сильные индукторы P-gp (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин и препараты зверобоя продырявленного) могут уменьшать экспозицию нинтеданиба. Рекомендуется подбор альтернативной сопутствующей терапии с отсутствием или минимальным индуцирующим действием на систему P-gp.

**Одновременная терапия с пирфенидоном**

На основании полученных результатов можно сделать вывод об отсутствии признаков значимого фармакокинетического взаимодействия между нинтеданибом и пирфенидоном при совместном применении.

**Одновременное применение с гормональными пероральными контрацептивами**

Одновременное применение нинтеданиба с гормональными пероральными контрацептивными средствами не приводило к значимым изменениям фармакокинетики гормональных пероральных контрацептивов.

**Изоферменты CYP**

Изоферменты CYP принимают лишь небольшое участие в биотрансформации нинтеданиба. В доклинических исследованиях нинтеданиб и его метаболиты (свободный кислый метаболит нинтеданиба и его глюкуронид) не ингибировали и не индуцировали изоферменты CYP. Поэтому вероятность лекарственных взаимодействий с нинтеданибом, основанных на влиянии на изоферменты CYP, считается небольшой.

**Одновременное применение с другими препаратами**

Одновременное применение нинтеданиба с доцетакселом (75 мг/м2) в существеннойстепени не изменяет фармакокинетику этих препаратов.

Одновременное применение нинтеданиба с бозентаном не изменяет фармакокинетику нинтеданиба.

**Одновременный прием с пищей**

Нинтеданиб рекомендуется принимать одновременно с пищей.

### Особые указания

***Желудочно-кишечные расстройства***

*Диарея.* Лечение диареи (адекватная гидратация и антидиарейные лекарственные средства, например, лоперамид) следует проводить при появлении первых признаков. В случае развития диареи может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии.

*Тошнота и рвота: НМРЛ*. Тошнота и рвота, преимущественно легкой и умеренной степени, являлись часто встречающимися нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта. Прерывание лечения, снижение дозы и прекращение терапии препаратом нинтеданиба может потребоваться, несмотря на надлежащие поддерживающие меры. Поддерживающая терапия при развитии тошноты и рвоты может включать применение лекарственных препаратов с противорвотными свойствами, например, глюкокортикоидов, антигистаминных средств или антагонистов рецепторов 5-HT3, а также достаточную гидратацию. В случае обезвоживания требуется введение электролитов и жидкостей. Следует контролировать уровни электролитов в плазме крови в случае развития соответствующих нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии.

*Тошнота и рвота: ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД.* Тошнота и рвота являлись часто встречаемыми нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта. У большинства пациентов с тошнотой и рвотой явления носили легкий или умеренный характер. В клинических исследованиях тошнота стала причиной прекращения применения препарата у 2,1 % пациентов, а рвота к прекращению применения препарата у 1,4 % пациентов. В случае сохранения симптомов тошноты и рвоты, несмотря на симптоматическое лечение (включая противорвотную терапию), может потребоваться снижение дозы, прерывание лечения или прекращение терапии. Терапию можно возобновить в сниженной дозе (100 мг два раза в сутки) либо в полной дозе (150 мг два раза в сутки). При сохранении тяжелых симптомов терапию препаратом следует прекратить. Диарея и рвота могут приводить к обезвоживанию с нарушением или без нарушения водно-электролитного баланса, что может приводить к нарушениям функции почек.

***Нейтропения и сепсис***

Во время терапии НМРЛ нинтеданибом, в частности при комбинации его с доцетакселом, необходимо проводить мониторинг форменных элементов крови на предмет развития нейтропении и возможных последующих осложнений в виде сепсиса или фебрильной нейтропении. Частое мониторирование всех форменных элементов крови следует осуществлять в начале каждого цикла лечения у пациентов, получающих лечение нинтеданибом в комбинации с доцетакселом, в период наименьших значений нейтрофилов, а также при наличии клинических показаний после окончания последнего цикла терапии данной комбинацией.

***Нарушения функции печени***

Безопасность и эффективность препарата не изучались у пациентов с нарушениями функции печени средней (класс B по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) степени. Поэтому у таких пациентов применение препарата нинтеданиба не рекомендуется.

*НМРЛ*

В связи с повышением концентрации препарата в крови риск развития нежелательных явлений может быть выше у пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс A по шкале Чайлд-Пью).

При проведении терапии нинтеданибом наблюдались случаи лекарственного поражения печени. В пострегистрационном периоде были получены сообщения о тяжелых формах лекарственного поражения печени с летальным исходом.

После начала терапии рекомендуется тщательный контроль активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина (периодически, во время начала комбинации с доцетакселом, то есть в начале каждого лечебного цикла). Если отмечается существенное повышение активности печеночных ферментов, может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение терапии препаратом нинтеданиб.

