



Выбор первой линии терапии НМРЛ с частыми мутациями гена EGFR

Рак легкого остается лидирующей причиной летальности от онкологических заболеваний в мире. Своевременно проведенная адекватная химиотерапия способствует увеличению выживаемости, улучшению контроля симптомов заболевания и качества жизни пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – наиболее распространенной формой рака легкого. Современные методы диагностики помогают выявлять активирующие мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), что в свою очередь позволяет сделать правильный выбор таргетной терапии. На симпозиуме, состоявшемся в рамках Первого онкологического форума Юга России, заведующий отделением клинических биотехнологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина, директор Центра инновационных технологий в онкологии, д.м.н., профессор Константин Константинович ЛАКТИОНОВ проанализировал возможности первой линии терапии НМРЛ с мутациями гена EGFR, в частности таргетной терапии НМРЛ EGFRM+, характеризующейся клинической активностью в отношении частых мутаций гена EGFR.



Применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) в качестве первой линии терапии НМРЛ улучшает показатели объективного ответа и результаты выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией¹. Назначая первую линию химиотерапии, необходимо помнить о возможном длительном эффекте ИТК. Если на фоне стандартной химиотерапии выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет около семи месяцев после начала терапии, то при использовании ИТК, в частности ИТК второго поколения – афатиниба при частых мутациях (Del19/L858R), ВБП впервые достигла 13,6 месяца^{1,2}. Рациональная тактика лекарственной терапии у больных НМРЛ с активирующими мутациями EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпи-

дермального фактора роста) заключается в применении ИТК в первой линии терапии при частых мутациях гена EGFR. Применение ИТК в первой линии терапии НМРЛ с мутациями EGFR обеспечивает двукратное увеличение продолжительности жизни при метастатическом или местнораспространенном НМРЛ. EGFR является представителем семейства рецепторов ErbB: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) и Her 4 (ErbB-4). Мутации гена, влияющие на экспрессию белка EGFR или его активность, могут приводить к нерегулируемой пролиферации и малигнизации клеток. Среди них наиболее распространены делеция в 19-м экзоне (Del19) – 50% всех мутаций EGFR и точечные замены в 21-м экзоне (L858R) – 40% мутаций. Их частота варьирует от 10–15% в европейской до

40–45% в азиатской популяции больных аденокарциномой легкого. Определение статуса EGFR – неотъемлемый компонент диагностики не только аденокарциномы легкого, но и адено-плоскоклеточных форм. При их выявлении рациональным считается назначение ИТК EGFR. В рандомизированных исследованиях III фазы LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 сравнивали эффективность необратимого ингибитора ИТК афатиниба с эффективностью стандартной химиотерапии первой линии при НМРЛ с мутациями гена EGFR. В исследование были включены больные аденокарциномой легкого с функциональным статусом 0–1 по шкале ECOG, стадиями IIIB/IV, наличием мутаций гена EGFR, отсутствием предшествующей химиотерапии или терапии ИТК EGFR.

¹ Yang J., Sequist L., Schuler M. et al. Overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring common (del19/L858R) EGFR mutations: pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-lung 3 and LUX-lung 6) comparing afatinib with chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32(5s). Abstr. 8004.

² Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 27. P. 3327–3334.

ГИОТРИФ® афатиниб

Новый уровень эффективности терапии
1-й линии местнораспространенного или
метастатического НМРЛ с мутациями EGFR^{1,2}

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB³
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)³
- 1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (OS) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией⁴
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией пеметрексед/цисплатин у пациентов с частой мутацией del19⁴



