



Тагриссо: новые возможности таргетной терапии больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с подтвержденным статусом мутации Т790М в гене EGFR

Рак легкого в силу высокой распространенности в популяции и неблагоприятного прогноза всегда представлял актуальную проблему здравоохранения. Сегодня с обнаружением драйверных мутаций и разработкой новых препаратов таргетной терапии появилась возможность увеличить продолжительность жизни больных и улучшить ее качество. На симпозиуме «Главные новости в лечении НМРЛ EGFRm: новые возможности молекулярной диагностики и таргетной терапии» эксперты проанализировали эффективность нового ингибитора тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) третьего поколения осимертиниба (Тагриссо) в лечении больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией Т790М в гене EGFR.



Профессор, д.м.н.
С.А. Тюляндин

Появление новых знаний о молекулярных механизмах онкогенеза способствовало разработке лекарственных средств, направленных на подавление опухо-

Основные вехи в диагностике и лечении пациентов с НМРЛ EGFRm

левого процесса. Как отметил Сергей Алексеевич ТЮЛЯНДИН, д.м.н., профессор, заместитель директора, заведующий отделением клинической фармакологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), первые успехи в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) связаны с применением таргетных препаратов.

Впервые мутации в гене EGFR были обнаружены в 2004 г. у пациентов,

ответивших на таргетную терапию gefitinibом (Ирессой). Тогда было установлено, что препарат Иресса эффективно блокирует тирозинкиназу мутированного EGFR и увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) до десяти месяцев, медиану общей выживаемости – до 20 месяцев¹⁻⁵. Подтверждение тому – результаты исследования IPASS, продемонстрировавшие преимущество Ирессы перед двухкомпонентной химиотерапией при НМРЛ с мутациями в гене EGFR⁵. В августе 2011 г. препарат Иресса был одобрен Министерством здравоохранения и социального разви-

¹ Han J.Y., Park K., Kim S.W. et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 10. P. 1122–1128.

² Haspinger E.R., Agostoni F., Torri V. et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2015. Vol. 94. № 2. P. 213–227.

³ Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11. № 2. P. 121–128.

⁴ Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 10. P. 947–957.

⁵ Wu Y.L., Saijo N., Thongprasert S. et al. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC // Lung Cancer. 2017. Vol. 104. P. 119–125.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

тия РФ в качестве терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутациями в гене EGFR.

Мутации в гене EGFR стали рассматривать как прогностический маркер чувствительности НМРЛ к таргетной терапии препаратом Иресса. По инициативе компании AstraZeneca в 2010 г. началось наблюдательное исследование EPICLIN для оценки частоты встречаемости мутаций в гене EGFR у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого в Российской Федерации. В 2011 г. стартовала программа по совершенствованию молекулярной диагностики в Российской Федерации, в рамках которой осуществляется молекулярно-генетическое тестирование на определение мутаций в гене EGFR⁶.

В настоящее время тестирование мутаций гена EGFR проводится в 22 молекулярно-генетических лабораториях онкологических уч-

реждений 85 российских регионов. С 2011 г. в нашей стране протестировано около 30 000 больных распространенным НМРЛ на наличие мутаций в гене EGFR⁷.

По словам профессора С.А. Тюляндина, с появлением на фармацевтическом рынке препарата Иресса (гефитиниб) возможности лечения больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR значительно расширились. Однако эффект ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR первого и второго поколения, к сожалению, не так продолжителен, как хотелось бы. К ИТК EGFR первого и второго поколения примерно через 8–14 месяцев развивается резистентность опухолевых клеток, в 60% случаев обусловленная вторичной мутацией T790M в гене EGFR^{8–10}. В результате вторичной мутации меняется пространственная структура белка, противоопухолевый препарат утрачивает способность связываться и ингибировать активность тиро-

зинкиназы. Назрела острая необходимость создания препаратов, способных работать даже в случае появления опухолевого клона с вторичной мутацией резистентности. Таким препаратом стал осимертиниб (Тагриссо). Осимертиниб блокирует тирозинкиназу рецептора EGF как при наличии активирующих мутаций (del19 или L858R), так и при мутации T790M в гене EGFR, отвечающей за резистентность к ИТК EGFR первого и второго поколения^{11–15}.

В октябре 2017 г. препарат Тагриссо (осимертиниб) был зарегистрирован в России для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией T790M в гене EGFR. «Мы ежегодно обновляем клинические рекомендации. Скорее всего в 2018 г. в новые рекомендации Российского общества клинической онкологии будет включен и осимертиниб», – уточнил профессор С.А. Тюляндин в заключение.

Меня алгоритмы терапии НМРЛ EGFRm через инновации в молекулярной диагностике

Выявление мутации в гене EGFR в качестве будущей мишени для препарата гефитиниб можно с полным основанием считать одним из главных событий в клинической онкологии последнего десятилетия. На это в начале выступления обра-

тил внимание заведующий отделом биологии опухолевого роста Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор кафедры онкологии Северо-Западного университета им. И.И. Мечникова, руководи-



Профессор, д.м.н.
Е.Н. Имянитов

⁶ Vergnenègre A., Carrato A., Thomas M. et al. Real-world healthcare resource utilization in a European non-small cell lung cancer population: the EPICLIN-Lung study // Curr. Med. Res. Opin. 2014. Vol. 30. № 3. P. 463–470.

⁷ www.cancergenome.ru/mutations/EGFR/T790M/

⁸ Bedard P.L., Hansen A.R., Ratain M.J., Siu L.L. Tumour heterogeneity in the clinic // Nature. 2013. Vol. 501. № 7467. P. 355–364.

