

# Giotrif (afatinib) – силата на панрецепторната блокада при плоскоклетъчен карцином на белия дроб



EM-BG-100105

Д-р Владимир Канарев,  
МБАЛ Парк Хоспитал, Пловдив

LET'S COLLABORATE  
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

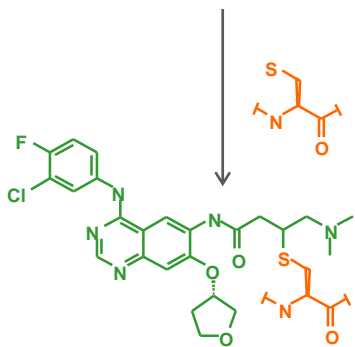
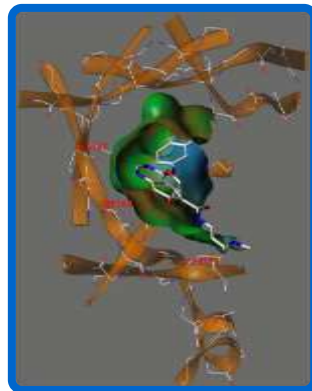
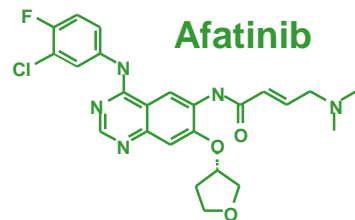


# Giotrif (afatinib) – силата на панрецепторната блокада при плоскоклетъчен карцином на белия дроб



# Afatinib е първият необратим инхибитор на ErbB семейството

- Afatinib се свързва ковалентно и необратимо блокира EGFR, HER2 и ErbB4



**Afatinib**  
Ковалентна  
връзка

- ErbB3 няма активен киназен домейн и не може да бъде блокиран директно
- afatinib инхибира лиганд-активираното фосфорилиране на ErbB3 в предклиничните тестове.

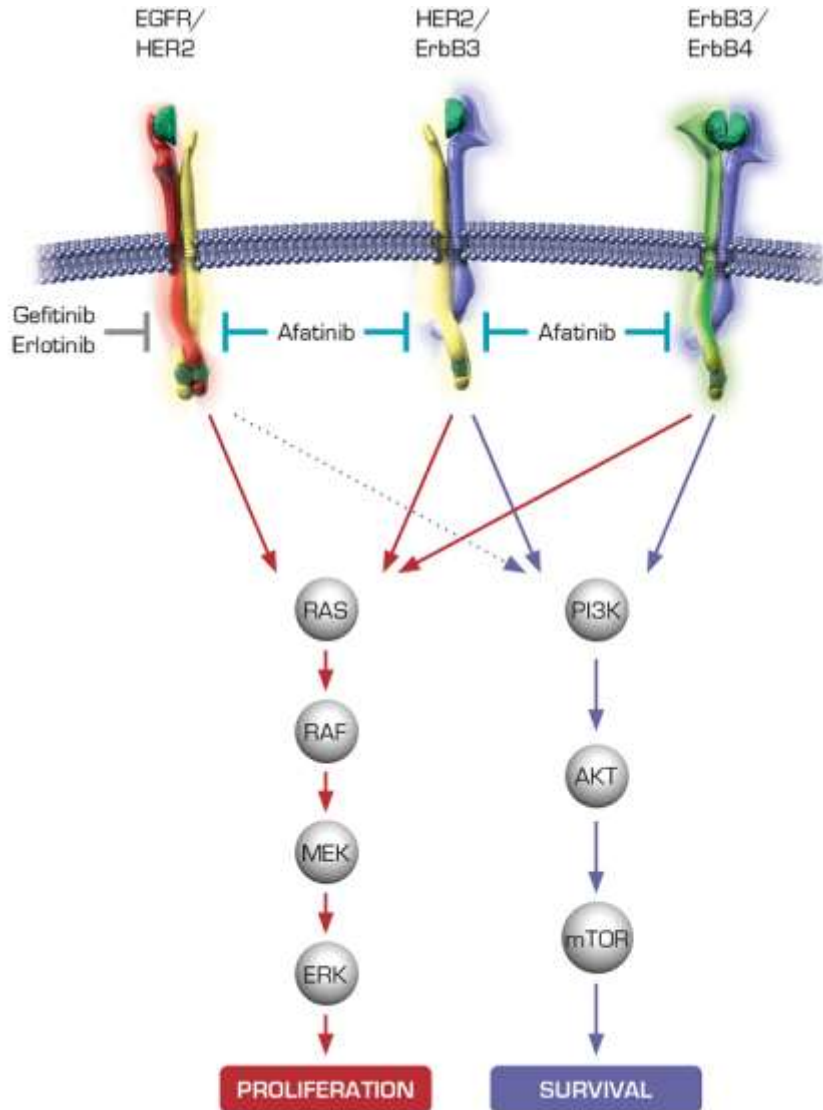
Изследване чрез анти-фосфо – имуноблот показва, че afatinib инхибира лиганд-стимулираната ErbB3 фосфорилация от хер-регулин

Heregulin	-	+	-	+	+	+
Afatinib (nM)	0	0	300	1000	300	100

pErbB3



# Пълната блокада на ErbB рецепторното семейство усилва активността на основни сигнални пътища в туморната клетка



Таргентирането на цялото ErbB рецепторно семейство повишава ефекта на основни сигнални пътища



# LUX-Lung програма от клинични изпитвания



LET'S COLLABORATE  
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM



# Програма от клинични изпитвания LUX-Lung



Заглавие	Клинични изпитвания при пациенти втора/трета линия на терапия			
	Клинични изпитвания при пациенти лекувани с Erlotinib/Gefitinib (втора/трета линия на терапия)		Клинично изпитване при пациенти лекувани с платина-базирана химиотерапия	Лечение
	LUX-Lung 1 (1200.23)	LUX-Lung 4 (1200.33)	LUX-Lung 8 (1200.125)	LUX-Lung 5 (1200.42)
Фаза	IIb/III	I/II	III	III
Описание	химиотерапия- и EGFR TKI-лекувани	Японско изпитване при лекувани с химиотерапия – и - EGFR TKI	Лекувани с химиотерапия Плоскоклетъчен карцином	Afatinib след прогресия на терапия с EGFR TKI
терапия	<b>Afatinib vs плацебо</b>	<b>Afatinib</b>	<b>Afatinib vs erlotinib</b>	<b>Afatinib + химио vs химио самостоятелно</b>
Пациенти, бр.	585	62 (фаза II)	795	1154
Първична крайна цел	OS	фаза I: безопасност фаза II: ORR	PFS	PFS
статус	<b>Публикувано</b>	<b>Публикувано</b>	<b>Публикувано</b>	<b>Публикувано</b>



OS = overall survival; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival.

Miller et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:528; Yamamoto et al. *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl). Abstract 7524 and poster;

Schuler et al. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl). Abstract 7557 and poster; LUX-Lung 5: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01085136?term=Lux+lung+3&rank=2>; LUX-Lung 8: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01523587?term=1200.125&rank=1>.

