

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091841 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.28

(22) Дата подачи заявки
2019.02.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 33/24 (2019.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ОСИМЕРТИНИБ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО
РАКА ЛЕГКОГО

(31) 62/629,166

(32) 2018.02.12

(33) US

(86) PCT/EP2019/053311

(87) WO 2019/155059 2019.08.15

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Нэш Энтони Френсис Патрик (GB)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящая заявка относится к осимертинибу или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (стадия III), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR), и, в частности, для лечения пациентов, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

A1

202091841

202091841

A1

ОСИМЕРТИНИБ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящей заявке описывается осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого, положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR) (стадия III). В частности, в настоящей заявке описывается такое лечение пациентов, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первичный рак легкого является наиболее распространенной формой рака (12,9% от всех новых видов рака в мире) после немеланоцитного рака кожи, и он остается основной причиной смерти, связанной с раком, в целом (19,4% от всех случаев смерти от рака) (*Ann. Oncol.* [2014], vol. 25 (Suppl. 3), 27-39). Немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) составляет примерно от 80% до 85% от всех случаев рака легкого.

Ингибиторы тирозинкиназы (TKI) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), такие как гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб и афатиниб, обычно продлевают выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), в опухолях которых проявляется(проявляются) активирующая(активирующие) мутация(мутации) в последовательности гена EGFR. Наиболее распространенными активирующими мутациями в EGFR являются мутации по типу замены L858R и делеции экзона 19. Тем не менее, у подавляющего большинства таких пациентов развивается устойчивость к этим TKI EGFR после лечения, обычно в течение от 9 до 13 месяцев. Одним из важных механизмов приобретенной устойчивости является мутация T790M в EGFR в экзоне 20 гена EGFR. Такая приобретенная устойчивость привела к разработке дополнительных TKI EGFR, таких как осимертиниб (TAGRISSOTM), который был одобрен для лечения пациентов с метастатическим NSCLC, положительным по мутации T790M в EGFR, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после альтернативной терапии с применением TKI EGFR.

Однако, хотя TKI EGFR значительно улучшили прогноз для пациентов с NSCLC в метастатической форме, эти лекарственные средства не представляют собой стандарт оказания медицинской помощи пациентам с нерезектабельным NSCLC III стадии. По

оценкам, в 2016 г., NSCLC III стадии поразил около 100000 пациентов в странах G7 (США, Франция, Германия, Италия, Испания, Соединенное Королевство и Япония), большинство из которых (~70%) характеризовалось нерезектабельной формой заболевания (Kantar Health Cancer MPact 2016). На основании Национальной базы данных США по раку, насчитывающей 813032 пациента с диагнозом NSCLC в период между 1998 и 2006 гг., и доступной информации о стадиях, доля пациентов с диагнозом III стадии заболевания составляла примерно 27% (*J. Thorac. Oncol.* [2010], 29-33).

Современный стандарт оказания медицинской помощи пациентам с нерезектабельным NSCLC III стадии представляет собой лечение с целью излечения с применением химиолучевой терапии. Один и тот же стандарт оказания медицинской помощи применяют как к пациентам, положительным по мутации в EGFR, так и к пациентам с EGFR дикого типа. Одновременная химиолучевая терапия (CCRT) считается стандартом оказания медицинской помощи молодым пациентам с хорошим общим состоянием и минимальными сопутствующими заболеваниями. Последовательную химиолучевую терапию (SCRT) обычно назначают пациентам, находящимся в худшем состоянии. Однако разница в уровне эффективности невелика.

При неселективном относительно EGFR отборе пациентов, улучшения в (i) оценке стадии распространения опухоли (приводящей к "миграции стадии" опухоли); (ii) планировании и проведении лучевой терапии, например, модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT); и (iii) купировании токсичностей, связанных с химиолучевой терапией, приводили к некоторым улучшениям исходов для пациентов с нерезектабельной формой заболевания. Показатели эффективности, связанные с CCRT, находились в диапазоне медианной общей выживаемости (OS) от 20,6, до 28,7 месяцев (*Lancet Oncol.* [2015], vol. 16(2), 187-199, *J. Clin. Oncol.* [2016], vol. 34(9), 953-962, *Ann. Oncol.* [2017], vol. 28(4), 777-783, *J. Clin. Oncol.* [2015], vol. 33(24), 2660-2666, *Ann. Oncol.* [2015], vol. 26(6), 1134-1142).

Для пациентов с нерезектабельным NSCLC III стадии, положительным по мутации в EGFR, предусматривается такой же стандарт оказания медицинской помощи с применением химиолучевой терапии с целью излечения. По сравнению с пациентами с опухолями с EGFR дикого типа медианная выживаемость без прогрессирования (PFS) после прохождения химиолучевой терапии является схожей или более низкой. Тем не менее, в пределах этих данных при местно-регионарном контроле этот показатель выше, а при удаленном контроле ниже (*J. Radiat. Res.* [2016], vol. 57(5), 449-459). Медианная общая выживаемость обычно выше у пациентов с опухолями, положительными по

мутации в EGFR, вероятно отчасти из-за введения TKI EGFR во время прогрессирования заболевания. После химиолучевой терапии стандартом оказания медицинской помощи является наблюдение. Ожидается, что пациенты с NSCLC, положительным по мутации в EGFR, получают TKI EGFR только после прогрессирования заболевания.

В то время как радикальную химиолучевую терапию назначают в качестве лечения с целью излечения, к сожалению, у большинства пациентов происходит рецидив. Поэтому у пациентов с нерезектабельной формой NSCLC III стадии остается высокая неудовлетворенная медицинская потребность.

Хотя в ряде предыдущих клинических испытаний было изучено применение TKI EGFR первого поколения, таких как эрлотиниб, gefитиниб и афатиниб, для лечения NSCLC III стадии, результаты были очень неоднозначными. Эти испытания, как правило, невелики, и существует выраженная гетерогенность в отношении характеристик заболевания на исходном уровне, применяемого режима предшествующей химиолучевой терапии, срока лечения с применением TKI EGFR, а также того, разрешены ли дополнительные стратегии лечения, такие как хирургическое вмешательство (*J Clin Oncol* [2008], vol. 26(15), 2450-2456; *J Thorac Oncol* [2010] vol. 5(9), 1382-1390; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [2015], vol. 92(2), 317-324; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [2016] vol. 96(2), E455; *J Clin Oncol* [2017], vol. 35(15 Suppl), 8531; и *Cancer Res Treat* [2017], vol. 49(4), 981-989).

Не было зарегистрировано ни одного исследования III фазы, в котором изучался исход химиолучевой терапии у пациентов с NSCLC, положительным по мутации в EGFR. Действующие международные стандарты указывают на то, что TKI EGFR не играют никакой роли в контроле нерезектабельного NSCLC III стадии, положительного по мутации в EGFR. Учитывая плохой прогноз для этих пациентов, существует явная потребность в альтернативных вариантах лечения для пациентов в этой ситуации. Мы обнаружили, что применение осимертиниба у таких пациентов после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины может приводить к улучшению прогноза, например, к улучшению одного или нескольких показателей, а именно выживаемости без прогрессирования (PFS), или увеличения продолжительности ответа (DoR) на терапию, или повышения общей выживаемости (OS).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящей заявке описывается осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых

заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

В данной заявке дополнительно описывается такое лечение, при котором пациенту вводится осимертиниб только после завершения радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

В данной заявке дополнительно описывается такое лечение, при котором лечение приводит к улучшению одного или нескольких показателей, а именно выживаемости без прогрессирования (PFS), или увеличения продолжительности ответа (DoR) на терапию, или повышения общей выживаемости (OS).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом варианте осуществления предусматривается осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается способ лечения местнораспространенного нерезектабельного NSCLC (стадия III), положительного по мутации в EGFR, у пациента-человека, включающий введение пациенту осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается применение осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

Применяемый в данном документе термин "приблизительно" применительно к любому данному числовому значению означает в пределах $\pm 10\%$ от этого значения.