⁹ Socinski M.A., Villaruz L.C., Ross J. et al. Understanding mechanisms of resistance in the epithelial growth factor receptor in non-small cell lung cancer and the role of biopsy at progression // Oncologist. 2017. Vol. 22. № 1. P. 3–11.

¹⁰ Wu S.G., Liu Y.N., Tsai M.F. et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients // Oncotarget. 2016. Vol. 7. № 11. P. 12404–12413.

¹¹ Goss G., Tsai C.M., Shepherd F.A. et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 12. P. 1643–1652.

¹² Yang J.C., Ahn M.J., Kim D.W. et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA Study Phase II Extension Component // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. № 12. P. 1288–1296.

¹³ Yang J.C.H., Kim D.W., Kim S.W. et al. Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from BLOOM, a phase I study // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. Suppl. Abstr. 9002.

¹⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-004492 от 18.10.2017.

¹⁵ Регистрационное удостоверение препарата Тагриссо® // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baae-ca2fd4b840eb&t=d9475238-99a6-414f-915e-332f757a631c (дата обращения 28.10.2017).



тель кафедры медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, член-корреспондент РАН Евгений Наумович ИМЯНИТОВ.

ИТК EGFR, к которым относятся гефитиниб, блокируют АТФ-связывающий домен EGFR и тем самым ингибируют передачу сигнала от этого рецептора. ИТК EGFR высокоэффективны в отношении опухолей с мутацией в киназном домене рецептора, кодируемом экзонами 18–21 гена EGFR. Выявление пациентов с генетическими альтерациями EGFR приобрело новое значение после того, как в нескольких исследованиях была показана высокая для НМРЛ эффективность монотерапии ИТК у пациентов с выявленной мутацией в гене EGFR. В исследовании V.M. Moiseyenko и соавт., посвященном оценке эффективности гефитиниба в первой линии терапии, у всех пациентов с аденокарциномой легкого и мутациями в гене EGFR наблюдались ответ на терапию или стабилизация процесса¹⁶. Это свидетельствовало о том, что определение мутаций в гене EGFR – необходимый тест при отборе больных НМРЛ для назначения ИТК EGFR.

Следует отметить, что к наиболее частым мутациям относятся делеции в 19-м экзоне (46%) и точечная мутация L858R в 21-м экзоне

(37,5%). Остальные мутации EGFR встречаются намного реже.

До недавнего времени стандартные подходы к лечению больных раком легкого предусматривали смену препаратов в случае прогрессирования опухолевого процесса. Общая продолжительность жизни пациентов, получавших химиотерапию после прогрессирования, достигала 14 месяцев. В то же время у больных, продолжавших на фоне прогрессирования заболевания лечение гефитинибом, общая выживаемость превышала 29 месяцев¹⁷. Таким образом, благодаря появлению гефитиниба и обнаружению мутаций EGFR догмы в онкологии, долгое время казавшиеся неизблевыми, были пересмотрены. В частности, изменился подход к назначению и отмене таргетных препаратов. Однако, несмотря на высокую частоту объективных ответов (ЧОО) и длительную по сравнению с химиотерапией ВБП, у пациентов через 8–14 месяцев отмечается прогрессирование болезни на фоне ИТК EGFR^{8–10}. Наиболее частой причиной резистентности (свыше 50% случаев) считается вторичная мутация в гене EGFR – T790M.

Тагриссо – новый ИТК EGFR для таргетной терапии НМРЛ с мутацией T790M в гене EGFR. Он избирательно действует как при активирующих мутациях в гене EGFR, так и при мутации резистентности

T790M¹⁸. Следовательно, Тагриссо – препарат двойного действия, который ингибирует тирозинкиназу рецептора EGF при исходной мутации и модифицированной вследствие мутации резистентности формы рецептора¹⁹.

В исследовании P.A. Jänne и соавт. (2015 г.) продемонстрирована эффективность осимертиниба у больных раком легкого с резистентностью к гефитинибу, эрлотинибу или афатинибу. У пациентов с мутацией T790M осимертиниб показал высокую эффективность²⁰. Таким образом, молекулярно-генетическое тестирование для определения мутационного статуса после прогрессирования заболевания на ИТК EGFR является на данный момент неоспоримой составляющей алгоритма лечения пациента с распространенным НМРЛ^{21,22}. По мнению Е.Н. Имяникова, оптимальной опцией в данной ситуации будет жидкостная биопсия, основанная на анализе циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови^{23,24}. Трудности проведения подобного теста связаны с недостаточной чувствительностью метода, непривычной для врачей процедурой, требующей отработки логистики забранного материала. Золотым стандартом остается повторная биопсия, но ее применение ограничено, поскольку может быть связано со сложностями технического характера из-за мало доступной ло-

¹⁶ Moiseyenko V.M., Prochenko S.A., Levchenko E.V. et al. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma // *Onkologie*. 2010. Vol. 33. P. 231–238.

¹⁷ Moiseyenko F.V., Moiseyenko V.M., Aleksakhina S.N. et al. Survival outcomes in EGFR mutation-positive lung cancer patients treated with gefitinib until or beyond progression // *Oncol. Res. Treat.* 2016. Vol. 39. № 10. P. 605–614.

¹⁸ Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J. et al. Osimertinib or platinum-pemetrexid in EGFR T790M-positive lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. № 7. P. 629–640.