# Програма от клинични изпитвания LUX-Lung



Заглавие	Клинични изпитвания при пациенти с EGFR мутации (първа линия)			
	LUX-Lung 2 (1200.22)	LUX-Lung 3 (1200.32)	LUX-Lung 6 (1200.34)	LUX-Lung 7 (1200.123)
Фаза	II	III	III	IIIB
Описание	EGFR позитивни, първа или втора линия	EGFR позитивни, първа линия	EGFR позитивни, първа линия	EGFR позитивни, първа линия
Терапия	<b>Afatinib 40 mg или 50 mg</b>	<b>Afatinib vs Cis/Pem</b>	<b>Afatinib vs Cis/Gem</b>	<b>Afatinib vs gefitinib</b>
Пациенти, бр.	129	345	364	319
Първична крайна цел	ORR	PFS	PFS	PFS TTF OS
Статус	Публикувано	Публикувано	Публикувано	Публикувано



ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; DCR = disease control rate.

LUX-Lung 2: Yang et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:539; Yang et al. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl). Abstract LBA7500 and oral;

LUX-Lung 3: Sequist et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327; LUX-Lung 6: Wu et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:213;

LUX-Lung 7: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01466660?term=1200.123&rank=1>.



# LUX-Lung 8



LET'S COLLABORATE  
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM





# Плоскоклетъчен недребноклетъчен рак на белия дроб

- Плоскоклетъчният хистологичен тип представлява около 20–40% от НДРБД<sup>1,2</sup>
- Плоскоклетъчният НДРБД остава заболяване с високи непосредствени медицински нужди
- Плоскоклетъчният НДРБД се свързва с лоша прогноза<sup>3</sup>
  - Медианата на OS след поставяне на диагнозата - авансирало заболяване е около 4 месеца при нелекувани пациенти<sup>3</sup>
  - 5-годишната преживяемост е приблизително 1.6%<sup>3</sup>
- По-добри терапевтични възможности са необходими при лечение на пациентите на втора линия
  - Възможните за прицелна терапия онкогенни промени са твърде малко и все още не са преобразувани в ефективни терапевтични стратегии

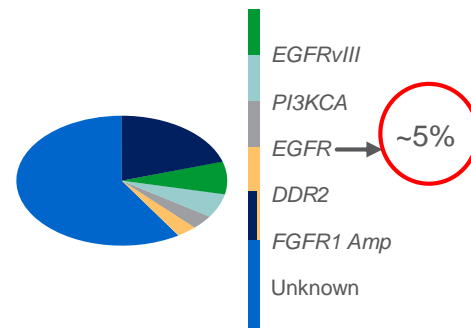


# ErbB рецепторното семейство е логична терапевтична цел при плоскоклетъчния НДРБД

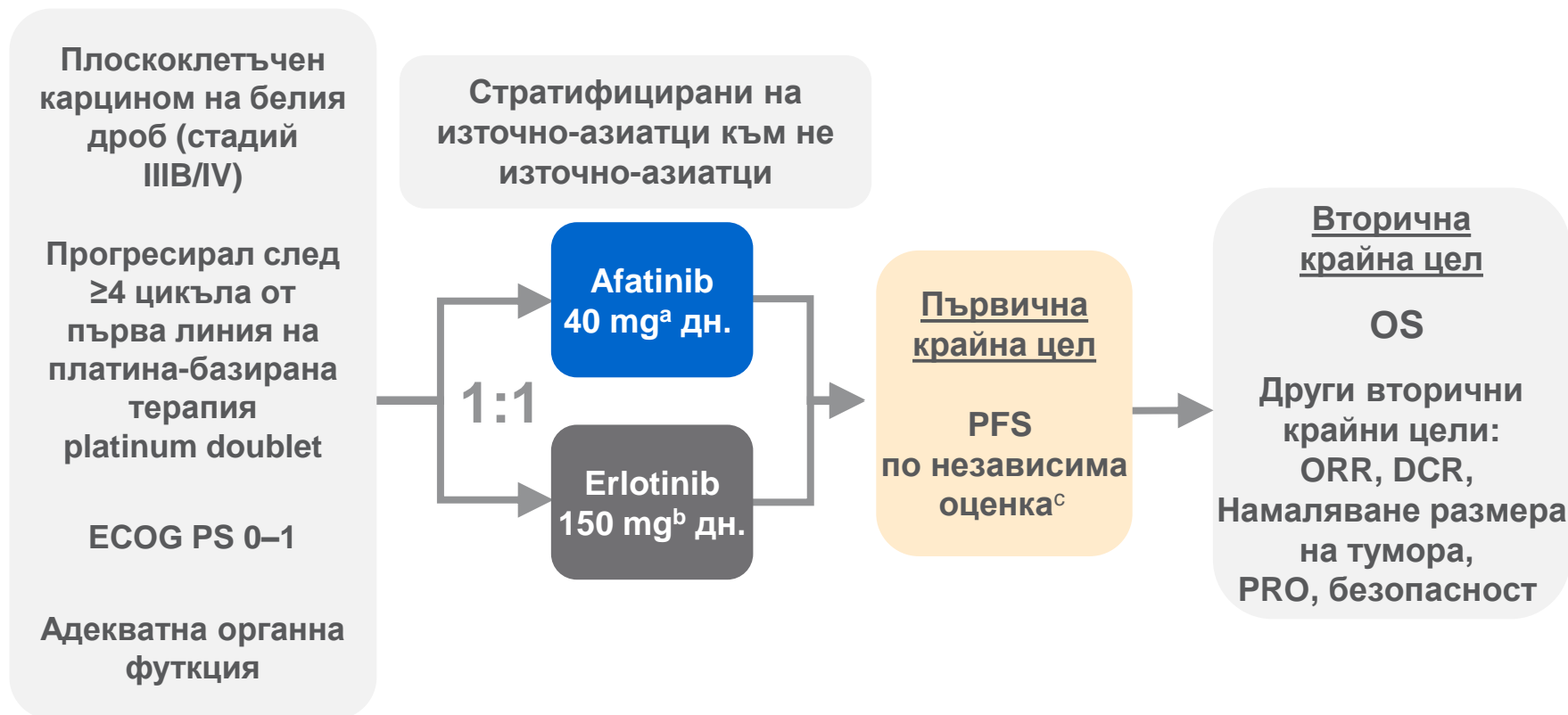
- Дисрегулация в *ErbB* пътя често се обсъжда при плоскоклетъчния НДРБД
  - *EGFR* свръхекспресия, генни аберации и амплификации на други ErbB рецептори, както и дисрегулация на подлежащите сигнални пътища са включени в патобиологията на плоскоклетъчния НДРБД<sup>1,2</sup>
  - Тези открития потвърждават ползите, които пациенти получават от терапията с erlotinib<sup>11–13</sup> или други *EGFR*-таргетиращи агенти в различни терапевтични схеми,<sup>14–16</sup> въпреки ниската честота на *EGFR*-активиращи мутации<sup>17</sup>

ErbB рецептор	Честота (%)
<i>EGFR</i> свръхекспресия <sup>2–5</sup>	26–86
<i>EGFR</i> амплификация <sup>2,5</sup>	15–27
<i>EGFRvIII</i> мутация <sup>6</sup>	5
<i>EGFR</i> мутация в киназния домейн <sup>7</sup>	<5%
<i>ERBB2</i> мутация/амплификация <sup>2</sup>	5
<i>ERBB3</i> мутация <sup>8</sup>	1
<i>ERBB3</i> свръхекспресия <sup>9</sup>	10
<i>ERBB4</i> <sup>10</sup>	8