Местнораспространенный нерезектабельный NSCLC (стадия III)

Местнораспространенный NSCLC (стадия III) представляет гетерогенную группу пациентов с широким диапазоном прогнозов (см., например, руководство Европейского общества медицинской онкологии по местнораспространенному немелкоклеточному раку легкого III стадии (*Annals of Oncology* [2015], vol. 26, 1573–1588, 2015) и 8-е издание Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC)/Классификацию стадий

опухолей/лимфоузлов/метастазов (TNM), предложенную Международным союзом по борьбе с раком (*J. Thorac. Oncol.* [2016], vol. 11, 39-51)). На одном конце спектра пациенты с заболеванием на стадиях T3 и N1, которые обычно считаются резектабельными (то есть видимая опухоль может быть удалена посредством хирургического вмешательства). На другом конце спектра пациенты с заболеванием на стадии T4, т.е., с заболеванием, которое проникает в жизненно важные центральные структуры (диафрагму, средостение, сердце, магистральные сосуды, трахею, возвратный гортанный нерв, пищевод, тело позвонка и киль), и/или пациенты с поражением ипсилатеральных средостенных узлов (N2), заболеванием ипсилатеральных дальних лимфоузлов или поражением контралатеральных лимфоузлов (N3), которые обычно считаются нерезектабельными. Различные комбинации стадии T и состояния лимфоузлов определяют, классифицируется ли заболевание как стадия IIIA, IIIB или IIIC, которые связаны с прогрессирующими худшими исходами. Способы классификации местнораспространенного NSCLC у данного пациента как стадии IIIA, стадии IIIB или стадии IIIC, а также способы оценки местнораспространенного NSCLC у данного пациента как резектабельного или нерезектабельного могут быть известны специалисту в данной области техники.

Следовательно, в одном варианте осуществления местнораспространенный нерезектабельный NSCLC включает нерезектабельный NSCLC, который считается поддающимся лечению посредством химиолучевой терапии.

В дополнительном варианте осуществления местнораспространенный нерезектабельный NSCLC включает местнораспространенный неметастатический NSCLC.

В дополнительном варианте осуществления местнораспространенный нерезектабельный NSCLC включает нерезектабельный NSCLC стадии IIIC.

В дополнительном варианте осуществления местнораспространенный нерезектабельный NSCLC включает нерезектабельный NSCLC стадии IIIB.

В дополнительном варианте осуществления местнораспространенный нерезектабельный NSCLC включает нерезектабельный NSCLC стадии IIIA.

В дополнительном варианте осуществления местнораспространенный нерезектабельный NSCLC включает нерезектабельный NSCLC стадии IIIB и стадии IIIC.

NSCLC, положительный по мутации в EGFR, и способы диагностики

В 2004 году сообщалось, что активирующие мутации в экзонах 18-21 гена EGFR коррелируют с ответом на терапию с применением TKI EGFR при NSCLC (*Science* [2004], vol. 304, 1497–1500; *New England Journal of Medicine* [2004], vol. 350, 2129–2139).

Подсчитано, что эти мутации распространены у примерно 10-16% пациентов с NSCLC в Соединенных Штатах и Европе и у примерно 30-50% пациентов с NSCLC в Азии. Двумя наиболее значительными активирующими мутациями в EGFR являются делеции экзона 19 и миссенс-мутации в экзоне 21. Делеции экзона 19 составляют примерно 45% от известных мутаций в EGFR. Одиннадцать различных мутаций, приводящих к делеции от трех до семи аминокислот, были выявлены в экзоне 19, и все они сосредоточены вокруг единообразно делетированных кодонов аминокислот 747-749. Наиболее значительной делецией экзона 19 является E746-A750. Миссенс-мутации в экзоне 21 составляют примерно 39-45% от известных мутаций в EGFR, среди которых мутация по типу замены L858R составляет примерно 39% от общего количества мутаций в экзоне 21 (*J. Thorac. Oncol.* [2010], 1551-1558). Специалисту будет известно о мутациях в EGFR, которые коррелируют с улучшенным ответом на терапию с применением TKI EGFR.

Следовательно, в одном варианте осуществления NSCLC, положительный по мутации в EGFR, включает активирующие мутации в EGFR. В дополнительном варианте осуществления активирующие мутации в EGFR включают активирующие мутации в экзонах 18-21. В дополнительном варианте осуществления активирующие мутации в EGFR включают делеции экзона 19 или миссенс-мутации в экзоне 21. В дополнительном варианте осуществления активирующие мутации в EGFR включают делеции экзона 19 или мутации по типу замены L858R.

Существует множество способов выявления активирующих мутаций в EGFR, о которых будет известно специалисту. Они включают как способы диагностики на основе ткани опухоли, так и способы диагностики на основе плазмы крови. Как правило, сначала оценивают статус мутации в EGFR с применением образца биопсии ткани опухоли, полученного от пациента. Если образец опухоли недоступен или если образец опухоли является отрицательным, статус мутации в EGFR можно оценивать с применением образца плазмы крови. Конкретным примером подходящего способа диагностики для выявления активирующих мутаций в EGFR и, в частности, для выявления делеций экзона 19 или мутаций по типу замены L858R, является тест v2 CobasTM на наличие мутаций в EGFR (Roche Molecular System).

Следовательно, в одном варианте осуществления NSCLC, положительный по мутации в EGFR, включает активирующие мутации в EGFR (такие как активирующие мутации в экзонах 18-21, например, делеции экзона 19 или миссенс-мутации в экзоне 21, например, делеции экзона 19 или мутации по типу замены L858R), где статус мутации в EGFR у пациента был определен с применением соответствующего способа диагностики.

В дополнительном варианте осуществления статус мутации в EGFR был определен с применением образца ткани опухоли. В дополнительном варианте осуществления статус мутации в EGFR был определен с применением образца плазмы крови. В дополнительном варианте осуществления в способе диагностики применяют тест CobasTM на наличие мутаций в EGFR (v1 или v2).

Радикальная химиолучевая терапия с применением препарата на основе платины

Современный стандарт оказания медицинской помощи пациентам с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III) представляет собой радикальную химиолучевую терапию (CRT), т.е., применение CRT с целью излечения, а не в паллиативных целях и, в частности, радикальную химиолучевую терапию с применением препарата на основе платины.

Следовательно, в одном варианте осуществления пациент представляет собой пациента с нерезектабельным NSCLC, заболевание которого считается поддающимся лечению посредством химиолучевой терапии.

Максимальная доза облучения, которой можно подвергать пациента при CRT, зависит от способности нацеливаться на объем опухоли и минимизировать воздействие на здоровые ткани, особенно воздействие на нормальные здоровые органы. Улучшения способов лучевой терапии, такие как введение методик трехмерного конформного планирования, СТ-сканирования с четырехмерным планированием, лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) и лучевой терапии с визуальным контролем (IGRT) улучшили нацеливание на объем опухоли, тем самым позволяя применять более высокие дозы облучения. В настоящее время можно безопасно применять общие дозы облучения до 100 Гр (*Curr. Opin. Oncol.* [2011], vol. 23, 140-149). Специалисту будет известна соответствующая общая доза облучения и соответствующая частота дозирования для любого конкретного пациента с NSCLC.