Перед началом комбинированного лечения нинтеданибом и доцетакселом должны определяться уровни трансаминаз, ЩФ и билирубина. Эти показатели следует мониторировать в зависимости от клинических показаний или периодически во время лечения, например, в фазе комбинации с доцетакселом в начале каждого цикла терапии и ежемесячно, если прием нинтеданиба продолжается в виде монотерапии после прекращения терапии доцетакселом.

Если выявляется соответствующее повышение ферментов печени, может потребоваться перерыв в лечении, снижение дозы или прекращение терапии нинтеданибом. Следует проводить поиск альтернативных причин повышения активности ферментов печени и принятие соответствующих мер при необходимости.

В случае повышения активности ферментов печени (АСТ/АЛТ) более чем в 3 раза по сравнению с ВГН в сочетании с повышением уровня билирубина в 2 и более раза по сравнению с ВГН и повышением ЩФ менее чем в 2 раза по сравнению с ВГН терапию нинтеданибом следует прервать. Если не будет установлена альтернативная причина изменений этих лабораторных показателей, нинтеданиб следует окончательно отменить.

Для пациентов женского пола и азиатского происхождения характерен более высокий риск повышения активности печеночных ферментов.

Увеличение экспозиции нинтеданиба характеризовалось линейной зависимостью от возраста пациента, а также было обратно пропорционально массе тела, что также может повлечь за собой более высокий риск повышения активности печеночных ферментов. У пациентов с этими факторами риска рекомендуется тщательный контроль показателей функции печени.

*ИЛФ,* *другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД*

В связи с повышением концентрации препарата в крови риск развития нежелательных явлений может быть выше у пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс A по шкале Чайлд-Пью). Пациенты с легкими нарушениями функции печени (класс A по шкале Чайлд-Пью) должны получать сниженную дозу нинтеданиба.

При проведении терапии нинтеданибом наблюдались случаи лекарственного поражения печени. В пострегистрационном периоде были получены сообщения о несерьезных и серьезных случаях лекарственного поражения печени, включая тяжелые формы лекарственного поражения печени с летальным исходом.

Бóльшая часть нарушений со стороны печени наблюдается в течение первых 3 месяцев терапии. Таким образом, рекомендуется оценивать активность печеночных трансаминаз и концентрацию билирубина до начала терапии нинтеданибом регулярно в течение первых 3 месяцев терапии, а затем периодически во время лечения (например, при каждом визите пациента) или по клиническим показаниям.

Повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ) и билирубина было в большинстве случаев обратимым при уменьшении дозы или прерывании терапии.

В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше ВГН рекомендовано уменьшить дозу или прервать терапию нинтеданибом и проводить мониторирование пациента. Как только показатели трансаминаз вернутся к исходному уровню, доза нинтеданиба может быть вновь повышена до полной (150 мг 2 раза в день) или лечение может быть возобновлено в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть повышена до полной дозы. Если повышение каких-либо показателей функции печени сопровождается клиническими признаками или симптомами повреждения печени, например, желтухой, лечение препаратом следует окончательно прекратить. Следует провести поиск альтернативных причин повышения активности ферментов печени.

Для пациентов с низкой массой тела (<65 кг), лиц азиатского происхождения и пациентов женского пола характерен более высокий риск повышения активности печеночных ферментов.

Увеличение экспозиции нинтеданиба характеризовалось линейной зависимостью от возраста пациента, что также может повлечь за собой более высокий риск повышения активности печеночных ферментов.

У пациентов с этими факторами риска рекомендуется тщательный контроль показателей функции печени.

***Риск развития кровотечений***

Данных о применении нинтеданиба у пациентов с наследственной предрасположенностью к кровотечениям (например, болезнь фон Виллебранда) не имеется.

*НМРЛ*

Подавление VEGFR может сопровождаться повышенным риском развития кровотечения. В клиническом исследовании LUME-Lung 1 нинтеданиба частота эпизодов кровотечений в обеих группах лечения была сопоставимой. Носовое кровотечение легкой или умеренной степени – наиболее частый вид кровотечения. Большинство эпизодов кровотечений со смертельным исходом были обусловлены опухолью. Неравномерность в частоте респираторных или смертельных кровотечений отсутствовала, внутричерепные кровоизлияния не были зарегистрированы. Пациенты с недавно отмечавшимся легочным кровотечением (> 2,5 мл крови), а также пациенты с центрально расположенными опухолями и рентгенологическими признаками локальной инвазии крупных сосудов или с рентгенологическими признаками наличия полостей или некротических изменений опухоли исключались из клинических исследований. Поэтому применение нинтеданиба у таких пациентов не рекомендуется. Несерьезные и серьезные эпизоды кровотечений, некоторые с летальным исходом, были отмечены в пострегистрационном периоде, в том числе у пациентов, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию или другие лекарственные препараты, которые могли вызвать кровотечения. В случае кровотечения следует рассмотреть необходимость коррекции дозы, прерывание или прекращение терапии в зависимости от клинической оценки. Пострегистрационные эпизоды кровотечения включают, в частности, желудочно-кишечные, респираторные кровотечения и кровоизлияния в органах центральной нервной системы, среди которых самыми частыми являются респираторные кровотечения.

