|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | PT-OSM (L011049) |
| **МНН:** | Осимертиниб |
| **Торговое название** | ОСИМЕРТИНИБ |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Местно-распространенный или метастатический не мелкоклеточный рак легкого с мутацией Т790М в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у взрослых пациентов |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL011049155 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | ХХ января 2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | «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:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки МД АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (964) 791-95-89.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@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

ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6

ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 7

СПИСОК ТАБЛИЦ 8

СПИСОК РИСУНКОВ 9

РЕЗЮМЕ 10

1. ВВЕДЕНИЕ 10

1.1. Химическое название 10

1.2. Международное непатентованное наименование 10

1.3. Торговое название 10

1.4. Активные ингредиенты 11

1.5. Фармакологическая группа 11

1.6. Код по АТХ 11

1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 11

1.7.1. Общие сведения о заболевании 11

1.7.2. Существующие варианты терапии 11

1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 15

1.8. Ожидаемые показания к применению 15

2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 16

2.1. Описание свойств исследуемого препарата 16

2.1.1. Химическая формула 16

2.1.2. Структурная формула 16

2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 16

2.2. Лекарственная форма 17

2.2.1. Название лекарственной формы 17

2.2.2. Описание лекарственной формы 17

2.2.3. Состав лекарственной формы 17

2.2.4. Форма выпуска 17

2.3. Правила хранения и обращения 17

2.3.1. Условия хранения и транспортировки 17

2.3.2. Срок годности 17

2.3.3. Правила по обращению с препаратом 17

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 18

3.1. Доклиническая фармакология 19

3.1.1. Механизм действия 19

3.1.2. Первичная фармакодинамика 22

3.1.2.1. Первичная фармакодинамика in vitro 22

3.1.2.2. Первичная фармакодинамика in vivo 24

3.1.3. Вторичная фармакодинамика 26

3.1.4. Фармакологическая безопасность 26

3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 29

3.2. Доклиническая фармакокинетика 30

3.2.1. Всасывание 30

3.2.2. Распределение 31

3.2.3. Связывание с белками плазмы 32

3.2.4. Метаболизм 33

3.2.5. Выведение 33

3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 33

3.3. Токсикологические исследования 34

3.3.1. Токсичность при однократном введении 34

3.3.2. Токсичность при многократном введении 34

3.3.3. Генотоксичность 39

3.3.4. Канцерогенность 39

3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 39

3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 39

3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 40

3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 40

3.3.5.4.Ювенильная токсичность 40

3.3.6. Местная переносимость 41

3.3.7. Токсикокинетика 41

3.3.8. Прочие исследования 41

3.3.8.1.Фототоксичность 41

3.3.8.2. Токсичность в отношении легких 41

3.3.8.3. Иммунотоксичность 42

3.3.8.4. Токсичность метаболитов 42

3.3.8.5. Токсичность примесей 42

4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 43

4.1. Фармакокинетика у человека 44

4.1.1. Всасывание 44

4.1.2. Распределение 45

4.1.3. Метаболизм 45

4.1.4. Выведение 46

4.1.5. Линейность фармакокинетики 46

4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 47

4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 47

4.1.6.2. Почечная недостаточность 47

4.1.6.3. Печеночная недостаточность 47

4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 48

4.1.8. Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов 49

4.2. Фармакодинамика у человека 49

4.2.1. Фармакодинамические эффекты 49

4.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 49

4.3. Безопасность и эффективность 50

4.3.1. Клиническая эффективность 50

4.3.1.1. Использование препарата в качестве терапии первой линии 50

4.3.1.2. Использование препарата в качестве терапии второй или последующих линий 53

4.3.1.3. Адъювантная химиотерапия 56

4.3.2. Клиническая безопасность 58

4.3.2.1. Степень воздействия на пациентов 58

4.3.2.2. Нежелательные явления 61

4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес 62

4.3.2.4. Лабораторные отклонения 65

4.3.2.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями 66

4.3.2.6. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями 66

4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 67

5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 69

5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 69

5.2.Обсуждение данных клинических исследований 70

5.3. Инструкции для исследователя 73

5.3.1. Показания к применению 73

5.3.2.Противопоказания 73

5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 73

5.3.4. Способ применения и дозы 74

5.3.5. Побочное действие 77

5.3.6. Передозировка 84

5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами 85

5.3.8. Особые указания 86

5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 88

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 89

7. Список литературы 91

# ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ

к версии № 1.0 от ХХ января 2024 г.. Брошюры исследователя по препарату PT-OSM (L011049) (ОСИМЕРТИНИБ) (МНН: Осимертиниб), Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Тагриссо® (МНН: Осимертиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг (производитель: АстраЗенека АБ, Швеция; владелец РУ: АстраЗенека АБ, Швеция).

**Заявляемые показания:**

* Адъювантная терапия немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов после полной резекции опухоли в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21);
* Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов;

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией Т790М в гене EGFR у взрослых пациентов.

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

|  |  |
| --- | --- |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| ВГН | Верхняя граница нормы |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| ИФА | Иммуноферментный анализ |
| НМРЛ | Немелкоклеточный рак легкого |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| ФВЛЖ | Фракция выброса левого желудочка |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| AUCss | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии |
| AZ5104 | Лабораторный шифр метаболита осимертиниба |
| AZ7550 | Лабораторный шифр метаболита осимертиниба |
| AZD9291 | Лабораторный шифр осимертиниба |
| BCRP | Белок резистентности рака молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein) |
| Cmax | Максимальная концентрация |
| CYP | Цитохром P450 (cytochrome P450) |
| EGFR | Рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor) |
| ERK | Киназа регулируемая внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase) |
| MedDRA | Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности (medical dictionary for regulatory activities) |
| MEK | Киназа митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase kinase) |
| pEGFR | Фосфорилированный рецептор эпидермального фактора роста (phosphorylated epidermal growth factor receptor) |
| P-gp | P-гликопротеин (P-glycoprotein) |
| PXR | Прегнан-X-рецептор (pregnan-X-receptor) |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от XX января 2024 г. | Исходная версия. |

# СПИСОК ТАБЛИЦ

**Таблица 1‑1.** Рекомендуемые схемы лекарственной терапии при проведении адъювантной терапии немелкоклеточного рака легкого [1] 12

**Таблица 1‑2**. Таргетные препараты для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого [1] 13

**Таблица 3‑1**. Активность осимертиниба в отношении киназ [3] 23

**Таблица 3‑2**. Влияние осимертиниба при внутривенном введении наркотизированным морским свинкам на показатели сердечной деятельности [1] 28

**Таблица 3‑3**. Фармакокинетические показатели осимертиниба и его метаболита при внутривенном или пероральном введении радиоактивного препарата в дозе 1 или 2 мг/кг соответственно собакам [1] 30

**Таблица 3‑4**. Доля от введенной радиоактивности, выведенная в течение 168 ч после однократного введения осимертиниба крысам [1] 31

**Таблица 3‑5**. Данные по доклиническим исследованиям токсичности осимертиниба при многократном и однократном введении [3] 34

**Таблица 4‑1**. Фармакокинетические показатели осимертиниба при пероральном введении добровольцам различных лекарственных форм [2] 44

**Таблица 4‑2**. Показатели выведения радиоактивно меченого осимертиниба у здоровых добровольцев [1] 46

**Таблица 4‑3**. Выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших осимертиниб или препараты сравнения [6] 51

**Таблица 4‑4**. Изменения выраженности симптомов, оцениваемых по опросникам EORTC QLQ-LC13 и QLQ-C30 после окончания терапии относительно начального показателя [7] 52

**Таблица 4‑5**. Показатели эффективности осимертиниба [3] 54

**Таблица 4‑6**. Конечные точки эффективности исследований AURAex и AURA 2 [9] 55

**Таблица 4‑7**. Выживаемость пациентов при адъювантной терапии осимертинибом [14] 56

**Таблица 4‑8**. Популяция пациентов, участвовавших в исследованиях AURA, у которых оценивали безопасность (n = 766) [9] 58

**Таблица 4‑9**. Длительность воздействия осимертиниба на пациентов в исследованиях AURAex и AURA 2 [9] 60

**Таблица 4‑10**. Экспозиция осимертинибом в исследованиях AURAex и AURA 2 [9] 60

**Таблица 4‑11**. Случаи снижения дозы или прерывания терапии осимертинибом у пациентов, участвовавших в исследованиях AURAex или AURA 2 [9] 61

**Таблица 4‑12**. Несмертельные серьезные нежелательные явления, возникшие у пациентов-участников AURA и AURA 2 [9] 62

**Таблица 4‑13**. Серьезные нежелательные явления, систематизированные по исходу, произошедшие в рамках исследований AURAex и AURA 2 [9] 63

**Таблица 4‑14**. Смертельные случаи, возникшие во время проведения AURAex и AURA 2 [9] 64

**Таблица 4‑15**. Сдвиги лабораторных показателей у пациентов из исследований AURAex и AURA 2 [9] 65

**Таблица 4‑16**. Серьезные нежелательные явления, которые привели к отмене приема осимертиниба [9] 66

**Таблица 5‑1**. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA1 71

**Таблица 5‑2**. Коррекция дозы препарата в случае нежелательных реакций 75

**Таблица 5‑3**. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA1 78

**Таблица 5‑4**. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании ADAURA1 79

**Таблица 5‑5**. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA1 81

**Таблица 5‑6**. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 31 82

# СПИСОК РИСУНКОВ

**Рисунок 2‑1**. Структурная формула осимертиниба 16

Р**исунок 3‑1.** Зависимость медианной ингибирующей концентрации осимертиниба (AZD9291) и его метаболита (AZ5104) от времени в отношении подавления образования фосфорилированной формы EGFR в клетках линии NCI H1975 с мутациями L858R и T790M [1] 20

**Рисунок 3‑2**. Зависимость медианной ингибирующей концентрации осимертиниба (AZD9291) и его метаболита (AZ5104) от времени в отношении подавления образования фосфорилированной формы EGFR в клетках линии PC9 с мутацией Ex19del [1] 20

**Рисунок 3‑3**. Зависимость медианной ингибирующей концентрации осимертиниба (AZD9291) и его метаболита (AZ5104) от времени в отношении подавления образования фосфорилированной формы EGFR в клетках линии LOVO дикого типа [1] 21

**Рисунок 3‑4**. Зависимость подавления фосфорилирования EGFR в клетках линии NCI H1975 с мутацией T790M/L858R после отмывки [1] 22

**Рисунок 3‑5**. Зависимость «концентрация-эффект» осимертиниба в отношении гена калиевых каналов сердца [1] 27

**Рисунок 3‑6**. Концентрация радиоактивности осимертиниба после однократного перорального введения в дозе 4 мг/кг самцам крыс [1] 32

# РЕЗЮМЕ

Рак легкого – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол. У подавляющего большинства пациентов, страдающих от рака легкого (85–90%), развитие заболевания связано с курением, как активным, так и пассивным. Кроме того, к факторам риска можно отнести облучение (проведенную ранее лучевую терапию по поводу других опухолей внутригрудной локализации), воздействие радона, асбеста, мышьяка. По заболеваемости рак легкого занимает 1 место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – 1 место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире. В России в 2019 г. выявлено 49 145 новых случаев рака легкого. В период с 2009 г. по 2019 г. отмечается рост заболеваемости раком легкого: 83,6 и 100,5 случаев на 100 тысяч населения соответственно. При этом показатель летальности заметно снизился за этот же период (с 54,1 до 48,4 случаев на 100 тысяч). От него ежегодно умирает больше пациентов, чем от рака простаты, молочной железы и толстой кишки вместе взятых.

Немелкоклеточный рак легкого представляет собой один из подтипов рака легкого, который отличается от мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) видом опухолевых клеток под микроскопом. Это наиболее распространенный тип рака легких, на его долю приходится 80-90% всех случаев рака легких. В НМРЛ входят следующие гистологические формы рака легкого: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный (недифференцированный) рак. Все они диагностируются одинаково, но имеют особенности лечения. У большинства пациентов с НМРЛ заболевание выявляется на поздних стадиях, лишь примерно у 25‒30% пациентов на момент установления диагноза опухоль является операбельной. У значительной части пациентов с операбельным НМРЛ впоследствии возникает рецидив заболевания, несмотря на радикальную операцию и адъювантную химиотерапию. Приблизительно 10% пациентов с НМРЛ в РФ имеют мутацию в гене EGFR. Такие пациенты особенно чувствительны к терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) EGFR, которые блокируют сигнальные пути, регулирующие рост опухолевых клеток.

Осимертиниб (лабораторный шифр AZD9291) представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста третьего поколения, применяемый для лечения распространенного НМРЛ. Осимертиниб был разработан для воздействия на мутацию EGFR T790M, которая часто присутствует у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с приобретенной устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназы EGFR, в то же время щадя EGFR дикого типа. В ноябре 2015 года таблетированная форма осимертиниба получила ускоренное одобрение в США для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с положительной мутацией EGFR T790M (обнаружено с помощью теста, одобренного управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов), у которых заболевание прогрессировало во время или после терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR. Осимертиниб также получил статус ускоренной оценки по этому показанию в Евросоюзе, в 2018 г. Тагриссо (МНН: осимертиниб) получил в США статус препарата первой линии при лечении пациентов с НМРЛ с мутацией EGFR, а в 2020 г. – статус препарата для адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ и мутацией EGFR на ранних стадиях. В России осимертиниб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2017 г.

Для изучения осимертиниба 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 осимертиниба.

Клиническая разработка осимертиниба включала исследования фармакокинетики при пероральном введение у здоровых добровольцев, исследования фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек, печени, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий, ключевые исследования III фазы по оценке эффективности осимертиниба в качестве базисной терапии НМРЛ (FLAURA) у пациентов с ранее нелеченым НМРЛ с мутацией EGFR, исследование III фазы (AURA 3) с участием пациентов с НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR, а также клиническое исследование III фазы по оценке эффективности осимертиниба при адъювантной терапии НМРЛ после хирургического лечения (ADAURA) на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения осимертиниба.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, абсолютная биодоступность осимертиниба у человека не определена. Так как менее 19% от введенной дозы осимертиниба выводится с калом в течение первых 72 ч после перорального приема, степень всасывания осимертиниба считают высокой. После перорального приема осимертиниба пиковые концентрации достигались при медиане (мин.-макс.) Тmax 6 (3–24) ч. В исследовании с участием здоровых добровольцев установили, что после приема в дозе 80 мг осимертиниб (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) активно распределялся со средним Vd/F 2495 ± 936 л. В плазме крови у животных и у людей после перорального приема осимертиниба обнаружили 2 фармакологически активных метаболита (AZ7550 и AZ5104). После введения препарата Тагриссо пациентам оба метаболита обнаруживали в плазме крови. Значения tmax для AZ7550 и AZ5104 составили 24 (4–72) и 24 (6–72) ч соответственно. После однократного перорального приема препарата Тагриссо в дозе 80 мг выявили увеличение AUC в 1,85 раз (90% ДИ: 0,94; 3,64) и увеличение Cmax в 1,19 раз (90% ДИ: 0,69; 2,07) у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью относительно значений у пациентов с нормальной функцией почек. Препарат выводится с калом и мочой в виде метаболитов.

В регистрационных исследованиях осимертиниба приняло участие в общей сложности 1968 пациентов. Из них 556 пациентов получали терапию с ранее не леченным НМРЛ с мутацией EGFR, 319 пациентов по поводу НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR, 201 пациент с прогрессирующим НМРЛ, ранее получавших ингибиторы тирозинкиназы EGFR и/или терапию препаратами платины с подтвержденной мутацией EGFR T790M, 682 пациента для оценки адъювантной терапии НМРЛ после хирургического лечения, а также 210 пациентов для оценки эффективности осимертиниба по показателю объективного ответа на терапию. Во всех исследованиях осимертиниб назначался в дозе 80 мг/сутки. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении осимертиниба в сравнении с альтернативным лечением во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно выше у пациентов принимавших осимертиниб. Так, у пациентов с НМЛР без лечения медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 10,2 месяцев при приеме стандартных ингибиторов тирозинкиназы EGFR до 18,9 месяцев при приеме осимертиниба, у пациентов с НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась с 4,4 месяцев при приеме платинотерапии + пеметрексед до 10,1 месяцев после приема осимертиниба. Было выявилено преимущество осимертиниба по показателю выживаемости в стадии ремиссии в сравнении с плацебо у пациентов с адъювантной химиотерапией у пациентов с НМЛР после хирургического лечения (отношение рисков = 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,40) и без адъювантной химиотерапии (отношение рисков = 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,40), независимо от стадии заболевания.

Большинство нежелательных реакций (НР) были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми НР были диарея (47%), сыпь (45%), паронихия (33%), сухость кожи (32%) и стоматит (24%). НР 3 и 4 степени тяжести составили 9% и 0.1%, соответственно. У 3.2% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг/сут, потребовалось снижение дозы из-за развития НР. У 4.6% пациентов терапия была прекращена из-за развития НР.

DT-OSM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг - воспроизведенный препарат осимертиниба, разработанный АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату осимертиниба Тагриссо® (владелец РУ – АстраЗенека АБ, Швеция). Для доказательства эквивалентности препарата DT-OSM были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Тагриссо® (АстраЗенека АБ, Швеция) в дозировке 40 мг, 80 мг (в трех модельных средах:…). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-OSM эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Тагриссо®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата осимертиниба позволит снизить цену современной терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

**1.1. Химическое название**N-[2-[2-(диметиламино)этил-метиламино]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]проп-2-энамид

**1.2. Международное непатентованное название**

Осимертиниб

**1.3. Торговое название**

Торговое наименование – ОСИМЕРТИНИБ

Внутреннее название продукта - PT-OSM

Внутренний код продукта - L011049.

**1.4. Активные ингредиенты**

Действующее вещество - осимертиниб.

**1.5. Фармакологическая группа**

Противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)

**1.6. Код по АТХ**

L01EB04

### Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Рак легкого – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол. У подавляющего большинства пациентов, страдающих от рака легкого (85–90%), развитие заболевания связано с курением, как активным, так и пассивным. Кроме того, к факторам риска можно отнести облучение (проведенную ранее лучевую терапию по поводу других опухолей внутригрудной локализации), воздействие радона, асбеста, мышьяка. По заболеваемости рак легкого занимает 1 место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – 1 место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире. В России в 2019 г. выявлено 49 145 новых случаев рака легкого. В период с 2009 г. по 2019 г. отмечается рост заболеваемости раком легкого: 83,6 и 100,5 случаев на 100 тысяч населения соответственно. При этом показатель летальности заметно снизился за этот же период (с 54,1 до 48,4 случаев на 100 тысяч). Большинство случаев рака легкого диагностируется у пациентов в возрасте 65 лет и старше, а средний возраст при постановке диагноза составляет 70 лет. От него ежегодно умирает больше пациентов, чем от рака простаты, молочной железы и толстой кишки вместе взятых [1].

Немелкоклеточный рак легкого представляет собой один из подтипов рака легкого, который отличается от мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) видом опухолевых клеток под микроскопом. В НМРЛ входят следующие гистологические формы рака легкого: аденокарцинома (опухоли из железистых клеток составляют около 40% всех случаев рака легкого), плоскоклеточный рак (опухоли из эпителиальных клеток составляют около 25-30% всех случаев рака легкого) и крупноклеточный (недифференцированный рак составляет составляет около 10-15%) рак. Все они диагностируются одинаково, но имеют особенности лечения. Образцы ткани из метастатического НМРЛ, принадлежащие к неплоскоклеточному подтипу, должны быть проверены на наличие специфических мутаций в гене EGFR. Хотя такие мутации редки (приблизительно 10-20% для популяции европеоидного происхождения, у которых выявлена аденокарцинома), обнаружение мутации гена EGFR имеет важное значение для определения прогноза и лечения у больных с метастатическим НМРЛ. НМРЛ является самой часто встречающейся формой рака легкого, на него приходится около 85-90% всех опухолей легкого. У большинства пациентов с НМРЛ заболевание выявляется на поздних стадиях, лишь примерно у 25‒30% пациентов на момент установления диагноза опухоль является операбельной. У значительной части пациентов с операбельным НМРЛ впоследствии возникает рецидив заболевания, несмотря на радикальную операцию и адъювантную химиотерапию. Приблизительно 10% пациентов с НМРЛ в РФ имеют мутацию в гене EGFR [2]. Такие пациенты особенно чувствительны к терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) EGFR, которые блокируют сигнальные пути, регулирующие рост опухолевых клеток [3].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Таргетные препараты превосходят традиционные химиотерапевтические по селективности, эффективности и безопасности, действуя на определенные мишени, принимают участие в предотвращении метастазирования с минимальной активностью по отношению к нормальным клеткам. Ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ) прочно вошли в онкологическую практику и в настоящее время применяются при многих онкологических заболеваниях. Осимертиниб является необратимым ингибитором тирозинкиназы рецептора EGFR, эффективным при наличии сенсибилизирующих мутаций гена EGFR и мутации Т790М, связанной с развитием резистентности к ингибиторам тирозинкиназы, был одобрен в качестве системного лечения НМЛР первой линии. Выбор первой линии терапии НМЛР является абсолютно важным, особенно потому, что данные исследований демонстрируют, что в эпоху таргетной терапии только 50% пациентов получают лечение второй линии, и только 20% получают лечение третьей линии.

Лечение НМРЛ включает в себя:

* Химиотерапию первой линии
* Иммунотерапию
* Лекарственную терапию 2 линии
* Молекулярно-направленную терапию
* Лечение при метастазировании в головной мозг
* Хирургическое лечение
* Лекарственное противоопухолевое лечение (адъювантная терапия)
* Паллиативную, в том числе лучевую, и симптоматическую терапию

**Хирургическое лечение:**

Один из основных методов лечения рака легкого – хирургический. Возможность выполнения и объем операции определяется распространенностью опухолевого процесса (критерий Т и N), гистологической формой опухоли и функциональным состоянием пациента. При карциноидных опухолях хирургический метод является основным. Карциноидные опухоли, особенно их типичные формы, характеризуются менее агрессивным местным инфильтративным ростом и отдаленным метастазированием, чем другие (чаще встречающиеся) формы НМРЛ – плоскоклеточный и железистый рак. Карциноиды развиваются чаще в крупных бронхах 1, 2 и 3 порядка, и характеризуются преимущественно экзофитным, внутрипросветным ростом, без распространения опухоли по стенке бронха, что чаще позволяет выполнить органосохраняющую радикальную операцию в объеме лоб-, билобэктомии с использованием резекции, и реконструкции бронхов и трахеи или изолированную радикальную резекцию бронхов, трахеи и ее бифуркации с сохранением функции всего легкого. Эндоскопическое, эндобронхиальное удаление карциноидных опухолей может быть проведено у пациентов без прорастания опухолью всей стенки бронха, у которых по тем или иным причинам нельзя провести радикальную резекцию легкого и бронха открытым способом или через торакоскопический доступ. При обследовании до операции всегда сложно установить истинную глубину поражения опухолью стенки бронха [1].

**Адъювантная терапия:**

Пациентам с Ib–IIIA стадией при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибиторами EGFR третьего поколения, в том числе осимертинибом (L01XE ингибитор протеинкиназы) с целью улучшения безрецидивной выживаемости у данных пациентов. Таргетная терапия может быть начата после адъювантной паллиативной химиотерапии (до 26 недель после операции) или вместо адъювантной паллиативной химиотерапии (до 10 недель после операции, Таблица 1‑1) [1].

**Таблица 1‑1.** Рекомендуемые схемы лекарственной терапии при проведении адъювантной терапии немелкоклеточного рака легкого **[**1].

| **Препарат** | **Схема лечения** | **УУР** | **УДД** |
| --- | --- | --- | --- |
| Винорелбин + цисплатин | 25–30 мг/м2 в 1 и 8 дни цикла.  75–80 мг/м2 в/в в 1 день цикла.  Цикл – 21 день; до 4 циклов | C | 5 |
| Этопозид\* + цисплатин | 100 мг/м2 в/в в 1, 2 и 3 дни цикла.  100 мг/м2 в/в в 1 день цикла.  Цикл – 28 день; до 4 циклов | A | 2 |
| Паклитаксел\* + карбоплатин | 200 мг/м2 в/в в 1 день цикла.  В/в в 1 день цикла.  Цикл –21 день; до 4 циклов | A | 2 |
| Гемцитабин + карбоплатин | 1000 мг/м2 в/в в 1 и 8 дни цикла.  В/в в 1 день цикла.  Цикл –21 день; до 4 циклов | C | 4 |
| Пеметрексед + цисплатин с премедикацией фолиевой кислотой  и цианкобаламином для уменьшения токсичности | 500 мг/м2 в/в в 1 день цикла.  75 мг/м2 в/в в 1 день цикла, до 4 циклов.  Фолиевая кислота внутрь по 350–1000 мкг (в среднем 400 мг) как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом.  Цианокобаламин (витамин В12) в дозе 1000 мкг в/м в период за 7 дней до начала лечебного цикла (только неплоскоклеточный НМРЛ).  Цикл –21 день | A | 2 |
| Осимертиниб | 80 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до 3 лет или развития непереносимой токсичности | A | 2 |
| Атезолизумаб | 1200 мг 1 раз в 3 недели, 840 мг 1 раз в 2 недели или 1680 мг 1 раз в 4 недели в виде в течение не менее 12 мес | C | 4 |
|  | | | |

**Молекулярно-направленная терапия**

Рекомендации по их применению таргетных лекарственных препаратов для лечения пациентов с НМРЛ (Таблица 1‑2) представлены ниже [1].

**Таблица 1‑2.** Таргетные препараты для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого [1].

| **Препарат** | **Схема лечения** |
| --- | --- |
| Гефитиниб | 250 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности |
| Эрлотиниб | 150 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности |
| Афатиниб | 40 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности |
| Осимертиниб | 80 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до прогрессирования или развития непереносимой токсичности |
| Рамуцирумаб | 10 мг/кг, в/в, каждые 2 недели в комбинации с эрлотинибом в дозе 150 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности |
| Бевацизумаб | 15 мг/кг, в/в, каждые 3 недели в комбинации с эрлотинибом в дозе 150 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности |
| Кризотиниб | По 250 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, длительно, при транслокации ALK и ROS1 до прогрессирования или развития непереносимой токсичности в 1 линии терапии |
| Церитиниб | 450 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в 1 линии терапии, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом\*\* или при ее непереносимости |
| Алектиниб | По 600 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно  до прогрессировании или развития непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в 1 линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости, длительно |
| Лорлатиниб | По 100 мг перорально один раз в сутки в течение длительного времени; при прогрессировании заболевания на фоне терапии алектинибом или церитинибом в первой линии, либо после применения кризотиниба и как минимум еще одного ингибитора киназы анапластической лимфомы ALK (L01X ингибитор протеинкиназы) |
| дабрафениб и траметиниб | По 150 мг 2 раза в сутки внутрь и 2 мг/сут внутрь соответственно. Оба препарата принимаются ежедневно  до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации серин-треонинкиназы B-Raf V600E) |
| **е** | |

При выявлении мутации EGFR T790M всем пациентам рекомендуется назначение осимертиниба\*\* с целью достижения максимального эффекта и увеличения продолжительности жизни [1].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Осимертиниб (ТAZD9291) представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, используемый для лечения распространенного НМРЛ. Осимертиниб был разработан для воздействия на мутацию EGFR T790M, которая часто присутствует у пациентов с НМРЛ с приобретенной устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназы EGFR, в то же время щадя EGFR дикого типа.