Для применения CRT с применением препарата на основе платины подходит ряд различных химиотерапевтических средств. Стандарт оказания медицинской помощи заключается в назначении двухкомпонентной химиотерапии с применением препарата на основе платины, где средство на основе платины (такое как цисплатин или карбоплатин) вводится в комбинации со вторым или дополнительным химиотерапевтическим средством. Второе или дополнительное химиотерапевтическое средство может представлять собой средство, отличное от средства на основе платины (например, этопозид, винорелбин, пеметрексед, таксан (например, паклитаксел или доцетаксел),

винбластин, доксорубицин или гемцитабин). Специалисту будет известно о подходящем режиме химиотерапии для любого конкретного пациента с нерезектабельным NSCLC III стадии.

Существует несколько вариантов последовательности лечения с применением лучевой терапии и химиотерапии в CRT. Лечение может быть последовательным, где CRT проводят в течение двух отдельных фаз: первой фазы, в которой проводят химиотерапию, а затем второй фазы, в которой проводят лучевую терапию (последовательную химиолучевую терапию или SCRT). Лечение также может быть одновременным, когда как лучевая терапия, так и химиотерапия проводятся одновременно (например, посредством одновременного (в тот же день) проведения) в течение одной фазы (одновременная химиолучевая терапия или CCRT). Такое одновременное лечение может также включать дополнительную фазу либо (i) перед одновременной фазой, где химиотерапию дополнительно проводят в фазе индукции, либо (ii) после одновременной фазы, где химиотерапию дополнительно проводят в фазе консолидации, либо (iii) как до, так и после одновременной фазы, где химиотерапию дополнительно проводят как в фазе индукции, так и в фазе консолидации. CCRT считается стандартом оказания медицинской помощи молодым пациентам с хорошим общим состоянием и минимальными сопутствующими заболеваниями. SCRT обычно назначают пациентам, находящимся в худшем состоянии. Каждая фаза лечения, описанная выше, может включать один или несколько отдельных циклов лечения, как дополнительно описано ниже.

Тип химиотерапевтического лечения и лучевой терапии, а также порядок последовательности химиотерапевтического лечения и лучевой терапии могут быть важным фактором того, как данный пациент реагирует на лечение с применением TKI EGFR.

Следовательно, в одном варианте осуществления химиолучевая терапия включает одновременную химиолучевую терапию (CCRT).

В дополнительном варианте осуществления химиолучевая терапия включает последовательную химиолучевую терапию (SCRT).

В дополнительном варианте осуществления конечный цикл химиотерапии заканчивается до или одновременно с конечной дозой облучения.

В дополнительном варианте осуществления химиолучевая терапия включает фазу индукции.

В дополнительном варианте осуществления химиолучевая терапия включает фазу консолидации.

В дополнительном варианте осуществления одновременная химиолучевая терапия включает либо (i) период лечения, включающий по меньшей мере 2 цикла лечения, где химиотерапию проводят одновременно с облучением (например, одновременное (в тот же день) проведение) или (ii) период лечения, включающий по меньшей мере 5 недельных доз химиолучевой терапии, где химиотерапию проводят одновременно с облучением (например, одновременное (в тот же день) проведение).

В дополнительном варианте осуществления последовательная химиолучевая терапия включает по меньшей мере 2 цикла химиотерапевтического лечения до лечения с применением облучения.

В дополнительном варианте осуществления общая доза облучения, применяемая к пациенту в качестве части химиолучевой терапии, составляет до приблизительно 100 Гр. В дополнительном варианте осуществления общая доза облучения, применяемая к пациенту, составляет до приблизительно 90 Гр. В дополнительном варианте осуществления общая доза облучения, применяемая к пациенту, составляет до приблизительно 80 Гр. В дополнительном варианте осуществления общая доза облучения, применяемая к пациенту, составляет до приблизительно 70 Гр. В дополнительном варианте осуществления общая доза облучения, применяемая к пациенту, составляет до приблизительно 60 Гр.

В одном варианте осуществления химиотерапия с применением препарата на основе платины, применяемая к пациенту, включает одно средство на основе платины (такое как цисплатин или карбоплатин).

В другом варианте осуществления химиотерапия с применением препарата на основе платины включает двухкомпонентную химиотерапию с применением препарата на основе платины.

В другом варианте осуществления двухкомпонентная химиотерапия включает цисплатин и второе химиотерапевтическое средство, выбранное из этопозида, винорелбина, винбластина, пеметрекседа, таксана (например, паклитаксела или доцетаксела) или гемцитабина. В дополнительном варианте осуществления двухкомпонентная химиотерапия включает цисплатин и второе химиотерапевтическое средство, выбранное из этопозида, винорелбина, винбластина, пеметрекседа или таксана (например, паклитаксела или доцетаксела). В дополнительном варианте осуществления двухкомпонентная химиотерапия включает цисплатин плюс этопозид, или цисплатин плюс винорелбин, или цисплатин плюс винбластин, или цисплатин плюс пеметрексед, или

цисплатин плюс таксан (например, цисплатин плюс паклитаксел или цисплатин плюс доцетаксел), или цисплатин плюс гемцитабин.

В другом варианте осуществления двухкомпонентная химиотерапия включает карбоплатин и второе химиотерапевтическое средство, выбранное из этопозид, винорелбина, винбластина, пеметрекседа, таксана (например, паклитаксела или доцетаксела) или гемцитабина. В дополнительном варианте осуществления двухкомпонентная химиотерапия включает карбоплатин и второе химиотерапевтическое средство, выбранное из этопозид, винорелбина, винбластина, пеметрекседа или таксана (например, паклитаксела или доцетаксела). В дополнительном варианте осуществления двухкомпонентная химиотерапия включает карбоплатин плюс этопозид, или карбоплатин плюс винорелбин, или карбоплатин плюс винбластин, или карбоплатин плюс пеметрексед, или карбоплатин плюс таксан (например, карбоплатин плюс паклитаксел или карбоплатин плюс доцетаксел), или карбоплатин плюс гемцитабин.

Общую суточную дозу цисплатина обычно рассчитывают исходя из площади поверхности тела (BSA), и суточная доза обычно находится в диапазоне от приблизительно 50 мг/м^2 до приблизительно 100 мг/м^2 . Следовательно, в одном варианте осуществления максимальная суточная доза цисплатина составляет до приблизительно 150 мг/м^2 , например, до приблизительно 120 мг/м^2 , например, до приблизительно 100 мг/м^2 , например, до приблизительно 90 мг/м^2 , например, до приблизительно 80 мг/м^2 , например, до приблизительно 70 мг/м^2 , например, до приблизительно 60 мг/м^2 , например, до приблизительно 50 мг/м^2 .

Пациенты, проходящие CRT с цисплатином, обычно не получают цисплатин ежедневно и цисплатин обычно вводится в циклах лечения. В одном варианте осуществления цикл лечения составляет до 42 дней, например, до 35 дней, например, до 28 дней, например, до 21 дня. В одном варианте осуществления цисплатин вводится в день 1 каждого цикла лечения. В одном варианте осуществления цисплатин вводится только в день 1 цикла лечения продолжительностью 21 день. В одном варианте осуществления цисплатин вводится только в день 1 цикла лечения продолжительностью 28 день. В одном варианте осуществления цисплатин вводится в дни 1 и 8 цикла лечения продолжительностью 28 дней. В одном варианте осуществления цисплатин вводится в дни 1 и 29 цикла лечения продолжительностью 35 дней. В одном варианте осуществления цисплатин вводится в дни 1, 8, 29 и 36 цикла лечения продолжительностью 42 дней.

