

Журнал кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого  
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования» Минздрава России

# Современная Онкология

Репринт

**Сравнение эффективности первой линии  
терапии разными поколениями  
ингибиторов EGFR-тирозинкиназы  
у пациентов с распространенным  
EGFR-ассоциированным  
немелкоклеточным раком легкого:  
сетевой метаанализ данных общей  
выживаемости**

А.А. Богданов, Ф.В. Моисеенко, В.В. Егоренков, А.А. Богданов, Н.М. Волков, М.Ю. Федянин

*Материал опубликован в №1, 2021 г.*



# Сравнение эффективности первой линии терапии разными поколениями ингибиторов EGFR-тирозинкиназы у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого: сетевой метаанализ данных общей выживаемости

А.А. Богданов<sup>✉1</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>1</sup>, В.В. Егоренков<sup>1</sup>, А.А. Богданов<sup>1</sup>, Н.М. Волков<sup>1</sup>, М.Ю. Федянин<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

✉aleks\_aa@mail.ru

## Аннотация

Наличие противоречивых результатов, а также отсутствие прямых сравнительных рандомизированных исследований между ингибиторами тирозинкиназы EGFR II и III поколений в 1-й линии лечения пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) определило необходимость сравнения общей выживаемости (ОВ) для таких опций в рамках сетевого метаанализа.

**Материалы и методы.** В результате систематического поиска в базах данных PubMed, ClinicalTrials.gov, а также в материалах международных конференций Американского общества клинической онкологии и Европейского общества медицинской онкологии были отобраны данные по ОВ (отношение рисков – ОР смерти и 95% доверительный интервал – ДИ к нему) 11 рандомизированных исследований, в которых проводился анализ применения монотерапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) разных поколений в качестве 1-й линии у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ, как для общей популяции, так и для подгрупп, включающих пол, возраст, мутационный статус, статус курения. С помощью пакета netmeta для языка программирования R был проведен сетевой метаанализ полученных данных с использованием частотного подхода.

**Результаты.** Критериям включения соответствовали 11 исследований, включавших 3251 пациента. Выделены следующие группы сравнения: в 6 исследованиях (ENSURE, EURTAC, IPASS, NEJ002, OPTIMAL CTONG-0802, WJTOG3405) – сравнение ИТК I поколения и стандартной химиотерапии (ХТ) на основе препаратов платины; в 2 исследованиях (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) – сравнение ИТК II поколения и ХТ; в 2 исследованиях (ARCHER 1050, LUX-Lung 7) – сравнение ИТК II поколения и ИТК I поколения; в 1 исследовании (FLAURA) – сравнение ИТК III поколения и ИТК I поколения. В сравнении с ХТ ОВ увеличивалась одинаково при применении ИТК III поколения (ОР 0,84; 95% ДИ 0,64–1,08) или II поколения (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–1,00). При этом анализ подгрупп не выявил существенных различий в ОВ за исключением подгруппы пациентов с делецией в экзоне 19 гена *EGFR*, где применение ИТК II поколения было более эффективным (ОР 0,71; 95% ДИ 0,37–0,97).

**Выводы.** Проведенный сетевой метаанализ данных ОВ клинических исследований применения ИТК разных поколений в качестве 1-й линии терапии у пациентов с EGFR-ассоциированным НМРЛ показал, что применение ИТК III и II поколения имеет одинаковую эффективность, при этом ИТК II поколения достоверно увеличивают ОВ в группе пациентов, несущих мутацию в экзоне 19 гена *EGFR*.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, EGFR, ингибиторы тирозинкиназы, общая выживаемость

**Для цитирования:** Богданов А.А., Моисеенко Ф.В., Егоренков В.В. и др. Сравнение эффективности первой линии терапии разными поколениями ингибиторов EGFR-тирозинкиназы у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого: сетевой метаанализ данных общей выживаемости. Современная Онкология. 2021; 23 (1). DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200731