EGFR, рецептор эпидермального фактора роста, относится к семейству тирозинкиназных рецепторов. При активации EGFR внутри клетки запускается каскад биохимических реакций, приводящих к повышению пролиферации малигнизированных (опухолевых) клеток, росту опухоли, стимуляции процессов инвазии, патологического ангиогенеза и метастазирования. Тест на мутацию гена EGFR предназначен для отбора больных местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого на терапию низкомолекулярными ингибиторами EGFR (ингибиторами тирозинкиназы) [4].

С внедрением в клиническую практику новых препаратов, в частности ингибиторов тирозинкиназы, для лечения немелкоклеточного рака легкого появилась совершенно новая популяция больных, резистентная к данному виду терапии. Наиболее распространенной причиной приобретенной устойчивости к первому поколению ТКИ EGFR является появление второй мутации в 20 экзоне гена EGFR, приводящая к замене треонина на метионин в 790 кодоне (T790M). Возникла необходимость повторного молекулярного профилирования при прогрессировании заболевания для определения дальнейшей тактики ведения пациента. ТКИ EGFR третьего поколения являются селективными ингибиторами аберрантного EGFR, обусловленного наличием активирующих мутаций, а также мутацией T790M. При этом, ингибиторы третьего поколения не затрагивают EGFR дикого типа. Осимертиниб, ТКИ EGFR третьего поколения, эффективен у пациентов с мутацией T790M, выявленной в результате прогрессирования при использовании ТКИ EGFR первого поколения. Данный препарат продемонстрировал более высокие показатели частоты объективного ответа и безрецидивной выживаемости по сравнению с цитотоксической терапией на основе платины. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали осимертиниб с эрлотинибом или гефитинибом у 556 пациентов с ранее нелеченым метастатическим НМРЛ (FLAURA) с наличием делеции в 19 экзоне либо мутации L858R, осимертиниб продемонстрировал более высокие показатели безрецидивной выживаемости (18,9 против 10,2 месяцев, соответственно, p<0,001) и медианы общей выживаемости (38,6 против 31,8 месяцев, соответственно, p=0,046). Таким образом, осимертиниб может быть использован в качестве первой линии терапии у ранее нелеченых пациентов с наличием активирующих мутаций в гене EGFR [4].

Осимертиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, который зарегистрирован для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) или мутации Т790М в гене EGFR, эффективность которого по каждому из перечисленных показаний была продемонстрирована в клинических исследованиях III фазы.

В ноябре 2015 года таблетированная форма осимертиниба получила ускоренное одобрение в США для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с положительной мутацией EGFR T790M (обнаружено с помощью теста, одобренного управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов), у которых заболевание прогрессировало во время или после терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR. Осимертиниб также получил статус ускоренной оценки по этому показанию в Евросоюзе, в 2018 г. Тагриссо (МНН: осимертиниб) получил в США статус препарата первой линии при лечении пациентов с НМРЛ с мутацией EGFR, а в 2020 – статус препарата для адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ и мутацией EGFR на ранних стадиях [5].

Большинство нежелательных реакций (НР) были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми НР были диарея (47%), сыпь (45%), паронихия (33%), сухость кожи (32%) и стоматит (24%). НР 3 и 4 степени тяжести составили 9% и 0.1%, соответственно. У 3.2% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг/сут, потребовалось снижение дозы из-за развития НР. У 4.6% пациентов терапия была прекращена из-за развития НР.

PT-OSM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг - воспроизведенный препарат осимертиниба, разработанный АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату осимертиниба Тагриссо® (владелец РУ – АстраЗенека АБ, Швеция). Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием PT-OSM в дозировке 40 мг, 80 мг в сравнении с референтным препаратом Тагриссо® в дозировке 40 мг, 80 мг, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата PT-OSM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Тагриссо®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг (АстраЗенека АБ, Швеция).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата осимертиниба позволит снизить цену современной терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого.

## 1.8. Ожидаемые показания к применению

* Адъювантная терапия немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов после полной резекции опухоли в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21).
* Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов.
* Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией Т790М в гене EGFR у взрослых пациентов.

## Список литературы:

1. Ассоциация онкологов России. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4>
2. Tjulandin S, et al. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung. Curr Med Res Opin. 2015 Jun;31(6):1117-27.
3. Cross DA, et al. AZD9291, an Irreversible EGFR TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061.
4. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. J Natl Compr Cancer Netw J Natl Compr Canc Netw 2019;17:1464–72. doi:10.6004/jnccn.2019.0059.
5. Greig SL. Osimertinib: First Global Approval. Drugs. 2016 Feb 1;76(2):263–73.

# 2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

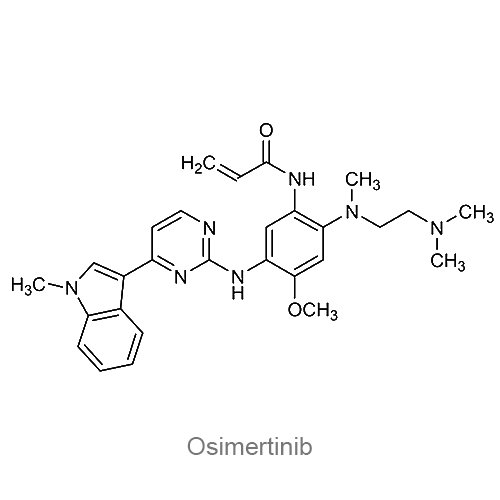
# 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула C28H33N7O2

### 2.1.2. Структурная формула

Структурная формула осимертиниба представлена на Рисунке 2-1.

**.**



**Молекулярная масса:** 499,6073 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Осимертиниб представляет собой круглые (40 мг) или овальные (80 мг), двояковыпуклые, бежевые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «AZ» над «40» или «80» на одной стороне и гладкие на обратной. .

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат PT-OSM планируется выпускать в дозировках - 40 мг, 80 мг.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата PT- OSM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг.

| **Для дозировки:** | **40 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |
| Осимертиниб | 40 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
| **Масса таблетки** |  |

Препарат PT-OSM, разработанный АО «ОРТАТ», Россия, полностью соответствует по качественному и количественному составу вспомогательных веществ референтному препарату Тагриссо®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (АстраЗенека АБ, Швеция) (табл. 2-2).

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 80 мг. Сопоставление составов PT-OSM (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Тагриссо® (АстраЗенека АБ, Швеция) представлено в табл. 2-2. ниже.

| **Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата PT-OSM (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Тагриссо®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг (АстраЗенека АБ, Швеция) в дозировке 80 мг.**Компонент** | **PT-OSM** | **Тагриссо ®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Осимертиниб | 80 мг | 80мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| **Масса таблетки** |  |  |

Осимертиниб относится к … классу по БКС.

Для доказательства эквивалентности препарата PT-OSM были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Тагриссо®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг (АстраЗенека АБ, Швеция) в дозировке 80 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – мл.

### 2.2.4. Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше °С.

### 2.3.2. Срок годности

года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

### Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ОСИМЕРТИНИБ таблетки 80 мг» производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация и препарата сравнения «Тагриссо® таблетки 80 мг» производства АстраЗенека АБ, Швеция», от 16 сентября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Введение и резюме**

Доклинических исследований препарата PT-OSM, таблетки 40 мг и 80 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-OSM (АО «Р-Фарм», Россия), представляет собой воспроизведенный препарат осимертиниба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату осимертиниба Тагриссо® (владелец РУ – АстраЗенека АБ, Швеция), имея минимальные отличия в количественном составе некоторых вспомогательных веществ, скорее всего обусловленные различным подходом к округлению, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата PT-OSM были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата осимертиниба. Поскольку лекарственный препарат PT-OSM является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения осимертиниба 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 осимертиниба.

Осимертиниб (ТAZD9291) представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения. EGFR, рецептор эпидермального фактора роста, относится к семейству тирозинкиназных рецепторов, которое также включает человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2, также известный как ERBB2), HER3 (ERBB3) и HER4 (ERBB4). Данный рецептор содержит четыре внеклеточных домена, трансмембранный домен, тирозинкиназный домен и С-концевой хвост. Связывание активирующих лигандов приводит к димеризации EGFR и транс-фосфорилированию остатков тирозина в С-концевом хвосте с активацией нижележащих сигнальных путей, таких как PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK и JAK/STAT. Данные пути вовлечены в регуляцию клеточной пролиферации, выживании, инвазии и ангиогенезе. Проводили измерение способности осимертиниба подавлять образование фосфорилированного рецептора эпидермального фактора роста (phosphorylated epidermal growth factor receptor, pEGFR) в клеточных линиях, содержащих дикий или мутантный тип гена EGFR. Максимальное ингибирование достигалось после инкубационного периода приблизительно 8–10 ч. Активность осимертиниба была выше в отношении мутантных EGFR клеточных линий, чем в отношении клеточных линий дикого типа. Подавление было необратимым в течение оцениваемой продолжительности, поскольку подавление образования pEGFR сохранялось в обработанных клетках линии NCI H1975 в течение по меньшей мере 48 ч после вымывания. Провели оценку активности осимертиниба и его активных метаболитов (лабораторные шифры AZ5104 и AZ7550), определяя степень, в которой соединения ингибируют активность мутантной киназы EGFR. Соединения тестировали на панели клеток с разным мутационным статусом EGFR (NCI H1975 (T790M/L858R); PC9 (Ex19del) и LOVO (дикий тип). Клетки инкубировали с соединением в течение 2 ч, и фосфорилирование EGFR измеряли с использованием модифицированной системы имунноферментного анализа (ИФА) с антителом против pEGFR. Осимертиниб или его метаболиты ингибировали пролиферацию клеток с медианной ингибирующей концентраций (median inhibitory concentration, IC50) в диапазоне 2–45 нмоль/л. IC50 в отношении клеток, экспрессирующих EGFR дикого типа, составляла от 33 до 786 нмоль/л. Осимертиниб и оба его метаболита проявляли большую эффективность в отношении мутантных форм EGFR, чем в отношении клеточных линий дикого типа. Осимертиниб вызывал зависимое от дозы подавление роста имплантированной мышам опухоли в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг, особенно в ксенотрансплантатах с мутацией EGFR [6].

Фармакокинетика осимертиниба предсказуема и линейна. Биодоступность осимертиниба и его метаболитов составила 115% при пероральном введении собакам породы бигль. Он распределяется равномерно во все органы, с некоторым сродством к сетчатке глаза. В плазме, моче и кале обнаруживался метаболит AZ7550 в количестве 17%. Метаболит AZ5104 не выявили у собак. Изофермент цитохромы P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4 является основным ферментом, метаболизирующим осимертиниб. Основным путем выделения осимертиниба и его метаболита AZ7550 был желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). С мочой выводилось менее 5% от введенного радиоактивного препарата [6].

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

Исследования однократной токсичности проводились собак породы бигль. Осимертиниб показал низкий острый токсический потенциал после перорального введения у собак. Не наблюдалось летальности или сильной токсичности после однократного перорального введения препарата в дозировке 400 мг/кг (предельный тест) у собак.

Исследования токсичности повторных доз проводились у крыс в течение 2, 7, 14, 28 и 92 дней, у собак в течение 14, 28 и 92 дней. У крыс отмечались изменения в глазах, тимусе, костном мозге, органах ЖКТ, изменения в общем анализе крови (снижение количества ретикулоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, повышение количества нейтрофилов), изменения в биохимическом анализе крови (триглицериды, холестерин, общий белок крови, альбумин). У собак выявлялись гистопатологические изменения в семенниках и придатке семенника, глазах коже, органах ЖКТ. У крыс с увеличением длительности введения препарата снижался NOAEL от < 100 мг/кг/сут (введение в течение 2 дней) до 1 мг/кг/сут (введение в течение 92 дней). []Не выявлено генотоксического потенциала, исследования канцерогенности не проводились. Введение осимертиниба крысам в течение 65 дней ассоциировалось со снижением фертильности у самцов крыс. У крыс осимертиниб вызывал эмбрио- и фетотоксичность при системном воздействии в дозировках ниже терапевтического уровня. Это проявлялось в увеличении смертности и снижении веса плода.

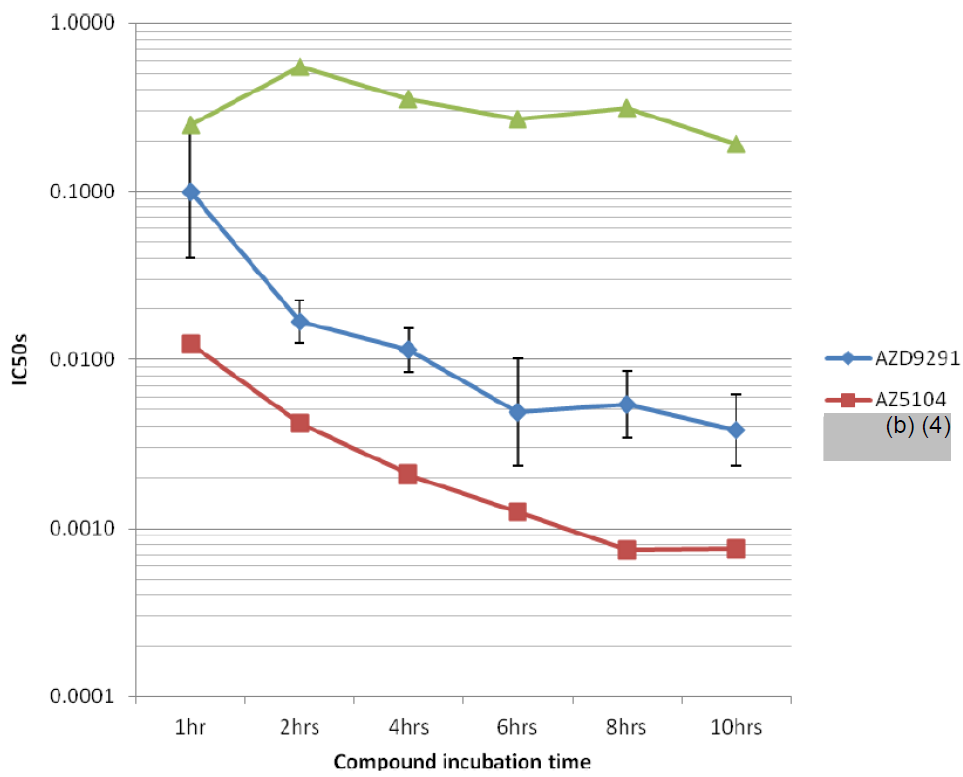
Исследования местной переносимости осимертиниба не проводили [6].

## 3.1. Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Осимертиниб (ТAZD9291) представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения. EGFR, рецептор эпидермального фактора роста, относится к семейству тирозинкиназных рецепторов, которое также включает человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2, также известный как ERBB2), HER3 (ERBB3) и HER4 (ERBB4). Данный рецептор содержит четыре внеклеточных домена, трансмембранный домен, тирозинкиназный домен и С-концевой хвост. Связывание активирующих лигандов приводит к димеризации EGFR и транс-фосфорилированию остатков тирозина в С-концевом хвосте с активацией нижележащих сигнальных путей, таких как PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK и JAK/STAT. Данные пути вовлечены в регуляцию клеточной пролиферации, выживании, инвазии и ангиогенезе. Проводили измерение способности осимертиниба подавлять образование pEGFR в клеточных линиях, содержащих ген EGFR дикого (Рисунок 3‑1) или мутантного типа (Рисунки 3-2 и 3-3). Проводили оценку зависимости данного эффекта осимертиниба от времени. Дополнительно сравнивали активность осимертиниба относительно других ингибиторов EGFR. Установили, что IC50 образования pEGFR зависела от времени. Максимальное ингибирование достигалось после инкубационного периода приблизительно 8–10 ч [1].

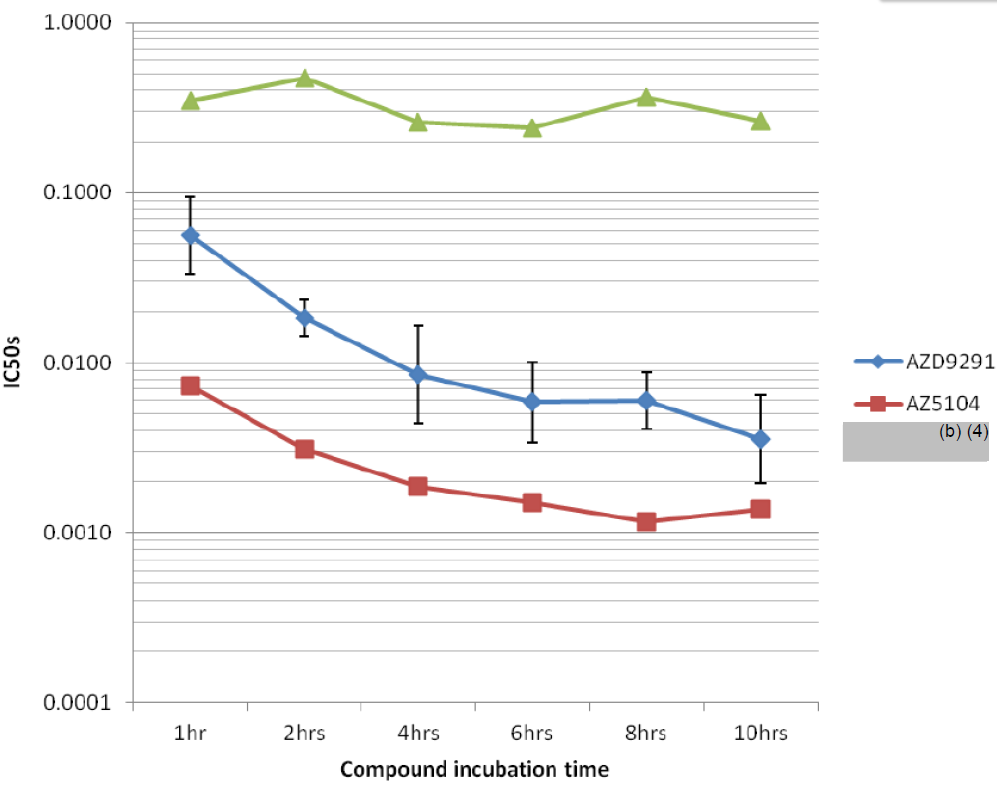
**.**.



**Примечание:**

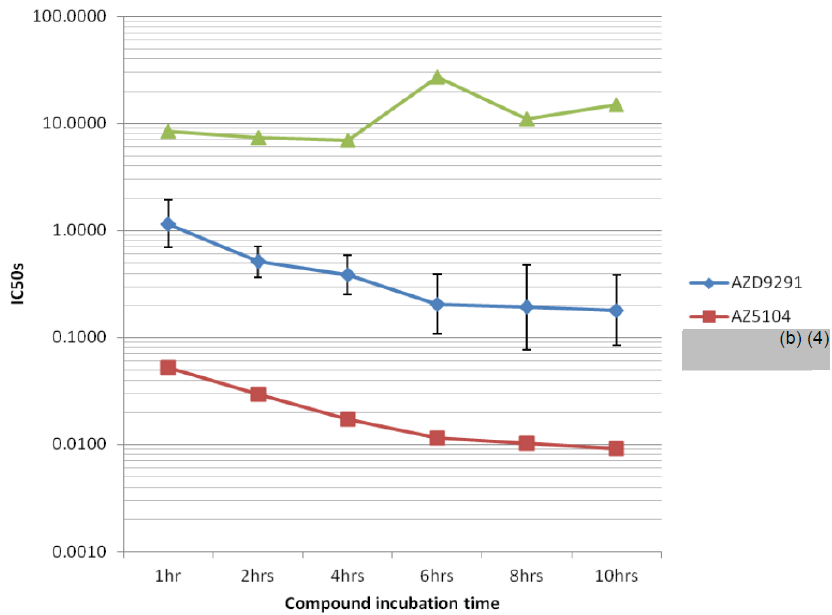
IC50s – показатели медианной ингибирующей концентрации (median inhibitory concentration), Compound incubation time – время инкубации; данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения среднего; hrs – ч; зеленой линией показаны результаты для не указанного препарата сравнения.

.



**Примечание:** IC50s – показатели медианной ингибирующей концентрации (median inhibitory concentration), Compound incubation time – время инкубации; данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения среднего; hrs – ч; зеленой линией показаны результаты для не указанного препарата сравнения.

**.**[1].

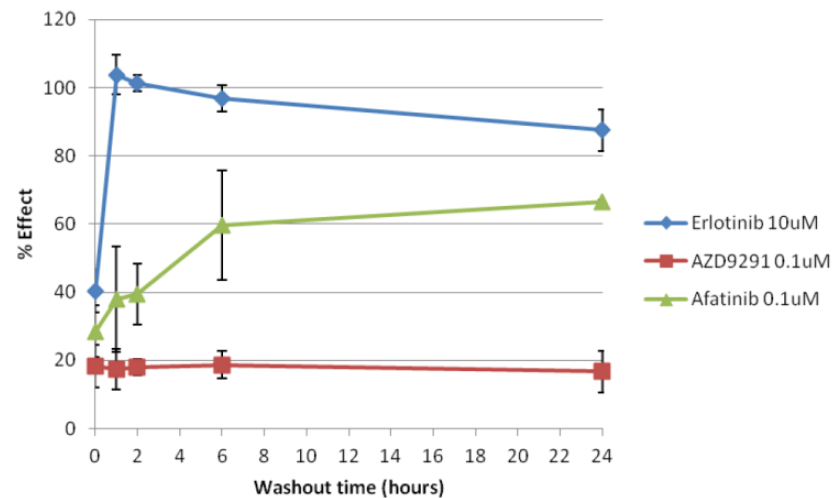


**Примечание:**

IC50s – показатели медианной ингибирующей концентрации (median inhibitory concentration), Compound incubation time – время инкубации; данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения среднего; hrs – ч; зеленой линией показаны результаты для не указанного препарата сравнения.

Как наблюдалось в других исследованиях, активность осимертиниба была выше в отношении мутантных EGFR клеточных линий (например, NCI H1975, PC9 VanR, PC9, NCI H3255 и NCI H1650), чем в отношении клеточных линий дикого типа (например, LOVO, A431 и NCI H2073). Авторы отмечали, что в качестве препарата сравнения использовали обратимый ингибитор EGFR, но никакой дополнительной информации об этом лекарственном средстве предоставлено не было. Подавление было необратимым в течение оцениваемой продолжительности, поскольку подавление образования pEGFR сохранялось в обработанных клетках линии NCI H1975 в течение по меньшей мере 48 ч после вымывания (Рисунок 3‑4). У мутантов T790M/L858R (клетки H1975) этот эффект был аналогичен эффекту, наблюдаемому после лечения афатинибом (другим необратимым ингибитором EGFR), что согласуется с механизмом необратимого связывания. В образцах с клетками T790M, обработанными эрлотинибом, обратимым ингибитором, наблюдали быстрое восстановление pEGFR после вымывания препарата [1].

**.**[1].



**Примечание:**

% Effect – Данные представлены в виде доли (%) образовавшегося фосфорилированного рецептора эпидермального фактора роста относительно контрольных образцов, обработанных носителем (диметилсульфоксид); Washout time (hours) – время после отмывки, ч; данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения среднего; Erlotinib 10 µM – показатели в образцах, содержавших эрлотиниб в концентрации 10 мкмоль/л до отмывки; AZD9291 0,1 µM – показатели в образцах, содержавших осимертиниб в концентрации 0,1 мкмоль/л до отмывки; Afatinib 0,1 µM – показатели в образцах, содержавших афатиниб в концентрации 0,1 мкмоль/л до отмывки.

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика in vitro

Была проведена оценка активности осимертиниба и его активных метаболитов, AZ5104 и AZ7550, определяя степень, в которой соединения ингибируют активность мутантной киназы EGFR. Соединения тестировали на панели клеток с разным мутационным статусом EGFR (NCI H1975 [T790M/L858R]; PC9 [Ex19del] и LOVO [дикий тип]). Клетки инкубировали с соединением в течение 2 ч и фосфорилирование EGFR измеряли с использованием модифицированной системы ИФА с антителом против pEGFR. Осимертиниб или его метаболиты ингибировали пролиферацию клеток с IC50 в диапазоне 2–45 нмоль/л. IC50 в отношении клеток, экспрессирующих EGFR дикого типа, составляла от 33 до 786 нмоль/л [1].

Была проведена оценка влияния осимертиниба и двух его активных метаболитов (AZ5104 и AZ7550) на пролиферацию и выживаемость клеток в клеточных линиях панельных EGFR-мутантов и клеток дикого типа. Клетки культивировали в присутствии возрастающих концентраций осимертиниба или одного из его метаболитов вместе с красителем Sytox Green для оценки жизнеспособности. Осимертиниб и оба его метаболита проявляли большую эффективность в отношении мутантных форм EGFR, чем в отношении клеточных линий дикого типа (Calu3, Calu6 и NCI-H203) [1].

Chuang et al. (2021) оценивали связь аннексина A1 и химиочувствительности с ингибитором тирозинкиназы EGFR третьего поколения осимертинибом в клетках рака легких с мутациями EGFR. Сверхэкспрессию аннексина A1 наблюдали в исследованных клетках рака легкого. Подавление аннексина A1 с помощью малой интерференционной РНК уменьшало рост клеток рака легкого. В клетках рака легких с мутациями EGFR нокдаун аннексина A1 повышал химиочувствительность к осимертинибу и снижал онкогенез, инвазию и миграцию клеток рака легких. В другом эуксперименте установили, что нокдаун аннексина A1 ингибирует фосфорилирование EGFR и нижестоящих путей Akt и способствует апоптозу в клетках рака легких, обработанных осимертинибом. Авторы заключили, что аннексин A1 играет решающую роль в химиочувствительности к осимертинибу в клетках рака легкого с мутацией EGFR [2].

Доступны результаты исследований по оценке активности осимертиниба, AZ5104 и AZ7550 в отношении киназ [3].