Честота на познатите драйвъри при плоскоклетъчен НДРБД<sup>17</sup>



# Дизайн на клиничното изпитване



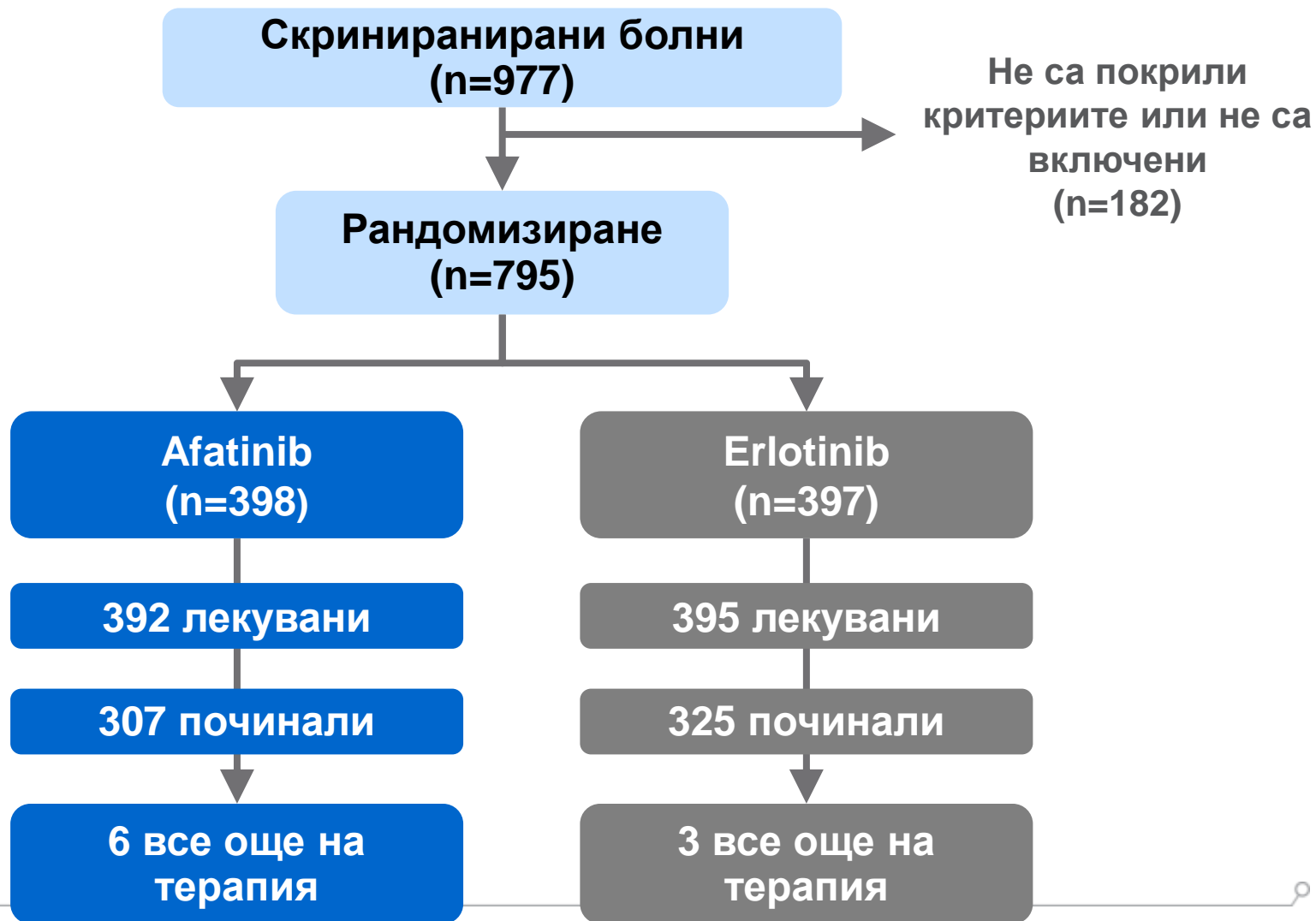
<sup>a</sup>Dose escalation to 50 mg and dose reduction to 30 or 20 mg permitted.

<sup>b</sup>Dose reduction to 100 or 50 mg permitted.

<sup>c</sup>Tumour assessment at baseline and weeks 8, 12, and 16; every 8 weeks thereafter.



# Разпределение на пациентите



# Демографски данни и основни характеристики



		Afatinib <sup>g</sup> (n=398)	Erlotinib <sup>g</sup> (n=397)
Средна възраст, години		65	64
Мъже, %		84	83
Раса, %	Азиатска	24	24
	Източно-азиатска	22	22
	Кавказка	72	73
	Друга <sup>d</sup>	2	3
Тютюнопушене, %	Никога	7	5
	Отказал се лек пушач <sup>e</sup>	3	3
	Пушач или друг отказал се <sup>f</sup>	91	92
ECOG, <sup>a</sup> %	0/1	32/68	34/66
Клиничен стадий, <sup>b</sup> %	IIIB/IV	12/88	12/87
Хистология, <sup>c</sup> %	Плоскоклетъчен	96	96
	Смесен	4	4
Най-добър отговор на химиотерапия от първа линия, %	CR/PR	47	47
	SD	41	42
	неизвестна	12	11

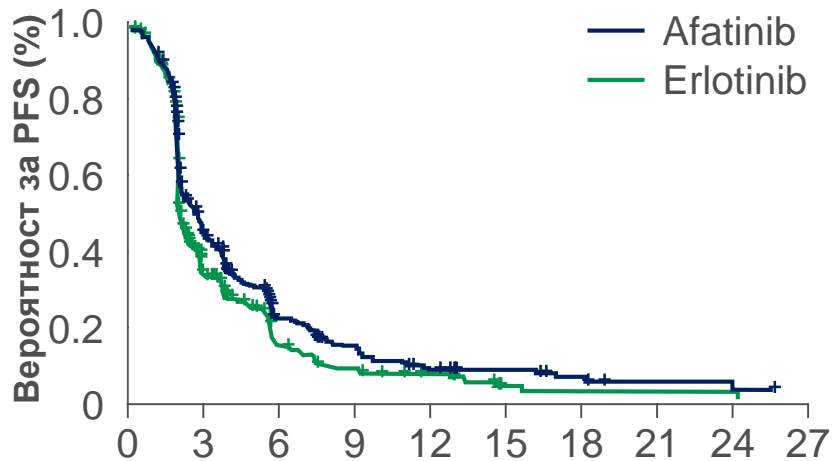


<sup>a</sup><1% were ECOG PS 2; <sup>b</sup>≤1% were stage IIIA; <sup>c</sup><1% were undifferentiated (considered to be of squamous histology); <sup>d</sup>Includes black/African American and American Indian/Alaska native; <sup>e</sup>Fifteen pack-years and stopped >1 year before diagnosis; <sup>f</sup>Seventy-one (17.8%) and 85 (21.4%) patients were current smokers, respectively; <sup>g</sup>Percentages may not total 100 due to rounding.