## Original Article

# Comparison of the efficacy of first-line therapy with different generations of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced EGFR-associated non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of overall survival data

Aleksey A. Bogdanov<sup>✉1</sup>, Fedor V. Moiseenko<sup>1</sup>, Vitalii V. Egorenkov<sup>1</sup>, Andrey A. Bogdanov<sup>1</sup>, Nikita M. Volkov<sup>1</sup>, Mikhail Yu. Fedyanin<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

✉aleks\_aa@mail.ru

## Abstract

The lack of trials directly comparing 2nd and 3rd generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) do not allows to determine the optimal treatment approach. The main objective of this study was to compare the survival advantage achieved with these options.

**Materials and methods.** As a result of a systematic search in the PubMed, ClinicalTrials.gov databases, as well as in the materials of international conferences American Society of Clinical Oncology and European Society for Medical Oncology data on the overall survival showed in 11 open randomized trials comparing different generation TKI monotherapy in TKI naïve EGFR mutated non-small-cell lung carcinoma (NSCLC), both in the general population and in subgroups including sex, age, mutational status, smoking status. Using the package netmeta for the programming language R, a network meta-analysis of the obtained data was carried out using a frequency framework.

**Results.** The 11 selected studies, including 3251 participants, had the following comparison groups: 6 studies (ENSURE, EURTAC, IPASS, NEJ002, OPTIMAL CTONG-0802, WJTOG3405) compared 1st generation TKIs and standard platinum-based drugs (CT); 2 studies (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) compared 2nd generation TKIs and CT; 2 studies (ARCHER 1050, LUX-Lung 7) compared 2nd generation TKIs and 1st generation TKIs; one study (FLAURA) compared 3rd generation TKI and the 1st generation TKIs. It was shown that for overall survival in comparison with CT, 3rd generation TKIs [hazard ratio – HR 0.84 (0.64; 1.08) and 2nd generation (HR 0.86 (0.74; 1.00)] have the same effectiveness. Subgroup analysis did not reveal significant differences in OS except for the subgroup of patients with a deletion in exon 19 of the EGFR gene, where the use of 2nd generation TKIs in comparison with CT had a statistically significant difference – HR 0.71 (0.37; 0.97).

**Conclusions.** The network meta-analysis of the overall survival data of clinical trials of the use of different generations TKIs as the first line treatment in patients with EGFR-associated NSCLC showed that the use of TKIs of the 3rd and 2nd generation has the same efficacy, and the TKIs of the 2nd generation increase the total survival in a group of patients carrying a mutation in exon 19 of the EGFR gene.

**Keywords:** non-small-cell lung carcinoma, EGFR, tyrosine kinase inhibitors, overall survival

**For citation:** Bogdanov A.A., Moiseenko F.V., Egorenkov V.V., et al. Comparison of the efficacy of first-line therapy with different generations of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced EGFR-associated non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of overall survival data. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1). DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200731

## Введение

Рак легкого является одним из самых неблагоприятных и распространенных видов солидных опухолей [1]. Частота мутаций EGFR составляет от 10 до 50% аденокарцином легкого [2]. По данным исследования IGNITE, в Российской Федерации данный показатель составляет 18% [3]. Наиболее частыми активирующими мутациями являются делеция в экзоне 19 и точечная мутация в экзоне 21. Вместе эти мутации составляют 85–90% от всех молекулярных нарушений EGFR. Остальные 10% включают редкие мутации, такие как G719X, L861Q, S768I, de novo T790M и вставку в экзон 20 [4]. Ранее было продемонстрировано, что наличие активирующих мутаций определяет высокую эффективность противоопухолевого воздействия, достигаемого блокированием низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы EGFR (ИТК) [5]. На настоящий момент для применения в РФ одобрены препараты 3 поколений ИТК: гефитиниб, эрлотиниб (I поколение), афатиниб (II поколение), осимертиниб (III поколение). Помимо этого, за рубежом одобрен также ИТК II поколения дакомитиниб.