Общую суточную дозу карбоплатина обычно рассчитывают исходя из площади под кривой (AUC) для данного пациента с применением формулы, известной специалистам в

данной области техники (такой как формула Калверта). Типичная суточная доза находится в диапазоне от AUC 2 до AUC 6. В одном варианте осуществления максимальная суточная доза карбоплатина составляет до AUC 6, например, до AUC 5, например, до AUC 4, например, до AUC 3, например, до AUC 2.

Пациенты, проходящие CRT с карбоплатином, обычно не получают карбоплатин ежедневно и карбоплатин обычно вводится в циклах лечения. В одном варианте осуществления цикл лечения составляет до 21 дня, например, до 14 дней, например, до 7 дней. В одном варианте осуществления цисплатин вводится в день 1 каждого цикла лечения. В одном варианте осуществления цисплатин вводится только в день 1 цикла лечения продолжительностью 7 дней. В одном варианте осуществления цисплатин вводится только в день 1 цикла лечения продолжительностью 21 день.

Общую суточную дозу химиотерапевтического средства, отличного от средства на основе платины, обычно рассчитывают исходя из площади поверхности тела (BSA).

В одном варианте осуществления общая суточная доза этопозиды составляет от приблизительно 50 мг/м^2 до приблизительно 100 мг/м^2 , например, до приблизительно 100 мг/м^2 , например, до приблизительно 90 мг/м^2 , например, до приблизительно 80 мг/м^2 , например, до приблизительно 70 мг/м^2 , например, до приблизительно 60 мг/м^2 , например, до приблизительно 50 мг/м^2 . В дополнительном варианте осуществления этопозид вводится в дни 1, 2 и 3 цикла лечения продолжительностью 21 день. В дополнительном варианте осуществления этопозид вводится в дни 1, 2, 3, 4, 5, 29, 30, 31, 32 и 33 цикла лечения продолжительностью 42 дня.

В одном варианте осуществления общая суточная доза винбластина составляет от приблизительно 3 мг/м^2 до приблизительно 20 мг/м^2 , например, до приблизительно 20 мг/м^2 , например, до приблизительно 15 мг/м^2 , например, до приблизительно 10 мг/м^2 , например, до приблизительно 5 мг/м^2 , например, до приблизительно 4 мг/м^2 , например, до приблизительно 3 мг/м^2 . В дополнительном варианте осуществления винбластин вводится один раз в неделю, например, один раз в неделю в цикле лечения продолжительностью 5 недель.

В одном варианте осуществления общая суточная доза пеметрекседа составляет до приблизительно 500 мг/м^2 , например, приблизительно 500 мг/м^2 . В дополнительном варианте осуществления пеметрексед вводится в день 1 цикла лечения продолжительностью 21 день.

В одном варианте осуществления общая суточная доза паклитаксела составляет от приблизительно 45 мг/м^2 до приблизительно 200 мг/м^2 , например, до приблизительно 200

мг/м², например, до приблизительно 150 мг/м², например, до приблизительно 100 мг/м², например, до приблизительно 50 мг/м², например, до приблизительно 45 мг/м². В дополнительном варианте осуществления паклитаксел вводится один раз в неделю, например, один раз в неделю в цикле лечения продолжительностью 21 день. В дополнительном варианте осуществления паклитаксел вводится только в день 1 цикла лечения продолжительностью 21 день.

В одном варианте осуществления общая суточная доза винорелбина составляет от приблизительно 25 мг/м² до приблизительно 30 мг/м², например, до приблизительно 30 мг/м², например, до приблизительно 25 мг/м². В дополнительном варианте осуществления винорелбин вводится в день 1 каждого цикла лечения. В дополнительном варианте осуществления винорелбин вводится в дни 1 и 8 цикла лечения продолжительностью 21 день. В дополнительном варианте осуществления винорелбин вводится в дни 1, 8, 15 и 22 цикла лечения продолжительностью 28 дней.

В одном варианте осуществления общая суточная доза гемцитабина составляет от приблизительно 1000 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², например, до приблизительно 1500 мг/м², например, до приблизительно 1250 мг/м², например, до приблизительно 1000 мг/м². В дополнительном варианте осуществления гемцитабин вводится в день 1 каждого цикла лечения. В дополнительном варианте осуществления гемцитабин вводится в дни 1 и 8 цикла лечения продолжительностью 21 день.

В одном варианте осуществления общая суточная доза доцетаксела составляет до приблизительно 75 мг/м², например, приблизительно 75 мг/м². В дополнительном варианте осуществления доцетаксел вводится в день 1 каждого цикла лечения. В дополнительном варианте осуществления доцетаксел вводится в день 1 цикла лечения продолжительностью 21 день.

Пациенты, которые подвергаются CRT, могут проходить один или несколько циклов лечения. Следовательно, в одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство на основе платины можно вводить до 6 циклов лечения, или до 5 циклов лечения, или до 4 циклов лечения, или до 3 циклов лечения, или до 2 циклов лечения, или в одном цикле лечения.

В одном варианте осуществления режимы CCRT могут быть выбраны из:

а) 42-дневного цикла лечения с общей суточной дозой цисплатина, составляющей приблизительно 50 мг/м², в дни 1, 8, 29 и 36; с общей суточной дозой этопозиды, составляющей приблизительно 50 мг/м², в дни 1, 2, 3, 4, 5, 29, 30, 31, 32 и 33; и одновременной лучевой терапией;

b) 35-дневного цикла лечения с общей суточной дозой цисплатина, составляющей приблизительно 100 мг/м^2 , в дни 1 и 29; с общей суточной дозой винбластина, составляющей приблизительно 5 мг/м^2 в неделю; и одновременной лучевой терапией;

c) 21-дневного цикла лечения с общей суточной дозой карбоплатина, составляющей AUC 5, в день 1; с общей суточной дозой пеметрекседа, составляющей приблизительно 500 мг/м^2 в день 1; и одновременной лучевой терапией; при этом общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов;

d) 21-дневного цикла лечения с общей суточной дозой цисплатина, составляющей приблизительно 75 мг/м^2 в день 1; с общей суточной дозой пеметрекседа, составляющей приблизительно 500 мг/м^2 в день 1; и одновременной лучевой терапией; общее количество циклов лечения может составлять до 3 циклов; и пеметрексед отдельно можно необязательно вводить при приблизительно 500 мг/м^2 в течение дополнительных 4 циклов;

e) 7-дневного цикла лечения с общей недельной дозой карбоплатина, составляющей AUC 2; с общей недельной дозой паклитаксела, составляющей приблизительно $45\text{-}50 \text{ мг/м}^2$; и одновременной лучевой терапией; и необязательно с 2 дополнительными циклами с общей недельной дозой карбоплатина, составляющей AUC 6, и общей недельной дозой паклитаксела, составляющей приблизительно 200 мг/м^2 .