¹⁹ Cross D.A.E., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer // *Cancer Discov.* 2014. Vol. 4. P. 1046–1061.

²⁰ Jänne P.A., Yang J.C., Kim D.W. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 18. P. 1689–1699.

²¹ NCCN Guidelines // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

²² Novello S., Barlesi F., Califano R. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. Suppl. 5. P. v1–v27.

²³ Diaz L.A.Jr., Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 6. P. 579–586.

²⁴ Gadgeel S., Karlovich C., Melnikova V. et al. Assessment of EGFR mutations in matched urine, plasma and tumor tissue in NSCLC patients treated with rociletinib (CO-1686) [abstract] // *Proceedings of the AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics*. Philadelphia, 2015.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

кализации опухоли либо метастаза и/или тяжелого состояния больного²⁵. Кроме того, данный метод не учитывает возможность опухолевой гетерогенности⁸.

Жидкостная биопсия малоинвазивна и может использоваться для определения молекулярно-генетического профиля опухоли у больных НМРЛ с приобретенной резистентностью к ИТК EGFR. При выявлении мутации T790M в плазме пациенту назначают ИТК EGFR третьего поколения.

Отсутствие мутации T790M следует подтвердить или опровергнуть на основании результатов биопсии. Положительный результат на наличие мутации T790M служит основанием для назначения осимертиниба, отрицательный – для проведения химиотерапии или альтернативной терапии⁷.

Резюмируя сказанное, профессор Е.Н. Имянитов подчеркнул:

- выявление мутации T790M на момент прогрессирования

НМРЛ имеет большое клиническое значение;

- высока вероятность, что молекулярно-генетический анализ плазмы окажется информативным;
- обязателен тест на исходную драйверную мутацию (del19 или L858R) в гене EGFR для контроля.

В случае неинформативности тестирования плазмы рекомендуется молекулярно-генетический анализ гистологического или цитологического образца опухоли.

Резистентность к ИТК EGFR: пути решения и новые возможности

Целесообразность назначения таргетной терапии больным НМРЛ с выявленными мутациями сомнений не вызывает. Профессор Federico Cappuzzo (Италия) рассмотрел эффективную опцию первой линии терапии метастатического НМРЛ, последовательность применения лечебных подходов, оптимальный вариант терапии НМРЛ с метастазами в центральной нервной системе (ЦНС), проанализировал возможность сочетания таргетной терапии и иммунотерапии.

Несомненно, в отличие от химиотерапии ИТК EGFR первого и второго поколения, к которым относятся gefitinib, erlotinib и afatinib, демонстрируют более высокую эффективность при НМРЛ с мутациями в гене EGFR в отношении ВВП, ЧОО и общей выживаемости (ОВ). Это подтверждается результатами многочисленных исследований III фазы, продемонстрировавшими преимущество ИТК EGFR перед химиотерапией^{2, 26}.

Какой препарат предпочтителен? В сравнительном исследовании Y. Urata и соавт. (2016 г.)²⁷ сравнивали эффективность gefitinib и erlotinib

во второй линии терапии у пациентов с поздними стадиями НМРЛ. Подавляющее большинство больных (71%) имели мутации в гене EGFR. Данные показали сопоставимую эффективность двух препаратов по показателям ОВ и ВВП независимо от статуса мутации в гене EGFR.

В исследовании LUX-Lung 7 сравнивали эффективность афатиниба и gefitinib²⁸. Значимых различий между препаратами в увеличении ЧОО и ОВ не получено. Важно, что эффективность препаратов была сопоставимой у пациентов с делециями в 19-м экзоне гена EGFR. Сравнение профилей токсичности препаратов выявило более высокую частоту случаев кожной сыпи и диареи в группе афатиниба и повышение уровней трансаминаз в группе gefitinib.

Таким образом, все три препарата характеризуются схожей эффективностью у больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR, но разным профилем токсичности.

Как уже отмечалось, известно несколько механизмов резистентности к ИТК EGFR первого и второго поколения. В меньшей степени это может



Профессор
F. Cappuzzo

быть обусловлено трансформацией в мелкоклеточный рак, амплификацией MET или HER2, в большей степени (до 60%) – мутацией в гене EGFR T790M⁸⁻¹⁰.

Чтобы выбрать оптимальную терапевтическую опцию, необходимо определить мутационный статус у больного. Стандартом является биопсия, которую при прогрессировании рака легкого выполнить непросто. Минимальной инвазивностью характеризуется жидкостная биопсия. Согласно последним рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть), при

²⁵ Chouaid C., Dujon C., Do P. et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: a prospective multicenter study in a real-world setting (GIPC study 12-01) // Lung Cancer. 2014. Vol. 86. № 2. P. 170–173.

²⁶ Russo A., Franchina T., Ricciardi G.R.R. et al. Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC: where are we now and where are we going // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 117. P. 38–47.

²⁷ Urata Y., Katakami N., Morita S. et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 27. P. 3248–3257.

²⁸ Paz-Ares L., Tan E.H., O'Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. № 2. P. 270–277.



отрицательном результате молекулярно-генетического анализа плазмы рекомендовано проведение биопсии опухоли и молекулярно-генетическое тестирование полученного при биопсии материала²¹.

На борьбу с резистентностью, обусловленной мутацией T790M в гене EGFR, направлен осимертиниб – необратимый ИТК EGFR, действующий и при активирующих мутациях в гене EGFR, и при мутации резистентности T790M. Препарат продемонстрировал хорошую эффективность в доклинических испытаниях: на фоне его применения отмечалось уменьшение опухоли в ксенотрансплантатных моделях с мутациями EGFRm и T790M *in vivo*¹⁹.