Если еще десятилетие назад химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины была традиционной, но не дававшей удовлетворительного эффекта [6], появление ИТК привело к существенному изменению подходов в терапии EGFR-ассоциированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Однако приобретенная устойчивость к терапии ИТК, неизбежно развивающаяся в результате вторичных или третичных мутаций EGFR, заставляет задумываться о последовательности их применения, приводящей к максимальной эффективности [7], в первую очередь с точки зрения увеличения продолжительности жизни пациентов. Имеющихся данных клинических исследований, достоверно подтверждающих увеличение продолжительности жизни при применении ИТК по сравнению с другими препаратами для данной категории пациентов, к настоящему времени недостаточно.

Мощным инструментом для получения обоснованного ответа на данный вопрос является выполнение систематического обзора и метаанализа. Например, в одном из исследований [8] в результате метаанализа данных рандомизированных клинических исследований было выявлено, что на фоне отсутствия статистически значимого преимущества в частоте объективного ответа при применении более современных ИТК и комбинированных режимов терапии эти опции показывают значимое увеличение времени без прогрессирования относительно монотерапии ИТК I поколения. Однако стандартный метаанализ применим только для сравнения между собой разных исследований, полученных для одинаковой пары вмешательств. В то же время наиболее часто новые виды терапии

сравниваются с принятыми стандартами, а не между собой. В такой ситуации возможно применение сетевого метаанализа, который позволяет сравнивать сразу несколько вмешательств, даже если они не имеют прямого сравнения [9]. Например, в случае 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ в настоящий момент имеются данные рандомизированных исследований по прямому сравнению эффективности ИТК I поколения и ХТ, ИТК II поколения и ХТ, ИТК II поколения и ИТК I поколения, ИТК III поколения и ИТК I поколения [4]. Однако не проводили исследования, в которых сравнивали ИТК III поколения и II поколения между собой в 1-й линии терапии. Сетевой метаанализ позволяет решить данную проблему, в том числе проясняя возможные противоречивые результаты нескольких исследований, включая несколько общих компараторов, и расчет косвенного эффекта при отсутствии прямых сравнений между видами терапии.

В настоящей работе нами был выполнен сетевой метаанализ данных общей выживаемости (ОВ) пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ, получавших в ходе рандомизированных клинических исследований II и III фазы разные поколения ИТК или ХТ в качестве 1-й линии терапии.

## Материалы и методы

Нами осуществлен поиск в базах данных PubMed и ClinicalTrials.gov, чтобы найти соответствующие публикации, вышедшие в печать до декабря 2020 г., используя комбинацию основных поисковых терминов «NSCLC» и «EGFR» в пределах ограничения «randomized controlled trial». Затем, чтобы включить полные и обновленные результаты текущих рандомизированных контролируемых исследований рака легких, был проведен поиск в данных наиболее важных международных конференций Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) за последние 5 лет. Списки литературы соответствующих публикаций были проверены на наличие дополнительных статей. Названия и абстракты статей просмотрены двумя независимыми исследователями для выявления исследований, которые потенциально могли бы соответствовать критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Тип исследования – рандомизированное контролируемое исследование II или III фазы 1-й линии терапии пациентов с метастатическим НМРЛ, имеющих мутацию в гене *EGFR*.

2. По крайней мере одним из вмешательств в исследовании была монотерапия ингибитором EGFR-тирозинкиназы любого поколения, который сравнивали с применением ХТ или

Рис. 1. Схема отбора исследований для включения в сетевой метаанализ.  
Fig. 1. Study selection scheme for inclusion in network meta-analysis.