В одном варианте осуществления режимы SCRT могут быть выбраны из:

a) 28-дневного цикла лечения с общей суточной дозой цисплатина, составляющей приблизительно 50 мг/м^2 , в дни 1 и 8; с общей суточной дозой винорелбина, составляющей приблизительно 25 мг/м^2 , в дни 1, 8, 15 и 22; общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов; с последующим проведением лучевой терапии;

b) 28-дневного цикла лечения с общей суточной дозой цисплатина, составляющей приблизительно 100 мг/м^2 , в день 1; с общей суточной дозой винорелбина, составляющей приблизительно 30 мг/м^2 , в дни 1, 8, 15 и 22; общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов; с последующим проведением лучевой терапии;

c) 21-дневного цикла лечения с общей суточной дозой цисплатина, составляющей приблизительно $75\text{-}80 \text{ мг/м}^2$, в день 1; с общей суточной дозой винорелбина, составляющей приблизительно $25\text{-}30 \text{ мг/м}^2$, в дни 1 и 8; общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов; с последующим проведением лучевой терапии;

d) 28-дневного цикла лечения с общей суточной дозой цисплатина, составляющей приблизительно 100 мг/м^2 , в день 1; с общей суточной дозой этопозиды, составляющей

приблизительно 100 мг/м^2 , в дни 1, 2 и 3; общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов; с последующим проведением лучевой терапии;

е) 21-дневного цикла лечения с общей суточной дозой цисплатина, составляющей приблизительно 75 мг/м^2 , в день 1; с общей суточной дозой гемцитабина, составляющей приблизительно 1250 мг/м^2 , в дни 1 и 8; общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов; с последующим проведением лучевой терапии;

ф) 21-дневного цикла лечения с общей суточной дозой цисплатина, составляющей приблизительно 75 мг/м^2 , в день 1; с общей суточной дозой доцетаксела, составляющей приблизительно 75 мг/м^2 , в день 1; общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов; с последующим проведением лучевой терапии;

г) 21-дневного цикла лечения с общей суточной дозой цисплатина, составляющей приблизительно 75 мг/м^2 , в день 1; с общей суточной дозой пеметрекседа, составляющей приблизительно 500 мг/м^2 , в день 1; общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов; с последующим проведением лучевой терапии;

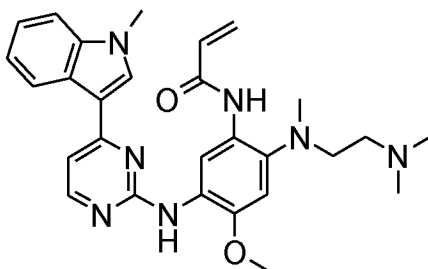
h) 21-дневного цикла лечения с общей суточной дозой карбоплатина, составляющей AUC 6, в день 1; с общей суточной дозой паклитаксела, составляющей приблизительно 200 мг/м^2 , в день 1; общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов; с последующим проведением лучевой терапии;

i) 21-дневного цикла лечения с общей суточной дозой карбоплатина, составляющей AUC 5, в день 1; с общей суточной дозой гемцитабина, составляющей приблизительно 1000 мг/м^2 , в дни 1 и 8; общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов; с последующим проведением лучевой терапии; и

j) 21-дневного цикла лечения с общей суточной дозой карбоплатина, составляющей AUC 5, в день 1; с общей суточной дозой пеметрекседа, составляющей приблизительно 500 мг/м^2 , в день 1; общее количество циклов лечения может составлять до 4 циклов; с последующим проведением лучевой терапии.

Осимертиниб и фармацевтические композиции на его основе

Осимертиниб имеет следующую химическую структуру:



Свободное основание осимертиниба известно под химическим названием: *N*-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид. Осимертиниб описан в WO 2013/014448. Осимертиниб также известен как AZD9291.

Осимертиниб можно обнаружить в форме мезилатной соли: мезилатная соль *N*-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида. Мезилат осимертиниба также известен как TAGRISSO™.

Мезилат осимертиниба в настоящее время одобрен в таблетированной лекарственной форме для приема перорально один раз в день в дозе 80 мг (выраженной в виде свободного основания, эквивалентной 95,4 мг мезилата осимертиниба) для лечения пациентов с метастатическим NSCLC, положительным по мутации T790M в EGFR. В случае необходимости изменения дозы доступна таблетированная лекарственная форма для приема перорально один раз в день в дозе 40 мг (выраженной в виде свободного основания, эквивалентной 47,7 мг мезилата осимертиниба). Сердцевина таблетки содержит фармацевтические разбавители (такие как маннит и микрокристаллическая целлюлоза), разрыхлители (такие как гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения) и смазывающие средства (такие как стеарилфумарат натрия). Таблетированная лекарственная форма описана в WO 2015/101791.

Следовательно, в одном варианте осуществления осимертиниб представлен в форме мезилатной соли, а именно мезилатной соли *N*-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида.

В дополнительном варианте осуществления осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день. В дополнительном варианте осуществления мезилат осимертиниба вводится один раз в день.

В дополнительном варианте осуществления общая суточная доза осимертиниба составляет приблизительно 80 мг. В дополнительном варианте осуществления общая суточная доза мезилата осимертиниба составляет приблизительно 95,4 мг.

В другом варианте осуществления общая суточная доза осимертиниба составляет приблизительно 40 мг. В дополнительном варианте осуществления общая суточная доза мезилата осимертиниба составляет приблизительно 47,7 мг.

В дополнительном варианте осуществления осимертиниб вводится в форме фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько фармацевтически

приемлемых вспомогательных веществ. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит один или несколько фармацевтических разбавителей (таких как маннит и микрокристаллическая целлюлоза), один или несколько фармацевтических разрыхлителей (таких как гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения) или одно или несколько фармацевтических смазывающих средств (таких как стеарилфумарат натрия).

В дополнительном варианте осуществления композиция представлена в форме таблетки, где сердцевина таблетки содержит: (a) от 2 до 70 частей осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли; (b) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей; (c) от 2 до 15 частей одного или нескольких фармацевтических разрыхлителей; и (d) от 0,5 до 3 частей одного или нескольких фармацевтических смазывающих средств; и где все части по весу и сумме частей составляют $(a)+(b)+(c)+(d)=100$.

В дополнительном варианте осуществления композиция представлена в форме таблетки, где сердцевина таблетки содержит: (a) от 7 до 25 частей осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли; (b) от 55 до 85 частей двух или более фармацевтических разбавителей, где фармацевтические разбавители содержат микрокристаллическую целлюлозу и маннит; (c) от 2 до 8 частей фармацевтического разрыхлителя, где фармацевтический разрыхлитель содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения; (d) от 1,5 до 2,5 частей фармацевтического смазывающего средства, где фармацевтическое смазывающее средство содержит стеарилфумарат натрия; и где все части по весу и сумме частей составляют $(a)+(b)+(c)+(d)=100$.

В дополнительном варианте осуществления композиция представлена в форме таблетки, где сердцевина таблетки содержит: (a) приблизительно 19 частей мезилата осимертиниба; (b) приблизительно 59 частей маннита; (c) приблизительно 15 частей микрокристаллической целлюлозы; (d) приблизительно 5 частей гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и (e) приблизительно 2 части стеарилфумарата натрия; и где все части по весу и сумме частей составляют $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$.

Режимы дозирования

Осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль будут вводить пациентам с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

Прогрессирование можно оценивать в соответствии с критериями RECIST. Специалисту будет известно о критериях RECIST и подходящих способах оценки данных о прогрессировании заболевания после химиолучевой терапии (*Eur. J. Cancer* [2009], vol. 45(2), 228-247).

Порядок последовательности химиолучевой терапии и лечения с применением осимертиниба может представлять собой важный фактор того, как реагирует данный пациент. В частности, может быть важно вводить осимертиниб пациенту после завершения химиолучевой терапии и избегать применения осимертиниба как до, так и одновременно с такой химиолучевой терапией.