*Метастазы в головной мозг.* Увеличения частоты церебральных кровотечений у пациентов с ранее адекватно лечеными метастазами в головной мозг (стабильными в течение ≥4 недель до начала лечения нинтеданибом) не наблюдалось. Однако такие пациенты должны тщательно мониторироваться в отношении признаков и симптомов церебральных кровотечений.

Пациенты с активными метастазами в головной мозг исключались из клинических исследований, применение нинтеданиба у них не рекомендуется.

*Терапия антикоагулянтами.* В клинические исследования включались пациенты, получавшие длительную терапию низкомолекулярными гепаринами в низких дозах или ацетилсалициловой кислотой в дозах ≤325 мг/сут. Увеличения частоты кровотечений у таких пациентов не наблюдалось. Данных о применении нинтеданиба у пациентов, предварительно получавших лечение антикоагулянтами в более высоких дозах, не имеется. Пациентам, у которых во время лечения нинтеданибом развивались тромбоэмболические нарушения, в связи с чем требовалась терапия антикоагулянтами, разрешалось продолжить прием нинтеданиба, при этом увеличения частоты кровотечений не отмечалось. У пациентов, принимающих такие антикоагулянты, как варфарин или фенпрокумон, необходимо регулярно проверять протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО) или следить за клиническими признаками кровотечений.

*ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД*

В клинические исследования не включались пациенты с известным риском развития кровотечений, включая пациентов с наследственной предрасположенностью к кровотечениям или пациентов, получающих антикоагулянтную терапию в высоких дозах. Следовательно, данной категории пациентов лечение нинтеданибом должно быть назначено только в том случае, если потенциальная польза проводимой терапии превышает потенциальный риск.

***Артериальная тромбоэмболия***

Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включая ишемическую болезнь сердца. Следует рассмотреть возможность перерыва в лечении пациентов, у которых развились симптомы острой ишемии миокарда.

***Аневризмы и расслоение артерий***

Ингибирующее воздействие на процессы с участием VEGF у пациентов с наличием или отсутствием артериальной гипертензии может способствовать формированию аневризм и/или расслоению артериальной стенки. Перед назначением нинтеданиба необходимо обязательно учитывать данный факт у пациентов с такими факторами риска как артериальная гипертензия или аневризма в анамнезе

***Венозная тромбоэмболия***

*НМРЛ*

У пациентов, получающих нинтеданиб, отмечался повышенный риск развития венозных тромбоэмболий, в том числе тромбоза грубоких вен. Пациенты должны тщательно мониторироваться в отношении тромбоэмболических нарушений. Пациентам с опасными для жизни венозными тромбоэмболиями нинтеданиб необходимо отменить.

*ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД*

В клинических исследованиях не наблюдалось повышенного риска развития венозных тромбоэмболических осложнений. Однако, в связи с особенностями механизма действия нинтеданиба, у пациентов может отмечаться повышенный риск развития тромбоэмболических явлений.

***Перфорации ЖКТ***

Частота перфораций ЖКТ в отдельных лечебных группах в клинических исследованиях была сопоставима. Основываясь на механизме действия нинтеданиба, у пациентов возможен повышенный риск развития перфораций ЖКТ. В пострегистрационном периоде были получены сообщения о случаях перфорации ЖКТ, некоторые из которых приводили к летальному исходу. Особое внимание должно уделяться лечению пациентов, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам или перенесших перфорацию полого органа в недавнем анамнезе, а также пациентов с ИЛФ, имеющих в анамнезе пептическую язву, дивертикулез или получающих сопутствующую терапию глюкокортикостероидами или НПВП. В связи с этим нинтеданиб может применяться только как минимум через 4 недели после больших хирургических, включая абдоминальные, вмешательств. В случае возникновения гастроинтестинальной перфорации терапия препаратом нинтеданию должна быть прекращена.

***Нефротическая протеинурия***

В пострегистрационном периоде наблюдалось очень малое количество случаев нефротической протеинурии. Результаты гистологического исследования в отдельных случаях соответствовали клубочковой микроангиопатии с образованием почечных тромбов или без них. При прекращении лечения нинтеданибом наблюдалось исчезновение симптомов. У пациентов с признаками или симптомами нефротического синдрома должна быть рассмотрена возможность прерывания лечения.