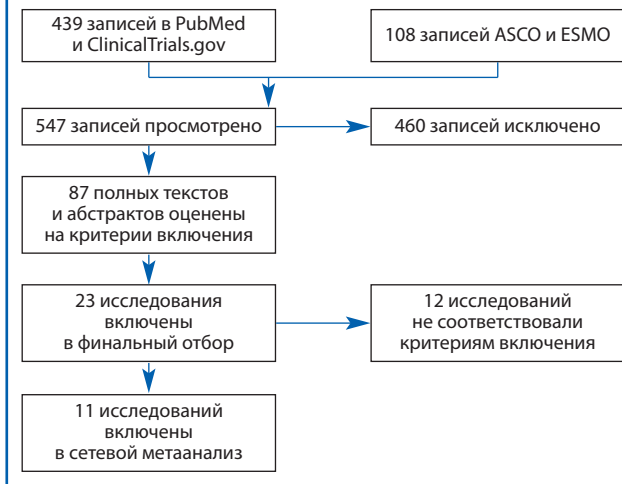
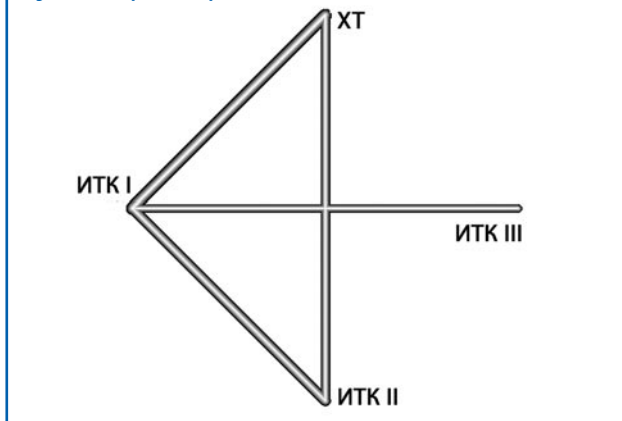


Рис. 2. Сетевой график сравнений.  
Fig. 2. Network plot of comparisons.



монотерапией ингибитором EGFR-тирозинкиназы отличающегося поколения.

3. Представлены сравнительные данные по ОВ в виде отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Критерий исключения: не включались исследования, которые не соответствовали критериям включения.

Схема отбора исследований для включения в сетевой метаанализ представлена на рис. 1.

Мы синтезировали все доказательства для сравнения разных типов терапии лечения с точки зрения эффективности, представленных в виде ОР и 95% ДИ для ОВ. Используя пакет netmeta (язык программирования R, RStudio, версия 1.3.1093) [10, 11], мы создали сетевые графики, чтобы проиллюстрировать геометрию и уточнить, какие виды лечения прямо или косвенно сравнивались во включенных исследованиях. Далее мы провели частотный анализ с фиксированными эффектами, попарный метаанализ прямых сравнений на основе двух или более испытаний. Мы оценили неоднородность исследований с помощью Q-теста и статистики  $I^2$ . Статистическая значимость была установлена на уровне  $p=0,05$ . Неоднородность считалась низкой для расчетных значений  $I^2 < 10\%$ . После этого был проведен сетевой метаанализ с использованием частотного подхода модели фиксированных эффектов для низкой неоднородности и случайных эффектов для высокой неоднородности. Для отображения результатов относительной эффективности всех доступных парных сравнений между видами лечения использовались таблицы лиги. С целью ранжирования предпочтительных режимов терапии для каждого вида лечения вычисляли  $p$ -балл от 0 (худшее лечение) до 1 (лучшее лечение). Неоднородность и несогласованность были количественно определены с использованием глобального Q-теста, предложенного G. Rücker [12]. Анализ

Рис. 3. Форест-график результатов сравнения эффективности применяемых в 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ, полученный при выполнении сетевого метаанализа.  
Fig. 3. Forest plot obtained in network meta-analysis comparing the efficiency of tyrosine kinase inhibitors (TKI) used in first line therapy of patients with advanced EGFR-associated non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) versus chemotherapy (CT) in terms of overall survival (OS).