Следовательно, в одном варианте осуществления осимертиниб вводится пациенту после завершения радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины. В другом варианте осуществления осимертиниб не вводится пациенту до завершения радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины. В другом варианте осуществления осимертиниб не вводится пациенту одновременно с радикальной химиолучевой терапией с применением препарата на основе платины. В другом варианте осуществления осимертиниб не вводится пациенту ни до, ни одновременно с радикальной химиолучевой терапией с применением препарата на основе платины.

В дополнительном варианте осуществления у пациента будет наблюдаться полный ответ после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины. В дополнительном варианте осуществления у пациента будет наблюдаться частичный ответ после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины. В дополнительном варианте осуществления у пациента будет наблюдаться стабилизация заболевания после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

Может быть предпочтительным не иметь значительного периода времени между завершением химиолучевой терапии и первым введением осимертиниба.

Следовательно, в одном варианте осуществления первая доза осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводится не позднее, чем через 12 недель после завершения химиолучевой терапии, например, не позднее, чем через 10 недель, например, не позднее, чем через 8 недель, например, не позднее, чем через 6 недель, например, не позднее, чем через 4 недели, например, не позднее, чем через 2 недели, например, не позднее, чем через 1 неделю.

В дополнительном варианте осуществления осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится пациенту до момента прогрессирования заболевания. В другом варианте осуществления осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится пациенту в течение периода до пяти лет после окончания химиолучевой терапии, например, до 4 лет, например, до 3 лет, например, до 30 месяцев, например, до 24 месяцев, например, до 18 месяцев, например, до 12 месяцев.

Пациенты с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), которые получают осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящей заявкой, могут получить пользу от улучшенного прогноза по сравнению с существующим стандартом оказания медицинской помощи. В частности, такие пациенты могут получить пользу от одного или нескольких показателей, а именно улучшения выживаемости без прогрессирования (PFS); повышения частоты объективных ответов; увеличения продолжительности ответа (DoR); или повышения общей выживаемости (OS).

Следовательно, в одном варианте осуществления пациент получает пользу от выживаемости без прогрессирования, составляющей по меньшей мере 12 месяцев, например, по меньшей мере 14 месяцев, например, по меньшей мере 16 месяцев, например, по меньшей мере 18 месяцев, например, по меньшей мере 20 месяцев, например, по меньшей мере 22 месяца, например, по меньшей мере 24 месяца, например, по меньшей мере 26 месяцев, например, по меньшей мере 28 месяцев, например, по меньшей мере 30 месяцев, например, по меньшей мере 32 месяца, например, по меньшей мере 34 месяца, например, по меньшей мере 36 месяцев. В дополнительном варианте осуществления пациент получает пользу от продолжительности ответа, составляющей по меньшей мере 15 месяцев, например, по меньшей мере 20 месяцев, например, по меньшей мере 25 месяцев, например, по меньшей мере 30 месяцев, например, по меньшей мере 35 месяцев. В дополнительном варианте осуществления пациент получает пользу от общей выживаемости, составляющей по меньшей мере 30 месяцев, например, по меньшей мере 35 месяцев, например, по меньшей мере 40 месяцев, например, по меньшей мере 45 месяцев, например, по меньшей мере 50 месяцев, например, по меньшей мере 55 месяцев, например, по меньшей мере 60 месяцев.

Пациенты с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), которые получают осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящей заявкой, могут получить особенную пользу от улучшенного прогноза по сравнению с существующим стандартом оказания медицинской помощи в

отношении частоты и/или прогрессирования метастазов в центральной нервной системе и, в частности, метастазов в головном мозге.

Следовательно, в одном варианте осуществления пациент, выбранный для лечения с применением осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящей заявкой, подвержен риску развития метастазов в центральной нервной системе, например, метастазов в головном мозге.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для снижения частоты метастазов в центральную нервную систему, например, метастазов в головной мозг.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для улучшения одного или нескольких показателей, а именно выживаемости без прогрессирования (PFS); продолжительности ответа (DoR); или общей выживаемости (OS) у пациента с риском развития метастазов в центральной нервной системе, например, метастазов в головном мозге.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для улучшения одного или нескольких показателей, а именно выживаемости без прогрессирования (PFS); продолжительности ответа (DoR); или общей выживаемости (OS) у пациента, у которого развиваются метастазы в центральной нервной системе, например, метастазы в головном мозге.

В дополнительном варианте осуществления пациент получает пользу от выживаемости без прогрессирования в центральной нервной системе, составляющей по меньшей мере 12 месяцев, например, по меньшей мере 14 месяцев, например, по меньшей мере 16 месяцев, например, по меньшей мере 18 месяцев, например, по меньшей мере 20 месяцев, например, по меньшей мере 22 месяца, например, по меньшей мере 24 месяца, например, по меньшей мере 26 месяцев, например, по меньшей мере 28 месяцев, например, по меньшей мере 30 месяцев, например, по меньшей мере 32 месяца, например, по меньшей мере 34 месяца, например, по меньшей мере 36 месяцев.

Дополнительные варианты осуществления

В одном варианте осуществления предусматривается осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной

химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается способ лечения местнораспространенного нерезектабельного NSCLC (стадия III), положительного по мутации в EGFR, у пациента-человека, включающий введение пациенту осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, где заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается применение осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день.

В одном варианте осуществления предусматривается осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день и где химиолучевая терапия с применением препарата на основе платины включает двухкомпонентную химиотерапию с применением препарата на основе платины.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается способ лечения местнораспространенного нерезектабельного NSCLC (стадия III), положительного по мутации в EGFR, у пациента-человека, включающий введение пациенту осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, где заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины и где химиолучевая терапия с применением препарата на основе платины включает двухкомпонентную химиотерапию с применением препарата на основе платины.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается применение осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения пациентов с местнораспространенным

нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день и где химиолучевая терапия с применением препарата на основе платины включает двухкомпонентную химиотерапию с применением препарата на основе платины.

В одном варианте осуществления предусматривается осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день и где общая доза облучения, применяемая к пациенту в качестве части химиолучевой терапии, составляет до приблизительно 100 Гр.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается способ лечения местнораспространенного нерезектабельного NSCLC (стадия III), положительного по мутации в EGFR, у пациента-человека, включающий введение пациенту осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, где заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины, и где общая доза облучения, применяемая к пациенту в качестве части химиолучевой терапии, составляет до приблизительно 100 Гр.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается применение осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день и где общая доза облучения, применяемая к пациенту в качестве части химиолучевой терапии, составляет до приблизительно 100 Гр.

В одном варианте осуществления предусматривается осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины, где осимертиниб или

его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день и где NSCLC, положительный по мутации в EGFR, включает активирующие мутации в EGFR, выбранные из делеций экзона 19 или мутаций по типу замены L858R.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается способ лечения местнораспространенного нерезектабельного NSCLC (стадия III), положительного по мутации в EGFR, у пациента-человека, включающий введение пациенту осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, где заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины, и где NSCLC, положительный по мутации в EGFR, включает активирующие мутации в EGFR, выбранные из делеций экзона 19 или мутаций по типу замены L858R.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается применение осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день и где NSCLC, положительный по мутации в EGFR, включает активирующие мутации в EGFR, выбранные из делеций экзона 19 или мутаций по типу замены L858R.