PFS (progression-free survival) – выживаемость без прогрессирования;
OS (overall survival) – общая выживаемость.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®, МНН: афатиниб. **Лекарственная форма и состав.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дималеат. **Фармакогруппа.** Противоопухолевое средство – протенингибитор тирозинкиназы ингибитор. **Фармакологические свойства.** Афатиниб – мощный, селективный и необратимый блокатор протенингибитор тирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста). Афатиниб ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством ErbB (EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4). Особенно чувствительны к лечению афатинибом модели немелкоклеточного рака легкого, вызываемого мутациями EGFR (L858R или Del 19). Афатиниб сохраняет существенную противоопухолевую активность in vitro на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого и in vivo на моделях опухолей (модели с использованием ксенотрансплантатов или трансгенные модели), которые индуцируются мутантными изоформами EGFR (например, T790M) с известной резистентностью к обратимым ингибиторам EGFR, таким как эрлотиниб и гефитиниб. **Показания к применению.** ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии пациентам, ранее не получавшим ингибиторы тирозинкиназы, для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутациями (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью.** Кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимать внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывать целиком, запивая водой. При немелкоклеточном раке легкого в качестве терапии первой линии или у пациентов, которые ранее не получали ингибиторы протенингибитор тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимости. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. В случае переносимости препарата ГИОТРИФ® в дозе 40 мг/день в течение первых 3 недель лечения, т.е. в случае отсутствия диареи, кожной сыпи, стоматита и других вызываемых препаратом нежелательных явлений (степень тяжести >1 по классификации CTCAE) доза препарата может быть увеличена до 50 мг/день. Доза препарата не должна повышаться в тех случаях, когда она ранее снижалась. Преодолеть нежелательные реакции организма (например, тяжелую непрекращающуюся диарею или кожную сыпь) можно путем перерыва в лечении или уменьшением дозы препарата на 10 мг. **Побочное действие:** диарея, стоматит, хейлит, диспепсия; кровотечение из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит; сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почек; почечная недостаточность; паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокальциемия; лихорадка; уменьшение веса и др. **Особые указания.** Оценка статуса мутации EGFR: для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов. **Диарея:** профилактическое лечение диареи имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. **Кожные реакции:** пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотики) может позволить продолжить лечение. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или экфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой с поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения.** Хранить в плотно закупоренном флаконе в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

1. Giotrif Summary of Product Characteristics 2013. 2. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3334. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (афатиниб) Р/П-002275. 4. Yang J., Sequist L. et al. Overall survival (OS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring common (Del19/L858R) Epidermal Growth Factor Receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [L3] and LUX-Lung 6 [L6]) comparing afatinib with chemotherapy. J Clin Oncol. 2014; 32 (suppl): abstr 8004. 5s. Abstract #8004 presented at 2014 ASCO Annual Meeting – абстракт и доклад на конгрессе.

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3

Тел +7 (495) 544 5044

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ

 **Boehringer
Ingelheim**



НОВИНКА

ГИОТРИФ®
(афатиниб) таблетки
БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ



Первый онкологический форум Юга России

Пациенты в соотношении 2:1 были рандомизированы в группы афатиниба и стандартной химиотерапии. В исследовании LUX-Lung 3 изучали эффективность афатиниба и цисплатина/пеметрекседа в качестве препаратов первой линии у пациентов с распространенной аденокарциномой легкого с активирующими мутациями EGFR. В исследовании LUX-Lung 6 сравнивали эффективность афатиниба с эффективностью комбинации гемцитабина и цисплатина. Исследование LUX-Lung 6 проводилось исключительно в странах Азии. В обоих исследованиях было показано преимущество афатиниба с точки зрения объективного ответа и выживаемости до прогрессирования на фоне первой линии терапии. Эффективность афатиниба зависит от мутационного статуса. У больных с делецией в 19-м экзоне на фоне терапии афатинибом достоверно увеличиваются продолжительность жизни, ВВП и частота объективного ответа (в сравнении с химиотерапией при проведении первой линии системной терапии)¹⁻³.