**Таблица 3‑1.** Активность осимертиниба в отношении киназ [3].

| **Киназа** | **Осимертиниб** | | **AZ5104** | | **AZ7550** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ингибирование активности, % (1 мкмоль/л)** | **IC50 киназной активности, нмоль/л** | **Ингибирование активности, % (1 мкмоль/л)** | **IC50 киназной активности, нмоль/л** | **Ингибирование активности, % (1 мкмоль/л)** | **IC50 киназной активности, нмоль/л** |
| ACK1 | 100 | 71 | 100 | 27 | 76 | 156 |
| ALK | 66 | 231 | 89 | 97 | 58 | 420 |
| BLK | 100 | 168 | 100 | 27 | 50 | 977 |
| BMX | 19 | 2425 | 68 | 505 | 14 | > 10000 |
| BRK | 87 | 255 | 99 | 45 | 56 | 843 |
| BTK | 64 | 699 | 91 | 132 | 12 | 5104 |
| ErbB2 | 97 | 116 | 98 | 61 | 89 | 700 |
| ErbB4 | 94 | 67 | 97 | 7 | 81 | 195 |
| FAK | 67 | 598 | 95 | 136 | 37 | 995 |
| FES | 39 | 389 | 83 | 127 | 59 | 449 |
| FGFR1 | 77 | > 10000 | 31 | 6018 | 12 | > 10000 |
| FLT3 | 55 | 562 | 75 | 129 | 39 | 302 |
| FLT4 | 78 | 678 | 82 | 142 | 50 | 1784 |
| IGF1-R | 64 | 941 | 87 | 78 | 38 | 1005 |
| Ins R | 66 | 432 | 90 | 127 | 39 | 1256 |
| IRR | 21 | 281 | 95 | 423 | 19 | 840 |
| ITK | 17 | 6956 | 81 | 925 | 23 | > 10000 |
| JAK3 | 44 | 2640 | 49 | 1358 | 19 | > 10000 |
| LRRK2 | 75 | 375 | 65 | 993 | 35 | 3933 |
| MLK1 | 88 | 85 | 63 | 141 | 69 | 88 |
| MNK2 | 91 | 95 | 91 | 62 | 75 | 228 |
| PYK2 | 59 | 682 | 81 | 284 | 28 | 2288 |
| TEC | 79 | 420 | 91 | 118 | 43 | 1317 |
| TrkB | 0 | > 10000 | 100 | > 10000 | 100 | > 10000 |
| Txk | 66 | 1590 | 83 | 426 | 29 | 2443 |
| YES | 89 | 8193 | 22 | 4803 | 4 | > 10000 |

На основании полученных данных авторы заключили, что осимертиниб выраженно ингибирует активность большого количества (> 80% изученных) киназ в концентрации 1 мкмоль/л, что дважды превышает максимальную концентрацию (Cmax) в плазме крови человека при лечении [3].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика in vivo

Было проведено исследование, цель которого состояла в том, чтобы сопоставить противоопухолевую активность осимертиниба со статусом мутации EGFR. Самкам бестимусных мышей (Свисс nu/nu) имплантировали опухоли, полученные из клеточных линий A431 (дикий тип EGFR), LOVO (дикий тип EGFR) или H1975 (EGFR мутация L858R/T790M), а самкам мышей линии SCID имплантировали опухоли, полученные из PC9 (клеточные линии EGFR мутация Ex19del), H3255 (EGFR мутация L858R) и PC9/VanR (EGFR мутация Ex19del/T790M). Осимертиниб вызывал зависимое от дозы подавление роста опухоли в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг, особенно в ксенотрансплантатах с мутацией EGFR [1].

Было проведено исследование по оценке влияния AZ5104 на рост опухоли НМРЛ у самок мышей. Использовали мышей линии Свисс (возраст не менее 6 недель), которым имплантировали мутантные клетки под кожу спины. Использовали лысых мышей Свисс для имплантации клеток линии H1975 с фенотипом T790M/L858R или имплантации клеток линии A431 с диким типом EGFR. Мышам Свисс SCID имплантировали клетки линии PC9 с делецией 19 экзона. После увеличения объема опухоли до 0,2–0,4 см3 животным начинали вводить AZ5104 в дозе 2,5, 10 или 50 мг/кг/сут. Животным из контрольных групп вводили носитель (путь введения не указан). Согласно полученным результатам AZ5104 подавлял рост всех видов опухолей у обоих подвидов мышей Свисс. Выраженность эффекта прямо зависела от дозы. Наиболее выраженным эффектом AZ5104 обладал в отношении клеток PC9 с делецией 19 экзона EGFR [1].

Доступны результаты исследования противоопухолевой активности осимертиниба у мышей с подкожным ксенотрансплантатом опухоли НМРЛ. Метод трансплантации и группы мышей были аналогичны описанному выше протоколу. Животным после имплантации однократно перорально вводили осимертиниб в дозе 0,5, 1 или 5 мг/кг. Затем животных в различные промежутки времени умерщвляли, отбирали образец ткани опухоли и с помощью метода ИФА определяли количество маркеров активации EGFR. Активность этих факторов снижалась по мере увеличения дозы осимертиниба. Наибольший эффект наблюдали через 6 ч после введения максимальной дозы осимертиниба. Противоопухолевого действия осимертиниба при его введении в дозе 0,5 мг/кг в отношении ксенотрансплантатов с диким типом гена EGFR не наблюдали [1].

Было проведено исследование по оценке влияния осимертинина на опухоль с двойной мутацией EGFR T790M/L858R, вживленную эмбрионам мышей. Родившихся мышей с подтвержденными мутациями выращивали в течение 16 недель с использованием корма, содержащего доксициклин для индукции роста опухоли. Животным вводли осимертиниб в дозе 1 или 5 мг/кг/сут. После умерщвления отбирали образец опухолевой ткани с последующей микроскопической оценкой. Осимертиниб подавлял рост опухоли зависимо от дозы. Введение препарата сравнения (гефитиниб) не оказывало подобного действия в данной модели [1].

Была проведена оценка продолжительности ответа на лечение осимертинибом у самок бестимусных лысых мышей линии Свисс после имплантации опухоли NCI-H1975 с мутацией L858/T790M EGFR. Когда размер имплантированной опухоли достигал размера 0,2 см3 начинали пероральное введение осимертиниба в дозе 1, 5 или 25 мг/кг/сут. Длительность лечения составляла до 327 дней. Осимертиниб в дозе 5 или 25 мг/кг/сут подавлял рост опухоли с выраженностью, зависимой от дозы. Осимертиниб при введении в дозе 1 мг/кг/сут подавлял рост опухоли в первые 100 дней введения, но затем рост опухоли продолжался. При изменении дозы осимертиниба у этих животных на 25 мг/кг/сут рост опухоли быстро снижался. Авторы заключили, что применение осимертиниба в дозе ≥ 5 мг/кг/сут заметно подавляло рост опухоли. У 9 из 12 животных в группе 5 мг/кг/сут к концу эксперимента не наблюдали видимой опухоли [1].

Доступны результаты исследования устойчивости ответа на лечение осимертинибом или гефинитибом белых бестимусных мышей линии Свисс (лысые, самки) после имплантации клеток НМРЛ линии PC9 (делеция 19 экзона гена EGFR). Осимертиниб вводили в дозе 5 или 25 мг/кг, а препарат сравнения в дозе 6,5 мг/кг. Гефитиниб и осимертиниб в дозе 25 мг/кг полностью подавляли рост опухоли в этой модели. В дозе 5 мг/кг осимертиниб частично подавлял рост опухоли [1].

Сравнение с гефитинибом провели в аналогичной модели с использованием клеток с мутацией EGFR L858R. Лекарственные средства перорально вводили в течение 75 дней после достижения объема опухоли 0,4 см3. Осимертиниб подавлял опухоли существенно выраженее гефитиниба [1].

Было проведено исследование по оценке активности осимертиниба в модели метастазов в головной мозг у мышей. Самкам бестимусных лысых мышей вводили импланты клеток PC9 с мутацией делеции экзона 19 EGFR, клетки дополнительно помечали геном люциферазы. Инъекцию осуществляли во внутреннюю сонную артерию. Ежедневно после достижения объема опухоли примерно 107 клеток животным вводили осимертиниб перорально в дозе 5 или 25 мг/кг. Рост опухоли оценивали по интенсивности биолюминисценции (сравнивали значения в день начала лечения и после его окончания). Осимертиниб зависимо от дозы подавлял рост опухоли в этой модели, увеличивая выживаемость животных. Авторы заключили, что осимертиниб оказывает устойчивое противоопухолеваое действие в отношении метастазов НМРЛ в головной мозг [1].

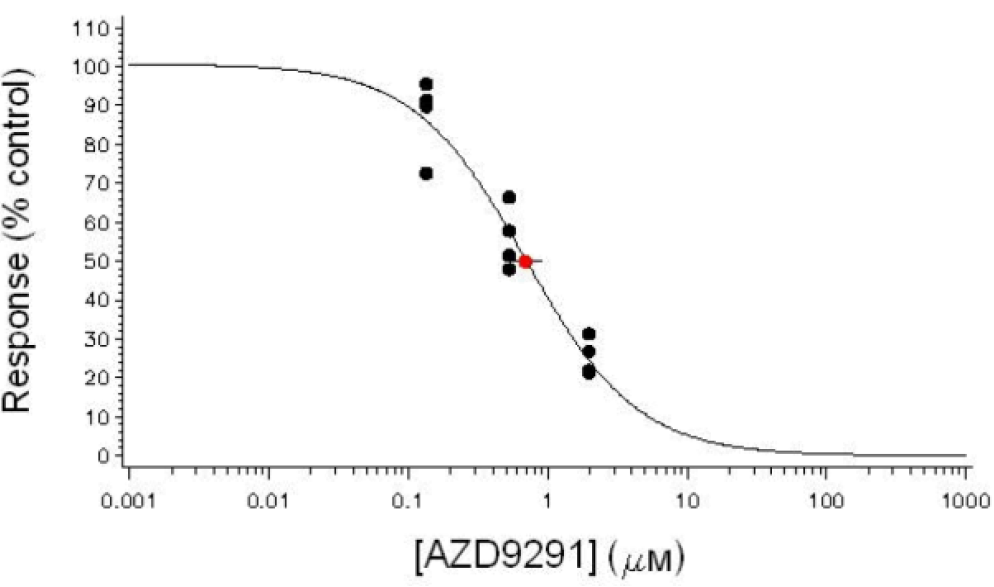
### 3.1.3. Вторичная фармакодинамика

Установлено, что осимертиниб является антагонистом адренергического α2-рецептора и рецепторов к серотонину 2A и 3B, данная активность установлена и для AZ5104. При высоких концентрациях в условиях *in vitro* осимертиниб обладал сродством к калиевым и натриевым каналам. Наблюдали частичное подавление работы рецептора аденозина A3 и кальциевых каналов L-типа при добавлении AZ5104. В высоких концентрациях AZ7550 оказывал действие на рекомбинантные потенциалзависимые ионные каналы сердца [1].

### 3.1.4. Фармакологическая безопасность

Доступны результаты электрофизиологического анализа влияния осимертиниба на ген специфических калиевых каналов сердца (human ether-a-go-go-related gene, hERG), проведенного с помощью метода локальной фиксации потенциала в клетках яичника китайского хомяка (Chinese hamster ovary, CHO), экспрессирующих hERG. Клетки подвергали воздействию возрастающих концентраций осимертиниба для оценки способности лекарственного средства ингибировать калиевый канал hERG. IC50 для ингибирования hERG с помощью осимертиниба составляла 0,69 мкмоль/л (Рисунок 3‑5) [1].

**.**[1].



**Примечание:**

Response (% control) – выраженность ответа относительно контрольного значения, %; [AZD9291] (µM) – концентрация осимертиниба, мкмоль/л; данные представлены в виде индивидуальных значений экспериментов, выполненных в трипликатах.

Авторы отмечают, что эта оценка IC50 осимертиниба в отношении hERG была скорректирована с использованием фактической концентрации перфузата, измеренной в испытуемых растворах. Согласно корректировке, клетки подвергались воздействию концентраций от 44,9% до 66,0% от номинальной в оцениваемом диапазоне. Авторы сочли, что это снижение тестируемой концентрации является результатом адсорбции лекарственного средства к клетке и/или аппарату перфузионной культуры. Основываясь на полученной IC50, заключили, что существует некоторый потенциал для ингибирования hERG при клинической Cmax, составляющей 0,5 мкмоль/л. Поскольку свойства осимертиниба связываться с белками плазмы в данном исследовании не были охарактеризованы, степень, в которой наблюдаемые изменения представляют собой клинически значимый риск, неясна [1].

Доступны результаты исследования влияния активного метаболита осимертиниба (AZ7550) на ионные каналы (калиевый hKV1.5, кальциевый hCaV3.2 и калиевый канал 4 типа, активируемый при гиперполяризации, степень которого регулируется циклическим нуклеотидом [hHCN4]). Согласно полученным данным, AZ7550 оказывает ингибирующее действие на кальциевый канал hCaV3.2 при IC50 31,91 мкмоль/л. Другой активный метаболит осимертиниба с лабораторным шифром AZ5104 оказывал аналогичное действие на кальциевый канал hCaV3.2 при IC50 37,54 мкмоль/л. Данный метаболит обладал IC50 в отношении калиевого канала hKV1.5 > 89,64 мкмоль/л [1].

Было проведено исследование с использованием морских свинок по оценке влияния осимертиниба при внутривенном введении (2 инфузии по 15 мин в дозе 5 или 40 мг/кг, период между инфузиями – 30 мин) на сердечно-сосудистую деятельность. Полученные результаты представлены в таблице ниже (Таблица 3‑2) [1].

**Таблица 3‑2.** Влияние осимертиниба при внутривенном введении наркотизированным морским свинкам на показатели сердечной деятельности [1].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Изменение относительно базального значения** | **Изменение относительно базального значения с учетом влияния носителя** |
| Диастолическое артериальное давление | ↑6–14% | ↑14–21% |
| Среднее артериальное давление | ↑12–18% | ↑11–19% |
| Частота сердечных сокращений | ↓4–7% | ↓6–8% |
| Длина интервала QRS | ↑15–29% | ↑11–26% |
| Длина интервала PR | ↑12% | ↑7% |
| Длина интервала QT с корректировкой Базетта | ↑4–9% | ↑4–9% |
| Систолическое давление в левом желудочке | ↑11–15% | ↑10–16% |

Была проведена оценка влияния осимертиниба и его метаболитов AZ5104 и AZ7550 на сердечно-сосудистую систему у собак породы бигль при пероральном введении. Использовали возрастающие дозы осимертиниба 6, 20 и 60 мг/кг (3, 7 и 10 дни эксперимента соответственно), телеметрию осуществляли в различные промежутки времени до и после введения. Через 2–2,5 ч после введения осимертиниба наблюдали небольшое, статистически значимое (p < 0,05) и, предположительно, дозозависимое снижение dP/dt+ левого желудочка (максимальная скорость повышения желудочкового давления), у собак из опытной группы по сравнению с показателем у животных, которым не вводили осимертиниб. Введение осимертиниба также вызывало небольшое, не зависящее от дозы, снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) у леченных по сравнению с показателем у интактных собак и увеличение скорректированного по ЧСС интервала QT. Из-за небольшой величины этих изменений, особенно в контексте небольшого размера выборки и неперекрестного дизайна исследования, неясно, представляют ли эти результаты клиническое значение. Осимертиниб при введении в любой дозе не оказывал влияния на продолжительность интервалов PR или QRS. Не наблюдали влияния осимертиниба на систолическое или диастолическое артериальное давление, а также на давление в левом желудочке, или на температуру тела [1].

В исследовании с использованием крыс, которым вводили осимертиниб в дозе 20, 50 или 100 мг/кг, при введении в максимальной дозе наблюдали повышение систолического и диастолического артериального давления. Данный эффект исчез через 24 ч после введения [1].

Было проведено исследование по оценке влияния осимертиниба на нервную систему, ЖКТ, дыхательную систему с оценкой общего состояния у самцов крыс линии Вистар при пероральном введении. Животным однократно перорально вводили осимертиниб в дозе 10, 40 или 100 мг/кг. Оценку состояния животных осуществляли в течение 24 ч после введения осимертиниба [1].

Было обнаружено снижение средней массы тела (p < 0,05 при сравнении с показателем у животных из контрольной группы). На 1440 мин после введения обнаружили статистически значимое (p < 0,05 относительно показателя в контрольной группе) сужение зрачка у животных из группы 40 мг/кг. У животных из групп 40 и 100 мг/кг снизилась двигательная активность, оцениваемая визуально (p < 0,05 при сравнении с показателем у животных, которым вводили носитель). Зависимое от дозы влияние на скорость выдоха наблюдали в опытных группах по сравнению с контрольными через 300–360 мин после введения осимертиниба. Минутный объем дыхания также статистически значимо уменьшался между 240–300 минутами после введения дозы при уровне дозы 10 мг/кг и через 300 мин после введения лекарственного средства при уровнях дозы 40 и 100 мг/кг. Эти изменения сочли находящимися в пределах нормы, и они были преходящими, и поэтому их связь с лечением неясна. Увеличение времени выдоха также наблюдалось во всех группах, получавших лечение. Хотя увеличение наблюдалось как по сравнению с исходными измерениями, так и по сравнению с показателем в контрольной группе (носитель) статистическая оценка учитывала только изменения относительно контрольного значения. Обнаружили статистически значимое (p < 0,05) снижение скорости кишечного пассажа у животных, которым вводили осимертиниб [1].

### 3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Gu et al. (2020) исследовали способность клеток с мутацией EGFR формировать резистентность к осимертинибу. Влияние лекарственного средства на выживаемость клеток определяли путем измерения изменения количества клеток. Апоптоз оценивали с помощью проточной цитометрии для обнаружения аннексин V-позитивных клеток и с помощью вестерн-блоттинга. Влияние различных веществ на замедление появления резистентности к нему оценивали по количеству образовавшихся колоний клеток *in vitro* и ксенотрансплантатов у мышей *in vivo*. Осимертиниб в сочетании с ингибитором киназы митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) или киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK), синергически снижал выживаемость клеток с усилением индукции апоптоза в клетках НМРЛ с мутацией EGFR, но не в клетках НМРЛ с EGFR дикого типа. Осимертиниб в комбинации с MEK или ERK был эффективен для уничтожения клеточных клонов с первичной внутренней устойчивостью к осимертинибу. Непрерывное и прерывистое фармакологическое ингибирование передачи сигналов MEK/ERK задерживает появление резистентности к осимертинибу как *in vitro*, так и *in vivo*. Авторы сочли эти результаты убедительными доклиническими доказательствами в поддержку нацеливания на передачу сигналов MEK/ERK в качестве стратегии отсрочки или предотвращения приобретенной резистентности к осимертинибу в клинике для улучшения долгосрочной терапевтической эффективности осимертиниба. С клинической точки зрения данные подтверждают оценку прерывистой схемы лечения осимертинибом в комбинации с ингибитором MEK или ERK у пациентов с НМРЛ с мутацией EGFR [4].

Li et al. (2019) обнаружили, что усиленная аутофагия клеток НМРЛ связана с устойчивостью к осимертинибу *in vitro* и *in vivo*. Ингибирование аутофагии усиливало цитотоксичность осимертиниба как в резистентных к осимертинибу, так и в чувствительных клетках. Кроме того, устойчивые к осимертинибу клетки проявляли свойства, подобные стволовым клеткам, тогда как ингибирование аутофагии снижало данные свойства за счет подавления экспрессии SOX2 и ALDH1A1. Кроме того, авторы обнаружили, что нокдаун беклина-1 ингибирует свойства, подобные стволовым клеткам, и восстанавливает цитотоксичность осимертиниба. Осимертиниб в сочетании с хлорохином ингибировал рост опухоли более эффективно, чем при отдельном введении у мышей с ксенотрансплантатом. Авторы заключили, что аутофагия играет неблагоприятную роль в цитотоксичности осимертиниба, индуцируя свойства, подобные стволовым клеткам. Комбинированная терапия осимертинибом и ингибитором аутофагии может обеспечить многообещающую стратегию для улучшения цитотоксичности осимертиниба [5].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

### 3.2.1. Всасывание

Доступны результаты исследований фармакокинетики осимертиниба. Было проведено исследование с использованием собак породы бигль, которым перорально или внутривенно вводили радиоактивный осимертиниб с последующим определением его концентрации в плазме крови, моче и кале. Определяли также концентрацию метаболита AZ7550 в данных субстратах. Полученные результаты фармакокинетических показателей представлены в таблице ниже (Таблица 3‑3) [1].

**Таблица 3‑3.** Фармакокинетические показатели осимертиниба и его метаболита при внутривенном или пероральном введении радиоактивного препарата в дозе 1 или 2 мг/кг соответственно собакам [1].

| **Показатель** | **Путь** | **Суммарная концентрация введенной радиоактивности** | **Осимертиниб** | **AZ7550** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| tmax, ч | Внутривенный | – | – | 6 |
| Пероральный | 4 | 2 | 4 |
| Cmax, нмоль/л | Внутривенный | 457 | 195 | 3,37 |
| Пероральный | 540 | 201 | 26,5 |
| AUC(0-t), нмоль\*ч/л | Внутривенный | 30300 | 1550 | НПКО |
| Пероральный | 53000 | 3740 | 620 |
| AUC метаболита, нмоль\*ч/л | Внутривенный | 1950 | нп | – |
| Пероральный | 1420 | нп | 16,6 |
| CL, л/ч/кг | Внутривенный  Пероральный | нп | 1,28 | нп |
| Vd, л/кг | Внутривенный  Пероральный | нп | 18,2 | нп |
| t1/2, ч | Внутривенный | 197 | 10,3 | НПКО |
| Пероральный | 179 | 13,1 | 15,9 |
| %F | Пероральный | нп | 115 | нп |

**Примечание***:*

tmax – время достижения максимальной концентрации; Cmax – максимальная концентрация в плазме; AUC(0-t) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации по временной точке t; AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»; CL – общий плазменный клиренс; Vd – кажущийся объем распределения; t1/2 – период полувыведения; %F – относительная биодоступность; НПКО – ниже предела количественного определения; нп – не применимо.

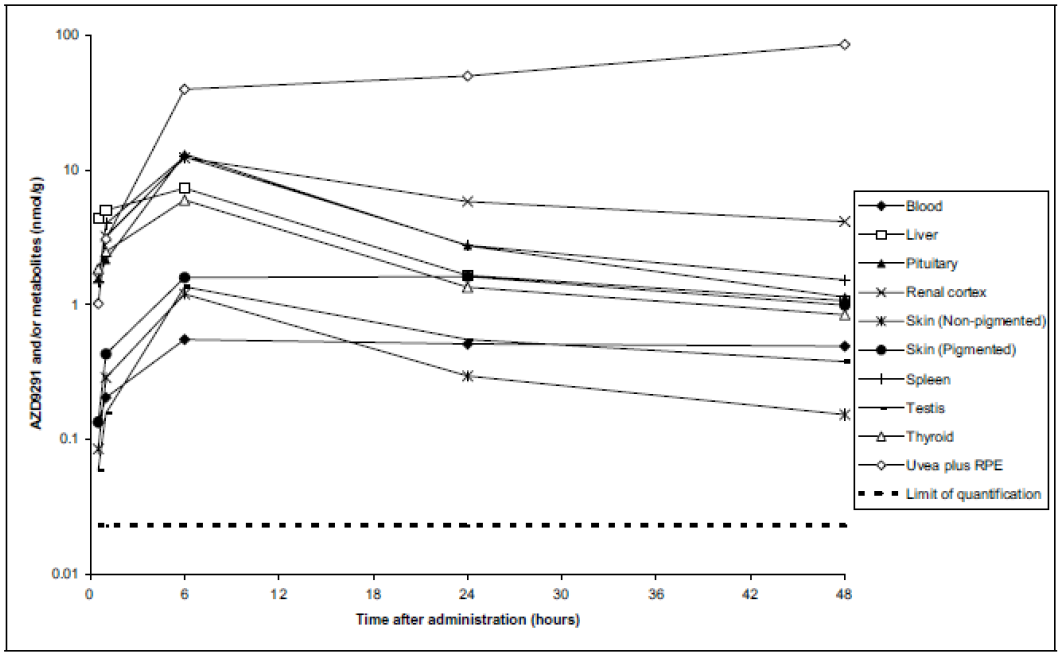
### 3.2.2. Распределение

Доступны результаты исследования распределения осимертиниба с использованием самцов и самок крыс, которым перорально или внутривенно вводили радиоактивно меченый осимертиниб в дозе 4 мг/кг. Плазму крови, мочу, кал, выдыхаемый воздух и смывы с метаболических клеток отбирали в различные промежутки времени в течение 168 ч, образцы тканей отбирали в различные промежутки времени в течение 2 мес. Результаты измерения концентрации осимертиниба в биологическим матрицах представлены в таблице ниже (Таблица 3‑4). Результаты динамического измерения концентрации осимертиниба в различных тканях представлены на Рисунке 3-6 [1].

**Таблица 3‑4.** Доля от введенной радиоактивности, выведенная в течение 168 ч после однократного введения осимертиниба крысам [1].

| **Образец** | **Внутривенное введение** | | **Пероральное введение** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Самцы** | **Самки** | **Самцы** | **Самки** |
| Моча | 3,8 ± 0,8 | 2,8 ± 0,5 | 2,3 ± 0,9 | 2,3 ± 0,5 |
| Кал | 84,4 ± 4,2 | 80,9 ± 1 | 93,4 ± 2,1 | 87,4 ± 5 |
| Выдыхаемый воздух | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Смыв с клетки | 1 ± 0,4 | 1,5 ± 1,1 | 0,7 ± 0,1 | 0,9 ± 0,7 |
| Остов тела | 4,6 ± 0,4 | 4,8 ± 0,5 | 3 ± 0,3 | 4,2 ± 0,6 |
| Итого | 93,7 ± 5 | 90 ± 2,1 | 99,3 ± 2,5 | 94,8 ± 4,5 |

**.**[1].



**Примечание:**

AZD9291 and/or metabolites (nmol/g) – концентрация осимертиниба и/или его метаболитов в образце, нмоль/г; Time after administration (hours) – время после введения, ч; blood – концентрация осимертиниба и его метаболитов в крови; liver – концентрация осимертиниба и его метаболитов в печени; pituitary – концентрация осимертиниба и его метаболитов в гипофизе; renal cortex – концентрация осимертиниба и его метаболитов в корковом веществе почек; skin (non-pigmented) – концентрация осимертиниба и его метаболитов в непигментированной коже; skin (pigmented) – концентрация осимертиниба и его метаболитов в пигментированной коже; spleen – концентрация осимертиниба и его метаболитов в селезенке; testis – концентрация осимертиниба и его метаболитов в семенниках; thyroid – концентрация осимертиниба и его метаболитов в щитовидной железе; uvea plus RPE – концентрация осимертиниба и его метаболитов в сосудистой оболочке и пигментном эпителии сетчатки; limit of quantification – предел количественного определения.

### 3.2.3. Связывание с белками плазмы

Доступны результаты *in vitro* исследования связывания радиоактивно меченого осимертиниба с белками гепатоцитов крыс. Клетки инкубировали в присутствии радиоактивно меченого осимертиниба в концентрации 10 мкмоль/л в течение 4 ч. Ковалентное связывание осимертиниба составило 217 пмоль/мг, что превысило значение для положительного контроля [1].

### 3.2.4. Метаболизм

Согласно данным результатов исследования по изучению фармакокинетики осимертиниба у собак, представленного в Разделе 3.2.1, в плазме, моче и кале обнаруживался метаболит AZ7550 в количестве 17%. Метаболит AZ5104 не выявили у собак. Изофермент цитохромы P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4 является основным ферментом, метаболизирующим осимертиниб. При этом установлено, что CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2E1 и 3A5 также участвуют в метаболизме осимертиниба, но в существенно меньшей степени. AZ5104 и AZ7550 также подвергались активному метаболизму под действием CYP3A4 и/или CYP3A5. Метаболиты AZ5104 и AZ7550 преимущественно образуются под действием ферментов CYP3A4 и 3A5 [1].

### 3.2.5. Выведение

Согласно данным результатов исследования по изучению фармакокинетики осимертиниба у собак, представленного в Разделе 3.2.1, доля выведенной радиоактивности при внутривенном и пероральном введении собакам составило 85,2 и 86,4% соответственно. Основным путем выделения осимертиниба и его метаболита AZ7550 был ЖКТ. С мочой выводилось менее 5% от введенной радиоактивности. Выведение осимертиниба у крыс было быстрым: большая часть от введенной дозы выводилась в течение 48 ч, а 90–99,3% от введенной дозы выводилось в течение 168 ч [1].