ПРИМЕРЫ

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III осимертиниба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

Следующее исследование проводили для подтверждения пользы осимертиниба у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC (стадия III), положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

Центр(центры) проведения исследования и запланированное количество пациентов

Центры проведения исследования ~70. Примерно 200 пациентов будут рандомизированы (пациенты, у которых будет наблюдаться полный ответ [CR], частичный ответ [PR] или стабилизация заболевания [SD] после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины).

Схема исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III для оценки эффективности и безопасности осимертиниба по сравнению с плацебо, в качестве поддерживающей терапии у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (стадия III), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

Исследуемый продукт, дозировка и способ введения

80 мг осимертиниба или соответствующее плацебо будет вводиться перорально один раз в день.

Цели исследования

Основная цель	Критерий эффективности
Оценить эффективность лечения с применением осимертиниба по сравнению с плацебо в отношении PFS.	PFS с применением оценки по BICR в соответствии с RECIST v1.1. Анализ чувствительности PFS с применением оценки исследователя в соответствии с RECIST v1.1
Второстепенная цель	Критерий эффективности
Дополнительно оценить эффективность осимертиниба по сравнению с плацебо в отношении: • OS; • ORR; • DoR; • DCR; • уменьшения размеров опухоли; • времени до наступления смерти или отдаленных метастазов (TTDM)	OS ORR, DoR, DCR и уменьшение размеров опухоли, TTDM с применением оценок по BICR в соответствии с RECIST v1.1

Оценить эффективность осимертиниба по сравнению с плацебо в отношении PFS у пациентов с: - положительной (или отрицательной) мутацией T790M (аминокислотная замена треонина на метионин в положении 790 в EGFR) до лечения. - мутацией Ex19del или L858R в EGFR. - EGFRm+ Ex19del или L858R, выявляемых в полученной из плазмы крови циркулирующей опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоте (ctDNA)	PFS с применением оценки по BICR в соответствии с RECIST v1.1. Анализ чувствительности PFS с применением оценки исследователя в соответствии с RECIST v1.1.
Оценить эффективность осимертиниба по сравнению с плацебо в отношении PFS CNS	Время до PFS CNS (время до самого раннего прогрессирования в CNS или до наступления смерти) с применением оценок по BICR в соответствии с RECIST v1.1. Уровень кумулятивной частоты PFS CNS с применением оценки по BICR через 12 и 24 месяца.
Дополнительно оценить эффективность осимертиниба по сравнению с плацебо после прогрессирования.	Вторая оценка выживаемости без прогрессирования (PFS2). Время до первой последующей терапии (TFST) Время до второй последующей терапии (TSST)
Оценить связанные с заболеванием симптомы и связанное с заболеванием QoL у пациентов, подвергнутых лечению осимертинибом, по сравнению с плацебо, с применением QLQC30 EORTC и QLQ-LC13 EORTC.	Изменение в сообщаемых пациентами симптомах, функционировании и общем состоянии здоровья/QoL

Оценить безопасность и профиль переносимости осимертиниба по сравнению с плацебо.	• АЕ (оцениваются по шкале CTCAE v4); • клиническая химия, гематология и анализ мочи; • основные показатели состояния организма (пульс и артериальное давление), медицинский осмотр, вес; • централизованная проверка посредством цифровой ECG; • эхокардиограмма/сканирование MUGA (для фракции выброса левого желудочка); • общее состояние по критериям ВОЗ.
Оценить РК осимертиниба.	По значениям концентрации осимертиниба в плазме крови, а также его метаболита AZ5104. Если проведено, могут быть получены параметры РК ($CL_{ss/F}$, $C_{ss, \text{мин}}$ и $C_{ss, \text{макс}}$, AUC_{ss}) с применением популяционного РК-анализа, и их можно сообщать отдельно посредством CSR. Данные из этого исследования могут представлять собой часть объединенного анализа с данными из других исследований. По значениям концентрации осимертиниба в плазме крови, а также его метаболита AZ5104.

Скрининг

Исследование будет включать процесс скрининга, состоящий из 2 частей. В части I после подписания части I информированного согласия на скрининг архивный образец опухоли пациента будет протестирован в центральной лаборатории для выявления статуса мутации в EGFR для определения пригодности пациента для участия в исследовании. Кроме того, будет собран образец плазмы крови для оценки мутаций в EGFR для ретроспективного тестирования. Во время проведения части I не будут проводиться никакие другие скрининговые обследования. Часть I скрининга можно проводить до, во время или после химиолучевой терапии. Если тест ткани на наличие мутаций в EGFR является положительным в отношении мутаций Ex19Del или L858R, пациенты будут проходить часть II скрининга после завершения химиолучевой терапии и после подписания основной формы информированного согласия, и начнут завершать обследования визита 1, если будет подтверждено, что они пригодны для рассмотрения.

Пациенты, у которых уже есть положительный результат теста на наличие мутаций в EGFR с применением теста v2 cobas® на наличие мутаций в EGFR, проведенного в лабораториях, сертифицированных в соответствии с изменениями для улучшения

клинических лабораторий (CLIA) (для центров проведения исследования в США), или аккредитованных лабораториях (за пределами США), могут напрямую проходить часть II скрининга.

Целевая популяция пациентов

КЛЮЧЕВЫЕ КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Пациенты мужского и женского пола должны быть в возрасте по меньшей мере 18 лет. Пациенты из Японии в возрасте по меньшей мере 20 лет.

Пациенты с гистологически подтвержденным NSCLC преимущественно неплоскоклеточной патологии с наличием местнораспространенного нерезектабельного NSCLC (стадия III) (в соответствии с версией 8 Руководства по определению стадий в торакальной онкологии (2016) Международной ассоциации по изучению рака легкого [IASLC]), опухоли которых характеризуются делециями экзона 19 в EGFR или мутациями по типу замены в экзоне 21 (L858R) в EGFR либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями в EGFR, выявленными с помощью теста v2 cobas® на наличие в ткани мутаций в EGFR (Roche Diagnostics).

За исключением заболевания на стадии cT4 с явными признаками, состояние лимфатических узлов N2 или N3 должно быть подтверждено посредством биопсии, посредством эндобронхиального ультразвукового исследования, медиастиноскопии или торакоскопии. В отсутствие биопсии статус лимфатических узлов должен был быть подтвержден посредством позитронно-эмиссионной томографии (PET) всего тела с применением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы плюс компьютерной томографии с контрастным усилением (СТ) в дополнение или в комбинации с PET.

У пациентов не должно наблюдаться прогрессирование заболевания во время или после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины. Режимы как одновременной химиолучевой терапии (CCRT), так и последовательной химиолучевой терапии (SCRT) разрешены как определено ниже:

Пациенты, проходящие CCRT, должны пройти по меньшей мере 2 цикла химиотерапии с применением препарата на основе платины (или 5 доз еженедельного двухкомпонентного режима с применением препарата на основе платины) одновременно с лучевой терапией, которые должны быть завершены в пределах 6 недель до первой дозы IP в исследовании. Разрешено прохождение химиотерапии до CCRT. Последний цикл химиотерапии должен заканчиваться до или одновременно с конечной дозой облучения. Консолидирующая химиотерапия после облучения не разрешена, но разрешено применение химиотерапии до CCRT.

SCRT-SCRT определяется как химиотерапия с последующей лучевой терапией, а не как лучевая терапия с последующей химиотерапией. Пациенты должны пройти по меньшей мере 2 цикла химиотерапии с применением препарата на основе платины (или 5 доз еженедельного двухкомпонентного режима с применением препарата на основе платины) до лучевой терапии, которые должны быть завершены в пределах 6 недель до первой дозы IP в исследовании. Консолидирующая химиотерапия после облучения не разрешена.