С учетом схожего дизайна этих исследований они были объединены, что позволило с высокой статистической достоверностью установить влияние на общую выживаемость. В отличие от препаратов первого поколения применение афатиниба в первой линии терапии приводило к достоверному увеличению общей выживаемости при сравнении с химиотерапией – 27,3 против 24,3 месяца ($p=0,037$). Практический интерес представляет влияние типа мутации EGFR на эффективность афатиниба. В исследовании LUX-Lung 3 общая выживаемость при наличии делеции в 19-м экзоне в группе афатиниба была максимальной – 33,3 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 26,8–41,5) против 21,1 месяца (отношение рисков (ОР) 0,54; 95% ДИ 0,36–0,79, $p=0,0015$) при химиотерапии цисплатином и пеметрекседом. В аналогич-

ной популяции (LUX-Lung 6) показатели общей выживаемости составили 31,4 (95% ДИ 24,2–35,3) и 18,4 месяца (ОР 0,64; 95% ДИ 0,44–0,94, $p=0,023$) соответственно. При анализе генетического профиля опухоли и общей выживаемости впервые зафиксировано различие между делецией 19-го экзона и точечными заменами 21-го экзона. Причина данного различия в эффекте ИТК с учетом подтипа мутации EGFR неизвестна. В данном контексте объединенный анализ показал, что афатиниб достоверно улучшает общую выживаемость по сравнению с химиотерапией у пациентов с делецией в 19-м экзоне. Однако у пациентов с L858R клиническое преимущество афатиниба перед химиотерапией было продемонстрировано с учетом ВВП и объективного ответа¹⁻³.

Профессор К.К. Лактионов подробно остановился на проблеме опухолевой гетерогенности. Очевидно, что опухоль изначально неоднородна и обнаружение одного типа мутации гена EGFR не означает, что при рецидиве опухоли будет выявлена та же мутация. Это подтверждено результатами ряда исследований.

При исследовании 180 образцов аденокарциномы легкого выявлена гетерогенность в 13,9% случаев. Частота возникновения гетерогенности опухоли, в частности наличие мутации гена EGFR, в дебюте заболевания и ее отсутствие при рецидиве варьировала от 6,37 до 24,4%. Кроме того, в 52,9% случаев в отсутствие ответа выявлена гетерогенность опухоли⁴.

Таргетная терапия с учетом мутационного статуса улучшает показатели выживаемости пациентов с НМРЛ. Результаты исследований показывают, что при назначении ИТК EGFR у больных НМРЛ с наличием мутаций гена EGFR улучшаются показатели качества жизни и удлиняется время до ухудшения симптомов. При этом более высокая эффективность ИТК

наблюдается при делеции в 19-м экзоне. Наличие делеции в 19-м экзоне прежде всего рассматривается как показание для назначения в первой линии терапии именно афатиниба. Препарат Гиотриф® (афатиниб) обеспечивает более длительную выживаемость у пациентов с НМРЛ и частыми мутациями гена EGFR по сравнению со стандартной химиотерапией.



Афатиниб под торговым названием Гиотриф® (компания-производитель «Берингер Ингельхайм») зарегистрирован в России в качестве препарата для монотерапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ с мутациями EGFR у пациентов, ранее не получавших ИТК EGFR. Эффективность и безопасность афатиниба подтверждены в ряде крупных международных исследований у больных распространенным НМРЛ с мутациями гена EGFR.

Доказано, что у пациентов, принимавших афатиниб в первой линии терапии, улучшаются показатели выживаемости. Впервые было продемонстрировано улучшение показателя общей выживаемости, в частности при делеции в 19-м экзоне. Все нежелательные явления, связанные с использованием афатиниба, были класс-специфическими, контролируемые и обратимыми¹⁻³.

Эффективность препарата обусловлена его уникальным механизмом действия – стойкое и необратимое блокирование всех димеров рецепторов семейства ErbB, играющих основную роль в возникновении и метастазировании опухоли.

У больных НМРЛ в качестве терапии первой линии, а также у пациентов, ранее не получавших ИТК EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в сутки. Диапазон различных доз препарата позволяет корректировать дозу в случае развития нежелательных явлений⁵.

³ Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 213–222.

⁴ Chen Z.Y., Zhong W.Z., Zhang X.C. et al. EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas // *Oncologist.* 2012. Vol. 17. № 7. P. 978–985.

⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гиотриф®.