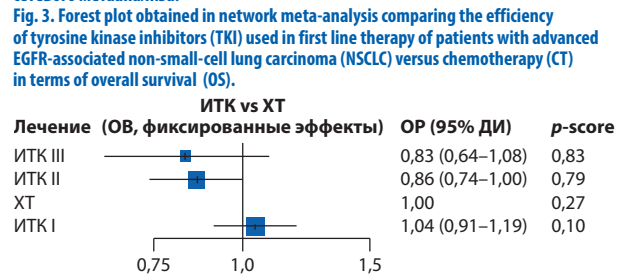
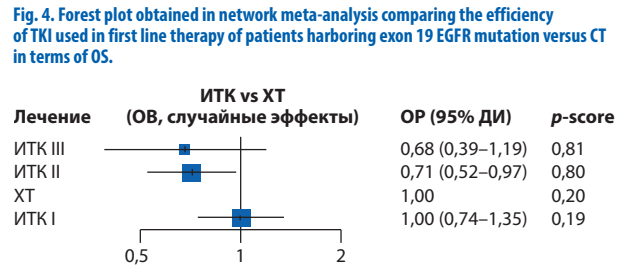


Рис. 4. Форест-график результатов сравнения эффективности применяемых в 1-й линии терапии пациентов, имеющих мутацию в экзоне 19 EGFR, ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ, полученный при выполнении сетевого метаанализа.  
Fig. 4. Forest plot obtained in network meta-analysis comparing the efficiency of TKI used in first line therapy of patients harboring exon 19 EGFR mutation versus CT in terms of OS.



проводился как для всей популяции пациентов, так и в подгруппах, для которых были представлены данные в публикациях (женский пол, мужской пол, возраст <65 лет, возраст  $\geq 65$  лет, мутация в экзоне 19, мутация в экзоне 21, некурящие, курящие или бросившие курить).

## Результаты

В сетевой метаанализ были включены данные 11 открытых рандомизированных контролируемых исследований II и III фазы применения ИТК в терапии распространенного EGFR-ассоциированного НМРЛ, краткое описание которых представлено в табл. 1.

В исследованиях ENSURE, EURTAC, IPASS, NEJ002, OPTIMAL CTONG-0802, WJTOG3405 было проведено сравнение эффективности применения ИТК I поколения в сравнении со стандартной ХТ на основе препаратов платины. В исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 сравнивали эффективность ИТК II поколения с ХТ. В исследованиях ARCHER 1050 и LUX-Lung 7 сравнивали эффективность ИТК II поколения против ИТК I поколения. В исследовании FLAURA было осуществлено сравнение эффективности ИТК III поколения против ИТК I поколения. Таким образом, исходя из литературных данных о проведенных исследованиях, до настоящего момента не было проведено прямого сравнения между ИТК III поколения и ИТК II поколения. Сетевой график сравнений для исследований, включенных в анализ, представлен на рис. 2.

В результате проведенного сетевого метаанализа данных ОВ были получены следующие результаты. На рис. 3 представлен форест-график, отражающий эффективность применяемых в 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ для целой популяции.

Как видно из графика, применение ИТК III поколения в 1-й линии терапии распространенного EGFR-ассоциированного НМРЛ не дает достоверного преимущества по сравнению с ИТК II поколения с точки зрения ОВ. В то же время ИТК I поколения показывают худший результат, чем применение ХТ. В табл. 2 представлена таблица лиг, позволяющая сравнить ОР для любой пары вмешательств.

Из табл. 2 видно, что с точки зрения ОВ пациентов с EGFR-ассоциированным НМРЛ применение ИТК III и II поколения имеет одинаковую эффективность [0,96 (0,74–1,26)].