Клиническую эффективность осимертиниба у больных НМРЛ с активирующей мутацией в гене EGFR и резистентностью к ИТК EGFR первого и второго поколения, обусловленной мутацией T790M, изучали в рандомизированных исследованиях AURA (I–III фазы). Осимертиниб продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость у больных с резистентностью НМРЛ к ИТК

EGFR первого и второго поколения вследствие мутации T790M. Кроме того, осимертиниб достоверно увеличивал медиану ВВП по сравнению со стандартной химиотерапией¹⁸.

Осимертиниб признан стандартом второй линии терапии у больных НМРЛ с активирующей мутацией гена EGFR и резистентностью к ИТК EGFR первого и второго поколения вследствие мутации T790M^{21,22}.

В реальной клинической практике после стандартной терапии ИТК EGFR первой линии 2/3 пациентов во второй линии получают химиотерапию или симптоматическую терапию и только 1/3 больных – осимертиниб. Следовательно, эффективная терапевтическая опция применяется у небольшой группы больных.

У больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR в 40–50% случаев развиваются метастазы в головном мозге, что негативно влияет на качество и продолжительность их жизни^{29,30}. В связи с этим не лишним будет напомнить еще одну особенность осимертиниба: в отличие от gefитиниба, эрлотиниба и афатиниба он способен проникать через гематоэнцефалический барьер

и высокоэффективен при метастазах в головном мозге^{13, 19, 31–33}. В исследовании AURA3 показана способность осимертиниба эффективнее по сравнению с химиотерапией увеличивать медиану ВВП у больных с метастазами в ЦНС (8,5 против 4,2 месяца)³⁴.

К новым методикам лечения НМРЛ относится применение ингибиторов иммунных контрольных точек, одним из биомаркеров эффективности которых считается экспрессия PD-L1. Между тем PD-L1 зачастую не экспрессируется при наличии активирующих мутаций в гене EGFR. По мнению профессора F. Cappuzzo, с практической точки зрения пациенту с мутациями в гене EGFR прежде всего следует назначать терапию ИТК EGFR, а иммунотерапию использовать в качестве дополнительной опции.

Подводя итог, профессор F. Cappuzzo подчеркнул, что осимертиниб – новый стандарт терапии для больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR и мутацией резистентности T790M. Препарат эффективен при метастазах в головном мозге. Оптимальная последовательность назначения ИТК EGFR требует дополнительного изучения.

Программа клинических исследований Тагриссо (осимертиниба)



Ю.Э. Руказенков

Медицинской директором направления «Онкология» глобального подразделения по исследованиям и разработкам компании «АстраЗенека» (Великобритания) Юрий Эдуардович РУКАЗЕНКОВ ознакомил участников симпозиума с результатами доклинических и клинических исследований эффективности и без-

опасности осимертиниба, послужившими основанием для регистрации препарата в США, Европе и России. Осимертиниб является пероральным необратимым ИТК EGFR – первым ИТК EGFR третьего поколения для лечения больных местнораспространенным или метастатическим раком легкого с мутацией T790M в гене EGFR с про-

²⁹ Magnuson W.J., Lester-Coll N.H., Wu A.J. et al. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. № 10. P. 1070–1077.

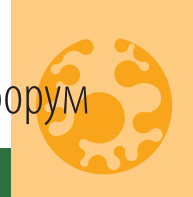
³⁰ Park S.J., Kim H.T., Lee D.H. et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation // Lung Cancer. 2012. Vol. 77. № 3. P. 556–560.

³¹ De Vries N.A., Buckle T., Zhao J. et al. Restricted brain penetration of the tyrosine kinase inhibitor erlotinib due to the drug transporters P-gp and BCRP // Invest. New Drugs. 2012. Vol. 30. № 2. P. 443–449.

³² Gerber N.K., Yamada Y., Rimmer A. et al. Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014. Vol. 89. № 2. P. 322–329.

³³ Wu Y.L., Yang J., Zhou C. et al. BRAIN: a phase III trial comparing WBI and chemotherapy with icotinib in NSCLC with brain metastases harboring EGFR mutations (CTONG 1201) // J. Thorac. Oncol. 2017. Vol. 12. № 1. P. S6.

³⁴ Papadimitrakopoulou V., Long W.-Y., Ahn M.-J. et al. Randomized phase III study of osimertinib vs platinum-pemetrexed for EGFR T790M-positive advanced NSCLC (AURA3) // J. Thorac. Oncol. 2017. Abstr. PL03.03.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

грессированием заболевания на фоне терапии ИТК EGFR. В большинстве случаев резистентность НМРЛ к терапии обусловлена вторичной мутацией в гене EGFR вследствие замены треонина метионином в позиции 790 в 20-м экзоне. В результате более громоздкая метиониновая цепь создает стерическое препятствие и мешает доступу к участку связывания АТФ, что обеспечивает устойчивость клеток опухоли к воздействию ИТК EGFR. Кроме того, T790M повышает аффинитет рецептора к АТФ, поскольку эрлотиниб и gefitinib обратимо связываются с EGFR и конкурируют с АТФ за связывание с тирозинкиназным доменом рецептора. Повышенный аффинитет к АТФ приводит к снижению активности ИТК. Химическая структура осимертиниба отличается от таковой ИТК EGFR первого и второго поколения¹⁹.