### 3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Wu et al. (2020) изучили влияние авитиниба (ингибитор тирозинкиназы EGFR 3 поколения) на показатели фармакокинетики осимертиниба *in vivo* и *in vitro*. Метаболическую стабильность *in vitro* и ингибирующее действие авитиниба на осимертиниб оценивали с помощью микросом печени крысы с определением IC50. Для исследования *in vivo* 18 крыс линии Спрег-Доули разделили на три группы: группа крыс, получавших авитиниб многократно (30 мг/кг/сут авитиниба в течение 7 дней); группа животных, получавших авитиниб однократно (носитель [полиэтиленгликоль 200] один раз в день в течение шести дней и 30 мг/кг авитиниба на 7 день), и контрольная группа (носитель [полиэтиленгликоль 200] один раз в день в течение семи дней). Далее всем крысам вводили осимертиниб в дозе 10 мг/кг. Для определения концентрации осимертиниба в плазме использовали метод ультрахроматографии и масс-спектрометрии. Согласно данным анализа *in vitro*, значение IC50 осимертиниба в микросомах печени крыс составляло 27,6 мкмоль/л. Когда крысам предварительно вводили авитиниб, значения площади под фармакокинетической кривой «концетрация-время» (AUC) и среднего времени удерживания (MRT) осимертиниба повышались, а его Cmax и tmax значительно увеличивались, тогда как значения общего плазменного клиренса с поправкой на биодоступность при пероральном введении значительно снижались (p < 0,05 при сравнении с показателем у животных из контрольной группы). Авторы заключили, что между авитинибом и осимертинибом происходит лекарственное взаимодействие [6].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Данные по токсичности при однократном введении суммированы вместе с данными по токсичности при многократном введении в таблице описанной ниже в Разделе 3.3.2 (Таблица 3‑5) [3].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Согласно данным Европейского агентства лекарственных средств, доступны результаты исследований токсичности осимертиниба при его многократном введении (Таблица 3‑5) [3].

**Таблица 3‑5.** Данные по доклиническим исследованиям токсичности осимертиниба при многократном и однократном введении [3].

| **Вид, линия (соответствие GLP)** | **Дозы, мг/кг/сут (путь введения)** | **n, пол, группа** | **Длительность введения, дней** | **Основные наблюдения** | **NOAEL (мг/кг/сут)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы Вистар (не GLP) | 100, 300, 1000 (перорально) | 100, 1000 мг/кг: 1M; 300 мг/кг: 3M | 2 дня | **≥ 100 мг/кг:** снижение массы тела;  **300 мг/кг:** клинические признаки, макроскопические наблюдения поражения ЖКТ  **1000 мг/кг:** выше максимальной переносимой дозы | < 100 |
| Крысы Вистар (не GLP) | 50, 100, 200 (перорально) | 3M в каждой группе | 7 дней | **≥ 50 мг/кг:** снижение массы тела и потребления корма. Изменение показателей крови (снижение количества ретикулоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, повышение количества нейтрофилов), показателей биохимического анализа крови (снижение концентрации триглицеридов, натрия и общего белка крови, повышение концентрации калия и фосфатов). Гистологические изменения в тимусе (снижение количества лимфоцитов и/или некроз) и желудке (кратерообразные углубления в ткани)  **≥ 100 мг/кг:** выше максимальной переносимой дозы, гистопатологические изменения в грудине (снижение клеточности костного мозга), язвенные поражения желудка, воспалительные поражения двенадцатиперстной кишки и снижение массы печени | < 50 |
| Крысы Вистар (не GLP) | 20, 40, 60 (перорально) | 4M и 4F в каждой группе | 14 дней | **≥ 20 мг/кг:** снижение потребления пищи (F), изменение показателей крови (снижение количества ретикулоцитов, повышение количества нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов). Гистопатологические изменения в глазу (F)  **≥ 40 мг/кг:** выше максимальной переносимой дозы. Снижение массы тела и потребления корма. Снижение двигательной активности, изменения показателей биохимического анализа крови (снижение активности АЛТ, концентрации триглицеридов, общего белка крови, альбумина, глобулина, кальция, холестерина, фосфатов и глюкозы, увеличение концентрации мочевины и креатинина). Гистопатологические изменения (M) в глазу, тимусе, костном мозге, тонком кишечнике. Снижение концентрации гликогена в печени (F)  **60 мг/кг:** снижение массы печени и селезенки (M) | < 20 |
| Крысы Вистар (GLP) | 4, 10, 20 (F), 40 (M) (перорально) | 10M и 10F в каждой группе + 5 животных в группах отмывки | 28 дней + 28 дней отмывки | **≥ 4 мг/кг:** снижение массы тела, атрофия сетчатки  **≥ 10 мг/кг:** атрофия языка (F), семенников, матки и яичников. Снижение количества эритроцитов (M) и лейкоцитов (F)  **20/40 мг/кг:** снижение потребления пищи, снижение биохимических показателей (триглицериды (M), холестерин, общий белок крови, альбумин), увеличение количества лейкоцитов. Гистопатологические признаки поражения опорно-двигательного аппарата. Снижение массы печени, тимуса и простаты  **Период восстановления:** без гистопатологических изменений, кроме небольшой атрофии эпителия сетчатки (1F) | < 4 |
| Крысы Вистар (GLP) | 1, 10, 20 (F), 40/20 (M) (перорально) | 10M и 10 F в каждой группе | 92 дня | **≥ 10 мг/кг:** снижение массы тела и потребления пищи (M). Гистопатологические изменения в коже, роговице, языке, пищеводе, гардеровой железе, снижение массы матки, простаты и придатка яичка  **≥ 20 мг/кг:** гистопатологические изменения желудка, атрофия молочных желез, увеличение количества лейкоцитов, снижение фертильности у самцов  **40/20 мг/кг:** выше максимальной переносимой дозы | 1 (NOEL) |
| Собаки бигль (не GLP) | Фаза максимальной переносимой дозы при однократном введении: 10, 30, 100, 200, 400; 5 дней: 100  Многократное введение: 10, 20, 40, 60 | 1M с 1F в каждой группе | Максимальная переносимая доза: однократно в возрастающих дозах (2 дня отмывки), 5 дней повторных доз 100 мг/кг | **Максимальная переносимая доза:** ≥ 400 мг/кг (однократно) и < 100 мг/кг (5 дней)  **≥ 10 мг/кг:** снижение потребления корма, увеличение уровня холестерина  **≥ 30 мг/кг:** увеличение количества нейтрофилов и моноцитов (F)  **≥ 100 мг/кг:** рвота  **≥ 200 мг/кг:** снижение массы тела, увеличение количества нейтрофилов (M), снижение концентрации калия  **400 мг/кг:** снижение количества эритроцитов и гемоглобина (F)  100 мг/кг (5 дней): повышение концентрации триглицеридов, АЛТ, снижение концентрации эритроцитов и гемоглобина (M) | < 10 |
| Многократное введение: 14 дней | **Многократное введение:**  **≥ 10 мг/кг:** повышение концентрации холестерина. Гистопатологические изменения в глазах, коже;  **≥ 20 мг/кг:** снижение количества эритроцитов, гемоглобина (M), увеличение количества нейтрофилов, моноцитов (M), снижение концентрации натрия (M), повышение активности АЛТ (M), снижение концентрации креатинина  **≥ 40 мг/кг:** образование макротромбоцитов и снижение концентрации тромбоцитов (F)  **≥ 60 мг/кг:** снижение концентрации эритроцитов, гемоглобина (F), повышение концентрации триглицеродов, общего белка крови и глобулинов (M) |  |
| Собаки бигль (GLP) | 2, 6, 20/12 (перорально) | 3M и 3F в каждой группе | 28 дней + 28 дней восстановления | **≥ 2 мг/кг:** снижение потребление корма и потеря массы тела. Гистопатологические изменения в семенниках и придатке семенника  **≥ 6 мг/кг:** гистопатологические изменения в глазу и языке (атрофии)  **≥ 20/12 мг/кг:** > максимальной переносимой дозы. Атрофия двенадцатиперстной кишки и кожи.  В периоде восстановления: изменения в роговице (1F, 1M) | < 2 |
| Собаки бигль (GLP) | 1, 3, 10/6 (перорально) | 4M и 4F в каждой группе | 92 дня | **≥ 3 мг/кг:** изменения органа зрения (M)  10/6 мг/кг: > максимальной переносимой дозы, покраснение конъюнктивы, снижение потребления пищи (F). Увеличение количества нейтрофилов и фибриногена. Гистопатологические изменения глаз | 3 |
| **е** | | | | | |

### 3.3.3. Генотоксичность

Осимертиниб не обладал генотоксичностью в стандартной батарее тестов *in vitro* и *in vivo* [1].

### 3.3.4. Канцерогенность

Канцерогенные исследования не проводили, так как для препаратов для лечения рака данный тип исследований не требуется [1].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

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

Введение осимертиниба крысам в течение 65 дней ассоциировалось со снижением фертильности у самцов, что продемонстрировано уменьшением количества живых плодов, главным образом, из-за увеличения предимплантационной потери у самок, не получавших осимертиниб, скрещенных с самцами, получавшими осимертиниб в высокой дозе 10 мг/кг. Эти эффекты возникали при использовании доз осимертиниба примерно 2 раза ниже, чем у человека при рекомендуемой дозе 80 мг. Хотя механизм этого очевидного влияния на фертильность самцов до конца не выяснен, на основании этих данных группа фармакологов/токсикологов рекомендует мужчинам репродуктивного возраста использовать контрацепцию во время лечения осимертинибом и в течение 4 мес. после приема последней дозы препарата [1].

Провели исследование с использованием беременных крыс, которым в течение 1 или более месяцев ежедневно водили осимертиниб. Оценивали влияние на эмбрион после его рождения, а также развитие родившихся животных. Обнаружили, что при концентрациях лекарственного средства в плазме, соответствующих клиническим, происходит увеличение частоты анэструса, дегенерации желтого тела в яичниках и истончения эпителия в матке и влагалище. Изменения в яичниках, наблюдаемые после первого месяца введения, оказались обратимыми. У самцов крыс и собак наблюдали изменения в семенниках, включающие дегенерацию семенных канальцев и/или снижение активности сперматозоидов. Эти изменения сопровождались вторичными изменениями придатка семенника (уменьшение количества сперматозоидов) и уменьшением массы репродуктивных органов (предстательная железа и придатки семенника у крыс), в исследованиях длительностью 1 (≥ 10 мг/кг/сут у крыс, ≥ 2 мг/кг/сут у собак) и 3 мес. (6/10 мг/кг/сут у собак). Не выявили изменений во время периода наблюдения длительностью 1 мес. после окончания введения у крыс, которым вводили осимертиниб в течение 1 мес, таким образом эффект был обратимым. Патологию семенников у собак наблюдали при введении осимертиниба в низких и средних дозах, но не при высокой дозе в конце периода введения [3].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

Влияние осимертиниба на эмбриофетальное развитие, а также выживаемость и развитие в период после рождения оценивали в исследовании с использованием крыс, которое включало оценку исхода беременности. Токсичность в отношении матерей наблюдали при введении осимертиниба дозах ≥ 20 мг/кг/сут. Введение крысам осимертиниба с 6 по 20 дни беременности приводило к увеличению постимплантационных потерь при дозе 20 мг/кг/сут. Введение осимертиниба в течение основного периода эмбрионального органогенеза (с 6 по 16 дни беременности) было связано со снижением массы плода при использовании доз 20 и 30 мг/кг/сут. Введение самкам осимертиниба во время беременности и в период ранней лактации (с 6 дня беременности до 6 дня лактации) вызывало снижение выживаемости детенышей (100% потерю приплода наблюдали при введении осимертиниба в дозе 30 мг/кг/сут) и снижение масы тела детенышей при введении осимертиниба в дозе ≥ 20 мг/кг/сут. Не выявили внешних аномалий или аномалий внутренних органов, возникших на фоне введения осимертиниба матерям, у плодов или детенышей (дозы до 30 мг/кг/сут) [3].

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

Исследований данного типа не проводили.

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Исследований данного типа не проводили.

### 3.3.6. Местная переносимость

Исследования местной переносимости осимертиниба не проводили [1].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Измерение концентрации осимертиниба и AZ7550 проводили в исследованиях токсичности осимертиниба при многократном введении. Уровни Cmax и AUC в равновесном состоянии у людей при предлагаемой терапевтической дозе 80 мг были сопоставимы или превышали уровни, достигаемые у животных при введении осимертиниба в высоких дозах в течение 3 мес. (AUC 5880 и 16200 нмоль\*ч/л у самцов и самок крыс соответственно; 5420 нмоль\*ч /л у собак). На основании полученных данных авторы заключили, что токсические эффекты осимертиниба наступают при терапевтическом использовании. Параметры токсикокинетики для метаболита AZ5104 недоступны для исследований длительностью 3 мес. с использованием крыс и собак [3].

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Фототоксичность осимертиниба оценивали по выживаемости клеток линии 3T3 мышей Balb/c с помощью метода определения поглощения красителя нейтрального красного. Осимертиниб оказывал токсическое действие на клетки, тем не менее не выявили существенной разницы в выраженности токсического действия на клетки 3T3 после инкубации с осимертинибом (150,5 мкг/мл) при облучении ультрафиолетом или без него. Авторы пришли к заключению, что осимертиниб не обладает фототоксичностью [1].

#### 3.3.8.2. Токсичность в отношении легких

В исследовании на крысах, которым вводили осимертиниб в течение 13 недель, провели оценку состояния легких. После окончания введения животных умерщвляли, получали образцы ткани легкого и проводили электронную микроскопию. Обнаружили скопления пенистых альвеолярных микрофагов с повышенным количеством цитоплазмы. В макрофагах наблюдали скопление вторичных лизосом на различных стадиях их пищеварения: у самок – лизосомы раннего фосфолипидоза, у самцов – лизосомы, осуществляющие липофусциноз или мультивезикулярные тельца [6].

#### 3.3.8.3. Иммунотоксичность

В токсикологических исследованиях при многократном введении осимертиниба продолжительностью до 3 мес. не выявили выраженных признаков токсического действия на иммунную систему или токсического действия на печень, опосредованного иммунными механизмами. У крыс и собак выявили увеличение количества лейкоцитов и фибриногена, а также снижение количества эритроцитов в крови. У крыс эти изменения сопровождались усилением гемопоэза в селезенке. Эти изменения сочли вторичными по отношению к дегенеративным и воспалительным процессам в коже и ЖКТ, связанным с действием осимертиниба на EGFR дикого типа. После 1 мес. введения в течение 1 мес. наблюдения без введения у собак выявили, что эти нарушения являются обратимыми. Обнаруженное изменение в брыжеечном лимфатическом узле (эритрофагоцитоз), наблюдаемое у крыс через 1 и 3 мес., исчезло через 1 мес. после отмены введения. Эритрофагоцитоз не был связан с какими-либо другими дегенеративными изменениями или образованием билирубина. В тимусе и костном мозге крыс наблюдали снижение клеточности, развившееся после введения осимертиниба в дозах равных или превышающих 40 мг/кг/сут в течение 7–14 дней. В некоторых исследованиях отмечали отдельные случаи α-макроглобулинемии (у крыс при введении в течение 7 дней) и изменение баланса субполпуляций лимфоцитов (у собак при введении в течение 14 дней), но эти изменения не сочли значимыми или представляющими интерес для оценки иммунотоксичности. У собак в исследовании длительностью 14 дней отмечали снижение количества тромбоцитов с увеличением количества макротромбоцитов в мазке периферической крови (доза 40 мг/кг/сут или больше) [3].

#### 3.3.8.4. Токсичность метаболитов

Провели исследование по оценке токсичности AZ5104 после перорального введения самкам крыс в течение 1 мес. Клинические признаки токсичности и гистопатологические изменения внутренних органов, которые наблюдали у крыс, получавших AZ5104, соответствовали изменениям, наблюдаемым у крыс, которым вводили осимертиниб. Единственным отличием было возникновение воспалительных изменений кожи (инфильтрация воспалительными клетками от минимальной до легкой степени) и надпочечников (минимальное воспалительное поражение коры надпочечника, клеточная инфильтрация). Эффекты были ограничено обратимыми [3].

#### 3.3.8.5. Токсичность примесей

Оценили бактериальную мутагенность *in vitro* (тест Эймса) четырех потенциально мутагенных примеси осимертиниба. При тестировании двух из этих примесей получили отрицательные результаты теста Эймса, две другие примеси сочли мутагенными, так как при их исследовании обнаружили положительные результаты теста Эймса [3].

**Список литературы:**

1. TAGRISSO (osimertinib) tablets. AstraZeneca Pharmaceuticals, LP Application No.: 208065. Approval Date: 11/13/2015. Pharmacology Review [Internet]. [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000TOC.cfm>
2. Chuang MC, Lung JH, Chen YC, Lin YC, Li YC, Hung MS. The Association of Annexin A1 and Chemosensitivity to Osimertinib in Lung Cancer Cells. Cancers. 2021 Jan;13(16):4106.
3. EMA. Assessment report. Tagrisso [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf>
4. Gu J, Yao W, Shi P, Zhang G, Owonikoko TK, Ramalingam SS, et al. MEK or ERK inhibition effectively abrogates emergence of acquired osimertinib resistance in the treatment of epidermal growth factor receptor–mutant lung cancers. Cancer. 2020;126(16):3788–99.
5. Li L, Wang Y, Jiao L, Lin C, Lu C, Zhang K, et al. Protective autophagy decreases osimertinib cytotoxicity through regulation of stem cell-like properties in lung cancer. Cancer Lett. 2019 Jun 28;452:191–202.
6. Wu Q, Jiang H, Wang S, Dai D, Chen F, Meng D, et al. Effects of avitinib on the pharmacokinetics of osimertinib in vitro and in vivo in rats. Thorac Cancer. 2020;11(10):2775–81.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

**Введение и резюме**

Клинических исследований препарата PT-OSM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-OSM, разработанный АО «ОРТАТ», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат осимертиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Тагриссо®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг (АстраЗенека АБ, Швеция), которому PT-OSM полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах осимертиниба у человека, полученные в исследованиях препарата Тагриссо®. Клинических исследований лекарственного препарата PT-OSM пока не проводилось.

Клиническая разработка осимертиниба включала исследования фармакокинетики при пероральном введение у здоровых добровольцев, исследования фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек, печени, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий, ключевые исследования III фазы по оценке эффективности осимертиниба в качестве базисной терапии НМРЛ (FLAURA) у пациентов с ранее нелеченым НМРЛ с мутацией EGFR, исследование III фазы (AURA 3) с участием пациентов с НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR, а также клиническое исследование III фазы по оценке эффективности осимертиниба при адъювантной терапии НМРЛ после хирургического лечения (ADAURA) на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения осимертиниба.

В клинических исследованиях адъювантной терапии у пациентов с ранней стадией НМРЛ и с метастастическим НМЛР осимертиниб хорошо переносился в дозах до 80 мг. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. У пациентов осимертиниб применялся в виде однократных доз до 80 мг или многократных доз до 80 мг. Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Абсолютная биодоступность осимертиниба у человека не определена. Так как менее 19% от введенной дозы осимертиниба выводится с калом в течение первых 72 ч после перорального приема, степень всасывания осимертиниба считают высокой. У здоровых добровольцев, принимавших осимертиниб в дозе 80 мг в лекарственной форме таблетки, рН желудочного содержимого повышался за счет приема омепразола в течение 5 дней. Данное изменение не влияло на всасывание осимертиниба [1]. После приема в дозе 80 мг осимертиниб активно распределялся со средним Vd/F 2495 ± 936 л. В исследовании AURA (фаза I) средний Vd/F составил 1216 ± 604 л у пациентов после приема осимертиниба в дозе 80 мг (лекарственная форма таблетка). Осимертиниб обнаружили в цереброспинальной жидкости у одного из пациентов в исследовании AURA 2. Концентрация осимертиниба в цереброспинальной жидкости составила 1% от концентрации в плазме крови. В исследованиях *in vitro* установили, что осимертиниб метаболизируется преимущественно CYP3A4 и CYP3A5. Основным путем выведения осимертиниба у человека является ЖКТ. Экспозиция осимертиниба была пропорциональной его дозе по показателям AUC и Cmax по мере увеличения дозы как при однократном, так и при многократном введении. Фармакокинетика осимертиниба у пациентов, получавших осимертиниб в дозе 160 и 240 мг, была предсказуемой с фактором линейности 0,972 после приема осимертиниба в лекарственной форме капсула и 0,901 после приема осимертиниба 80 мг в лекарственной форме таблетка даже на 22 день после начала введения [1].

Регистрационные исследования эффективности и безопасности эверолимуса (Тагриссо®) были проведены у пациентов с ранее не леченным НМРЛ с мутацией EGFR, с НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR, при адъювантной терапии НМРЛ после хирургического лечения.

В регистрационных исследованиях осимертиниба приняло участие в общей сложности 1968 пациентов. Из них 556 пациентов получали терапию с ранее не леченным НМРЛ с мутацией EGFR, 319 пациентов по поводу НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR, 201 пациент с прогрессирующим НМРЛ, ранее получавших ингибиторы тирозинкиназы EGFR и/или терапию препаратами платины с подтвержденной мутацией EGFR T790M, 682 пациента для оценки адъювантной терапии НМРЛ после хирургического лечения, а также 210 пациентов для оценки эффективности осимертиниба по показателю объективного ответа на терапию. Во всех исследованиях осимертиниб назначался в дозе 80 мг/сутки.

В большинстве исследований первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, задокументированная с использованием шкалы RECIST. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении осимертиниба в сравнении с альтернативным лечением во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно выше у пациентов принимавших осимертиниб. Так, у пациентов с НМЛР без лечения медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 10,2 месяцев при приеме стандартных ингибиторов тирозинкиназы EGFR до 18,9 месяцев при приеме осимертиниба, у пациентов с НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась с 4,4 месяцев при приеме платинотерапии + пеметрексед до 10,1 месяцев после приема осимертиниба. Было выявилено преимущество осимертиниба по показателю выживаемости в стадии ремиссии в сравнении с плацебо у пациентов с адъювантной химиотерапией у пациентов с НМЛР после хирургического лечения (отношение рисков = 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,40) и без адъювантной химиотерапии (отношение рисков = 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,40), независимо от стадии заболевания.

К настоящему моменту доступны данные о безопасности осимертиниба, полученные в ходе клинических исследований осимертиниба и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных 1479 пациентов, получавших осимертиниб трех рандомизированных контролируемых исследованиях (ADAURA (n=337), адъювантная терапия), FLAURA (n=279), первая линия терапии и AURA3 (n=279) вторая линия), два исследования с одной группой (AURA Extension (n=201) и AURA2 (n=210)) и одно исследование по подбору дозы. Среди 1479 пациентов, получивших Тагриссо, 81% подвергались воздействию в течение 6 месяцев или дольше, а 60% подвергались воздействию более одного года.

Большинство нежелательных явлений были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (47%), сыпь (45%), паронихия (33%), сухость кожи (32%) и стоматит (24%). Нежелательные явления 3 и 4 степени тяжести в этих исследованиях составляли 10% и 0,1% соответственно. У пациентов, принимавших лекарственное средство Тагриссо в дозе 80 мг/сут, снижение дозы вследствие нежелательных явлений потребовалось у 3,4% пациентов. Случаи отмены лекарственного средства в результате нежелательных явлений составили 4,8%.

## 4.1. Фармакокинетика у человека

### 4.1.1. Всасывание

Осимертиниб относится к III классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System) с низкой проницаемостью и высокой растворимостью. Абсолютная биодоступность осимертиниба у человека не определена. Так как менее 19% от введенной дозы осимертиниба выводится с калом в течение первых 72 ч после перорального приема, степень всасывания осимертиниба считают высокой. После перорального приема осимертиниба пиковые концентрации достигались при медиане (мин.-макс.) tmax 6 (3–24) ч, при этом у некоторых пациентов наблюдали несколько подъемов концентрации в плазме крови в течение первых 24 ч после приема. У здоровых добровольцев, принимавших осимертиниб в дозе 80 мг в лекарственной форме таблетки, рН желудочного содержимого повышался за счет приема омепразола в течение 5 дней. Данное изменение не влияло на всасывание осимертиниба (AUC и Cmax увеличивались на 7% и 2% соответственно, при 90% ДИ 80–125%) [1].

Фармакокинетические свойства осимертиниба исследовали в ряде клинических исследований. У здоровых добровольцев сравнивали параметры фармакокинетики осимертиниба в различных лекарственных формах (Таблица 4‑1) [2].

**Таблица 4‑1.** Фармакокинетические показатели осимертиниба при пероральном введении добровольцам различных лекарственных форм [2].

| **Показатели** | **Лекарственная форма** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Капсула** | **Таблетка** | **Раствор** | **Таблетка, покрытая пленочной оболочкой** |
| Доза | 20 | 20 | 20 | 80 |
| N | 16 | 16 | 8 | 47 |
| tmax, ч1 | 6 (6–10) | 6 (4–10) | 6 (6–8,12) | 6 (3–12) |
| Cmax, нмоль/л2 | 31,6 (42,9) | 31,6 (27,8) | 29,9 (21,5) | 126,1 (31,0) |
| AUC(0-72), нмоль\*ч/л2 | 1060 (47,0) | 1060 (24,0) | 1010 (27,5) | 4106 (32,3) |
| AUC, нмоль\*ч/л2 | 1520 (50,5) | 1580 (32,6) | 1590 (36,2) | 6269 (37,0) |
| t1/2, ч3 | 52,6 ± 11,2 | 59,7 ± 15,6 | 61,2 ± 10,8 | 64,0 ± 7,3 |
| CL/F, л/ч3 | 29,9 ± 18,3 | 26,7 ± 10,0 | 26,7 ± 10,6 | 27,3 ± 10,5 |
| Vd/F3, л | 2170 ± 1230 | 2230 ± 526 | 2260 ± 618 | 2495 ± 936 |
| **е** | | | | |

### 4.1.2. Распределение

В исследовании с участием здоровых добровольцев установили, что после приема в дозе 80 мг осимертиниб (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) активно распределялся со средним Vd/F 2495 ± 936 л. В исследовании AURA (фаза I) средний Vd/F составил 1216 ± 604 л у пациентов после приема осимертиниба в дозе 80 мг в лекарственной форме таблетка. Наблюдали высокое значение Vd , которое было в 2 раза больше у здоровых добровольцев, чем у пациентов из целевой группы. При популяционном фармакокинетическом моделировании значение Vd/F составляло 986 л. Осимертиниб обнаружили в цереброспинальной жидкости у одного из пациентов в исследовании AURA 2. Концентрация осимертиниба в цереброспинальной жидкости составила 1% от концентрации в плазме крови [1].

### 4.1.3. Метаболизм

В исследованиях *in vitro* установили, что осимертиниб метаболизируется преимущественно CYP3A4 и CYP3A5. Несмотря на доступные данные, альтернативные метаболические пути не могут быть полностью исключены. Предполагают, что существуют метаболические пути, в которых осимертиниб метаболизируют другие CYP, но в меньше степени чем 3A4 и 3A5. В плазме крови у животных и у людей после перорального приема осимертиниба обнаружили 2 фармакологически активных метаболита (AZ7550 и AZ5104). После введения препарата Тагриссо пациентам оба метаболита обнаруживали в плазме крови. Значения tmax для AZ7550 и AZ5104 составили 24 (4–72) и 24 (6–72) ч соответственно. В плазме человека свободный осимертиниб составлял 0,8% от введенной радиоактивности, а AZ7550 и AZ5104 составляли 0,08% и 0,07% соответственно от общей радиоактивности. Остальная часть радиоактивности представляла собой осимертиниб, ковалентно связаны с белками плазмы крови [1].