Исследование	Дизайн исследования	Число участников	ОР (95% ДИ)
ENSURE [13]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (эрлотиниб vs цисплатин/гемицитабин)	217	0,91 (0,63–1,31)
EURTAC [14]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (эрлотиниб vs цисплатин/доцетаксел или цисплатин/гемицитабин)	173	1,04 (0,65–1,68)
IPASS [15]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел)	261	0,78 (0,5–1,2)
NEJ002 [16]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел)	228	0,89 (0,63–1,24)
OPTIMAL CTONG-0802 [17]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (эрлотиниб vs карбоплатин/гемицитабин)	154	1,19 (0,83–1,71)
WJTOG3405 [18]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (гефитиниб vs цисплатин/доцетаксел)	172	1,25 (0,88–1,78)
LUX-Lung 3 [19]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (афатиниб vs цисплатин/пеметрексед)	345	0,88 (0,66–1,17)
LUX-Lung 6 [19]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (афатиниб vs цисплатин/гемицитабин)	364	0,93 (0,72–1,22)
ARCHER 1050 [20]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (дакомитиниб vs гефитиниб)	452	0,75 (0,59–0,95)
LUX-Lung 7 [21]	Рандомизированное открытое исследование IIb фазы (афатиниб vs гефитиниб)	319	0,86 (0,66–1,12)
FLAURA [22]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (осимертиниб vs гефитиниб или эрлотиниб)	556	0,8 (0,64–1,00)

ОР (95% ДИ), полученное прямым сравнением			
ИТК III поколения	–	–	0,80 (0,64–1,00)
0,96 (0,74–1,26)	ИТК II поколения	0,91 (0,75–1,10)	0,80 (0,67–0,95)
0,83 (0,64–1,08)	0,86 (0,74–1,00)	ХТ	0,99 (0,85–1,16)
0,80 (0,64–1,00)	0,83 (0,72–0,96)	0,96 (0,84–1,10)	ИТК I поколения
ОР (95% ДИ), полученное сетевым метаанализом			

Проведенный сетевой метаанализ данных ОВ для подгрупп не выявил достоверных различий в эффективности ни для одного поколения ИТК, за исключением анализа подгруппы пациентов, несущих делецию в экзоне 19 гена *EGFR*.

На рис. 4 представлен форест-график, отражающий эффективность применяемых в 1-й линии терапии пациентов, имеющих мутацию в экзоне 19 *EGFR*, ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ для целой популяции.

Из рисунка видно, что применение ИТК II поколения достоверно более эффективно по сравнению с ХТ с точки зрения ОВ для пациентов, имеющих мутацию в экзоне 19 гена *EGFR*, в то время как эффективность применения ИТК III поколения статистически не достоверна.

## Обсуждение

В результате выполненного сетевого метаанализа мы впервые получили данные сравнения ОВ при применении ИТК III и II поколений у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ в 1-й линии. Проведенная работа позволяет сделать два основных вывода, которые могут являться значимыми с клинической точки зрения.

Во-первых, выполненный анализ показал, что ИТК III и II поколения не различаются с точки зрения влияния на ОВ при их применении в 1-й линии. Во-вторых, только ИТК II поколения дают достоверный выигрыш для пациентов, несущих мутацию в экзоне 19 гена *EGFR*. Хотя снижение относительного риска смерти в сравнении с ХТ одинаковое, и полученные отличия в статистической значимости, вероятно, связаны с меньшим числом больных в группе с ИТК III поколения.

Одной из возможных интерпретаций полученных нами данных может являться то, что эффективное применение нескольких линий таргетной терапии, в частности переход со

II поколения на III в случае выявления T790M как механизма потери чувствительности, позволяет достичь сравнимых с достигаемыми на фоне изначального использования III поколения терапии показателей продолжительности жизни пациентов. Вне всяких сомнений, подход последовательного применения всего арсенала таргетных препаратов должен оставаться в арсенале онкологов, несмотря на некоторые различия в профиле токсичности этих препаратов.

Безусловно, проведенные сетевой метаанализ требует дополнения, имеет ряд ограничений в интерпретации, например, с точки зрения кроссовера, который не может быть учтен на основе опубликованных данных. Дальнейшие исследования требуются для уточнения, в которых будет произведено сравнение выживаемости без прогрессирования, частоты объективного ответа и пр.