В доклинических исследованиях особое внимание уделялось поиску оптимальной структуры молекулы для того, чтобы препарат селективно воздействовал на тирозинкиназу как в клетках с активирующими мутациями в гене EGFR, так и в клетках с мутацией резистентности T790M. Кроме того, была определена наиболее эффективная доза осимертиниба, обеспечившая уменьшение опухоли в ксенотрансплантатных моделях с мутациями EGFRm и T790M *in vivo*¹⁹. После фармакокинетического расчета была выбрана минимальная доза осимертиниба 20 мг.

Исследование AURA, стартовавшее в 2013 г., включало исследование I фазы (когорты эскалации доз и экспансии доз) и II фазы (когорты исследования терапевтической дозы)¹². В когортах эскалации и экспансии доз исследовали безопасность, переносимость, эффективность и фармакокинетику осимертиниба у пациентов с НМРЛ EGFRm или предшествующей пользой от ИТК EGFR в разных дозах: от 20 до 240 мг.

Значительное уменьшение опухоли имело место во всех когортах больных НМРЛ даже при использовании препарата в минимальной дозе 20 мг. Согласно результатам исследования I фазы AURA, доза 80 мг была определена как наиболее безопасная и эффективная. Полученные данные послужили основанием для проведения исследования II фазы. Когорта исследования терапевтической дозы включала в том числе больных НМРЛ с резистентностью к ИТК EGFR. Тестирование на определение статуса мутации T790M являлось обязательным и проводилось централизованно. В исследовании AURA II фазы (AURA extension (n=201) и AURA2 (n=210))¹¹ оценивали безопасность (по общим критериям терминологии Национального института рака (CTCAE), версия 4.0) и эффективность осимертиниба 80 мг один раз в сутки у больных распространенным НМРЛ с наличием мутации гена EGFR с развившейся резистентностью к ИТК EGFR.

Объединенные результаты исследований II фазы продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность препарата Тагриссо: медиана ВВП составила 11 месяцев, ЧОО – 66%, медиана длительности ответа – 12,5 месяца, что послужило основанием для

получения неполной лицензии на препарат в США и других странах. Сыпь, диарея, сухость кожи и паронихия были наиболее распространенными нежелательными явлениями – 167 (41%), 157 (38%), 125 (30%) и 118 (29%) пациентов соответственно. Такие нежелательные явления, как интерстициальная пневмония, увеличение интервала QT, зарегистрированы менее чем в 1–2% случаев³⁵.

В рандомизированном исследовании III фазы AURA^{3,34} сравнивали осимертиниб и платиносодержащую химиотерапию у больных НМРЛ с подтвержденным статусом мутации T790M в гене EGFR при прогрессировании на ИТК EGFR в первой линии терапии. Критериями включения в исследование были возраст 18 лет и старше, гистологически или цитологически подтвержденный НМРЛ, местно-распространенный или метастатический НМРЛ, радиологически подтвержденная прогрессия заболевания на первой линии терапии ИТК EGFR, без дальнейшего лечения, подтвержденный статус мутации T790M. К участию допускались пациенты с наличием стабильных бессимптомных метастазов в ЦНС. 419 пациентов в соотношении 2:1 были рандомизированы в группу осимертиниба (n=279) и группу

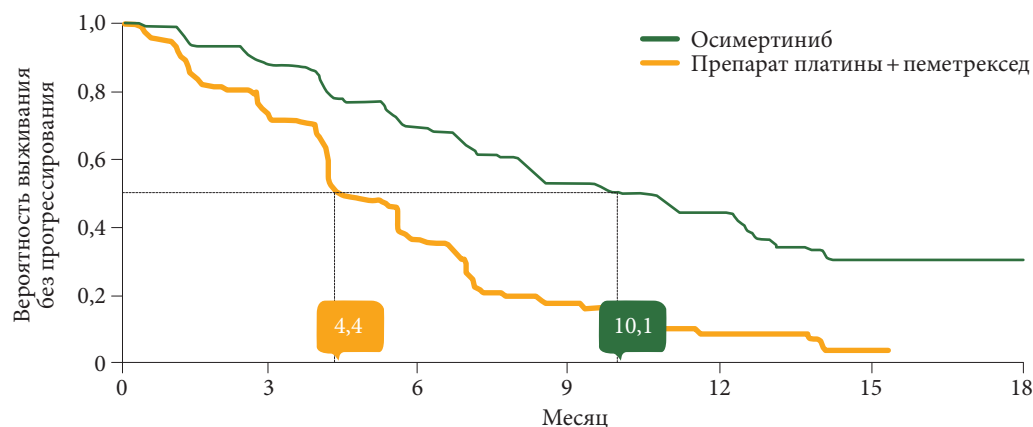


Рис. 1. Первичная конечная точка исследования AURA3: выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя

³⁵ Yang J., Ramalingam S.S., Jänne P.A. et al. LBA2_PR: osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated phase 1 (P1) and pooled phase 2 (P2) results // J. Thorac. Oncol. 2016. Vol. 11. № 4. Suppl. P. S152–153.