Основной метаболический путь осимертиниба представлен окислением и деалкилированием. В образцах мочи и фекалий у людей наблюдалось по меньшей мере 12 компонентов, при этом 5 компонентов составляли >1% дозы, из которых неизмененный осимертиниб, AZ5104 и AZ7550, составляли примерно 1,9, 6,6 и 2,7% дозы, в то время как цистеинил аддукт (М21) и неизвестный метаболит (М25) составляли 1,5% и 1,9% дозы соответственно.

По данным исследований in vitro, осимертиниб является конкурентным ингибитором CYP 3A4/5, но не CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1 в клинически значимых концентрациях. В исследованиях in vitro, осимертиниб не является ингибитором UGT1A1 и UGT2B7 в клинически значимых концентрациях в печени. Ингибирование UGT1A1 в кишечнике возможно, но клиническое влияние неизвестно.

### 4.1.4. Выведение

После однократного перорального приема 20 мг препарата 67,8% дозы было обнаружено в фекалиях (1,2% в качестве исходного), а 14,2% назначенной дозы (0,8% в качестве исходного) было обнаружено в моче через 84 дня после сбора проб. На долю неизмененного осимертиниба приходилось примерно 2% элиминации: 0,8% с мочой и 1,2% с калом. [1]

**Таблица 4‑2.** Показатели выведения радиоактивно меченого осимертиниба у здоровых добровольцев [1]

| **Показатель** | **0–168 ч** | | | **0–504 ч** | | | **0–2016 ч** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Моча** | **Кал** | **Всего** | **Моча** | **Кал** | **Всего** | **Моча** | **Кал** | **Всего** |
| N | 8 | 8 | 8 | 6 | 8 | 6 | 8 | 8 | 8 |
| Среднее значение, % от введенной дозы | 6,62 | 40,6 | 47,3 | 9,67 | 58,4 | 68,9 | 14,2 | 67,8 | 81,9 |
| Стандартное отклонение | 1,12 | 6,71 | 7,08 | 1,75 | 4,18 | 3,54 | 2,08 | 4,35 | 4,41 |

На основании полученных данных авторы заключили, что основным путем выведения осимертиниба у человека является ЖКТ [1].

### 4.1.5. Линейность фармакокинетики

Экспозиция осимертиниба была пропорциональной его дозе по показателям AUC и Cmax по мере увеличения дозы как при однократном, так и при многократном введении. Фармакокинетика осимертиниба у пациентов, получавших осимертиниб в дозе 160 и 240 мг, была предсказуемой с фактором линейности 0,972 после приема осимертиниба в лекарственной форме капсула и 0,901 после приема осимертиниба 80 мг в лекарственной форме таблетка даже на 22 день после начала введения [1].

По данным обзора биофармацевтических свойств и клинической фармакологии осимертиниба, фармакокинетические свойства осимертиниба исследовали в ряде клинических исследований. Согласно результатам исследования AURA I, осимертиниб обладал линейными показателями фармакокинетики (Cmax, AUC в равновесном состоянии и в период от начального момента времени да 72 ч) [2].

### 4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

В популяционном анализе фармакокинетических данных (n = 1367), не выявили клинически значимых взаимосвязей между прогнозируемой площадью под фармакокинетической кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии (AUCss) и возрастом пациента (диапазон: от 25 до 91 г.), полом (65% женщин), этнической принадлежностью (европеоиды, монголоиды [в том числе японцы и китайцы] и пациенты не относящиеся к европеоидной или монголоидной расе) или статусом курения (n = 34 активных курильщиков, n = 419 бывших курильщиков). При анализе фармакокинетических данных установили, что масса тела была значимой ковариатой влияющей на AUC осимертиниба (вклад в значение показателя менее 20% при оценке 95% и 5% квантилей). При оценки изменений фармакокинетики, наблюдающихся у пациентов с краевыми значениями массы тела: < 43 кг (5% квантиль) и > 88 кг (95% квантиль), обнаружили, что количество метаболита AZ5104 в плазме варьировалось от 11,8% до 9,6% от среднего значения, а количество AZ7550 – от 12,8% до 8,1% соответственно. Уровень альбумина сыворотки крови также оказался ковариатой по отношению к изменению AUCss осимертиниба менее чем на 30% при значениях показателя 29 (95% квантиль) и 46 г/л (5% квантиль) при сравнении среднего показателя AUCss у пациентов с концентрацией альбумина в сыворотке крови 39 г/л. Влияние массы тела и концентрации альбумина в сыворотке сочли клинически не значимыми [3].

#### Почечная недостаточность

В клиническом исследовании сравнивали показатели фармакокинетики осимертиниба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 15–30 мл/мин; n = 7) с показателями у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин; n = 8). После однократного перорального приема препарата Тагриссо в дозе 80 мг выявили увеличение AUC в 1,85 раз (90% ДИ: 0,94; 3,64) и увеличение Cmax в 1,19 раз (90% ДИ: 0,69; 2,07) у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью относительно значений у пациентов с нормальной функцией почек. Не выявили отличий в показателях экспозиции осимертиниба между показателями у 593 пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 60–90 мл/мин), у 254 пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 30–60 мл/мин), у 5 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–30 мл/мин) и 502 пациентов с нормальной функцией почек (≥ 90 мл/мин). Пациенты с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин в клинических исследованиях не участвовали [1].

#### Печеночная недостаточность

Осимертиниб преимущественно выводится через печень. В клиническом исследовании у пациентов с различными типами распространенных солидных опухолей и с легкой печеночной недостаточностью (тип A по Чайлд-Пью, средний балл = 5,3, n = 7) или умеренной печеночной недостаточностью (тип B по Чайлд-Пью, средний балл = 8,2, n = 5) не наблюдали увеличения показателей экспозиции осимертиниба после однократного приема 80 мг препарата Тагриссо при сравнении с показателями у пациентов с нормальной функцией печени (n = 10). Отношение средних геометрических значений (90% ДИ) AUC и Cmax осимертиниба составили 63,3% (47,3; 84,5) и 51,4% (36,6; 72,3) соответственно у пациентов с легкой печеночной недостаточностью и 68,4% (49,6; 94,2) и 60,7% (41,6; 88,6) соответственно у больных с умеренной печеночной недостаточностью относительно значений, измеренных у пациентов с нормальной функцией печени. При измерении показателей AZ5104 установили, что геометрические средние AUC и Cmax составляли 66,5% (43,4; 101,9) и 66,3% (45,3; 96,9) у пациентов с нарушением функции печени легкой степени и 50,9% (31,7; 81,6) и 44,0% (28,9; 67,1) у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести относительно значений у пациентов с нормальной функцией печени. На основании популяционного анализа фармакокинетических показателей не выявили связи между показателями, отражающими функцию печени (аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспартатаминотрансфераза [АСТ], билирубин) и экспозицией осимертиниба. Концентрация сывороточного альбумина (маркер повреждения печени) влияла на фармакокинетику осимертиниба. В проведенных клинических исследованиях исключали пациентов с активностью АСТ или АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза, или, если это было связано со злокачественным новообразованием, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, или с концентрацией общего билирубина, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза. Экспозиция осимертиниба была сходной у 134 пациентов с легкой печеночной недостаточностью, у 8 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и у 1216 пациентов с нормальной функцией печени. Данных о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью нет, так как таких пациентов исключали из клинических исследований [3].

#### Пациенты с метастазами в головном мозге

ПЭТ-изображения после введения микродоз [11C] осимертиниба пациентам с немелкоклеточным раком легких с положительной мутацией EGFR и метастазами в головной мозг (n=4) и здоровым добровольцам (n=7) продемонстрировали, что соотношение концентраций в мозге и концентраций в плазме (Kp) было одинаковым и что [11C] осимертиниб быстро преодолевал гематоэнцефалический барьер и равномерно распределялся во всех отделах головного мозга как у пациентов, так и у здоровых добровольцев.

### 4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

У здоровых добровольцев, принимавших осимертиниб в дозе 80 мг, рН желудочного содержимого повышался за счет приема омепразола в течение 5 дней. Данное изменение не влияло на экспозицию осимертиниба (AUC и Cmax увеличивались на 7% и 2% соответственно) при 90% ДИ показателей в пределах 80–125%. Доступны результаты исследования зависимости фармакокинетики осимертиниба (таблетка 20 мг) от приема пищи. Прием таблетки с пищей с высоким содержанием жиров повышал AUC осимертиниба и Cmax приблизительно на 19% и 14% соответственно по сравнению с показателем, полученным после приема лекарственного средства натощак [1]. Средства, модифицирующие pH желудка, можно применять одновременно с Тагриссо без каких-либо ограничений.

Осимертиниб преимущественно метаболизируется CYP3A4 и CYP3A5. Исследования взаимодействия с лекарственными средствами Тагриссо не проводились. Рекомендации по дозировке основаны на том, что осимертиниб является субстратом CYP3A *in vitro*. Необходимо избегать одновременного применения сильных ингибиторов CYP3A с препаратами осимертиниба. Если нет другой альтернативы, пациент должен находиться под пристальным наблюдением на предмет признаков токсичности. По возможности нужно избегать приема сильных индукторов CYP3A, поскольку одновременное применение может снизить концентрацию осимертиниба в плазме [2].

В клиническом фармакокинетическом исследовании с участием пациентов AUCss осимертиниба снижалась на 78% при одновременном применении с рифампицином (600 мг/сут в течение 21 дня). Экспозиция AZ5104 также снизилась и составила 82% и 78% для AUC и Cmax относительно значений у пациентов, не принимавших рифампицин. Рекомендуется избегать одновременного применения сильных индукторов CYP3A (например, фенитоина, рифампицина и карбамазепина) с препаратами осимертиниба. Умеренные индукторы CYP3A4 (например, бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил) также могут снижать экспозицию осимертиниба, и их следует использовать с осторожностью или избегать, когда это возможно. Нет клинических данных, позволяющих рекомендовать коррекцию дозы осимертиниба. Противопоказан одновременный прием зверобоя и препаратов осимертиниба [3].

По данным исследований in vitro, осимертиниб является конкурентным ингибитором транспортеров BCRP.

В клиническом фармакокинетическом исследовании одновременное применение Тагриссо с розувастатином (чувствительный субстрат BCRP) увеличивало AUC и Cmax розувастатина на 35% и 72% соответственно. Пациентов, принимающих лекарственные средства, распределение которых зависит от BCRP, и с узким терапевтическим индексом, следует тщательно наблюдать на предмет признаков изменения переносимости одновременно принимаемых с Тагриссо препаратов.

В клиническом фармакокинетическом исследовании одновременное применение Тагриссо с симвастатином (чувствительный субстрат CYP3A4) снижало AUC и Cmax симвастатина на 9% и 23% соответственно. Эти изменения незначительны, клиническая значимость сомнительна. Клиническое взаимодействие ФК с субстратами CYP3A4 маловероятно. Нельзя исключить риск снижения эффективности гормональных контрацептивов.

### В клиническом исследовании взаимодействия с рецептором прегнан X (PXR) одновременное применение Тагриссо с фексофенадином (субстрат P-gp) увеличивало AUC и Cmax фексофенадина на 56% (90% ДИ 35, 79) и 76% (90% ДИ). 49, 108) после однократного приема и 27% (90% ДИ 11, 46) и 25% (90% ДИ 6, 48) в равновесном состоянии соответственно. Пациентов, одновременно принимающих препараты, распределение которых зависит от P-gp, и с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин, дабигатран, алискирен), следует тщательно наблюдать на предмет признаков изменения переносимости в результате увеличения воздействия препаратов, принимаемых одновремнно с Тагриссо.

### 4.1.8. Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов

Не выявлено влияния возраста, пола, массы тела, расы или статуса курения на фармакокинетику осимертиниба [2]. Применение осимертиниба у детей противопоказано.

## 4.2. Фармакодинамика у человека

### 4.2.1. Фармакодинамические эффекты

Осимертиниб является ингибитором тирозинкиназы. Это необратимый ингибитор EGFR, несущих сенсибилизирующие мутации и мутацию устойчивости к тирозинкиназе T790M [3].

### 4.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Han et al. (2020) описали клинические случаи восстановления противоопухолевого ответа на лечение осимертинибом в сочетании с аспирином. Поскольку, согласно полученным ранее данным, аспирин вызывает антипролиферативные эффекты в опухолевых клетках, авторы оценили, может ли аспирин в сочетании с осимертинибом синергетически сенсибилизировать резистентные к осимертинибу клетки НМРЛ. Влияние комбинированного лечения осимертинибом и аспирином на резистентные к осимертинибу клеточные линии НМРЛ изучали *in vitro* и *in vivo*. Комбинация осимертиниба и аспирина индуцировала сильные антипролиферативные и проапоптотические эффекты в резистентных к осимертинибу клетках НМРЛ посредством ингибирования фосфорилирования сигнального компонента Akt/FoxO3a и увеличения экспрессии Bim. Кроме того, нокдаун Bim значительно ослаблял ресенсибилизацию осимертиниба аспирином. *In vivo* комбинация аспирина и осимертиниба значительно снижала рост опухоли ксенотрансплантатов клеток PC-9GROR. Данные о пациентах с НМРЛ, получавших лечение осимертинибом в больнице Дапинг в период с января 2015 года по январь 2019 года, были проанализированы ретроспективно. При ретроспективном анализе данных, полученных от 45 пациентов с НМРЛ установили, что медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше в группе пациентов, принимающих осимертиниб в комбинации с аспирином, чем у пациентов, принимавших только осимертиниб. Таким образом, аспирин синергетически усиливает противоопухолевую активность осимертиниба в клетках рака легкого, резистентного к осимертинибу, путем стимулирования Bim-зависимого апоптоза. Эта комбинированная терапия может быть эффективной для преодоления приобретенной резистентности к осимертинибу и увеличения выживаемости у пациентов с НМРЛ [4].

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

#### Использование препарата в качестве терапии первой линии

Soria et al. (2018) опубликовали результаты двойного слепого клинического исследования III фазы по оценке эффективности осимертиниба в качестве базисной терапии НМРЛ (FLAURA). В исследовании приняли участие 556 пациентов с ранее не леченным НМРЛ с мутацией EGFR (делеция экзона 19 или замена L858R). Пациентов разделили 1:1 в группы, где в первой группе участники принимали осимертиниб в дозе 80 мг/сут, а во второй – стандартный ингибитор тирозинкиназы EGFR – гефитиниб в дозе 250 мг/сут или эрлотиниб в дозе 150 мг/сут. В качестве первичной конечной точки оценивали выживаемость пациентов без прогрессирования. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно выше у пациентов принимавших осимертиниб, чем при лечении стандартными ингибиторами тирозинкиназы EGFR (18,9 мес. против 10,2 мес.; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,46; 95% ДИ 0,37–0,57; p < 0,001). Частота объективного ответа была одинаковой в двух группах: 80% при использовании осимертиниба и 76% при лечении стандартными ингибиторами тирозинкиназы EGFR (отношение рисков 1,27; 95% ДИ 0,85–1,90; p = 0,24). Средняя продолжительность ответа составила 17,2 мес. (95% ДИ, от 13,8 до 22,0) для осимертиниба по сравнению с 8,5 мес. (95% ДИ, от 7,3 до 9,8) для стандартных ингибиторов тирозинкиназы EGFR. Выживаемость через 18 мес. составила 83% (95% ДИ, от 78 до 87) у пациентов в группе осимертиниба и 71% (95% ДИ, от 65 до 76) при использовании стандартных ингибиторов тирозинкиназы EGFR (отношение рисков смерти 0,63; 95% ДИ 0,45–0,88; p = 0,007). Нежелательные явления 3 степени или выше при лечении осимертинибом встречались реже, чем при применении стандартных ингибиторов тирозинкиназы EGFR (34% против 45%). Таким образом, осимертиниб обладал эффективностью, превышающей эффективность стандартных ингибиторов тирозинкиназы EGFR, в терапии первой линии распространенного НМРЛ с положительными мутациями EGFR, с аналогичным профилем безопасности и частотой серьезных нежелательных явлений ниже, чем при использовании препаратов сравнения [5].

Исходные демографические характеристики и характеристики заболеваний для всей исследуемой популяции в исследовании FLAURA были следующими: средний возраст 64 г. (диапазон 26–93 г.), возраст ≥ 75 лет (14%), женщины (63%), белые (36%), азиаты (62%), никогда не курившие (64%), функциональный статус по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 0 или 1 (100%), метастатическое поражение костей (36%), внегрудные висцеральные метастазы (35%), метастазы в центральной нервной системе (21%, определяется по участку поражения центральной нервной системы в начале исследования, истории болезни и/или предшествующей операции, и/или предшествующей лучевой терапии метастазов в центральной нервной системе). Тагриссо обладал клинически и статистически значимым влиянием на выживаемость в фазе ремиссии по сравнению с препаратом сравнения (медиана 18,9 мес. и 10,2 мес. соответственно, отношение рисков = 0,46, 95% ДИ: 0,37, 0,57; p < 0,0001) [3].

Cheng et al. (2021) провели анализ структуры патологии в исследовании FLAURA, описанном выше Soria et al (2018). Полученные данные представлены в таблице ниже (Таблица 4‑3) [6].

**Таблица 4‑3.** Выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших осимертиниб или препараты сравнения [6].

| **Показатель** | **Осимертиниб (n = 71)** | **Препарат сравнения (n = 65)** |
| --- | --- | --- |
| **Выживаемость без признаков прогрессирования** | | |
| События: |  |  |
| Прогрессия по RECIST | 35 (49) | 49 (75) |
| Смерть | 5 (7) | 2 (3) |
| Выживание без прогрессирования, мес. | 17,8 (13,6–20,7) | 9,8 (8,3–13,8) |
| Отношение рисков | 0,56 (0,37–0,85), p = 0,007 | |
| Пациенты без прогрессии, % | | |
| 6 мес. | 78,8 (67,3–86,6) | 72,3 (59,7–81,6) |
| 12 мес. | 67,3 (55,0–76,9) | 44,6 (32,3–56,2) |
| 18 мес. | 46,9 (34,8–58,1) | 25,8 (15,9–36,9) |
| **Выживаемость** | | |
| Смерть | 45 (63) | 44 (68) |
| Выживаемость, мес. | 33,1 (26,0–35,9) | 25,7 (19,6–32,8) |
| Отношение рисков | 0,85 (0,56–1,29); p = 0,442 | |
| 12 мес. | 82,9 (71,9–89,9) | 81,4 (69,6–89,0) |
| 24 мес. | 64,3 (52,0–74,3) | 54,2 (41,2–65,5) |
| 36 мес. | 38,6 (27,3–49,8) | 32,6 (21,3–44,3) |
| **е** | | |

Leighl et al. (2020) представили данные по оценке состояния пациентов-участников FLAURA с помощью опросника по качеству жизни при раке легких Европейской организации исследований по лечению раковых заболеваний (European organization for research on the treatment of cancer quality of life questionnaire, Lung cancer, EORTC QLQ-LC13) и опросника по качеству жизни при раке (quality of life questionnaire, cancer, QLQ-C30). Опрос EORTC QLQ-LC13 проводили каждые еженедельно в течение 6 недель, а затем каждые 2 недели, опрос QLQ-C30 – каждые 6 недель. Изменения выраженности симптомов после окончания терапии относительно начального показателя представлены в таблице ниже (Таблица 4‑4) [7].

**Таблица 4‑4.** Изменения выраженности симптомов, оцениваемых по опросникам EORTC QLQ-LC13 и QLQ-C30 после окончания терапии относительно начального показателя [7].

| **Показатель** | **Группа** | **Изменение (95% ДИ)** | **Разность эффективности\*** | **p** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Кашель | Осимертиниб | -10,14 (-12,12, -8,16) - | 1,96 (-4,83, 0,91) | 0,18 |
| Эрлотиниб/ гефитиниб | -8,18 (-10,25, -6,10) |
| Одышка | Осимертиниб | -3,19 (-4,92, -1,47) | -1,99 (-4,45, 0,47) | 0,113 |
| Эрлотиниб/ гефитиниб | -1,20 (-2,95, 0,54) |
| Боль в грудной клетке | Осимертиниб | -6,84 (-8,58, -5,10) | -2,96 (-5,47, -0,45) | 0,021 |
| Эрлотиниб/ гефитиниб | -3,88 (-5,69, -2,07) |
| Слабость | Осимертиниб | -3,30 (-5,45, -1,16) | 0,01 (-3,22, 3,25) | 0,993 |
| Эрлотиниб/ гефитиниб | -3,32 (-5,68, -0,95) |
| Потеря аппетита | Осимертиниб | -5,81 (-8,24, -3,39) | -1,46 (-5,08, 2,15) | 0,427 |
| Эрлотиниб/ гефитиниб | -4,35 (-7,04, -1,66) |
| **е** | | | | |

Исходные показатели были сопоставимы у пациентов обеих групп. Наблюдали улучшение показателей у пациентов в обоих группах, но у пациентов, принимавших осимертиниб по большинству оцениваемых показателей облегчение симптомов было более выраженным, но отличия между группами не были статистически значимыми (p > 0,05) [7].

По данным Ramalingam et al. (2020) в исследовании FLAURA средняя продолжительность жизни пациентов, принимавших осимертиниб с момента окончания терапии составила 38,6 мес. (95% ДИ 34,5–41,8 мес.), а среди пациентов, принимавших гефитиниб/эрлотиниб – 31,8 мес. (95% 26,6–36 мес.). Длительность жизни после окончания приема осимертиниба оказалась статистически значимо (p = 0,046) больше, чем у пациентов, принимавших гефитиниб/эрлотиниб [8].

В исследовании FLAURA у 23% пациентов выявили метастазы в центральной нервной системе. Независимо от выраженности поражения центральной нервной системы на момент включения в исследование, к окончанию периода введения у пациентов в группе Тагриссо выявили снижение количества метастазов по сравнению с показателем у пациентов из группы сравнения. Также в группе пациентов, получающих осимертиниб было меньше пациентов с новыми (сравнение с показателями до начала лечения) поражениями центральной нервной системы по сравнению с показателем у пациентов из группы сравнения: 11/279 (3,9%) и 34/277 (12,3%) соответственно. В подгруппе пациентов без поражений центральной нервной системы на исходном уровне было меньше новых поражений центральной нервной системы среди участников, принимавших осимертиниб по сравнению со средним показателем у пациентов, получавших гефитиниб/эрлотиниб (7/226 [3,1%] против 15/214 [7,0%] соответственно) (15). В исследовании FLAURA у 23% пациентов выявили метастазы в центральной нервной системе. Независимо от выраженности поражения центральной нервной системы на момент включения в исследование, к окончанию периода введения у пациентов в группе Тагриссо выявили снижение количества метастазов по сравнению с показателем у пациентов из группы сравнения. Также в группе пациентов, получающих осимертиниб было меньше пациентов с новыми (сравнение с показателями до начала лечения) поражениями центральной нервной системы по сравнению с показателем у пациентов из группы сравнения: 11/279 (3,9%) и 34/277 (12,3%) соответственно. В подгруппе пациентов без поражений центральной нервной системы на исходном уровне было меньше новых поражений центральной нервной системы среди участников, принимавших осимертиниб по сравнению со средним показателем у пациентов, получавших гефитиниб/эрлотиниб (7/226 [3,1%] против 15/214 [7,0%] соответственно) [3].

Безопасность, переносимость и эффективность осимертиниба оценивали в многоцентровом открытом исследовании AURA фазы I при пероральном приеме пациентами с НМРЛ, прогрессирующим после терапии ингибиторами тирозинкинзы EGFR. Осимертиниб в лекарственной форме капсулы получали 355 пациентов. Дизайн исследования включал увеличение дозы (n = 31) и расширение когорты для оценки эффективности среди пациентов с мутацией T790M EGFR (n = 312, включая 252 пациента, ранее получавших терапию первой линии). Объективный ответ на терапию обнаружили у 50,8% и во всех случаях ответ характеризовали как частичный. Средняя продолжительность сохранения ответа на терапию составила 12,4 мес. [9].

#### Использование препарата в качестве терапии второй или последующих линий

Mok et al. (2017) провели сравнительное рандомизированное международное открытое клиническое исследование эффективности осимертиниба III фазы (AURA 3). В исследовании приняли участие 319 пациентов с НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR. Пациентов разделили в соотношении 2:1 для приема осимертиниба перорально (в дозе 80 мг/сут) или пеметрекседа внутривенно (500 мг/см2) + карбоплатин или цисплатин (75 мг/см2) каждые 3 недели до шести циклов. В исследовании было разрешено поддерживающее лечение пеметрекседом. У всех пациентов заболевание прогрессировало на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR первой линии. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования заболевания была значительно больше в группе осимертиниба, чем в группе платинотерапии + пеметрексед (10,1 мес. против 4,4 мес.; отношение рисков 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; р < 0,001). Частота объективного ответа оказалась значительно выше при лечении осимертинибом (71%; 95% ДИ от 65 до 76), чем при терапии платиной в сочетании с пеметрекседом (31%; 95% ДИ от 24 до 40, отношение рисков для объективного ответа 5,39; 95% ДИ от 3,47 до 8,48; p < 0,001). Среди 144 пациентов с метастазами в центральную нервную систему медиана продолжительности выживаемости без прогрессирования заболевания была выше среди пациентов, получавших осимертиниб, чем среди тех, кто получал терапию платиной в сочетании с пеметрекседом (8,5 мес. против 4,2 мес.; отношение рисков 0,32; 95% ДИ от 0,21 до 0,49). Доля пациентов с нежелательными влениями степени 3 или выше была ниже при применении осимертиниба (23%), чем при лечении препаратами платины в сочетании с пеметрекседом (47%). Авторы заключили, что осимертиниб был существенно эффективнее, чем терапия платиной в сочетании с пеметрекседом, у пациентов с T790M-положительным распространенным НМРЛ (включая пациентов с метастазами в центральную нервную систему), у которых заболевание прогрессировало во время терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR первой линии [10].

Papadimitrakopoulou et al. (2020) провели анализ выживаемости пациентов, участвовавших в AURA 3. Всего полученных данные о 279 пациентах в группе осимертиниба и 136 – в группе препарата платины. На момоент прекращения периода сбора данных умерло 188 (67%) пациентов из группы осимертиниба и 93 (66%) – из группы препарата платины. Отношение риска для показателя общей выживаемости составило 0,87 (p = 0,277). Средняя длительность жизни составила 26,8 мес. в группе осимертиниба и 22,5 мес. в группе препарата платины. Выживаемость в течение 24 мес. составила 55% и 43% соответственно, а в течение 36 мес. – 37% и 30% соответственно. Таким образом не выявили существенной или статистически значимой разницы между показателями выживаемости у пациентов, принимавших осимертиниб и пациентов, получающих препараты платины [11].

Wu et al. (2018) провели дополнительную оценку выживаемости пациентов, участвовавших в исследовании AURA 3 с метастазами в головной мозг. Средняя продолжительность жизни у таких пациентов из группы осимертиниба составила 8,9 мес., а в группе препарата платины – 5,7 мес. На основании этих данных авторы заключили, что осимертиниб существенно увеличивает продолжительность жизни у пациентов с НМРЛ с метастазами в головной мозг [12].