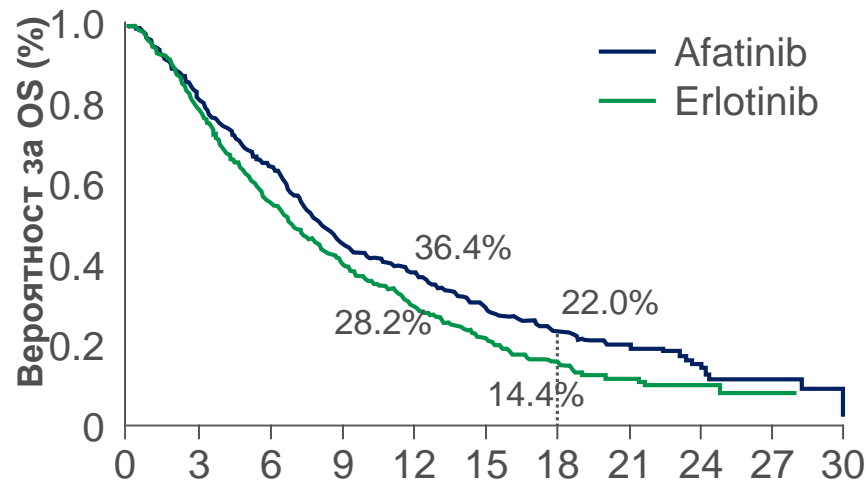
# LUX-Lung 8: значително подобрене на PFS и OS с afatinib сравнено с erlotinib

Актуализиран PFS анализ по независима оценка (n=795)



Брой проследени	Време (месеци)								
398	139	50	30	14	10	5	2	2	0
397	99	34	17	10	2	1	1	1	0

Първичен анализ на OS (вторична крайна цел) (n=795)



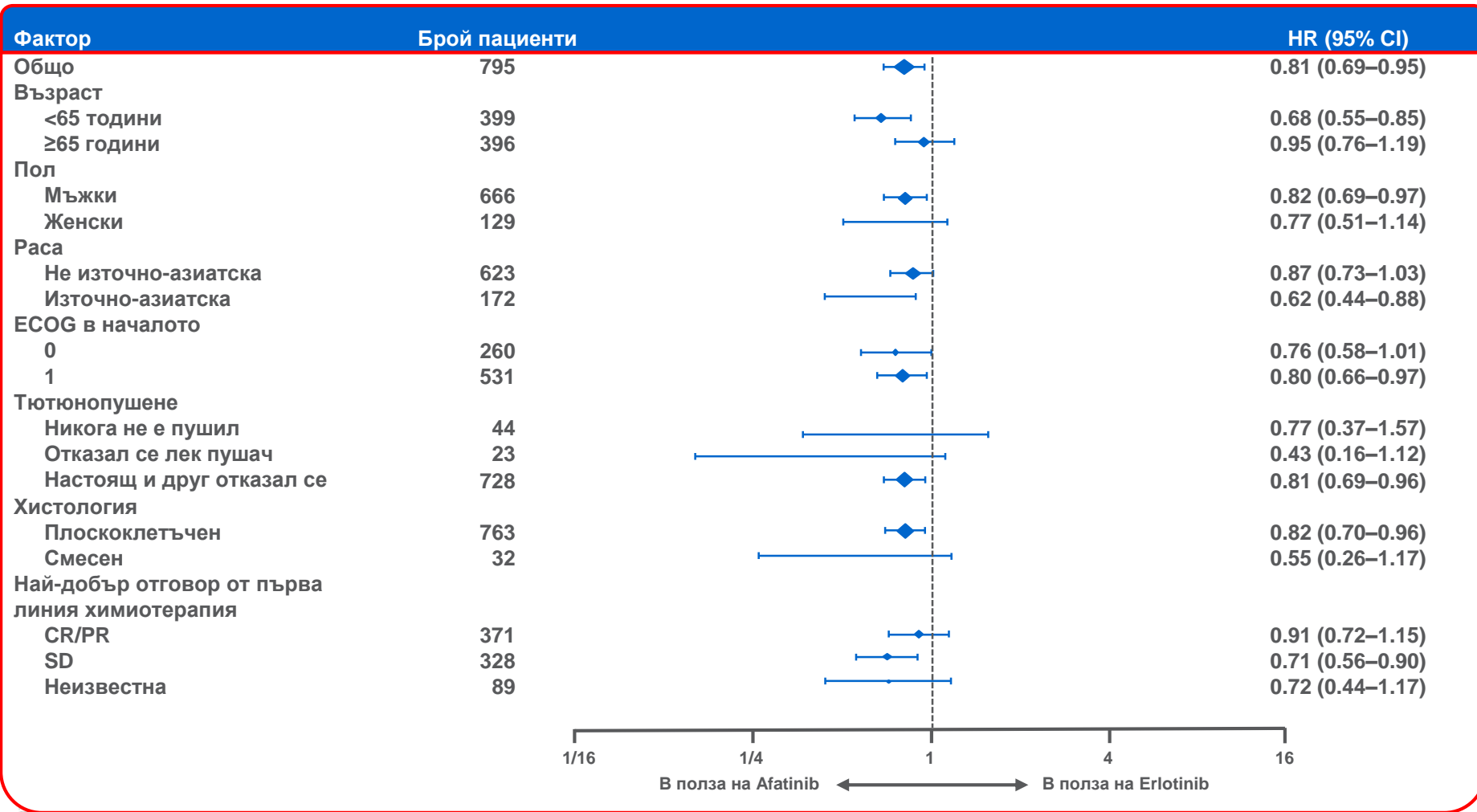
Брой проследени	Време (месеци)									
398	316	249	170	124	82	47	28	10	4	0
397	305	210	150	94	54	30	11	4	2	0

	Afatinib 40 mg QD (n=398)	Erlotinib 150 mg QD (n=397)
Прогресирали или починали, n (%)	299 (75.1)	306 (77.1)
медианна PFS (месеци)	2.6	1.9
	HR 0.81; 95% CI: 0.69–0.96; P=0.0103	

	Afatinib 40 mg QD (n=398)	Erlotinib 150 mg QD (n=397)
Починали, n (%)	307 (77.1)	325 (81.9)
медианна OS (месеци)	7.9	6.8
	HR 0.81; 95% CI: 0.69–0.95; P=0.0077	