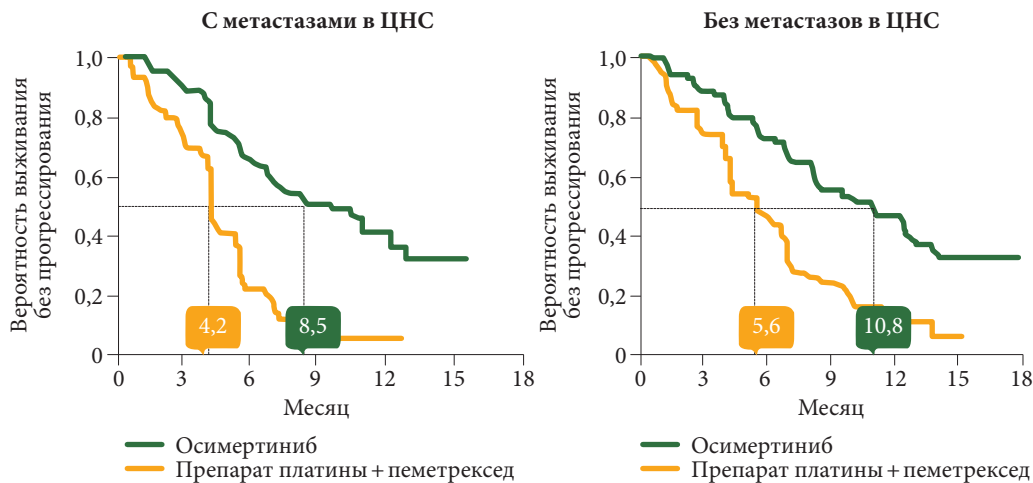


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия метастазов в ЦНС

химиотерапии (комбинация пеметрекседа с препаратами платины) (n = 140)^{18, 34}.

Пациенты в группе химиотерапии могли перейти на осимертиниб 80 мг один раз в сутки после радиологически подтвержденного прогрессирования заболевания на основании критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST) версии 1.1.

Демографические и прочие исходные характеристики были сбалансированы между группами. Более 30% больных каждой группы имели метастазы в ЦНС.

Медиана ВВП (первичная конечная точка) по оценке исследователя составила 10,1 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 8,3–12,3) в группе осимертиниба и 4,4 месяца

(95% ДИ 4,2–5,6) в группе химиотерапии (отношение рисков (ОР) 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; p < 0,001).

Преимущество в группе осимертиниба по показателю ВВП отмечалось во всех подгруппах (ОР < 0,50 для каждой подгруппы) (рис. 1).

Анализ в подгруппах показал более значимое увеличение медианы ВВП у больных с метастазами в ЦНС – 8,5 месяца (95% ДИ 6,8–12,3) в группе осимертиниба и 4,2 месяца (95% ДИ 4,1–5,4) в группе химиотерапии (ОР 0,32; 95% ДИ 0,21–0,49).

Аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов без метастазов в ЦНС: 10,8 против 5,6 месяца (рис. 2).

ЧОО составила 71% в группе осимертиниба и 31% в группе химиотерапии, медиана продолжительности ответа – 9,7 и 4,1 месяца

соответственно³⁴. Осимертиниб по сравнению с химиотерапией показал лучшую переносимость и профиль безопасности, о чем свидетельствовала частота нежелательных явлений 3–4-й степени: 23 против 47%^{18, 34}.

На основании результатов исследования AURA3 ученые пришли к заключению:

- осимертиниб имеет статистически значимое преимущество по эффективности перед платиносодержащей химиотерапией (ОР ВВП 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; p < 0,001; медиана ВВП по оценке исследователя – 10,1 против 4,4 месяца; ЧОО – 71 против 31%; отношение шансов 5,39; 95% ДИ 3,47–8,48; p < 0,001);
- осимертиниб эффективен у пациентов как с метастазами, так и без метастазов в ЦНС;
- осимертиниб ассоциируется с более низкой частотой нежелательных явлений 3–4-й степени по сравнению с режимом, включающим пеметрексед и препарат платины.

Сказанное позволяет рассматривать осимертиниб в качестве нового стандарта терапии НМРЛ с подтвержденным статусом мутации T790M после прогрессирования заболевания на фоне терапии ИТК EGFR первого и второго поколения. В заключение Ю.Э. Рукавенков отметил, что результаты исследования AURA3 послужили основанием для регистрации препарата Тагриссо во многих странах мира, в том числе в России³⁴.

Новые алгоритмы терапии и передовая практика: лечение пациентов с приобретенной резистентностью к ИТК EGFR

Так называемый генетический портрет аденокарциномы легких в европейской популяции представлен мутациями в гене EGFR в 18–20% случаев, в азиатской популяции – в 50–60%³⁶. По данным Владимира Михайловича МОИСЕЕНКО, руководителя Санкт-Петербургского клини-

ческого научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора, в Санкт-Петербурге 19,8% больных аденокарциномой имеют мутацию в гене EGFR. Результаты ряда клинических исследований, избирательно



Профессор, д.м.н. В.М. Моисеенко



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

включавших больных с мутацией в гене EGFR, показали практически 100-процентную ЧОО на терапию препаратом Иресса. Это подтверждают и данные исследования V.M. Moiseyenko и соавт. У 25 больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR (del19 и L858R) медиана ВВП достигала 262 дня, а медиана ОВ – 474 дня¹⁶. M.G. Kris и соавт. (2014 г.) пришли к выводу, что терапия ИТК EGFR в первой линии у пациентов с геномными нарушениями более чем на год увеличивает медиану ОВ³⁷.