Akamatsu et al. (2018) провели дополнительный анализ исследования, описанного выше (AURA 3), с оценкой эффективности осимертиниба в когорте японцев (n = 63). Осимертиниб в данной когорте был существенно эффективнее терапии сравнения. Нежелательные явления выше 3 уровня произошли у 5 (12,2%) пациентов в группе осимертиниба и у 12 (54,4%) пациентов в группе препарата платины + пеметрекседа [13].

Результаты оценки эффективности осимертиниба по показателям общей и безрецидивной выживаемости и случаев объективного ответа на терапию в исследовании AURA 3 суммированы в таблице ниже (Таблица 4‑5) [3].

**Таблица 4‑5.** Показатели эффективности осимертиниба [3].

| **Показатель эффективности** | **Тагриссо (n = 279)** | **Пеметрекстед/циспластин или Пеметрекстед/карбопластин (n = 140)** |
| --- | --- | --- |
| **Показатели безрецидивной выживаемости** | | |
| Безрецидивная смертность, n (%) | 140 (50) | 110 (79) |
| Длительность жизни, мес. (95% ДИ) | 10,1 (8,3, 12,3) | 4,4 (4,2, 5,6) |
| ОР (95% ДИ); p | 0,30 (0,23,0,41); p < 0,001 | |
| **Показатели общей выживаемости** | | |
| Общая смертность, n (%) | 188 (67,4) | 93 (66,4) |
| Длительность жизни, мес. (95% ДИ) | 26,8 (23,5, 31,5) | 22,5 (20,2, 28,8) |
| ОР (95% ДИ); p | 0,87 (0,67, 1,13); P = 0,277 | |
| **Показатель объективного ответа на терапию** | | |
| Количество пациентов с ответом на терапию (95% ДИ) | 197  71% (65, 76) | 44  31% (24, 40) |
| Отношение риска (95% ДИ), p | 5,4 (3,5, 8,5); p < 0,001 | |
| **Длительность ответа на терапию** | | |
| Среднее значение, мес. (95% ДИ) | 9,7 (8,3, 11,6) | 4,1 (3,0, 5,6) |
| **е** | | |

При оценке результатов исследования AURA 3 также установили, что Тагриссо эффективно препятствует образованию метастазов в центральной нервной системе [3].

Целью исследования AURAex (фаза II, открытое, многоцентровое) являлась оценка переносимости, безопасности и эффективности осимертиниба в популяции пациентов с прогрессирующим НМРЛ, ранее получавших ингибиторы тирозинкиназы EGFR и/или терапию препаратами платины с подтвержденной мутацией EGFR T790M. В исследовании приняли участие 201 пациент, которые принимали осимертиниб в дозе 80 мг/сут. В 30,3% случаев пациенты проходили терапию второй линии, а 69,7% – терапию 3 или следующих линий [9].

Целью исследования AURA 2 (фаза II, открытое, многоцентровое) являлась оценка эффективности осимертиниба по показателю объективного ответа на терапию. В исследовании собрали данные о 210 пациентах, получавших осимертиниб в дозе 80 мг/кг. В 32,3% случаев пациенты проходили терапию второй линии, в 67,6% – терапию 3 или следующих линий [9].

Итоговые данные по эффективности осимертиниба оцененные в исследованиях AURA представлены в таблице ниже (Таблица 4‑6) [9].

**Таблица 4‑6.** Конечные точки эффективности исследований AURAex и AURA 2 [9].

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **AURAex (n = 201)** | **AURA 2 (n = 210)** | **AURAex + AURA 2 (n = 411)** |
| Объективный ответ на терапию | 57,2% | 61% | 59,1% |
| Полный ответ | 0 | 2 (1,0%) | 2 (0,5%) |
| Частичный ответ | 115 (57,2%) | 126 (60%) | 241 (58,6%) |
|  | | | |

В обоих исследования AURAex и AURA 2 показатель объективного ответа на терапию превышал ожидаемый примерно на 10–30% [9].

#### Адъювантная химиотерапия

Wu et al. (2022) провели клиническое исследование III фазы по оценке эффективности осимертиниба при адъювантной терапии НМРЛ после хирургического лечения (ADAURA). Пациенты с резекцией на стадиях от IB до IIIA НМРЛ с мутацией EGFR были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения осимертиниба или плацебо в течение 3 лет. Адъювантная химиотерапия до рандомизации не была обязательной по выбору врача и пациента. Выживаемость в фазе ремиссии в общей популяции (IB–IIIA), с адъювантной химиотерапией и без нее, была первичной конечной точкой исследования. Анализ включал оценку следующих конечных точек: использование адъювантной химиотерапии по возрасту пациентов, стадии заболевания и географическому положению; выживаемость в стадии ремиссии при использовании адъювантной химиотерапии и стадии заболевания. Всего 410 из 682 пациентов (60%) получали адъювантную химиотерапию (осимертиниб, n = 203; плацебо, n = 207) со средней продолжительностью 4 цикла. Адъювантную химиотерапию чаще применяли у пациентов: в возрасте до 70 лет (338 из 509; 66%) по сравнению с возрастом старше 70 лет (72 из 173; 42%); со стадиями от II до IIIA (352 из 466; 76%) по сравнению со стадией IB (57 из 216; 26%); и среди азиатов (268 из 414; 65%). Выявили преимущество осимертиниба по показателю выживаемости в стадии ремиссии в сравнении с плацебо у пациентов с адъювантной химиотерапией (отношение рисков = 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,40) и без адъювантной химиотерапии (отношение рисков = 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,40), независимо от стадии заболевания. Полученные результаты суммированы в таблице ниже (Таблица 4‑7) [14].

**Таблица 4‑7.** Выживаемость пациентов при адъювантной терапии осимертинибом [14].

|  | **Пациенты с адъювантной терапией** | | **Пациенты без адъювантной терапии** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Осимертиниб** | **Плацебо** | **Осимертиниб** | **Плацебо** |
| **Стадия IB** | | | | |
| Общее количество | 28 | 30 | 78 | 76 |
| Количество пациентов с рецидивом, (%) | 4 (14) | 11 (37) | 7 (9) | 18 (24) |
| Доля выживших пациентов в фазе ремиссии длительностью 24 мес., % | 81 (52–94) | 66 (44–81) | 90 (78–95) | 74 (60–83) |
| Медиана длительности безрецидивной выживаемости, мес. | НПКО (33–НР) | 48,2 (21–48) | НПКО (НР–НР) | НПКО (НР–НР) |
| Отношение рисков | НР (НР–НР) | | 0,38 (0,15–0,88) | |
| **Стадия II** | | | | |
| Общее количество | 81 | 85 | 37 | 33 |
| Доля пациентов с рецидивом, % | 6 (7) | 36 (42) | 5 (14) | 16 (48) |
| Доля выживших пациентов в фазе ремиссии длительностью 24 мес., % | 91 (81–96) | 59 (46–69) | 89 (70–96) | 47 (26–65) |
| Медиана длительности жизни в фазе ремиссии, мес. | НПКО (НР–НР) | 29,4 (22–НР) | НПКО (28–НР) | 22,1 (11–НР) |
| Отношение рисков | 0,15 (0,06–0,32) | | 0,20 (0,07–0,52) | |
| **Стадия IIIA** | | | | |
| Общее количество | 94 | 92 | 21 | 27 |
| Доля пациентов с рецидивом, % | 12 (13) | 56 (61) | 3 (14) | 22 (81) |
| Доля выживших без рецидива в течение 24 мес. пациентов, % | 89 (79–94) | 33 (22–44) | 86 (55–97) | 27 (12–45) |
| Медиана длительности жизни в фазе ремиссии, мес. | 38,8 (34–НР) | 12,9 (11–19) | 38.6 (39–НР) | 11.2 (8–22) |
| Отношение рисков | 0,13 (0,06–0,23) | | 0,10 (0,02–0,29) | |
|  | | | | |

При анализе структуры мутаций EGFR в популяции пациентов, участвовавших в исследовании ADAURA установили, что в 55% случаев мутацией являлась делеция экзона 19 и в 45% – замена экзона 21 L858R; 9 пациентов (1%) также имели одновременную мутацию *de novo* T790M. Большинство (60%) пациентов получали адъювантную химиотерапию до рандомизации (26% IB, 71% IIA, 73% IIB, 80% IIIA). На момент прекращения сбора данных 205 (61%) пациентов все еще находились на активном лечении; из 73 (11%) пациентов, у которых была возможность завершить 3-летний период лечения, 40 (12%) были в группе осимертиниба и 33 (10%) в группе плацебо. У 37 пациентов был рецидив заболевания во время приема препарата Тагриссо. Наиболее часто рецидив заболевания проявлялся образованием опухоли в: легких (19 пациентов); лимфатических узлах (10 пациентов) и центральной нервной системе (5 пациентов). У 157 пациентов, принимавших плацебо, развился рецидив заболевания. Наиболее частыми локализациями были: легкие (61 пациент); лимфатические узлы (48 пациентов) и центральная нервная система (34 пациента). В ходе исследования ADAURA выявили статистически значимое снижение риска рецидива заболевания или смерти у пациентов, получавших Тагриссо, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в популяции пациентов со стадией II-IIIA. Аналогичные результаты наблюдались в популяции на стадии IB-IIIA [3].

Качество жизни, связанное со здоровьем, в ADAURA оценивали с помощью анкеты. Качество жизни в обеих группах до 30 мес., по крайней мере, у 70% пациентов в популяции со стадией II–IIIA не наблюдалось клинически значимого ухудшения физического компонента опросника или смерти (70% против 76% для Тагриссо по сравнению с плацебо), или в отношении психического компонента опросника, или смерти (70% против 71% для Тагриссо по сравнению с плацебо) [3].

### 4.3.2. Клиническая безопасность

К настоящему моменту доступны данные о безопасности осимертиниба, полученные в ходе клинических исследований осимертиниба и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных 1479 пациентов, получавших осимертиниб трех рандомизированных контролируемых исследованиях (ADAURA (n=337), адъювантная терапия), FLAURA (n=279), первая линия терапии и AURA3 (n=279) вторая линия), два исследования с одной группой (AURA Extension (n=201) и AURA2 (n=210)) и одно исследование по подбору дозы. Среди 1479 пациентов, получивших Тагриссо, 81% подвергались воздействию в течение 6 месяцев или дольше, а 60% подвергались воздействию более одного года.

Большинство нежелательных явлений были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (47%), сыпь (45%), паронихия (33%), сухость кожи (32%) и стоматит (24%). Нежелательные явления 3 и 4 степени тяжести в этих исследованиях составляли 10% и 0,1% соответственно. У пациентов, принимавших лекарственное средство Тагриссо в дозе 80 мг/сут, снижение дозы вследствие нежелательных явлений потребовалось у 3,4% пациентов. Случаи отмены лекарственного средства в результате нежелательных явлений составили 4,8%.

#### Степень воздействия на пациентов

Согласно данным управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, приводится сводка ключевых клинических исследований AURAex и AURA 2, использованных при оценке безопасности осимертиниба. Два исследования фазы II с общим числом пациентов 411 использовали для первичной оценки безопасности; дополнительные данные о летальных исходах во время исследования и нежелательных явлениях, представляющих особый интерес, были собраны в когортах исследования фазы AURA 1. Популяция пациентов у которых оценивали безопасность описана в таблице ниже (Таблица 4‑8) [9].

**Таблица 4‑8.** Популяция пациентов, участвовавших в исследованиях AURA, у которых оценивали безопасность (n = 766) [9].

| **Номер исследования** | **Описание** | **Характеристика пациентов** | **Пациенты, получавшие как минимум 1 дозу осимертиниба (n = 766)** | **Период сбора данных** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| D5160C00001 (AURAex) | Исследование фазы II, открытое, нерандомизированное | Пациенты с НМРЛ с мутацией EGFR T790M с прогрессирующим заболеванием, после терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR (n = 61) и прошедшие как минимум один курс другой терапии (цитотоксическая двойная химиотерапия или иммунотерапия, n = 140) | N = 201: пациенты принимавшие осимертиниб в дозе 80 мг в качестве терапии 2 или большей линии | Начало 9 января 2015;  конец 1 мая 2015 |
| D5160C00002 (AURA 2) | Исследование фазы II, одноцентровое, открытое, нерандомизированное | Пациенты с НМРЛ с мутацией EGFR T790M с прогрессирующим заболеванием, после терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR, не получавшие химиотерапию второй линии (n = 61), либо пациенты, прошедшие как минимум один курс химиотерапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR и комбинированной с использованием препаратами платины (n = 142) | N = 210: пациенты принимавшие осимертиниб в дозе 80 мг в качестве терапии 2 линии | Начало 9 января 2015;  конец 1 мая 2015 |
| D5160C0 0001 (AURA 1) | Исследование фазы I, многоцентровое, открытое, с возрастающей дозой и увеличением групп с оценкой безопасности, переносимости, минимальной переносимой дозы и противоопухолевой активности осимертиниба | Пациенты с НМРЛ с мутацией EGFR T790M с прогрессирующим заболеванием, после терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR и/или получавшие цитотоксическую двойную химиотерапию или иммунотерапию с дополнительным назначением ингибиторов тирозинкиназы EGFR; 2 когорты пациентов получавших терапию первой линии с мутацией EGFR, которые ранее не получали ингибиторы тирозинкиназы EGFR | N = 355:  группы с увеличением дозы (n = 31) 20, 40, 80, 160 и 240 мг/сут (капсулы);  группы с увеличением количества пациентов (n = 252) 20, 40, 80, 160, 240 мг/сут (капсулы);  первая линия терапии (n = 60) 80 и 160 мг/сут (капсулы);  лечение таблетками осимертиниба (n = 12) в дозе 80 мг/сут | Начало 2 декабря 2014;  конец 1 мая 2015 |
| **е** | | | | |

В таблице ниже (Таблица 4‑9) представлены данные о длительности экспозиции среди 411 пациентов, принявших участие в исследованиях AURAex и AURA 2 [9].

**Таблица 4‑9.** Длительность воздействия осимертиниба на пациентов в исследованиях AURAex и AURA 2 [9].

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **≥ 2 мес.** | **≥ 4 мес.** | **≥ 6 мес.** | **≥ 8 мес.** |
| n = 401 | n = 237 | n = 66 | n = 0 |

В таблице ниже (Таблица 4‑10) представлены данные по экспозиции осимертинибом у пациентов, участвовавишх в исследованиях AURAex и AURA [9].

**Таблица 4‑10.** Экспозиция осимертинибом в исследованиях AURAex и AURA 2 [9].

| **Показатель** | **AURAex, n = 210** | **AURA 2, n = 211** | **Комбинированные данные, n = 411** |
| --- | --- | --- | --- |
| Кумулятивная доза, медиана, мг | 9840 | 6920 | 9600 |
| Длительность лечения, медиана, мес. | 4,68 | 3,89 | 4,4 |
| Относительная интенсивность дозы, медиана, % | 100 | 100 | 100 |

В таблице ниже (Таблица 4‑11) представленны данные о случаях изменения дозы осимертиниба, связанных с НЯ [9].

**Таблица 4‑11.** Случаи снижения дозы или прерывания терапии осимертинибом у пациентов, участвовавших в исследованиях AURAex или AURA 2 [9].

| **Описание групп пациентов** | | **Доля от общей популяции, n (%)** |
| --- | --- | --- |
| **Все случаи снижения дозы или прерывания терапии из-за НЯ** | | 57 (13,9%) |
|  | 1 прерывание/снижение дозы | 40 (9,7%) |
|  | более 1 прерывания/снижения дозы | 17 (4,1%) |
| **Случаи снижения дозы из-за НЯ** | | 55(13,4%) |
| **Случаи прерывания терапии из-за НЯ** | | 6 (1,5%) |
| **Случаи прекращения терапии из-за НЯ** | | 16 (3,9%) |
| Общее количество пациентов с любыми НЯ, которые привели к снижению дозы, прерыванию или прекращению терапии | | 70 (17%) |
| **е** | | |

#### Нежелательные явления

Доступны результаты оценки НЯ у пациентов, участвовавших в исследованиях ADAURA, FLAURA, AURA 1 и AURA 3. Наиболее частыми НЯ были диарея (47%), сыпь (45%), паронихия (повреждение ногтей, 33%), сухость кожи (32%) и стоматит (24%). Степень тяжести НЯ 3 или 4 наблюдали в 10 и 0,1% случаев соответственно. Снижение дозы (у пациентов, принимавших препарат в дозе 80 мг) или прекращение приема осимертиниба на фоне НЯ произошло у 3,4% и 4,8% пациентов соответственно [3].

Данные по НЯ, наблюдаемые в исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA суммированы в таблице ниже (Таблица 5‑3) [3]. Частота развития интерстициальной болезни легких в исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA составила 11% у японцев, 1,6% у других азиатов и 2,5% у неазиатов. Среднее время развития интерстициальной болезни легких с момента начала терапии составило 84 дня [3].

Из 1479 пациентов у 3,1% (n=46) обнаружили увеличение QTc более чем на 60 мс, а у 0,8% (n=12)– увеличение QTc более чем на 500 мс. Фармакокинетический/фармакодинамический анализ с применением Тагриссо предсказал дозозависимое удлинение интервала QT. В исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA не зарегистрировано аритмий, связанных с удлинением интервала QT [3].

В исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA у 47% пациентов развивалась диарея, при этом в 38% случаев –1 степени тяжести, в 7,9% – 2 степени тяжести и в 1,4% – 3 степени тяжести. Снижение дозы потребовалось в 0,3% случаев, а прерывание приема осимертиниба – в 2%. В 4 случаях (0,3%) лечение из-за диареи прекратили. В ADAURA, FLAURA и AURA 3 среднее время с момента начала терапии до развития диареи составило 22, 19 и 22 суток соответственно. Продолжительность НЯ 2 степени составила в среднем 11, 19 и 6 дней соответственно [3].

Снижение среднего количества количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов отмечалось вскоре после начала приема Тагриссо; показатели со временем стабилизировались и оставались выше нижней границы нормальных значений. Были отмечены следующие НЯ: лейкопения, лимфопения, нейтропения и тромбоцитопения, которые в основном были легкой или средней степени тяжести и не приводили к прерыванию терапии. Сообщали о редких случаях апластической анемии, в том числе с летальным исходом, в связи с лечением осимертинибом. Применение осимертиниба должно быть остановлено в связи с развитием с апластической анемии [3].

В исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA 3 43% пациентов были в возрасте 65 лет и старше, и 12% были в возрасте 75 лет и старше. У пациентов в возрасте 65 лет и старше, по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет, чаще наблюдались нежелательные реакции, приводившие к изменению режима дозирования (приостановка терапии или отмена препарата, 16% и 9% соответственно). Типы нежелательных реакций в зависимости от возраста не отличались. У пациентов более пожилого возраста чаще отмечали реакции 3 степени тяжести и выше по сравнению с пациентами более молодого возраста (13% по сравнению с 8%). Эффективность терапии в этой группе пациентов не отличалась от таковой у более молодых пациентов [3].

Пациенты с низкой массой тела (< 50 кг), принимавшие Тагриссо в дозировке 80 мг, чаще отмечали НЯ 3 или большей степени тяжести (46% случаев против 31% в остальной когорте) и удлинение интервала QTc (12% случаев против 5% в остальной когорте) по сравнению с пациентами с большей массой тела (>50 кг) [3].

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

Серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) считали, возникающие на любой фазе исследования (постоянная или серьезная инвалидность/недееспособность или существенное нарушение способности вести нормальную жизнедеятельность, или любое другое важное медицинское событие, которое поставило субъекта под угрозу или потребовало медицинского вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов). СНЯ произошли у 52 пациентов, или 12,7% в целом в рамках группы исследований AURA. У большинства этих пациентов во время исследования было зарегистрировано только одно СНЯ. У 11 пациентов было зарегистрировано более одного СНЯ. У одного пациента было 6 СНЯ, у одного было 3 СНЯ и у 9 пациентов было 2 зарегистрированных СНЯ. Нефатальные СНЯ произошли у 47 пациентов (11,4%) (Таблица 4‑12). СНЯ, приводившие к отмене приема препарата, представлены в таблице ниже (Таблица 4‑16). Результаты оценки СНЯ в AURAex и AURA 2 представлены в таблице ниже (Таблица 4‑13) [9].

**Таблица 4‑12.** Несмертельные серьезные нежелательные явления, возникшие у пациентов-участников AURA и AURA 2 [9].

| **Событие** | **Количество событий** | **Количество пациентов** | **Доля от общего количества, %** |
| --- | --- | --- | --- |
| Пневмония | 6 | 5 | 1,22 |
| Легочная эмболия | 5 | 5 | 1,22 |
| Пневмонит | 3 | 3 | 0,73 |
| Абдоминальная боль | 2 | 2 | 0,49 |
| Одышка | 2 | 2 | 0,49 |
| Слабость | 2 | 2 | 0,49 |
| Глоточный абсцесс | 2 | 1 | 0,24 |
| Тромбоцитопения | 2 | 2 | 0,49 |

**Таблица 4‑13.** Серьезные нежелательные явления, систематизированные по исходу, произошедшие в рамках исследований AURAex и AURA 2 [9].

| **Исход события** | **Событие** | **Степень тяжести** |
| --- | --- | --- |
| Летальный исход | Интерстициальная болезнь легких | 5 |
| Пневмония | 5 |
| Цереброваскулярное событие | 5 |
| Интерстициальная болезнь легких | 5 |
| Без восстановления | Боль в спине | 2 |
| Боль в шее | 2 |
| Инсульт | 3 |
| Одышка | 2 |
| Макуло-папулезная сыпь | 3 |
| Пневмонит | 3 |
| Гипоксия | 2 |
| Цереброваскулярное событие | 3 |
| Интерстициальная болезнь легких | 1 |
| Эмболический инсульт | 3 |
| Пневмонит | 3 |
| Восстановление | Интерстициальная болезнь легких | 1 |
| Пневмонит | 1 |
| Астения | 2 |
| Снижение аппетита | 2 |
| Рвота | 1 |
| Диарея | 1 |
| Пневмонит | 3 |

Данные по смертельным случаям, произошедшим во время проведения AURAex и AURA 2, представлены в таблице ниже (Таблица 4‑14) [9].

**Таблица 4‑14**. Смертельные случаи, возникшие во время проведения AURAex и AURA 2 [9].

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **AURAex, n = 201** | **AURA 2, n = 210** | **Итого, n = 411** |
| **N (%)** | | |
| Всего | 16 (7,5) | 10 (4.3) | 26 (6.1) |
| **Причины** | | | |
| Прогрессирование заболевания | 10 (5) | 6 (2,9) | 16 (3,9) |
| Нежелательное явление как основная причина | 3 (1,5) | 3 (1,5) | 6 (1,5) |
| Нежелательное явление и прогрессирование заболевания | 2 (1) | 2 (0,95) | 4 (1) |
| Нежелательное явление, приписываемое к осимертинибу, как причина смерти | 2 (1) | 2 (0,95) | 4 (1) |
| **Смерть в течение 30 дней после окончания применения препарата** | | | |
|  | 7 (3,4) | 6 (2,9) | 13 (3,2) |

Отмечали два НЯ представляющих особый интерес, которые наблюдали у пациентов в исследованиях AURAex и AURA2. Случаи диареи и различных видов сыпи наблюдали у 37,7% и 38,2% пациентов-участников этих исследований. Несмотря на высокую встречаемость, данные НЯ редко достигали уровня токсичности выше 1 степени. Другие НЯ, представляющие особый интерес, были представлены поражениями ногтей, верхних отделов ЖКТ и поражениями глаз. Диарею наблюдали в 210 случаях среди 150 пациентов. В среднем развитие этого НЯ наступало через 22 дня после начала терапии, и в 88% случаев было связано с приемом осимертиниба. Только у 7% и 2% пациентов развилась диарея 2–3 степени токсичности соответственно. Лечение диареи потребовалось в 51% случае, из них в 71% случаев удалось добиться выздоровления. У оставшихся 29% пациентов диарея сохранялась до окончания введения. У 2 пациентов диарея достигла степени тяжести, потребовавшей прерывания введения лекарственного средства и еще у 1 пациента –прекращения введения. Случаев геморрагической диареи или повреждения ЖКТ не отмечали. Сыпь (акне, акнеформный дерматит, фолликулит, генерализованная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, пустулезная сыпь) отмечали у 157 (38,2% пациентов). В среднем сыпь 2 степени тяжести развивалась в течение 26 дня после начала терапии, а к 42 дню степень ее выраженности достигала 3. Это НЯ было связано с приемом осимертиниба в 88% случаев. У 57% пациентов сыпь не проходила до окончания введения, а 51,6% пациентов нуждались в лечении сыпи. У двух пациетов потребовалось прерывание терапии, а еще один пациент прекратил прием осимертиниба из-за болезненной макуло-папулезной сыпи на стопе, сопровождавшейся сыпью без влияния на повседневную активность [9].

В исследованиях II фазы зарегистрировали 106 НЯ у 92 пациентов, связанных с повреждением ногтей (22,4%). Ни одно из явлений не достигало уровня 3 токсичности или было расценено как СНЯ. Ни один пациент не прекратил прием осимертиниба или изменил его дозу из-за данного НЯ. Отметили 62 НЯ среди 53 пациентов, у которых развилось НЯ связанное с поражением полости рта или верхних отделов ЖКТ (наиболее частое НЯ – стоматит). У 28 пациентов выявили случаи воспаления верхних отделов ЖКТ (кроме ротовой полости), включавшие дисфагию, носовое кровотечение, язву желудка, гастрит или боль в ротоглотке. Всего у 71 пациента (17%) обнаружили НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ. У 11 пациентов наблюдали 2 степень выраженности явлений, ни у одного пациента не выявили 3 степень токсичности. Ни у одного пациента данные НЯ не потребовали изменения дозы или прерывания/прекращения терапии. НЯ в среднем развивались через 43 дня после начала лечения. В 49% случаев НЯ требовало лечения [9].

Зарегистрировали 80 случаев НЯ, связанных с глазами, у 64 пациентов. Чаще всего НЯ представляло собой ксерофтальм со степенью выраженности не более 2. У 3 пациентов выявили снижение остроты зрения или появления нечеткости зрения, что, предположительно, было связано с приемом осимертиниба. Разрешение этих НЯ не наступило [9].

Произошло 8 цереброваскулярных событий в центральной нервной системе (эмболии и геморрагии). На 33 день после начала введения осимертиниба один пациент (возраст 83 года) умер. Предположительно это событие и другие подобные НЯ были связан с одновременным применением препарата Lovenox (МНН: эноксапарин натрия). Средний возраст пациентов с этими НЯ составил 72,5 г. В 4 случаях пациентов исключили из группы лечения из-за цереброваскулярного события, в одном случае связанного с приемом осимертиниба. Степень токсичности составила 3 или выше в 6 из 8 случаев [9].

Несмотря на то, что в доклинических исследованиях выявили существенное влияние осимертиниба на сердечно-сосудистую деятельность, в клинических исследованиях не выявили существенного влияния приема осимертиниба на фракцию выброса левого желудочка у 90% пациентов. У 20 пациентов обнаружили существенное снижение фракции выброса левого желудочка на фоне приема осимертиниба. Уровень токсичности не достигал значения 5 ни в одном из случаев [9].