# Подгрупов анализ на OS



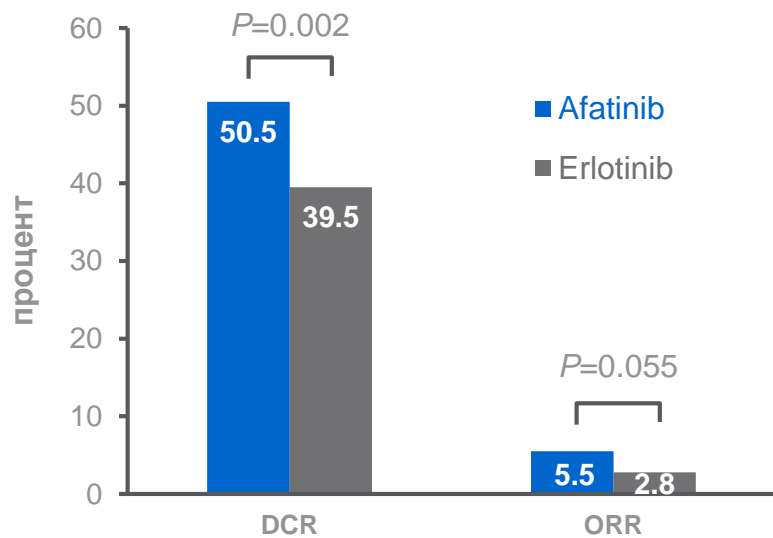
# Последваща терапия след прогресия

	Разпределение в проценти	
	Afatinib (n=392)	Erlotinib (n=395)
Последваща системна терапия	46.4	48.6
Химиотерапия	44.9	46.8
Docetaxel	23.7	26.1
Платинов дублет	11.2	10.9
Gemcitabine	10.5	10.9
Vinorelbine	9.4	8.6
EGFR-таргетираща терапия	3.1	2.0
Erlotinib	2.3	2.0
Afatinib	0.5	0
Имунотерапия (checkpoint inhibitor)	0.3	0
Друга	1.3	2.8



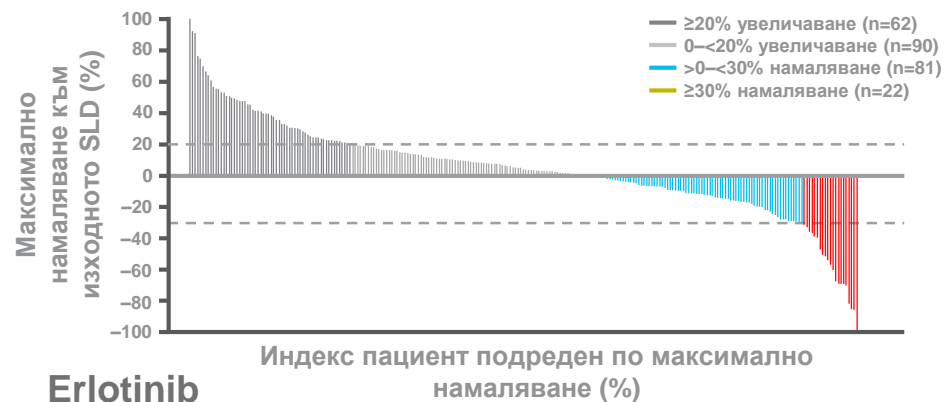


# Обективен отговор и намаляване размера на тумора

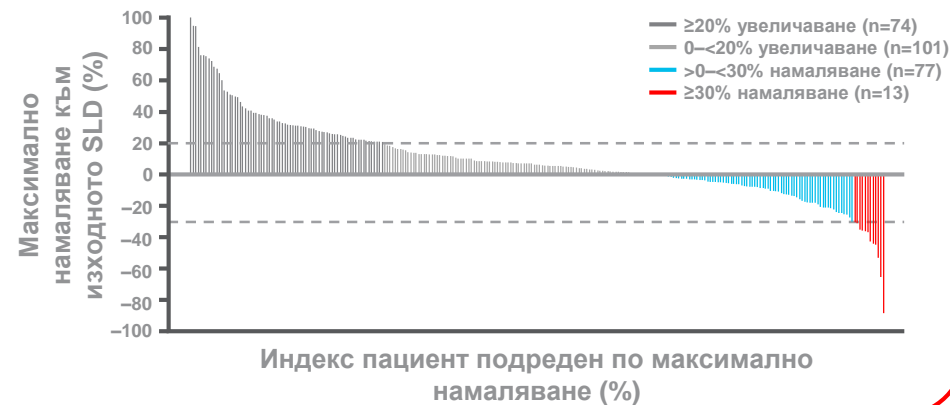


- Продължителност на отговора е била 7.29 месеца за afatinib и 3.71 месеца за erlotinib

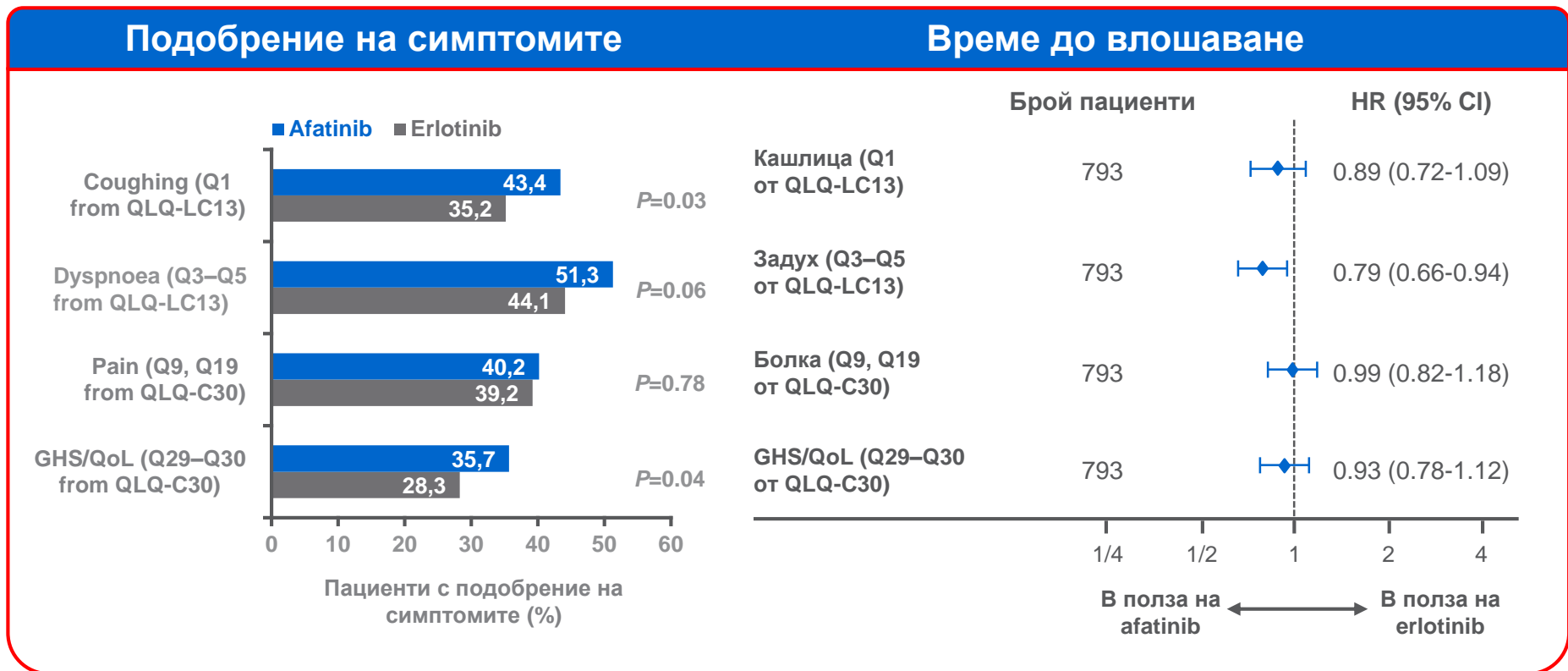
## Afatinib



## Erlotinib



# Докладвани от пациентите резултати (QLQ-C30, QLQ-LC13)



GHS = global health status



# Нежелани лекарствени реакции: обобщение



Събития	Afatinib (n=392) (%)	Erlotinib (n=395) (%)
Всяка НЛР	99.5	97.5
Свързана с лекарството НЛР	93.4	81.3
НЛР водеща до редукция на дозата	26.5	14.2
НЛР водеща до прекъсване на лечението	20.2	17.0
СТСАЕ степен 3 или по-висока	57.1	57.4
Сериозна НЛР	44.1	44.1
Свързани с лекарството фатални НЛР	1.5 <sup>a</sup>	1.3 <sup>b</sup>



<sup>a</sup>Interstitial lung disease (n=2), pneumonia, respiratory failure, acute renal failure, and general physical health deterioration (1 patient each).