Установлено, что у больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR после года терапии ИТК EGFR (медиана ВВП – 8–13,6 месяца) развивается резистентность к терапии, чаще связанная с мутацией T790M (51–68%). Как уже отмечалось, вторичная мутация T790M в гене EGFR сопровождается повышением сродства рецептора к АТФ с последующей потерей активности ИТК EGFR первого поколения³⁸. Кроме того, T790M не позволяет ИТК EGFR связываться с рецептором EGF, поскольку более громоздкая метиониновая цепь создает стерическое препятствие и мешает доступу к участку связывания АТФ^{19, 39, 40}. В этой ситуации активность проявляет препарат Тагриссо (осимертиниб).

Препарат Тагриссо активен как при активирующих мутациях, так и при мутации резистентности T790M в гене EGFR. Важно, что Тагриссо демонстрирует очень низкую активность (в 200 раз ниже) в отношении

дикого типа рецептора EGF, что обуславливает лучший профиль переносимости¹⁹.

В рандомизированном исследовании III фазы AURA3 сравнивали эффективность и безопасность осимертиниба и двухкомпонентной химиотерапии у пациентов с НМРЛ и подтвержденным статусом EGFR T790M. Результаты терапии осимертинибом оказались впечатляющими: на фоне применения препарата медиана ВВП в 2,5 раза превысила таковую при использовании химиотерапии^{18, 34}.

В настоящее время препарат Тагриссо входит в международные стандарты лечения больных НМРЛ EGFRm с резистентностью к ИТК EGFR вследствие мутации T790M^{21, 22}.

Определение механизма приобретенной резистентности вошло в последние рекомендации NCCN и RUSSCO (2017 г.)^{21, 41}. Проводить молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации T790M при первых признаках прогрессирования НМРЛ с мутациями в гене EGFR на фоне применения ИТК EGFR первого и второго поколения рекомендуется с использованием образцов плазмы (жидкостная биопсия) и образцов ткани (повторная биопсия). С октября 2017 г. тестирование на наличие мутации T790M на территории Российской Федерации доступно в рамках программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ»^{7, 41}.

Следует отметить, что пациенты уже имели возможность получать препарат Тагриссо в рамках программы раннего доступа, стартовавшей в нашей стране в ноябре 2016 г. В ней участвовали около 50 больных НМРЛ T790M EGFRm из медицинских центров 12 российских городов. Ученые, используя осимертиниб при НМРЛ с мутацией T790M, убедились в его эффективности в условиях реальной клинической практики. Профессор В.М. Моисеенко рассмотрел клинический случай.

У пациентки 53 лет с выявленным раком верхней доли правого легкого (T4N2M1a) молекулярно-генетическое тестирование позволило выявить мутацию в гене EGFR – делецию в 19-м экзоне. Больная жаловалась на одышку, боль и кашель. После месячной терапии gefitinibом симптомы плеврита, болевой синдром, одышка были купированы. Кроме того, первичная опухоль значительно уменьшилась в размерах. Положительная тенденция в отношении опухолевого процесса отмечалась и через три месяца терапии gefitinibом и сохранялась на протяжении 21 месяца.

Спустя 21 месяц были обнаружены метастатическое поражение грудной стенки, метастазы в печени и увеличение первичного опухолевого очага. Результаты биопсии из метастатического очага в грудной стенке подтвердили наличие мутации T790M. В Министерство здравоохранения РФ был направ-

³⁶ Alamangeer et al., 2013.

³⁷ Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs // JAMA. 2014. Vol. 311. № 19. P. 1998–2006.

³⁸ Yun C.H., Mengwasser K.E., Toms A.V. et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. № 6. P. 2070–2075.

³⁹ Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers // Clin. Cancer Res. 2013. Vol. 19. № 8. P. 2240–2247.

⁴⁰ Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 8. P. 786–792.

⁴¹ Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_01.pdf.

Онкология



лен запрос о разрешении ввоза на территорию РФ препарата для конкретной больной. Через два месяца (за это время метастатический процесс в печени быстро прогрессировал) была начата терапия осимертинибом (Тагриссо).

Через два месяца терапии осимертинибом отмечались значимое уменьшение метастазов в печени и улучшение общего состояния пациентки. Она принимает осимертиниб уже шесть месяцев, самочувствие хорошее. Какова оптимальная последовательность терапии НМРЛ с мутациями в гене EGFR? По словам профессора В.М. Моисеенко, алгоритм лечения предусматривает назначение ИТК EGFR первого или второго поколения с эффектом в среднем 8–13,6 ме-

сяца до прогрессирования^{42–48} и после подтверждения мутации T790M назначение препарата Тагриссо, который позволит увеличить ВБП еще в среднем на десять месяцев. Фактически речь идет о дополнительных 23–24 месяцах жизни больных раком легкого. Это колоссальный прогресс, особенно по сравнению с прежними пятью-шестью месяцами ожидаемой продолжительности жизни при раке легкого на фоне химиотерапии. В настоящее время рассматривается возможность применения ИТК EGFR третьего поколения, к которым относится осимертиниб, в качестве первой линии терапии, что может увеличить ВБП до 22 месяцев, а вместе с последующей химиотерапией – до 27 месяцев.

Профессор В.М. Моисеенко акцентировал внимание еще на одном преимуществе препарата Тагриссо – удобной форме дозирования. Тагриссо – это одна таблетка 80 мг, которая применяется перорально один раз в сутки независимо от приема пищи¹⁴. При необходимости таблетку можно растворить в воде или ввести через назogaстральный зонд.

Резюмируя сказанное, докладчик констатировал, что появление новых таргетных препаратов и переход с одного вида терапии на другой способствуют трансформации НМРЛ с мутациями в хроническое заболевание, что существенно увеличивает продолжительность жизни больных и улучшает ее качество.