Если пациент прошел по меньшей мере 2 цикла химиотерапии с применением препарата на основе платины (или 5 доз еженедельной химиотерапии с применением препарата на основе платины), и после этого проходит один цикл химиотерапии с применением препарата на основе платины или < 5 доз еженедельной химиотерапии с применением препарата на основе платины одновременно с лучевой терапией, это будет считаться SCRT.

Если пациент прошел 1 цикл химиотерапии с применением препарата на основе платины (или <5 доз еженедельной химиотерапии с применением препарата на основе платины), и последовательно проходит один цикл химиотерапии с применением препарата на основе платины или < 5 доз еженедельного двухкомпонентного режима с применением препарата на основе платины одновременно с лучевой терапией, это не будет считаться CCRT или SCRT, и пациент не будет пригоден для участия в исследовании.

Двухкомпонентный режим химиотерапии с применением препарата на основе платины должен включать одно из следующих средств: этопозид, винбластин, винорелбин, таксан (паклитаксел или доцетаксел) или пеметрексед, в соответствии с местным стандартом режимов оказания медицинской помощи. Гемцитабина разрешен, если он применяется до облучения, но не с облучением.

Окончательный цикл химиотерапии у пациентов должен заканчиваться до или одновременно с конечной дозой облучения.

В качестве части химиолучевой терапии пациенты должны получить общую дозу облучения, составляющую 60 Гр $\pm 10\%$ (от 54 Гр до 66 Гр). Рекомендуется, но не требуется, чтобы пациенты, пригодные для рандомизации, имели

- среднюю дозу для легких <20 Гр и/или V20 <35%
- среднюю дозу для пищевода <34 Гр
- для сердца V50 $\leq 25\%$, V30 $\leq 50\%$ и V45 ≤ 35

При включении в исследование и рандомизации пациенты должны характеризоваться PS Всемирной организации здравоохранения (WHO), составляющим 0 или 1.

Надлежащая функция органа

КЛЮЧЕВЫЕ КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ

Пациент имеет в анамнезе симптоматическую ILD до химиолучевой терапии.

Пациент имеет симптоматический пневмонит после химиолучевой терапии.

Пациент с любой неразрешенной токсичностью согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE) > степени 2 от предшествующей химиолучевой терапии. Пациент с необратимой токсичностью, которая, по обоснованному ожиданию, не усугубляется исследуемым лекарственным средством (например, потеря слуха), может быть включен после консультации с медицинским наблюдателем AstraZeneca.

Оценки исследования и последующее наблюдение пациентов

Рандомизацию необходимо проводить в пределах 6 недель после завершения облучения, а период скрининга будет закончен в пределах 28 дней после начала исследуемого лечения. После рандомизации пациенты будут осуществлять визиты на неделе 2, неделе 4 и каждые 4 недели до недели 24, каждые 8 недель до недели 48, а затем каждые 12 недель до прекращения приема исследуемого лекарственного средства.

Осимертиниб (80 мг перорально, один раз в день) или соответствующее плацебо в соответствии с графиком рандомизации будет вводиться перорально один раз в день.

Все субъекты должны продолжать получать рандомизированное исследуемое лечение до объективного рентгенографического прогрессирования заболевания, оцениваемого по BICR, или пока не достигнут критерий прекращения лечения. Оценки опухолей будут проводить с применением (i) компьютерной томографии с контрастным усилением (СТ) грудной клетки и брюшной полости (включая печень и надпочечники). Однако, если субъектам противопоказаны контрастные средства для СТ, будет приемлема СТ без контрастного усиления или MRI, а также (ii) магнитно-резонансная томография T1w с контрастным усилением (MRI) головного мозга. Однако в случае субъектов, которым противопоказаны контрастные средства на основе гадолиний-диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (Gd-DTPA), будет достаточно MRI без контрастного усиления. СТ грудной клетки/брюшной полости и MRI головного мозга будут выполняться во время всех визитов для оценки опухоли посредством визуализации. Оценка исходного состояния является частью процедур скрининга. Объективные оценки

опухолей будут проводится каждые 8 недель (относительно даты рандомизации) до 48 недель, затем каждые 12 недель после этого, пока не наступит объективное радиологическое прогрессирование заболевания, определенное критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST) v1.1, а также подтвержденное по BICR (независимо от причины прекращения исследования лекарственного средства и/или последующей терапии). При наличии клинических показаний должны быть выполнены дополнительные обследования, т. е., если подозревается прогрессирование заболевания. Если проводится внеплановая оценка и заболевание пациента не прогрессирует, следует делать все возможное для проведения последующих оценок во время их плановых визитов.

Мониторинг безопасности включает сбор нежелательных явлений, оценку медицинского осмотра, основных показателей состояния организма, клинической химии, гематологии, анализа мочи и ECG во время всех визитов. Периодически будут проводиться исследования фракции выброса левого желудочка (с применением ЭСНО или MUGA).

Результаты, сообщаемые пациентами

Симптомы, сообщаемые пациентами, функционирование и общее состояние здоровья/QoL будут периодически оцениваться во время введения исследуемого лекарственного средства и после прогрессирования заболевания.

Фармакокинетические оценки

Для РК-анализа образцы будут отбирать через 4, 12 и 24 недели.

Схему лечения не следует нарушать, за исключением случаев неотложной медицинской помощи, когда для надлежащего ведения пациента необходимо знание рандомизации лечения. Кроме того, по запросу исследователя в случае подтвержденного по BICR прогрессирования заболевания возможно выведение пациента из режима слепого исследования, если это считается необходимым для дальнейшего ведения пациента. Для пациентов, рандомизированных в группу плацебо, формальный переход в группу, принимающую осимертиниб, запрещен. Варианты лечения, которое пациент будет получать после рецидива, определяются врачом. Будут зарегистрированы варианты лечения рака и процедуры после рецидивирования.

После прекращения лечения в рамках клинического исследования пациенты будут находиться под наблюдением до наступления смерти или отзыва информированного согласия для оценок исходов после прогрессирования (PFS2, TFST, TSST) и для оценки общей выживаемости.

Формула изобретения

1. Осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC, положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

2. Соединение для применения по п. 1, где нерезектабельный NSCLC, положительный по мутации в EGFR, считается поддающимся лечению посредством химиолучевой терапии.

3. Соединение для применения по п. 1 или п. 2, где химиолучевая терапия включает одновременную химиолучевую терапию.

4. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где химиолучевая терапия включает последовательную химиолучевую терапию.

5. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где химиолучевая терапия включает двухкомпонентную химиотерапию с применением препарата на основе платины.

6. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где химиолучевая терапия включает средство на основе платины, выбранное из цисплатина или карбоплатина.

7. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где химиолучевая терапия включает средство, отличное от средства на основе платины, выбранное из этопозиды, винорелбина, винбластина, пеметрекседа, паклитаксела, доцетаксела или гемцитабина.

8. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где NSCLC, положительный по мутации в EGFR, включает активирующие мутации в EGFR, выбранные из делеций экзона 19 или мутаций по типу замены L858R.

9. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день.

10. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль не вводится пациенту до завершения химиолучевой терапии.

11. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль представлены в таблетированной форме.

12. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль представлены в форме мезилатной соли.

13. Способ лечения местнораспространенного нерезектабельного NSCLC III стадии, положительного по мутации в EGFR, у пациента-человека, включающий введение пациенту осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.

14. Применение осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным NSCLC, положительным по мутации в EGFR, у которых заболевание не прогрессирует после радикальной химиолучевой терапии с применением препарата на основе платины.