<sup>b</sup>Interstitial lung disease, pneumonitis, pneumonia, intestinal obstruction, and peritonitis (1 patient each).



# Свързани с лекарството НЛР (>10%)



категория	Afatinib (n=392) [%]			Erlotinib (n=395) [%]		
	всички	Степен 3	Степен 4	всички	Степен 3	Степен 4
Диария	70	10	1	33	2	<1
Обрив/акне <sup>a</sup>	67	6	0	67	10	0
Стоматит <sup>a</sup>	29	4	0	9	0	0
Умора <sup>a</sup>	15	2	0	12	2	0
Гадене	13	1	0	7	1	0
Понижен апетит	13	1	0	10	1	0
Паронихия <sup>a</sup>	11	1	0	4	<1	0
Суха кожа	9	1	0	10	0	0
Пруритус	8	<1	0	12	0	0
Повръщане	8	1	0	3	1	0
Дехидратация	4	1	1	1	1	0

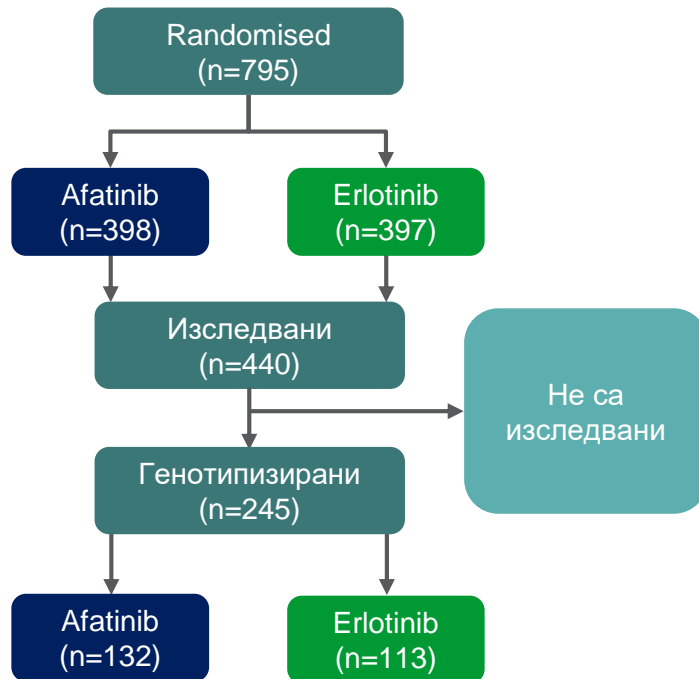
<sup>a</sup>Grouped terms.



# Анализ на туморни генетични подгрупи (TGS) при пациентите в LUX-Lung 8

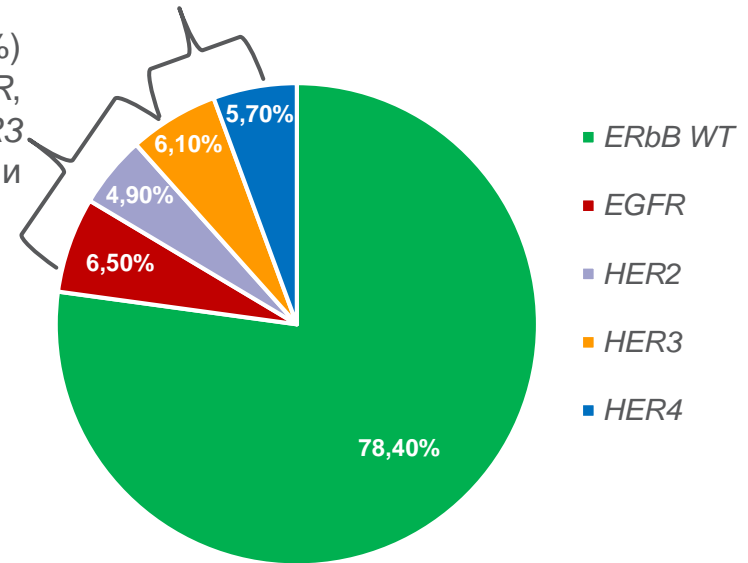
- ErbB рецепторната фамилия е била определена, като интересна за последващи проучвания със следващо поколение секвениране (NGS)

22% от пациентите са имали *ErbB* мутации



2 пациенти (0.8%) са имали *HER3* и *HER4* мутации

1 пациент (0.4%) е имал *EGFR*, *HER2* и *HER3* мутации



Note: TGS е била обогатена с пациенти с PFS >2 месеца (60.8% в TGS vs 42.9% в LUX-Lung 8), водеща до по-дълга PFS и по-нисък HR



*EGFR*, epidermal growth factor receptor; *HER*, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; WT, wild-type;

# LUX-Lung 8: обобщение



- Плоскоклетъчният карцином на белия дроб остава заболяване с високи непосредствати медицински нужди
- Нарушената регулация на ErbB сигналния път често се наблюдава при плоскоклетъчния карцином на белия дроб<sup>1-3</sup>
- Erlotinib е обратим EGFR TKI одобрен за лечение от втора линия при пациенти с установени EGFR m+
  - Подобрена поносимост сравнено с docetaxel<sup>4</sup> при сходна преживяемост на втора линия неселектирани и *EGFR*wt НДРБД<sup>5</sup>
- Afatinib може да предостави допълнителна полза при тези пациенти сравнено с erlotinib
  - Необратимата инхибиция на сигналните пътища от ErbB1(EGFR), HER2 до HER4<sup>6</sup>