Заключение

Проведение молекулярно-генетической диагностики опухоли у пациентов с НМРЛ в дополнение к гистологическому исследованию позволяет спрогнозировать течение и прогноз заболевания и выбрать оптимальную тактику лечения, а именно использовать молекулярно направленные препараты.

Препарат Тагриссо (осимертиниб) – первый необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR

третьего поколения для лечения больных местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией T790M в гене EGFR.

Препарат Тагриссо высокоэффективен у пациентов с резистентностью к ИТК EGFR первого и второго поколения вследствие мутации T790M. Тагриссо характеризует благоприятные профили безопасности и переносимости.

Согласно результатам клинических исследований, при использовании осимертиниба (Тагриссо) у пациентов с распространенным или метастатическим раком легкого и выявленной мутацией T790M в гене EGFR, в том числе у пациентов с метастазами в головном мозге, медиана ВБП в два раза превышает таковую при химиотерапии.

Таким образом, появление в арсенале онкологов высокоэффективного таргетного препарата Тагриссо (осимертиниба) открывает новую страницу в истории лечения рака легкого. ☺

⁴² Douillard J.Y., Ostoros G., Cobo M. et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study // Br. J. Cancer. 2014. Vol. 110. № 1. P. 55–62.

⁴³ Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 25. P. 2380–2388.

⁴⁴ Yoshioka H., Mitsudomi T., Morita S. et al. Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 15. Suppl. Abstr. 8117.

⁴⁵ 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.

⁴⁶ Wu Y.L., Zhou C., Liang C.K. et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 9. P. 1883–1889.

⁴⁷ Yang J.J., Zhou Q., Yan H.H. et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations // Br. J. Cancer. 2017. Vol. 116. № 5. P. 568–574.

⁴⁸ 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.

ЭФФЕКТИВНЫЙ

ДОСТИГАЮЩИЙ ЦЕЛИ



Препарат ТАГРИССО® показан для терапии пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией T790M в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)¹

Препарат ТАГРИССО® демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с НМРЛ EGFRm при прогрессировании заболевания вследствие возникновения мутации T790M²

- Медиана выживаемости до прогрессирования в группе ТАГРИССО® более чем в 2 раза выше, чем в группе химиотерапии (10,1 мес. vs 4,4 мес.; ОР=0,30; 95% ДИ: 0,23; 0,41)²
- У 9 из 10 пациентов, получавших препарат ТАГРИССО®, был достигнут контроль над заболеванием²
- Препарат ТАГРИССО® продемонстрировал низкую частоту возникновения тяжелых нежелательных явлений, связанных с терапией (НЯ ≥3 степени 6% vs 34%)²

TAG-RU-3172-30/10/2017

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-0044492 от 18.10.2017. Регистрационное удостоверение препарата Тагриссо® // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baae-ca2fd4b840eb&t=d9475238-99a6-414f-915e-3321757a631c [дата обращения 28.10.2017]; 2. Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D. et al. Osimertinib or Platinum+Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer N Engl J Med 2017; 376:629-640 February 16, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa161267.

Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-0044492 от 18.10.2017. **Международное непатентованное наименование:** осимертиниб (osimertinib). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат* 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат* 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо® у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого должна быть подтверждена мутация T790M в гене EGFR. **Рекомендуемая доза осимертиниба** – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. **Показания к применению:** Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M 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. Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени средней и тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо® пролиптоксидан. Совместное применение мощных индукторов CYP3A4 (например, фенитоин, рифампицин, и карбамазепин). **С осторожностью:** интерстициальная болезнь легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетан, эфавиренз, модафинил), нарушение функции печени легкой степени тяжести. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо® отражает опыт его применения у 690 пациентов НМРЛ с мутацией T790M, которые ранее получали терапию ингибитором тирозинкиназы EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в исследовании III фазы (вторая линия в исследовании AJURA 3) и двух исследованиях, проводимых в одной группе (AJURA extension и вторая или последующие линии в исследовании AJURA 2). Большинство нежелательных реакций были I или II степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (44%) и сыпь (41%). Нежелательные явления III и IV степени тяжести в обоих исследованиях составили 26% и 2%, соответственно, 2,3% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 6,5% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций или отклонений в лабораторных показателях. Определенные частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/1000 до <1/100); очень редко (<1/1000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях AJURA: Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – интерстициальная болезнь легких, частота нежелательных реакций III–IV степени – 1,3%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, частота нежелательных реакций III–IV степени – 1%, очень часто – стоматит, частота нежелательных реакций III–IV степени – 0%. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – кератит, частота нежелательных реакций III–IV степени – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь, частота нежелательных реакций III–IV степени – 0,7%, очень часто – сухость кожи, частота нежелательных реакций III–IV степени – 0%, очень часто – паронихия, частота нежелательных реакций III–IV степени – 0%, очень часто – зуд, частота нежелательных реакций III–IV степени – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований (результаты исследований, представленные как изменение степени по СТСАЕ) (отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений): нечасто – удлинение интервала QTc, очень часто – снижение количества тромбоцитов, частота нежелательных реакций III–IV степени – 2,1%, очень часто – снижение количества лейкоцитов, частота нежелательных реакций III–IV степени – 2,4%, очень часто – снижение количества нейтрофилов, частота нежелательных реакций III–IV степени – 4,3%. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AJURA 3 (степень определяли по СТСАЕ): Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 15%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%, степень 3 и выше – 0%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по СТСАЕ: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.