***Легочная гипертензия***

*ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД*

Данные о применении нинтеданиба у пациентов с легочной гипертензией ограничены. Пациенты со значительной легочной гипертензией (сердечный индекс ≤ 2 л / мин / м² или парентеральное применение эпопростенола/трепростинила или значительная правожелудочковая недостаточность) были исключены из исследований INBUILD и SENSCIS. Нинтеданиб не следует применять пациентам с тяжелой легочной гипертензией. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с легочной гипертензией легкой и средней степени тяжести.

***Артериальная гипертензия***

*ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД*

Нинтеданиб может повышать артериальное давление. Системное артериальное давление следует контролировать периодически, а также при наличии клинических показаний.

***Нарушение заживления ран***

Нинтеданиб, в связи с особенностями механизма действия, может нарушать заживление ран. В клинических исследованиях увеличения частоты нарушений заживления ран не наблюдалось. Специальных исследований, в которых бы изучалось влияние нинтеданиба на заживление ран не проводилось. Поэтому лечение должно начинаться или возобновляться (если осуществлялся перерыв в связи с хирургическим вмешательством) с учетом клинического мнения об адекватности заживления раны.

***Особые группы пациентов***

В исследовании *LUME-Lung 1* у пациентов с массой тела <50 кг, принимавших нинтеданиб в сочетании с доцетакселом, наблюдалась более высокая частота развития серьезных нежелательных явлений, чем у пациентов с массой тела ≥50 кг, хотя число пациентов с массой тела <50 кг было небольшим. Поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с массой тела <50 кг.

***Влияние на интервал QT***

При применении нинтеданиба в рамках программы клинических исследований не отмечалось удлинение интервала QT. Поскольку известно, что некоторые другие ингибиторы тирозинкиназы оказывают влияние на интервал QT, следует соблюдать осторожность при применении нинтеданиба у пациентов, у которых может развиться удлинение интервала QTc.

***Аллергические реакции***

Препарат содержит лецитин. Если у Вас аллергия на арахис или сою, не принимайте этот препарат. Пищевые соевые продукты способны вызывать аллергические реакции, в том числе тяжелую анафилаксию у пациентов с аллергией на сою. Пациенты с подтвержденной аллергией на арахисовый протеин подвергаются повышенному риску развития тяжелых реакций на препараты сои.

***Глицерин***

Препарат содержит глицерин 85%, который может вызывать головную боль, диспептические расстройства и диарею.

### Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось.

Во время применения нинтеданиба пациентам нужно рекомендовать соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или механизмами.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нинтеданиб – пероральный препарат, относящийся к группе ингибиторов протеинкиназы. В России нинтеданиб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2015 г.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность нинтеданиба.

В клинической практике нинтеданиб используется для лечения местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом, идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания, интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии для лечения и замедления прогрессирования заболевания.

Вспомогательные вещества, входящие в состав исследуемого препарата, безопасны и хорошо изучены.

К настоящему моменту доступны данные о безопасности нинтеданиба, полученные в ходе клинических исследований нинтеданиба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Исследования токсичности однократных доз на крысах и мышах продемонстрировали низкий острый токсический потенциал нинтеданиба. В повторных токсикологических исследованиях на крысах побочные эффекты (например, утолщение эпифизарных пластинок, поражение резцов) были связаны, в основном, с механизмом действия (т.е. ингибированием VEGFR-2) нинтеданиба. Эти изменения известны по другим ингибиторам VEGFR-2 и могут рассматриваться как классовые эффекты

Клиническая эффективность нинтеданиба изучалась у 1231 пациента с ИЛФ в одном исследовании фазы 2 (исследование 1) и два исследования фазы 3 (исследования 2 и 3). Первичной конечной точкой была годовая скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Время до первого острого обострения ИЛФ было ключевой вторичной конечной точкой в исследованиях 2 и 3 и вторичной конечной точкой в исследовании 1. Изменение по сравнению с исходным уровнем прогнозируемого процента ФЖЕЛ и выживаемости были дополнительными вторичными конечными точками во всех исследованиях.

У пациентов было продемонстрировано статистически значимое снижение годовой скорости снижения ФЖЕЛ (в мл). получавших нинтеданиб по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на основе модели регрессии случайных коэффициентов, с поправкой на пол, рост и возраст. Эффект лечения на ФЖЕЛ был одинаковым во всех трех исследованиях

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

PT-NTD, капсулы мягкие, 100 мг и 150 мг, - воспроизведенный препарат нинтеданиба, (АО «Р-Фарм», Россия). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату нинтеданиба Варгатеф® (владелец РУ - Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

Не применимо.

1. Эффективность и безопасность нинтеданиба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) не были изучены. Через почки выводится менее 1 % разовой дозы нинтеданиба. [↑](#footnote-ref-1)