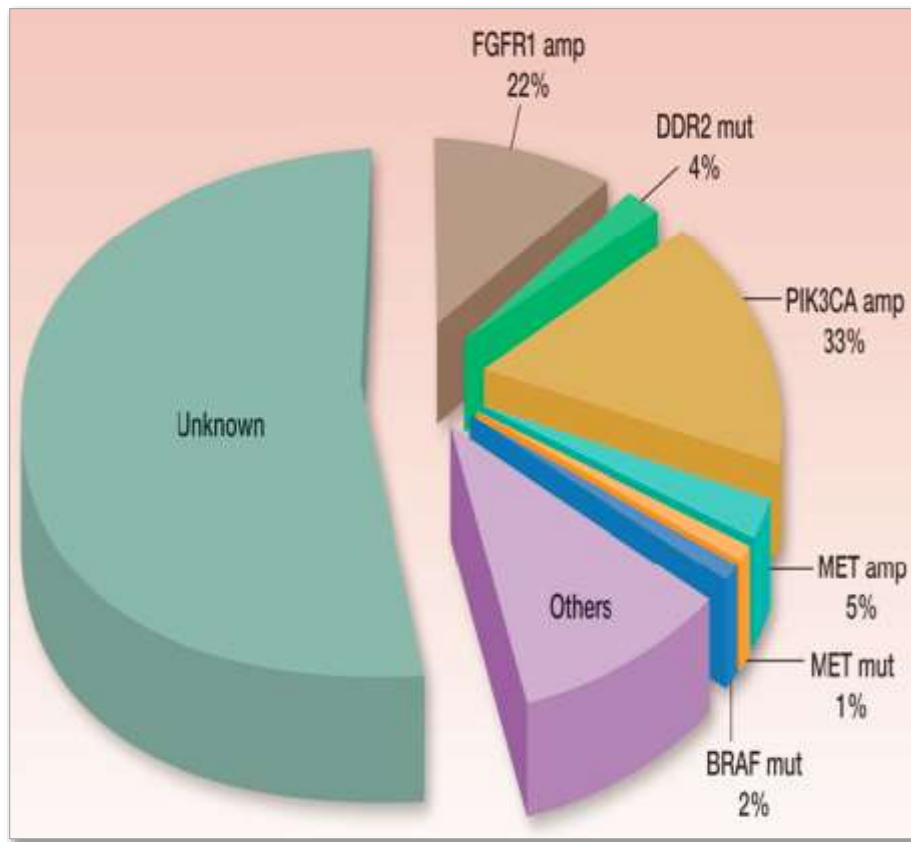
# LUX-Lung 8: обобщение

- LUX-Lung 8 е най-голямото клинично изпитване с TKI от фаза 3 при втора линия лечение на плоскоклетъчен недребноклетъчен белодробен карцином
- В това клинично изпитване с директно сравняване (head-to-head) afatinib показва сигнификантно намаляване на риска от смърт и прогресия на заболяването с 19% сравнено с erlotinib
- Afatinib демонстрира предимство във всички заложиени първични крайни цели и дефинирани подгрупи
- Като цяло облекчаването на симптомите и оценката за QoL са били в полза на afatinib
- Сходство на НЛР резултат от инхибиране на EGF-рецептора в двете групи са показали подобна честота на тежки, сериозни и фатални
- Afatinib би трябвало да се приема, като медикамент на избор при лечение от втора линия на пациенти с плоскоклетъчен недребноклетъчен карцином на белия дроб
- Използваният секвенционен анализ (NGS) не е бил в състояние да установи маркер на превъзходството на PFS и OS при afatinib спрямо erlotinib



# Плоскоклетъчният, недребноклетъчен рак на белия дроб се характеризира със сложни геномни промени

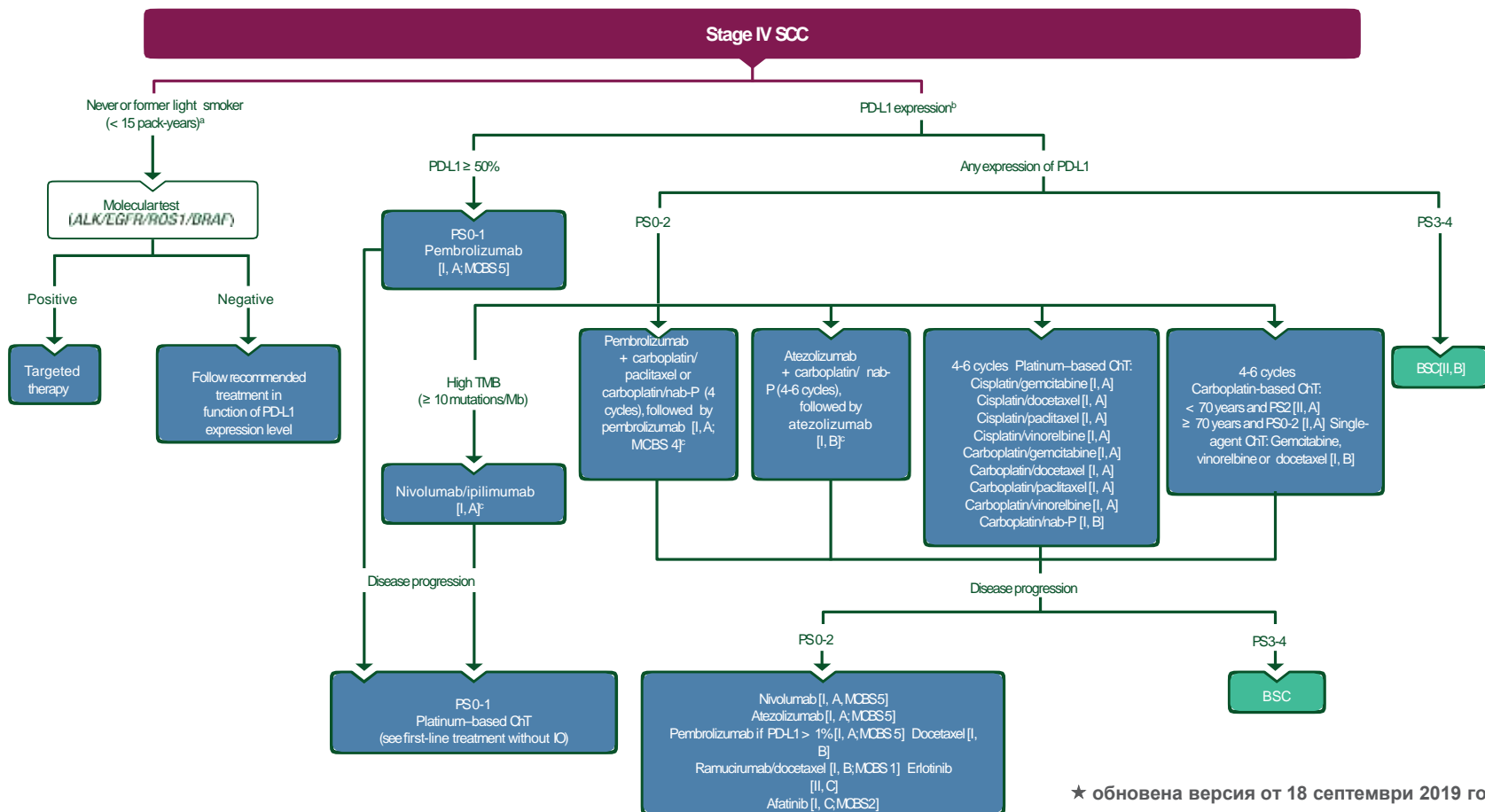
- Честотата на потенциални генетични аномалии/абнормности при плоскоклетъчен недребноклетъчен белодробен карцином включват **промени в рецепторите, сигналните пътища и факторите свързани с транскрипцията на генетичната информация** на клетката
- Пациенти, чиито тумори имат конкретни молекулни дефекти, като тези е добре да се включат в проспективни клинични изпитвания на съответни таргетиращи агенти
- **Потенциални мишени** са FGFR1 усилването, промени в PI3K сигналния път и DDR2 мутации



DDR, discoidin death receptor 2; FGFR1, fibroblast growth factor receptor 1; PI3K, phosphatidylyl 3-kinases; SqCC, squamous cell carcinoma.