Однако настоящая работа является первым шагом на пути применения мощного инструмента, позволяющего закрыть многие вопросы в области сравнения эффективности данных, не имеющих прямого сравнения. Сетевой метаанализ должен войти в рутинную практику клинической онкологии для повышения качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

## Заключение

Проведенный сетевой метаанализ данных ОВ клинических исследований применения ИТК разных поколений в качестве 1-й линии терапии у пациентов с EGFR-ассоциированным НМРЛ позволил выявить следующее: применение ИТК III и II поколения имеет сходную эффективность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70 (1): 7–30.
2. Dai L, Luo C-Y, Hu G-X, et al. Comparative analysis of first-line treatment regimens for advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients with stable brain metastases. *Ann Palliative Med* 2020; 9 (4): 2062–71.
3. Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, et al. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer* 2017; 113: 37–44.
4. Scodes S, Cappuzzo F. Determining the appropriate treatment for different EGFR mutations in non-small cell lung cancer patients. *Exp Rev Respir Med* 2020; 14 (6): 565–76.
5. Yuan M, Huang L-L, Chen J-H, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduction Targeted Ther* 2019; 4 (1): 61.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 92–8.
7. Li J, Kwok HF. Current Strategies for Treating NSCLC: From Biological Mechanisms to Clinical Treatment. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (6): 1587.
8. Моисеенко Ф.В., Богданов А.А., Волков Н.М. и др. Мета-анализ исследований эффективности различных поколений ингибиторов тирозинкиназы EGFR и их комбинированных режимов при EGFR-ассоциированном НМРЛ. Эпокачественные опухоли. 2020; 10 (2): 5–30 [Moiseenko F.V., Bogdanov A.A., Volkov N.M., et al. Meta-analiz issledovaniy effektivnosti razlichnykh pokoleniy ingibitorov tirozinkinazy EGFR i ikh kombinirovannykh rezhimov pri EGFR-assoitsirovannom NMRL. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2020; 10 (2): 5–30 (In Russian)].
9. Ter Veer E, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. The Use of (Network) Meta-Analysis in Clinical Oncology. *Front Oncol* 2019; 9: 822.
10. Neupane B, Richer D, Bonner AJ, et al. Network meta-analysis using R: a review of currently available automated packages. *PLoS One* 2014; 9 (12): e115065.
11. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3 (4): 312–24.
12. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. Meta-analysis with R. Springer, 2015.
13. Wu YL, Zhou C, Liang CK, 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; 26 (9): 1883–9.
14. Costa C, Molina MA, Drozdowskyj A, et al. The impact of EGFR T790M mutations and BIM mRNA expression on outcome in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EURTAC trial. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (7): 2001–10.
15. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 947–57.
16. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24 (1): 54–9.
17. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* 2015; 26 (9): 1877–83.
18. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (12): 1978–84.
19. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16 (2): 141–51.
20. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs* 2020.
21. Paz-Ares L, Tan EH, 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; 28 (2): 270–7.
22. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382 (1): 41–50.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Богданов Алексей Александрович** – канд. физ.-мат. наук, зам. дир. по научной работе ГБУЗ СПб КНЦСВМП(о). E-mail: aleks\_aa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7887-4635

**Моисеенко Федор Владимирович** – д-р мед. наук, доц., зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ СПб КНЦСВМП(о). E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

**Егоренков Виталий Викторович** – канд. мед. наук, зам. дир. по медицинской части (по хирургической помощи) ГБУЗ СПб КНЦСВМП(о). E-mail: v.egorenkov@inbox.ru

**Богданов Андрей Александрович** – мл. науч. сотр. науч. отд. ГБУЗ СПб КНЦСВМП(о). E-mail: vip.nasa@bk.ru

**Волков Никита Михайлович** – канд. мед. наук, нач. отд.-ний химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ СПб КНЦСВМП(о). E-mail: volkovnm@gmail.com