#### Лабораторные отклонения

Сдвиги в лабораторных параметрах оценивали посредством обзора данных, которые были предоставлены для каждого из исследований фазы II, AURAex и AURA2. Полученные данные представлены в таблице ниже (Таблица 4‑15) [9].

**Таблица 4‑15.** Сдвиги лабораторных показателей у пациентов из исследований AURAex и AURA 2 [9].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Суммарно, n = 411** | |
| **Все сдвиги, %** | **Уровень 3–4, %** |
| Гемоглобин | 38,2 | 0 |
| Нейтрофилы | 28,7 | 2,4 |
| Лимфоциты | 51,8 | 1,2 |
| Тромбоциты | 48,4 | 0,7 |
| Креатинин | 8 | 0 |
| Билирубин | 6,6 | 0,2 |
| АСТ | 12,2 | 0 |
| АЛТ | 12,2 | 0,5 |
| **е** | | |

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

Осимертиниб преимущественно метаболизируется CYP3A. Исследования взаимодействия с лекарственными средствами Тагриссо не проводились. Рекомендации по дозировке основаны на том, что осимертиниб является субстратом CYP3A *in vitro*. Необходимо избегать одновременного применения сильных ингибиторов CYP3A с препаратами осимертиниба. Если нет другой альтернативы, пациент должен находиться под пристальным наблюдением на предмет признаков токсичности. По возможности нужно избегать приема сильных индукторов CYP3A, поскольку одновременное применение может снизить концентрацию осимертиниба в плазме [2].

Согласно результатам исследования *in vitro*, осимертиниб не является субстратом ОАТР1В1 и ОАТР1В3. *In vitro* осимертиниб не ингибирует OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 и MATE2K в клинически значимых концентрациях. На основании исследований *in vitro* осимертиниб является субстратом P-gp и белка резистентности рака молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), но в клинических дозах клинически значимые взаимодействия маловероятны. Согласно данным *in vitro* исследований, осимертиниб является ингибитором BCRP и P-gp [3].

#### Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями

Доступны результаты оценки событий, которые привели к отмене приема осимеркиниба в рамках исследований AURA 2 и AURAex (Таблица 4‑16) [9].

**Таблица 4‑16.** Серьезные нежелательные явления, которые привели к отмене приема осимертиниба [9].

| **Событие** | **Количество пациентов (%)** |
| --- | --- |
| Все события | 16 (3,9) |
| Интерстициальная болезнь легких | 4 (1) |
| Пневмонит | 4 (1) |
| Цереброваскулярное событие, инсульт | 4 (1) |
| Астения | 1 (0,25) |
| Боль в спине | 1 (0,25) |
| Снижение аппетита | 1 (0,25) |
| Диарея | 1 (0,25) |
| Одышка | 1 (0,25) |
| Гипоксия | 1 (0,25) |
| Боль в шее | 1 (0,25) |
| Пневмония | 1 (0,25) |
| Макуло-папулезная сыпь | 1 (0,25) |
| Рвота | (0,25) |

### 4.3.3. Пострегистрационный опыт применения

Ono et al. (2019) оценивали зависимость эффективности химиотерапии осимертинибом у пациентов с T790M-позитивным распространенным НМРЛ, которые ранее принимали ингибиторы тирозинкиназы EGFR, от площади поверхности тела и индекса массы тела (ИМТ). Провели проспективное наблюдательное когортное исследование. Медианы площади поверхности тела и ИМТ использовали в качестве пороговых значений для оценки влияния переменных размеров тела на химиотерапию осимертинибом. Медианы площади поверхности тела и ИМТ у 47 пациентов составили 1,50 м2 и 21,5 кг/м2 соответственно. Клинические исходы существенно не отличались между группами с высоким и низким значением площади поверхности тела, с частотой ответа 59,1% и 56,0% (p = 0,83), и выживаемостью без прогрессирования 7,6 и 9,1 мес. (p = 0,69) соответственно. Точно так же не было существенных различий между группами с высоким и низким значением ИМТ относительно частоты ответов, которые составляли 60,8% и 54,1% (p = 0,64) соответственно, и относительно выживаемости без прогрессирования, которая составляла 7,6 мес. в обеих группах (p = 0,38). Существенных различий между профилями токсичности в отношении площади поверхности тела или ИМТ не наблюдалось. После проведения многофакторнного анализа установили, что лучшее функциональное состояние, молодой возраст и делеция экзона 19 EGFR являются независимыми благоприятными предикторами выживаемости без прогрессирования НМРЛ. Авторы заключили, что эффективность осимертиниба существенно не зависит от переменных размеров тела пациентов с T790M-положительным НМРЛ, у которых прогрессирует предшествующая терапия ингибиторами тирозинкиназы EGFR [15].

Igawa et al. (2019) провели исследование, цель которого состояла в том, чтобы оценить дифференциальные клинические результаты терапии осимертинибом у пациентов с НМРЛ с заменой T790M в зависимости от типа активирующей мутации EGFR, то есть делеции экзона 19 или точечной мутации L858R. Провели проспективное наблюдательное когортное исследование для оценки эффективности и безопасности осимертиниба у пациентов с основной мутацией EGFR и T790M-позитивным распространенным НМРЛ, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR первой линии. Эффективность осимертиниба оценивали по типу мутации EGFR. Всего в это исследование включили 51 пациента. Объективный ответ на терапию был получен у 29 пациентов, что указывает на показатель объективного ответа 58,8%. Частота ответа составила 69,7% у пациентов с делецией экзона 19 и 38,9% у пациентов с точечной мутацией L858R, что указывает на статистически значимую разницу (P = 0,033). Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости всей популяции пациентов составила 7,8 и 15,5 мес. соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования в группах с делецией экзона 19 и точечной мутацией L858R составила 8,0 мес. и 5,2 мес. соответственно, что указывает на статистически значимую разницу (p = 0,045). Медиана общей выживаемости в группах с делецией экзона 19 и точечной мутацией L858R значительно различалась в 19,8 и 12,9 мес. соответственно (p = 0,0015). По результатам многофакторного анализа определили, что делеция экзона 19 является благоприятным независимым предиктором выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Исследователям следует учитывать долю чувствительных типов мутаций EGFR в качестве фактора стратификации при разработке или анализе клинических исследований с участием осимертиниба [16].

Yoshimura et al. (2021) установили, что повышенная экспрессия опухолевого маркера PD-L1 связана с плохими результатами монотерапии осимертинибом у ранее не леченных пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией EGFR [17].

Hochmair et al. (2018) провели исследование с целью оценить исходы у пациентов с НМРЛ с положительным результатом на мутацию EGFR (делеция в 19 экзоне, L858R), получающих последовательно афатиниб и осимертиниб в реальных клинических условиях. В этом ретроспективном наблюдательном многоцентровом исследовании пациенты (n = 204) имели T790M-позитивное заболевание после применения афатиниба первой линии и начали лечение осимертинибом за ≥10 мес. до начала сбора данных. Первичной конечной точкой было время лечения. Общее среднее время лечения составило 27,6 мес. (90% ДИ: 25,9–31,3), 30,3 месяца (90% ДИ: 27,6–44,5) у пациентов с делецией 19 экзона и 46,7 мес. (90% ДИ: 26,8–не определен) у азиатов. Двухлетняя общая выживаемость составила 78,9%. В реальной клинической практике последовательное применение афатиниба и осимертиниба облегчает длительное лечение без химиотерапии у пациентов с приобретенной резистентностью к T790M, и является потенциально привлекательной стратегией, особенно для опухолей с делецией в 19 экзоне [18].

Akamatsu et al. (2022) провели сравнительное исследование эффективности комбинации осимертиниба и бевацизумаба и осимертиниба при отдельном введении пациентам с НМРЛ с мутацией EGFR T790M. В исследовании участвовали пациенты с распрстраненной после терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR НМРЛ. В группе комбинированного введения пациенты принимали осимертиниб в дозе 80 мг/сут перорально и бевацизумаб в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели до развития токсических эффектов. В группе осимертиниба пациенты принимали только осимертиниб перорально в дозе 80 мг. С августа 2017 г. по сентябрь 2018 г. в исследовании приняли участие 87 человека, средний возраст которых составил 68 (41–82) лет, из них 33 (47%) женщины, у 21 (26%) пациента обнаружены метастазы в головной мозг. Период выживаемости без рецидива после окончания терапии составил 9,4 мес. в группе комбинированного введения и 13,5 мес. в группе отдельного введения осимертиниба. Таким образом, введение осимиртиниба в составе монотерапии удлиняет период жизни без рецидива при сравнении с показателем при комбинированном введении с бевацизумабом [19].

### Список литературы

1. EMA. Assessment report. Tagrisso [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf>
2. TAGRISSO (osimertinib) tablets. AstraZeneca Pharmaceuticals, LP Application No.: 208065. Approval Date: 11/13/2015. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review [Internet]. [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000TOC.cfm>
3. EMA. Tagrisso. SmPC [Internet]. [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_en.pdf>
4. Han R, Hao S, Lu C, Zhang C, Lin C, Li L, et al. Aspirin sensitizes osimertinib-resistant NSCLC cells in vitro and in vivo via Bim-dependent apoptosis induction. Mol Oncol. 2020;14(6):1152–69.
5. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113–25.
6. Cheng Y, He Y, Li W, Zhang HL, Zhou Q, Wang B, et al. Osimertinib Versus Comparator EGFR TKI as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, A Randomized Study. Target Oncol. 2021 Mar;16(2):165–76.
7. Leighl NB, Karaseva N, Nakagawa K, Cho BC, Gray JE, Hovey T, et al. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2020 Jan;125:49–57.
8. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382(1):41–50.
9. TAGRISSO (osimertinib) tablets. AstraZeneca Pharmaceuticals, LP Application No.: 208065. Approval Date: 11/13/2015. Medical Review. [Internet]. [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000TOC.cfm>
10. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629–40.
11. Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2020 Nov;31(11):1536–44.
12. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2018 Sep 10;36(26):2702–9.
13. Akamatsu H, Katakami N, Okamoto I, Kato T, Kim YH, Imamura F, et al. Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA3 trial. Cancer Sci. 2018 Jun;109(6):1930–8.
14. Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Kim SW, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. J Thorac Oncol. 2022 Mar 1;17(3):423–33.
15. Ono T, Igawa S, Ozawa T, Kasajima M, Ishihara M, Hiyoshi Y, et al. Evaluation of osimertinib efficacy according to body surface area and body mass index in patients with non-small cell lung cancer harboring an EGFR mutation: A prospective observational study. Thorac Cancer. 2019;10(4):880–9.
16. Igawa S, Ono T, Kasajima M, Ishihara M, Hiyoshi Y, Kusuhara S, et al. Impact of EGFR genotype on the efficacy of osimertinib in EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant patients with non-small cell lung cancer: a prospective observational study. Cancer Manag Res. 2019 May 28;11:4883–92.
17. Yoshimura A, Yamada T, Okuma Y, Fukuda A, Watanabe S, Nishioka N, et al. Impact of tumor programmed death ligand-1 expression on osimertinib efficacy in untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a prospective observational study. Transl Lung Cancer Res. 2021 Aug;10(8):3582–93.
18. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, Yang CT, Soo RA, Yang JCH, et al. Sequential treatment with afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study. Future Oncol. 2018 Nov;14(27):2861–74.
19. Akamatsu H, Toi Y, Hayashi H, Fujimoto D, Tachihara M, Furuya N, et al. Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in Patients With EGFR T790M–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Epidermal Growth Factor Receptor–Tyrosine Kinase Inhibitor: West Japan Oncology Group 8715L Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021 Mar 1;7(3):386–94.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## Обсуждение данных доклинических исследований

Осимертиниб (ТAZD9291) представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения. EGFR, рецептор эпидермального фактора роста, относится к семейству тирозинкиназных рецепторов, которое также включает человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2, также известный как ERBB2), HER3 (ERBB3) и HER4 (ERBB4). Проводили измерение способности осимертиниба подавлять образование pEGFR в клеточных линиях, содержащих дикий или мутантный тип гена EGFR. Максимальное ингибирование достигалось после инкубационного периода приблизительно 8–10 ч. Активность осимертиниба была выше в отношении мутантных EGFR клеточных линий, чем в отношении клеточных линий дикого типа. Подавление было необратимым в течение оцениваемой продолжительности, поскольку подавление образования pEGFR сохранялось в обработанных клетках линии NCI H1975 в течение по меньшей мере 48 ч после вымывания. В образцах с клетками T790M, обработанными эрлотинибом, обратимым ингибитором, наблюдали быстрое восстановление pEGFR после вымывания препарата. Провели оценку активности осимертиниба, AZ5104 и AZ7550, определяя степень, в которой соединения ингибируют активность мутантной киназы EGFR. Соединения тестировали на панели клеток с разным мутационным статусом EGFR (NCI H1975 (T790M/L858R); PC9 (Ex19del) и LOVO (дикий тип). Клетки инкубировали с соединением в течение 2 ч, и фосфорилирование EGFR измеряли с использованием модифицированной системы ИФА с антителом против pEGFR. Осимертиниб или его метаболиты ингибировали пролиферацию клеток с IC50 в диапазоне 2–45 нмоль/л. IC50 в отношении клеток, экспрессирующих EGFR дикого типа, составляла от 33 до 786 нмоль/л. Осимертиниб и оба его метаболита проявляли большую эффективность в отношении мутантных форм EGFR, чем в отношении клеточных линий дикого типа. Осимертиниб вызывал зависимое от дозы подавление роста имплантированной мышам опухоли в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг, особенно в ксенотрансплантатах с мутацией EGFR.

Фармакокинетика осимертиниба предсказуема и линейна. Биодоступность осимертиниба и его метаболитов составила 115% при пероральном введении собакам породы бигль. Он распределяется равномерно во все органы, с некоторым сродством к сетчатке глаза. В плазме, моче и кале обнаруживался метаболит AZ7550 в количестве 17%. Метаболит AZ5104 не выявили у собак. Изофермент цитохромы P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4 является основным ферментом, метаболизирующим осимертиниб. Основным путем выделения осимертиниба и его метаболита AZ7550 был желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). С мочой выводилось менее 5% от введенного радиоактивного препарата.

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

Исследования однократной токсичности проводились собак породы бигль. Осимертиниб показал низкий острый токсический потенциал после перорального введения у собак. Не наблюдалось летальности или сильной токсичности после однократного перорального введения препарата в дозировке 400 мг/кг (предельный тест) у собак.

Исследования токсичности повторных доз проводились у крыс в течение 2, 7, 14, 28 и 92 дней, у собак в течение 14, 28 и 92 дней. У крыс отмечались изменения в глазах, тимусе, костном мозге, органах ЖКТ, изменения в общем анализе крови (снижение количества ретикулоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, повышение количества нейтрофилов), изменения в биохимическом анализе крови (триглицериды, холестерин, общий белок крови, альбумин). У собак выявлялись гистопатологические изменения в семенниках и придатке семенника, глазах коже, органах ЖКТ. У крыс с увеличением длительности введения препарата снижался NOAEL от < 100 мг/кг/сут (введение в течение 2 дней) до 1 мг/кг/сут (введение в течение 92 дней). В исследованиях токсичности при многократном введении у крыс, подвергавшихся воздействию осимертиниба в течение ≥ 1 мес. в клинически значимых концентрациях в плазме, наблюдалось увеличение частоты анэструса, дегенерации желтого тела в яичниках и истончения эпителия в матке и влагалище. Изменения в яичниках, наблюдаемые после 1 мес. дозирования, были обратимыми [13]. Не выявлено генотоксического потенциала, исследования канцерогенности не проводились. Введение осимертиниба крысам в течение 65 дней ассоциировалось со снижением фертильности у самцов крыс. У крыс осимертиниб вызывал эмбрио- и фетотоксичность при системном воздействии в дозировках ниже терапевтического уровня. Это проявлялось в увеличении смертности и снижении веса плода.

Исследования местной переносимости осимертиниба не проводили.

## Обсуждение данных клинических исследований

Оригинальный препарата осимертиниба Тагриссо® был зарегистрирован в РФ 18.10.20107 Осимертиниб (лабораторный шифр AZD9291) - пероральный ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста третьего поколения, применяемый для лечения местнораспространенного или метастатического НМРЛ с мутацией в гене EGFR (включая мутацию Т790М).

В клинической практике осимертиниб используется в качестве терапии 1-й линии при местнораспространенном или метастатическом НМРЛ с мутацией в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) или с мутацией Т790М в гене EGFR, в качестве адъювантной терапии немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов после полной резекции опухоли в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21).

Клинических исследований препарата PT-OSM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг и 80 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-OSM, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат осимертиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Тагриссо®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг и 80 мг (АстраЗенека АБ, Швеция), которому PT-OSM полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах осимертиниба у человека, полученные в исследованиях препарата Тагриссо®. Клинических исследований лекарственного препарата PT-OSM пока не проводилось.

Клиническая разработка осимертиниба включала исследования фармакокинетики при пероральном введение у здоровых добровольцев, исследования фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек, печени, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий, ключевые исследования III фазы по оценке эффективности осимертиниба в качестве базисной терапии НМРЛ (FLAURA) у пациентов с ранее нелеченым НМРЛ с мутацией EGFR, исследование III фазы (AURA 3) с участием пациентов с НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR, а также клиническое исследование III фазы по оценке эффективности осимертиниба при адъювантной терапии НМРЛ после хирургического лечения (ADAURA) на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения осимертиниба.

В клинических исследованиях адъювантной терапии у пациентов с ранней стадией НМРЛ и с метастастическим НМЛР осимертиниб хорошо переносился в дозах до 80 мг. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. У пациентов осимертиниб применялся в виде однократных доз до 80 мг или многократных доз до 80 мг. Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Абсолютная биодоступность осимертиниба у человека не определена. Так как менее 19% от введенной дозы осимертиниба выводится с калом в течение первых 72 ч после перорального приема, степень всасывания осимертиниба считают высокой. Осимертиниб обнаружили в цереброспинальной жидкости у одного из пациентов в исследовании AURA 2. Концентрация осимертиниба в цереброспинальной жидкости составила 1% от концентрации в плазме крови. В исследованиях *in vitro* установили, что осимертиниб метаболизируется преимущественно CYP3A4 и CYP3A5. Основным путем выведения осимертиниба у человека является ЖКТ. Экспозиция осимертиниба была пропорциональной его дозе по показателям AUC и Cmax по мере увеличения дозы как при однократном, так и при многократном введении. Фармакокинетика осимертиниба у пациентов, получавших осимертиниб в дозе 160 и 240 мг, была предсказуемой с фактором линейности 0,972 после приема осимертиниба в лекарственной форме капсула и 0,901 после приема осимертиниба 80 мг в лекарственной форме таблетка даже на 22 день после начала введения.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности эверолимуса (Тагриссо®) были проведены у пациентов с ранее не леченным НМРЛ с мутацией EGFR, с НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR, при адъювантной терапии НМРЛ после хирургического лечения.

В регистрационных исследованиях осимертиниба приняло участие в общей сложности 1968 пациентов. Из них 556 пациентов получали терапию с ранее не леченным НМРЛ с мутацией EGFR, 319 пациентов по поводу НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR, 201 пациент с прогрессирующим НМРЛ, ранее получавших ингибиторы тирозинкиназы EGFR и/или терапию препаратами платины с подтвержденной мутацией EGFR T790M, 682 пациента для оценки адъювантной терапии НМРЛ после хирургического лечения, а также 210 пациентов для оценки эффективности осимертиниба по показателю объективного ответа на терапию. Во всех исследованиях осимертиниб назначался в дозе 80 мг/сутки.

В большинстве исследований первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, задокументированная с использованием шкалы RECIST. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении осимертиниба в сравнении с альтернативным лечением во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно выше у пациентов принимавших осимертиниб. Так, у пациентов с НМЛР без лечения медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 10,2 месяцев при приеме стандартных ингибиторов тирозинкиназы EGFR до 18,9 месяцев при приеме осимертиниба, у пациентов с НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась с 4,4 месяцев при приеме платинотерапии + пеметрексед до 10,1 месяцев после приема осимертиниба. Было выявилено преимущество осимертиниба по показателю выживаемости в стадии ремиссии в сравнении с плацебо у пациентов с адъювантной химиотерапией у пациентов с НМЛР после хирургического лечения (отношение рисков = 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,40) и без адъювантной химиотерапии (отношение рисков = 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,40), независимо от стадии заболевания.

К настоящему моменту доступны данные о безопасности осимертиниба, полученные в ходе клинических исследований осимертиниба и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных 1479 пациентов, получавших осимертиниб трех рандомизированных контролируемых исследованиях (ADAURA (n=337), адъювантная терапия), FLAURA (n=279), первая линия терапии и AURA3 (n=279) вторая линия), два исследования с одной группой (AURA Extension (n=201) и AURA2 (n=210)) и одно исследование по подбору дозы. Среди 1479 пациентов, получивших Тагриссо, 81% подвергались воздействию в течение 6 месяцев или дольше, а 60% подвергались воздействию более одного года.

Большинство нежелательных явлений были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (47%), сыпь (45%), паронихия (33%), сухость кожи (32%) и стоматит (24%). Нежелательные явления 3 и 4 степени тяжести в этих исследованиях составляли 10% и 0,1% соответственно. У пациентов, принимавших лекарственное средство Тагриссо в дозе 80 мг/сут, снижение дозы вследствие нежелательных явлений потребовалось у 3,4% пациентов. Случаи отмены лекарственного средства в результате нежелательных явлений составили 4,8%.

**Оценка пользы**

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

**Оценка риска**

Риск применения исследуемого препарата PT-OSM, как и оригинального препарата Тагриссо®, связан, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов осимертиниба у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные лекарственные реакции сгруппированы по классам систем и органов в соответствии с Медицинским словарем нормативно-правовой деятельности (medical dictionary for regulatory activities, MedDRA), и внутри каждого класса распределены по частоты встречаемости, при этом первыми указаны наиболее частые реакции. Внутри каждой группы частоты встречаемости нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Кроме того, соответствующие категории частоты нежелательной лекарственной реакции определяются следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1000); очень редко (< 1/10000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

**Таблица 5‑1.** Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA1.

| **Классы систем и органов в соответствии с MedDRA** | **Суммарная частота нежелательных лекарственных реакций всех степеней тяжести по CTCAE** | **Частота нежелательных лекарственных реакций 3 степени тяжести и выше по CTCAE** |
| --- | --- | --- |
| **Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA** | | |
| ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** | | |
| Апластическая анемия | Редко (0,07%) | 0,07% |
| ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** | | |
| Носовое кровотечение | Часто (5%) | 0% |
| Интерстициальная болезнь легких2 | Часто (3,7%)3 | 1,1% |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | |
| Диарея | Очень часто (47%) | 1,4% |
| Стоматит4 | Очень часто (24%) | 0,5% |
| ***Нарушения со стороны органа зрения*** | | |
| Кератит5 | Нечасто (0,7%) | 0,1% |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** | | |
| Сыпь6 | Очень часто (45%) | 0,7% |
| Паронихия7 | Очень часто (33%) | 0,4% |
| Сухость кожи8 | Очень часто (32%) | 0,1% |
| Зуд9 | Очень часто (17%) | 0,1% |
| Алопеция | Часто (4,6%) | 0% |
| Крапивница | Часто (1,9%) | 0,1% |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии | Часто (1,7%) | 0% |
| Мультиформная эритема10 | Нечасто (0,3%) | 0% |
| Кожный васкулит11 | Нечасто (0,2%) | |
| Синдром Стивенса-Джонсона12 | Редко (0,02%) | |
| ***Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований*** | | |
| Удлинение интервала QTc13 | Нечасто (0,8%) | |
| ***Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по CTCAE*** | | |
| Снижение количества лейкоцитов14 | Очень часто (65%) | 1,2% |
| Снижение количества лимфоцитов14 | Очень часто (62%) | 6% |
| Снижение количества тромбоцитов14 | Очень часто (53%) | 1,2% |
| Снижение количества нейтрофилов14 | Очень часто (33%) | 3,2% |
| Повышение концентрации креатинина в крови14 | Часто (9%) | 0% |
| **е** | | |

В исследовании по протоколу № CL011049155 каждый доброволец получит по 2 приема осимертиниба в разовой дозе 80 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 21 день. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности осимертиниба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

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

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

## Инструкции для исследователя

### Показания к применению

* Адъювантная терапия немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов после полной резекции опухоли в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21).
* Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов.
* Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией Т790М в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у взрослых пациентов.

### Противопоказания

* Повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата.
* Беременность и период грудного вскармливания.
* Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе.
* Нарушение функции печени тяжелой степени тяжести.
* Детский возраст до 18 лет (данные отсутствуют).
* Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом противопоказан.
* Совместное применение мощных индукторов CYP3A (например, фенитоин, рифампицин и карбамазепин).

**С осторожностью:**

* интерстициальное заболевание легких;
* удлинение интервала QTc;
* совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил).

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

***Сводная характеристика рисков***

**Лактация**

***Сводная характеристика рисков***

**Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом**

***Контрацепция***

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны избегать наступления беременности во время терапии препаратом. Пациентам следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию и после завершения лечения данным препаратом: в течение, как минимум, 6 недель после окончания терапии для женщин и 4 месяцев для мужчин.

***Фертильность***

Отсутствуют данные о влиянии препарата на фертильность человека. Согласно результатам исследований, проведенных на животных, осимертиниб влияет на мужские и женские репродуктивные органы и может снижать фертильность.

### Способ применения и дозы

**Способ применения**

Терапию препаратом следует начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения противоопухолевыми лекарственными препаратами.

До назначения препарата следует подтвердить статус мутации в гене EGFR с помощью валидированного теста:

* делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в образцах ткани опухоли в случае адъювантной терапии и в образцах ткани опухоли или свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте [ДНК] опухоли, выделенной из плазмы крови в случае терапии первой линии);
* мутация T790M (в образцах ткани опухоли или свободно циркулирующей ДНК опухоли, выделенной из плазмы крови в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR).

**Дозы**

Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.

**Продолжительность терапии**

В случае адъювантной терапии рекомендуемая продолжительность лечения составляет 3 года. Терапия длительностью более 3 лет не была изучена. При наступлении рецидива заболевания или развитии неприемлемой токсичности прием препарата следует прекратить.

В случае местно-распространенного или метастатического рака легкого лечение продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

**Пропуск дозы**

В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов.

**Коррекция дозы препарата**

В зависимости от индивидуальной переносимости препарата и нежелательных реакций, может потребоваться приостановка терапии и/или снижение дозы препарата. Рекомендуемая сниженная доза препарата составляет 40 мг один раз в сутки.

В таблице ниже (Таблица 5‑2) приведены рекомендации по коррекции дозы препарата в случае нежелательных реакций.