# Съвременни препоръки на Европейската Асоциация по Медицинска Онкология (ESMO) за лечение на метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб с плоскоклетъчна хистология<sup>★</sup>



<sup>a</sup>Molecular testing is not recommended in SCC, except in those rare circumstances when SCC is found in a never-, long-time ex- or light-smoker (< 15 pack-years).<sup>b</sup>In absence of contraindications and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD-(L)1 combinations with platinum-based ChT, this strategy will be preferred to platinum-based ChT in patients with PS 0-1 and PD-L1 < 50%. Alternatively, if TMB can accurately be evaluated, and conditioned by the registration and accessibility, nivolumab plus ipilimumab should be preferred to platinum-based standard ChT in patients with NSCLC with a high TMB.<sup>c</sup>not EMA-approved. ALK, anaplastic lymphoma kinase; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; IO, immuno-oncology; Mb, megabase; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; nab-P, albumin-bound paclitaxel; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TMB, tumour mutation burden.

# Кратка характеристика на продукта – 14 септември 2020г.

**GIOTRIF 30mg филмирани таблетки:** Една филмирана таблетка съдържа активна съставка 30 mg афатиниб и помощни вещества в състава, на които 176 mg лактоза. **GIOTRIF 40mg филмирани таблетки:** Една филмирана таблетка съдържа активна съставка 40 mg афатиниб и помощни вещества в състава, на които 235 mg лактоза. Терапевтични показания: Giotrif, като монотерапия, е показан за лечение на: нелекувани с ТКИ на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) възрастни пациенти, с локално авансирал или метастатичен недребночлетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), с активираща(и) EGFR мутация(и); възрастни пациенти, с локално авансирал или метастатичен НДКРБД от плоскочлетъчен хистологичен тип, прогресирал по време на или след химиотерапия, базирана на платина. Дозировка и начин на приложение: Лечението с Giotrif трябва да се започне и да се контролира от лекар с опит в провеждането на противоракови лечения. Преди започване на лечението с Giotrif трябва да се установи мутационният статус на EGFR. Препоръчителната доза е 40 mg веднъж дневно. Лечението с Giotrif трябва да продължи до прогресиране на заболяването или докато пациентът започне да проявява непоносимост към лечението. Повишаване на дозата: Повишаване до не повече от 50 mg дневно може да се има предвид при пациенти, които понасят дозата от 40 mg дневно (т.е. липса на диария, кожен обрив, стоматит и други нежелани реакции от степен > 1 според Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE)) през първия цикъл от лечението. Дозата не трябва да се повишава при пациенти, при които вече е била намалявана. Максималната дневна доза е 50 mg. Корекция на дозата при нежелани реакции: Симптоматични нежелани реакции (напр. тежка/продължителна диария или кожни нежелани реакции) могат да бъдат успешно овладяни чрез прекъсване на лечението и намаляване на дозата или прекратяване на лечението с Giotrif. Противопоказания: Свръхчувствителност към афатиниб или към някое от помощните вещества. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба: Диария: Има съобщения за диария, включително тежка форма, при лечение с Giotrif. Диарията може да предизвика дехидратация със или без бъбречно увреждане, която в редки случаи е завършвала с фатален изход. Обикновено диарията е възниквала през първите 2 седмици от началото на лечението. Диария от степен 3 най-често е възниквала през първите 6 седмици от лечението. Важно е да се прилагат активни мерки за овладяване на диарията, включително подходящо хидратиране в комбинация с антидиарични лекарствени продукти, особено през първите 6 седмици от лечението, и те трябва да започнат още при първите признаци за диария. При пациентите с тежка форма на диария може да се наложи прекъсване и намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Giotrif. Нежелани реакции, свързани с кожата: Има съобщения за обрив/акне при пациенти, лекувани с този лекарствен продукт. Като цяло обривът се проявява като лек до умерен еритематозен и акнеформен обрив, който може да възникне или да се влоши в области, изложени на слънчева светлина. На пациентите, които се излагат на слънчева светлина, се препоръчва употребата на защитно облекло и слънцезащитен крем. Ранни мерки (напр. емолиенти, антибиотици) в случай на кожни реакции могат да подпомогнат продължаването на лечението с Giotrif. При пациенти със сериозни кожни реакции може да е необходимо временно прекъсване на лечението, намаляване на дозата, допълнителни терапевтични мерки, както и насочване към специалист с опит в справянето с подобни дерматологични ефекти. Женски пол, ниско телесно тегло и съществуващо бъбречно увреждане: По-висока експозиция на афатиниб е наблюдавана при пациенти от женски пол, пациенти с ниско телесно тегло и такива със съществуващо бъбречно увреждане. Това може да доведе до по-висок риск от възникване на нежелани реакции, по-специално диария, обрив/акне и стоматит. Препоръчва се стриктно наблюдение на пациенти с такива рискови фактори. Интерстициална белодробна болест (ИББ): Има съобщения за ИББ или нежелани реакции, подобни на ИББ, включително с летален изход, при пациенти, приемащи Giotrif. Всички пациенти с остри и/или необяснимо влошаване на белодробни симптоми (диспнея, кашлица, фебрилитет) трябва да бъдат внимателно прегледани, за да се изключи ИББ. Лечението с този лекарствен продукт трябва да се прекъсне по време на оценката на тези симптоми. В случай на диагностициране на ИББ, приложението на Giotrif трябва окончателно да се преустанови и да се започне съответното необходимо лечение. Тежко чернодробно увреждане: Има съобщения за чернодробна недостатъчност, включително с летален изход, по време на лечение с този лекарствен продукт при по-малко от 1 % от пациентите. Фертилитет, бременност и кърмене: Като предпазна мярка, жените с детороден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с Giotrif. Майките трябва да бъдат съветвани да не кърмят докато приемат този лекарствен продукт. Нежелани реакции: Видовете нежелани лекарствени реакции (НЛР) като цяло са били свързани с инхибиторното действие на афатиниб върху EGFR. Най-честите НЛР са били диария и кожни реакции, както и стоматит и паронихия. Като цяло, намаляването на дозата води до по-ниска честота на честите нежелани реакции. За пълния списък на НЛР вижте кратката характеристика на продукта.

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Преди да предпришете Giotrif, моля прочетете пълната кратката характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Актуалната КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Boehringer Ingelheim. КХП 14.09.2020.

Нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат съобщавани директно към Изпълнителната Агенция по Лекарствата ([www.bda.bg](http://www.bda.bg)) или към локалния офис на Бьорингер Ингелхайм

(e-mail: [PV\\_local\\_Bulgaria@boehringer-ingelheim.com](mailto:PV_local_Bulgaria@boehringer-ingelheim.com))

За допълнителна информация: Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ – клон България, София 1505, Сердика Офиси, бул. Ситняково 48, ет.8 тел.: 02/958 79 98



Благодаря за вниманието!



LET'S COLLABORATE  
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