**Федянин Михаил Юрьевич** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд.-ния лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и гематологии ФНМО ФГАОУ ВО РUDH. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

**Aleksey A. Bogdanov** – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: aleks\_aa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7887-4635

**Fedor V. Moiseenko** – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

**Vitalii V. Egorenkov** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: v.egorenkov@inbox.ru

**Andrey A. Bogdanov** – Research Assistant, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: vip.nasa@bk.ru

**Nikita M. Volkov** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: volkovnm@gmail.com

**Mikhail Yu. Fedyanin** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, People's Friendship University of Russia. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806



# ▶ РАВЕНСТВО ПОКОЛЕНИЙ. ПРЕВОСХОДСТВО ВОЗМОЖНОСТЕЙ\*.

## СЕТЕВОЙ МЕТААНАЛИЗ: ИТК 2-го и 3-го поколений имеют сопоставимую эффективность в первой линии терапии EGFRm+ НМРЛ<sup>а,1</sup>

### ГИОТРИФ

Прогнозируемый механизм резистентности<sup>\*\*2,3</sup>

Профилактика метастазирования в ЦНС<sup>#,4</sup>

Экономическая целесообразность<sup>\$,5</sup>

# 2 ≤ 3



Для получения более подробной информации наведите камеру смартфона на QR-код и перейдите по ссылке

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. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - протеинтирозинкиназы ингибитор. Показания к применению: ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения: местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR, местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. 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; кожный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения функции желудка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. Способ применения и дозы: таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, заливая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. Побочное действие: диарея, тошнота, рвота, стоматит, хейлит, диспепсия, паникреатит; кровотечения из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, экзема; зуд; сухость кожи; ладонно-подошвенный синдром (эритродермоз); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит, спазмы мышц; нарушение функции почек/печени; недостаточность паронихия, чистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипоклиемия, лириксия; уменьшение веса и др. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флаконе из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой с полглителем вставки. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: хранить в плотно закупоренном флаконе при температуре не выше 25°С, в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: отпускается по рецепту.

\*ИТК II поколения достоверно увеличивают ОВ в группе пациентов, несущих мутацию в экзоне 19 гена EGFR. \*Сетевой метаанализ данных общей выживаемости клинических исследований применения ИТК разных поколений в качестве первой линии терапии у пациентов с EGFR-ассоциированным НМРЛ; \*\* Основным механизмом развития резистентности при применении афатиниба является ответ опухоли за счет развития клона клеток с мутацией T790M, частота выявления данной мутации после прогрессирования на фоне препарата достигает 80%. \* Риск развития метастазов в ЦНС до 10% у пациентов, получающих афатиниб в первой линии терапии, составил 2,6% в год. \* В соответствии с данными Государственного реестра предельных отпускных цен стоимость месяца терапии препаратами Тагриссо и ГИОТРИФ® в рекомендуемых дозах составляет 250 000 рублей (80 мг) и 67 959 рублей (34 таблетки (40 мг) соответственно (дата обращения 01.03.2021).

ИТК – ингибитор тирозинкиназы, EGFRm+ НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого с наличием мутации в гене эпидермального фактора роста, ЦНС – центральная нервная система.

1. Ссылка на метаанализ, 2. Jenkins S, et al. Journal of Thoracic Oncology 2017;12(12):1247-1256, 3. Koshika S, et al. Future Oncol. 2019; 15(6): 637-652, 4. Yang JCH et al. J Thorac Oncol. 2018;13(4):S84-S85, Abstr 143P0, 5. Официальный сайт Государственного реестра лекарственных средств: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 01.03.2021).



PC-RU-101701 от марта 2021

000 «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.  
Тел.: +7 (495) 544 50 44  
[www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com)

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

РЕКЛАМА