**Таблица 5‑2.** Коррекция дозы препарата в случае нежелательных реакций.

| **Орган-мишень** | **Нежелательная реакция** | **Коррекция дозы** |
| --- | --- | --- |
| Легкие | Интерстициальная болезнь легких/пневмонит | Прекращение терапии препаратом |
| Сердце | Удлинение интервала QTc более 500 мсек, отмеченное, по крайней мере, двукратно (при повторных регистрациях ЭКГ) | Приостановка терапии препаратом до уменьшения длительности интервала QTc ниже 481 мсек или до исходного значения (если исходная длительность интервала QTc была не менее 481 мсек), затем возобновление терапии со сниженной дозы препарата (40 мг) |
| Удлинение интервала QTc с признаками/симптомами серьезной аритмии | Прекращение терапии препаратом |
| Другой | Нежелательная реакция 3 степени тяжести или выше | Приостановка терапии препаратом на срок до 3 недель |
| При уменьшении степени тяжести нежелательной реакции с 3 степени тяжести или выше до 0–2 степени тяжести после приостановки терапии препаратом на срок до 3 недель | Возможно возобновление терапии препаратом в прежней дозе (80 мг) или в сниженной дозе (40 мг) |
| Степень тяжести нежелательной реакции после приостановки терапии на 3 недели не уменьшилась с 3 степени тяжести или выше до 0–2 степени тяжести | Прекращение терапии препаратом |
| **е** | | |

**Особые группы пациентов**

Не требуется корректировать дозу препарата в зависимости от возраста, массы тела, пола, этнической принадлежности и статуса курения.

**Пациенты с нарушением функции печени**

По результатам клинических исследований, пациентам с нарушением функции печени легкой (класс A по Чайлд-Пью) и средней степени тяжести (класс B по Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Аналогично, по данным популяционного фармакокинетического анализа, пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (концентрация общего билирубина не превышает верхнюю границу нормы [ВГН], активность аспартатаминотрансферазы [АСТ] превышает ВГН, или концентрация общего билирубина превышает ВГН, но менее 1,5 ВГН при любом значении активности АСТ) или средней степени тяжести (концентрация общего билирубина составляет от 1,5 до 3 ВГН при любом значении активности АСТ) коррекция дозы не рекомендуется. Эффективности и безопасность осимертиниба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не изучалась, поэтому применение препарата у таких пациентов противопоказано.

**Пациенты с нарушением функции почек**

На основании результатов клинических исследований и по данным популяционного фармакокинетического анализа, пациентам с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Безопасность и эффективность осимертиниба не были установлены у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мл), или получающих диализ, поэтому применение препарата у таких пациентов противопоказано. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

**Дети**

Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

**Способ применения**

Внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки.

Если пациенту сложно проглатывать таблетку, ее можно диспергировать в 50 мл негазированной воды. Не следует использовать другие жидкости. Таблетку необходимо опустить в воду, не измельчая, помешивать до полного разрушения и тут же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительными 100 мл воды и выпить полученную суспензию.

Суспензию препарата также можно вводить через назогастральный зонд. В этом случае суспензию готовят аналогичным способом, но таблетку диспергируют в 15 мл воды, а остатки препарата смешивают еще с 15 мл воды. Полученные 30 мл суспензии препарата необходимо ввести согласно инструкции производителя назогастрального зонда и промыть зонд под соответствующим объемом воды. Диспергированный препарат и растворенные остатки следует ввести в течение 30 минут от момента погружения таблеток в воду.

### Побочное действие

*Обзор профиля безопасности*

Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо отражает опыт его применения у 1479 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в трех рандомизированных исследованиях III фазы (адъювантная терапия в исследовании ADAURA, первая линия терапии в исследовании FLAURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), в двух исследования II фазы, проводимых в одной группе (вторая или последующие линии терапии в исследованиях AURAex и AURA 2), и в одном исследовании I фазы (первая или последующие линии терапии в исследовании AURA 1).

Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (47%), сыпь (45%), паронихия (33%), сухость кожи (32%) и стоматит (24%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести составили 9% и 0,1% соответственно. У 3,2% пациентов, получавших препарат в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. В клинические исследования не включались пациенты с наличием в анамнезе интерстициальной болезни легких; интерстициальной болезни легких, вызванной применением лекарственных средств; лучевого пневмонита, требовавшего применения глюкокортикоидов; а также с признаками клинически активной интерстициальной болезни легких. Пациенты с клинически значимыми нарушениями сердечного ритма и проводимости, выявленными при регистрации ЭКГ (например, значение интервала QTc более 470 мсек), не включались в клинические исследования. На этапе отбора в исследование и затем каждые 12 недель во время участия в исследовании у пациентов оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Нежелательные реакции были распределены по категориям частоты в таблице ниже (Таблица 5‑3), где было возможно, на основании частоты зарегистрированных сопоставимых нежелательных явлений по объединенным данным 1479 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR, которые получали препарат в дозе 80 мг в сутки, в исследованиях ADAURA, FLAURA, AURA 3, AURAex, AURA 2 и AURA 1.

Нежелательные лекарственные реакции сгруппированы по классам систем и органов в соответствии с Медицинским словарем нормативно-правовой деятельности (medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) и внутри каждого класса распределены по частоты встречаемости, при этом первыми указаны наиболее частые реакции. Внутри каждой группы частоты встречаемости нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Кроме того, соответствующие категории частоты нежелательной лекарственной реакции определяются следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1000); очень редко (< 1/10000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

**Таблица 5‑3.** Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA1.

| **Классы систем и органов в соответствии с MedDRA** | **Суммарная частота нежелательных лекарственных реакций всех степеней тяжести по CTCAE** | **Частота нежелательных лекарственных реакций 3 степени тяжести и выше по CTCAE** |
| --- | --- | --- |
| **Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA** | | |
| ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** | | |
| Апластическая анемия | Редко (0,07%) | 0,07% |
| ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** | | |
| Носовое кровотечение | Часто (5%) | 0% |
| Интерстициальная болезнь легких2 | Часто (3,7%)3 | 1,1% |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | |
| Диарея | Очень часто (47%) | 1,4% |
| Стоматит4 | Очень часто (24%) | 0,5% |
| ***Нарушения со стороны органа зрения*** | | |
| Кератит5 | Нечасто (0,7%) | 0,1% |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** | | |
| Сыпь6 | Очень часто (45%) | 0,7% |
| Паронихия7 | Очень часто (33%) | 0,4% |
| Сухость кожи8 | Очень часто (32%) | 0,1% |
| Зуд9 | Очень часто (17%) | 0,1% |
| Алопеция | Часто (4,6%) | 0% |
| Крапивница | Часто (1,9%) | 0,1% |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии | Часто (1,7%) | 0% |
| Мультиформная эритема10 | Нечасто (0,3%) | 0% |
| Кожный васкулит11 | Нечасто (0,2%) | |
| Синдром Стивенса-Джонсона12 | Редко (0,02%) | |
| ***Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований*** | | |
| Удлинение интервала QTc13 | Нечасто (0,8%) | |
| ***Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по CTCAE*** | | |
| Снижение количества лейкоцитов14 | Очень часто (65%) | 1,2% |
| Снижение количества лимфоцитов14 | Очень часто (62%) | 6% |
| Снижение количества тромбоцитов14 | Очень часто (53%) | 1,2% |
| Снижение количества нейтрофилов14 | Очень часто (33%) | 3,2% |
| Повышение концентрации креатинина в крови14 | Часто (9%) | 0% |
| **е** | | |

**Таблица 5‑4.** Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании ADAURA1.

| **Классы систем и органов в соответствии с MedDRA** | **Тагриссо (N = 337)** | | **Плацебо (n = 343)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Степень тяжести по NCI** | Любая степень (%) | Степень 3 и выше (%)2 | Любая степень (%) | Степень 3 и выше (%)2 |
| **Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA** | | | | |
| ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** | | | | |
| Носовое кровотечение | 5,6 | 0 | 0,9 | 0 |
| Интерстициальная болезнь легких3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| ***Нарушения со стороны органа зрения*** | | | | |
| Кератит4 | 0,6 | 0 | 0,3 | 0 |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | | | |
| Диарея | 46,3 | 2,4 | 19,8 | 0,3 |
| Стоматит5 | 28,2 | 1,8 | 6,4 | 0 |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** | | | | |
| Сыпь6 | 39,2 | 0,3 | 19 | 0 |
| Паронихия7 | 36,5 | 0,9 | 3,8 | 0 |
| Сухость кожи8 | 29,4 | 0,3 | 7,3 | 0 |
| Зуд9 | 19,3 | 0 | 8,7 | 0 |
| Алопеция |  | 0 | 2 | 0 |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии | 1,8 | 0 | 0 | 0 |
| Крапивница | 1,5 | 0 | 0,3 | 0,3 |
| ***Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований*** | | | | |
| Удлинение интервала QTc10 | 0,6 | | 0 | |
| ***Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по CTCAE*** | | | | |
| Снижение количества лейкоцитов11 | 54 | 0 | 25,4 | 0 |
| Снижение количества тромбоцитов11 | 47,2 | 0 | 6,6 | 0,3 |
| Снижение количества лимфоцитов11 | 43,8 | 2,2 | 14,4 | 0,9 |
| Снижение количества нейтрофилов11 | 25,6 | 0,3 | 10,2 | 0,3 |
| Повышение концентрации креатинина в крови11 | 9,8 | 0 | 4,5 | 0,3 |
| **е** | | | | |

**Таблица 5‑5.** Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA1.

| **Классы систем и органов в соответствии с MedDRA** | **Тагриссо (N = 279)** | | **Препарат сравнения – ингибитор тирозинкиназы EGFR (гефитиниб или эрлотиниб) (n = 277)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Степень тяжести по NCI** | Любая степень (%) | Степень 3 и выше (%) | Любая степень (%) | Степень 3 и выше (%) |
| **Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA** | | | | |
| ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** | | | | |
| Носовое кровотечение | 6,1 | 0 | 5,1 | 0 |
| Интерстициальная болезнь легких2 | 3,9 | 1,1 | 2,2 | 1,4 |
| ***Нарушения со стороны органа зрения*** | | | | |
| Кератит3 | 0,4 | 0 | 1,4 | 0 |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | | | |
| Диарея4 | 58 | 2,2 | 57 | 2,5 |
| Стоматит5 | 32 | 0,7 | 22 | 1,1 |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** | | | | |
| Сыпь6 | 58 | 1,1 | 78 | 6,9 |
| Сухость кожи7 | 36 | 0,4 | 36 | 1,1 |
| Паронихия8 | 35 | 0,4 | 33 | 0,7 |
| Зуд9 | 17 | 0,4 | 17 | 0 |
| Алопеция | 7,2 | 0 | 13 | 0 |
| Крапивница | 2,2 | 0,7 | 0,4 | 0 |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии | 1,4 | 0 | 2,5 | 0 |
| ***Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований*** | | | | |
| Удлинение интервала QTc10 | 1,1 | | 0,7 | |
| ***Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по CTCAE*** | | | | |
| Снижение количества лейкоцитов11 | 72 | 0,4 | 31 | 0,4 |
| Снижение количества лимфоцитов11 | 63 | 5,6 | 36 | 4,2 |
| Снижение количества тромбоцитов11 | 51 | 0,7 | 12 | 0,4 |
| Снижение количества нейтрофилов11 | 41 | 3 | 10 | 0 |
| Повышение концентрации креатинина в крови11 | 8,8 | 0 | 6,7 | 0,4 |
| **е** | | | | |

**Таблица 5‑6.** Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 31.

| **Классы систем и органов в соответствии с MedDRA** | **Тагриссо общая частота (N = 279)** | | **Химиотерапия (пеметрексед/циспластин или пеметрексед/карбопластин) (n = 136)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Степень тяжести по NCI** | Любая степень (%) | Степень 3 и выше (%) | Любая степень (%) | Степень 3 и выше (%) |
| **Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA** | | | | |
| ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** | | | | |
| Носовое кровотечение | 5,4 | 0 | 1,5 | 0 |
| Интерстициальная болезнь легких2, 3 | 3,6 | 0,4 | 0,7 | 0,7 |
| ***Нарушения со стороны органа зрения*** | | | | |
| Кератит4 | 1,1 | 0 | 0,7 | 0 |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | | | |
| Диарея | 41 | 1,1 | 11 | 1,5 |
| Стоматит5 | 19 | 0 | 15 | 1,5 |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** | | | | |
| Сыпь6 | 34 | 0,7 | 5,9 | 0 |
| Сухость кожи7 | 23 | 0 | 4,4 | 0 |
| Паронихия8 | 22 | 0 | 1,5 | 0 |
| Зуд9 | 13 | 0 | 5,1 | 0 |
| Алопеция | 3,6 | 0 | 2,9 | 0 |
| Крапивница | 2,5 | 0 | 1,5 | 0 |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии | 1,8 | 0 | 0,7 | 0 |
| ***Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований*** | | | | |
| Удлинение интервала QTc10 | 1,4 | | 0 | |
| ***Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по CTCAE*** | | | | |
| Снижение количества лейкоцитов11 | 61 | 1,1 | 75 | 5,3 |
| Снижение количества тромбоцитов11 | 46 | 0,7 | 48 | 7,4 |
| Снижение количества нейтрофилов11 | 27 | 2,2 | 49 | 12 |
| Повышение концентрации креатинина в крови11 | 6,5 | 0 | 9,2 | 0 |
| **е** | | | | |

Профиль безопасности в исследованиях II фазы AURAex и AURA 2 в целом соответствовал профилю безопасности у пациентов, получавших препарат Тагриссо в исследовании AURA 3. Новых или неожиданных проявлений токсичности отмечено не было, и побочные эффекты были сопоставимы по типу, тяжести и частоте.

**Описание некоторых нежелательных реакций**

***Изменение гематологических показателей***

Снижение медианы количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов отмечалось вскоре после начала приема препарата Тагриссо; показатели со временем стабилизировались и оставались выше нижней границы нормальных значений. Были отмечены нежелательные явления: лейкопения, лимфопения, нейтропения и тромбоцитопения, которые в основном были легкой или средней степени тяжести и не приводили к остановке терапии.

***Удлинение интервала QTc***

Из 1479 пациентов, получавших препарат Тагриссо 80 мг в исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA, у 12 (0,8%) пациентов было отмечено значение интервала QTc более 500 мсек, а у 46 (3,1%) пациентов значение интервала QTc увеличилось более чем на 60 мсек от исходного значения. По данным фармакокинетического анализа, предполагается увеличение интервала QTc при увеличении концентрации препарата. Нарушений со стороны сердечного ритма, связанных с удлинением интервала QTc, в исследованиях FLAURA, AURA и ADAURA не отмечено (см. Раздел 5.3.8 «Особые указания»).

***Пациенты пожилого возраста***

В исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA 3 (N = 1479) 43% пациентов были в возрасте 65 лет и старше, и 12% были в возрасте 75 лет и старше. У пациентов в возрасте 65 лет и старше, по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет, чаще наблюдались нежелательные реакции, приводившие к изменению режима дозирования (приостановка терапии или отмена препарата, 14% и 8% соответственно). Типы нежелательных реакций в зависимости от возраста не отличались. У пациентов более пожилого возраста чаще отмечали реакции 3 степени тяжести и выше, по сравнению с пациентами более молодого возраста (11% по сравнению с 8%). Эффективность терапии в этой группе пациентов не отличалась от таковой у более молодых пациентов.

### Передозировка

В клинических исследованиях препарата Тагриссо ограниченное количество пациентов получали препарат в суточных дозах до 240 мг, при этом не было выявлено дозолимитирующей токсичности. У пациентов, получавших в этих исследованиях препарат Тагриссо в суточных дозах 160 мг и 240 мг, наблюдалось повышение частоты и тяжести некоторых типичных нежелательных явлений, связанных с ингибированием EGFR (в основном диареи и кожной сыпи), по сравнению с дозой 80 мг.

Специфическое лечение передозировки препаратом отсутствует. При подозрении на передозировку препаратом сообщение о применении препарата следует проводить общие поддерживающие мероприятия и симптоматическую терапию.

### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

**Фармакокинетические взаимодействия**

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 могут уменьшить экспозицию осимертиниба. Осимертиниб может повысить экспозицию субстратов BCRP и P-gp.

***Активные вещества, которые могут повысить концентрацию осимертиниба в плазме***

Исследования *in vitro* показали, что I фаза метаболизма осимертиниба протекает в основном с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP3A5. В клиническом фармакокинетическом исследовании у пациентов, одновременно принимавших осимертиниб и итраконазол 200 мг 2 раза в сутки (мощный ингибитор CYP3A4), не отмечено клинически значимого влияния на экспозицию осимертиниба (AUC увеличилась на 24%, а Cmax понизилась на 20%). Поэтому ингибиторы CYP3A4, вероятно, не оказывают влияния на экспозицию осимертиниба.

***Активные вещества, которые могут понизить концентрацию осимертиниба в плазме***

В клиническом фармакокинетическом исследовании значение AUC осимертиниба в равновесном состоянии понижалось на 78% у пациентов при одновременном применении с рифампицином (600 мг в сутки в течение 21 суток). Совместное применение мощных индукторов CYP3A (например, фенитоин, рифампицин и карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного) с препаратом противопоказано. На основании данных физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования, коррекция дозы препарата не требуется при одновременном применении с умеренными или слабыми индукторами CYP3A.

***Влияние препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, на осимертиниб***

В клиническом фармакокинетическом исследовании совместное применение омепразола не приводило к клинически значимым изменениям экспозиции осимертиниба. Препараты, изменяющие pH желудка, можно применять одновременно с препаратом без ограничений.

***Активные вещества, на концентрацию в плазме которых может влиять препарат***

По данным исследований *in vitro*, осимертиниб является конкурентным ингибитором белка-транспортера BCRP.

В клиническом фармакокинетическом исследовании совместное применение препарата Тагриссо с розувастатином (чувствительным субстратом BCRP) повышало AUC и Cmax розувастатина на 35% и 72% соответственно. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, принимающими препараты, распределение которых зависит от BCRP, с узким терапевтическим индексом, на фоне терапии препаратом для выявления симптомов нарушения переносимости данных медикаментов в результате их возросшей экспозиции.

В клиническом фармакокинетическом исследовании одновременное применение препарата Тагриссо с симвастатином (чувствительным субстратом CYP3A4) понижало AUC и Cmax симвастатина на 9% и 23% соответственно. Эти изменения достаточно малы и, вероятно, не имеют клинического значения. Маловероятно возникновение фармакокинетических взаимодействий с субстратами изофермента CYP3A4.

В клиническом фармакокинетическом исследовании одновременное применение препарата Тагриссо с фексофенадином (субстрат прегнан-X-рецептора [PXR] и P-gp) повышало AUC и Cmax фексофенадина на 56% и 76% после однократного приема препарата, и на 27% и 25% в равновесном состоянии соответственно. Пациенты, принимающие сопутствующие препараты с узким терапевтическим диапазоном, распределение которых зависит от P-gp (например, дигоксин, дабигатран, алискирен), должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления симптомов изменения переносимости в результате возросшей экспозиции сопутствующих препаратов на фоне применения препарата.

### Особые указания

***Определение статуса мутации в гене EGFR***

Для назначения препарата в качестве адъювантной терапии НМРЛ после полной резекции опухоли необходимо подтвердить наличие мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21). Статус мутации необходимо определять в опухолевой ДНК, полученной из образца ткани опухоли (биоптата или операционного материала), с помощью валидированного теста в клинической лаборатории.

При рассмотрении вопроса о назначении препарата в качестве терапии местно-распределенного или метастатического НМРЛ важно подтвердить наличие мутации в гене EGFR. Статус мутации необходимо определять в опухолевой ДНК, полученной из образца ткани опухоли, или в свободно циркулирующей опухолевой ДНК, полученной из образца плазмы крови, с помощью валидированного теста в клинической лаборатории.

Следует использовать только надежные, обоснованные и чувствительные методы исследования с подтвержденной диагностической значимостью в определении мутации в гене EGFR.

Выявление у пациента мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21 – в случае терапии первой линии, или мутации T790M – в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингбитором тирозинкиназы EGFR) в ткани опухоли или плазме крови свидетельствует о наличии показания для применения препарата. В случае отрицательного результата тестирования плазмы крови рекомендуется определение мутации в ткани опухоли для исключения возможного ложноотрицательного результата при анализе свободно циркулирующей опухолевой ДНК.

***Интерстициальная болезнь легких***

Интерстициальная болезнь легких или сходные нежелательные реакции (например, пневмонит) отмечены у 3,7% пациентов и привели к летальному исходу у 0,3% (n = 5) из 1479 пациентов, получавших препарат Тагриссо в клинических исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA. Частота интерстициальной болезни легких составила 10,9% у японцев, 1,6% у других пациентов азиатской популяции и 2,5% у пациентов неазиатского происхождения. Медиана продолжительности лечения до развития интерстициальной болезни легких или сходных нежелательных реакций составила 2,8 месяца.

Следует незамедлительно оценивать состояние всех пациентов с острым развитием и/или необъяснимым ухудшением легочных симптомов (одышка, кашель, повышение температуры тела), чтобы исключить интерстициальную болезнь легких. Терапию препаратом следует приостановить на период обследования для уточнения этих симптомов. Если диагностирована интерстициальная болезнь легких, необходимо отменить терапию препаратом.

***Мультиформная эритема и синдром Стивенса-Джонсона***

Сообщения о случаях мультиформной эритемы и случаях синдрома Стивенса-Джонсона в связи с приемом препарата Тагриссо регистрировались нечасто и редко соответственно. До начала терапии следует информировать пациентов о признаках и симптомах мультиформной эритемы и синдрома Стивенса-Джонсона. При появлении возможных признаков и симптомов мультиформной эритемы необходимо проводить пристальное медицинское наблюдение за пациентами и рассмотреть вопрос о приостановке или отмене терапии препаратом. При появлении возможных признаков и симптомов синдрома Стивенса-Джонсона необходимо немедленно приостановить или отменить терапию препаратом.

***Удлинение интервала QTc***

По возможности следует избегать применения осимертиниба у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями электролитного состава и пациентам, принимающим препараты, удлиняющие интервал QTc, следует периодически выполнять ЭКГ и определять концентрацию электролитов. Терапию необходимо приостановить у пациентов со значениями интервала QTc выше 500 мсек, выявленными хотя бы двукратно при повторных регистрациях ЭКГ, до уменьшения длительности интервала QTc менее 481 мсек или до исходного значения (если исходная длительность интервала QTc была не менее 481 мсек), а затем возобновить терапию с уменьшенной дозы препарата (Таблица 5‑2). Если на фоне удлинения интервала QT развивается желудочковая тахикардия по типу «пируэт», полиморфная желудочковая тахикардия или признаки/симптомы тяжелого нарушения ритма сердца, терапию осимертинибом следует отменить.

***Нарушение сократимости сердца***

Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не менее, чем на 10 процентных пунктов и до уровня менее 50% было отмечено у 3,2% пациентов (40/1233), получавших препарат Тагриссо в клинических исследованиях, у которых ФВЛЖ оценивалась до начала терапии и, по крайней мере, однократно во время терапии. В плацебо-контролируемом исследовании ADAURA у 1,6% (5/312) пациентов, получавших препарат Тагриссо, и у 1,5% (5/331) пациентов в группе плацебо было отмечено снижение ФВЛЖ не менее, чем на 10 процентных пунктов и до уровня менее 50%.

Доступные данные клинических исследований не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи снижения сократимости сердца с приемом препарата Тагриссо. Пациентам с факторами риска заболеваний сердца и сопутствующими состояниями, которые могут повлиять на ФВЛЖ, следует контролировать функцию сердечно-сосудистой системы, в том числе ФВЛЖ, до начала лечения и на фоне терапии. Пациентам, у которых во время лечения возникают значимые кардиологические симптомы, следует контролировать функцию сердечно-сосудистой системы, в том числе ФВЛЖ.

***Кератит***

Кератит был отмечен у 0,7% (n = 10) из 1479 пациентов, получавших препарат Тагриссо в исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA. При появлении возможных симптомов кератита, таких как острое развитие или усиление воспаления глаз, слезотечение, светочувствительность, нечеткость зрения, боль в глазах и/или покраснение глаз, необходимо срочно обратиться к офтальмологу (Таблица 5‑2).

***Апластическая анемия***

Были получены редкие сообщения о развитии апластической анемии, в некоторых случаях – с летальным исходом, в связи с терапией препаратом Тагриссо. До начала терапии следует информировать пациентов о признаках и симптомах апластической анемии, включающих такие симптомы как продолжающаяся лихорадка, образование кровоподтеков, кровотечение, бледность, но не ограничивающихся ими. При появлении возможных признаков и симптомов апластической анемии необходимо проводить пристальное медицинское наблюдение за пациентом и рассмотреть вопрос о приостановке или отмене терапии препаратом. При подтвержденном диагнозе апластической анемии необходимо отменить терапию препаратом.

### Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности осимертиниба, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Осимертиниб (ТAZD9291) представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения. EGFR, рецептор эпидермального фактора роста, относится к семейству тирозинкиназных рецепторов, которое также включает человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2, также известный как ERBB2), HER3 (ERBB3) и HER4 (ERBB4). Данный рецептор содержит четыре внеклеточных домена, трансмембранный домен, тирозинкиназный домен и С-концевой хвост. Связывание активирующих лигандов приводит к димеризации EGFR и транс-фосфорилированию остатков тирозина в С-концевом хвосте с активацией нижележащих сигнальных путей, таких как PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK и JAK/STAT. Данные пути вовлечены в регуляцию клеточной пролиферации, выживании, инвазии и ангиогенезе. В России осимертиниб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2017 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 осимертиниба. У осимертиниба не было выявлено генотоксичности, однако препарат способен оказывать эмбрио- и фетотоксическое действие, а также оказывает влияение на фертильность. В клинической практике осимертиниб используется в качестве терапии 1-й линии при местнораспространенном или метастатическом НМРЛ с мутацией в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) или с мутацией Т790М в гене EGFR, в качестве адъювантной терапии немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов после полной резекции опухоли в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21). В регистрационных исследованиях эффективности и безопасности эверолимуса приняло участие в общей сложности 1479 пациентов. К настоящему моменту доступны данные о безопасности осимертиниба, полученные в ходе клинических исследований осимертиниба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

В большинстве исследований первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, задокументированная с использованием шкалы RECIST. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении осимертиниба в сравнении с альтернативным лечением во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно выше у пациентов принимавших осимертиниб. Так, у пациентов с НМЛР без лечения медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 10,2 месяцев при приеме стандартных ингибиторов тирозинкиназы EGFR до 18,9 месяцев при приеме осимертиниба, у пациентов с НМРЛ с мутацией T790M, с прогрессированием заболевания после терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы EGFR медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась с 4,4 месяцев при приеме платинотерапии + пеметрексед до 10,1 месяцев после приема осимертиниба. Было выявилено преимущество осимертиниба по показателю выживаемости в стадии ремиссии в сравнении с плацебо у пациентов с адъювантной химиотерапией у пациентов с НМЛР после хирургического лечения (отношение рисков = 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,40) и без адъювантной химиотерапии (отношение рисков = 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,40), независимо от стадии заболевания.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата осимертиниба (препарат Тагриссо®) 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-OSM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг и 80 мг, - воспроизведенный препарат осимертиниба, разработанный АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату осимертиниба Тагриссо® (владелец РУ - АстраЗенека АБ, Швеция), имея минимальные отличия в количественном составе некоторых вспомогательных веществ, скорее всего обусловленные различным подходом к округлению. Для доказательства эквивалентности препарата DT-EVR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Афинитор® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 10 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (0,4% раствор натрия лаурилсульфата). Согласно полученным данным, кинетика растворения PT-OSM эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Тагриссо®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата осимертиниба позволит снизить цену современной терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого и повысить её доступность.

DT-OSM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг, 80 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату осимертиниба - Тагриссо®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг, 80 мг (АстраЗенека АБ, Швеция). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Тагриссо®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.