

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293345 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.30

(22) Дата подачи заявки
2021.05.26

(51) Int. Cl. A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) EGFR TKIS ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА
ЛЕГКОГО

(31) 63/030,372

(32) 2020.05.27

(33) US

(86) PCT/EP2021/063992

(87) WO 2021/239786 2021.12.02

(71) Заявитель:
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Руказенков Юрий, Гьоргию Шербан,
Бореллини Флавия, Манн Хелен (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) Изобретение относится к ингибиторам тирозинкиназы (TKI) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) для применения в адъювантном лечении после резекции опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm).

A1

202293345

202293345

A1

TKI EGFR ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящем описании описаны ингибиторы тирозинкиназы (TKI) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) для применения в адъювантном лечении после резекции опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm). В частности, в настоящем описании описано применение TKI EGFR либо второго поколения, либо третьего поколения в качестве адъювантной терапии при этих условиях.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первичный рак легкого является наиболее распространенной формой рака во всем мире (примерно 13,5% от всех новых случаев рака в 2018 г.), и он остается основной причиной смерти, связанной с раком, по всему миру (25,3% от всех смертей от рака). Немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) составляет от примерно 80% до 90% всех случаев рака легкого (Руководство Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) 2019 г. касательно NSCLC). У примерно 30% всех пациентов с NSCLC наблюдается ранняя стадия (I–IIIA) заболевания, при этом в качестве первичного лечения применяется хирургическое вмешательство. Хотя пациенты, подвергнутые лечению с помощью хирургического вмешательства, характеризуются лучшим прогнозом, 5-летняя выживаемость для пациентов, подвергнутых хирургическому вмешательству отдельно, является низкой, находясь в диапазоне от 57% (стадия IB) до 23% (стадия IIIA). В попытке повысить показатели выживаемости стандартом лечения у пациентов с резекцией при NSCLC стадии II и III и выбранных пациентов с резекцией при заболевании стадии IB стала адъювантная послеоперационная химиотерапия на основе препаратов платины. Pignon и соавт. (J Clin Oncol 2008;26:3552-9) обнаружили 5-летнюю абсолютную пользу на уровне 5,4% от хирургического вмешательства и адъювантной химиотерапии, но частота рецидивов и смертность у этих пациентов остается высокой, при этом показатели 5-летней общей выживаемости (OS) находятся в диапазоне от 60-74% (стадия I) до 38% (стадия IIIA). Вследствие этого необходимы более эффективные варианты лечения.

В 2004 году сообщалось, что активирующие мутации в экзонах 18-21 гена EGFR коррелируют с ответом NSCLC на терапию с применением TKI EGFR (*Science* [2004], vol. 304, 1497–1500; *New England Journal of Medicine* [2004], vol. 350, 2129–2139). Согласно оценкам данные мутации распространены у примерно 10-16% пациентов-людей с NSCLC в Соединенных Штатах Америки и Европе и у примерно 30-50% пациентов-людей с NSCLC в Азии. Двумя наиболее значимыми активирующими мутациями в EGFR являются делеции

в экзоне 19 и миссенс-мутации в экзоне 21. Делеции в экзоне 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 подвергаемых делеции кодонов аминокислот 747-749. Наиболее значимая делеция в экзоне 19 представляет собой 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).

Два ингибитора тирозинкиназы (TKI) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) первого поколения (эрлотиниб и гефитиниб), два второго поколения (афатиниб и дакомитиниб) и третьего поколения (осимертиниб) в настоящее время доступны для лечения распространенного (метастатического) NSCLC, положительного по мутации в EGFR. Все эти TKI эффективны у пациентов с NSCLC, опухоли которых содержат делеции внутри рамки считывания в экзоне 19 и точечную мутацию L858R в экзоне 21. Эти две мутации составляют примерно 90% всех мутаций EGFR. У примерно 50% пациентов устойчивость к TKI EGFR первого и второго поколений опосредована приобретением мутации T790M "привратника". В настоящее время осимертиниб является единственным зарегистрированным TKI EGFR, который активен в отношении делеций экзона 19 и мутации L858R, независимо от наличия мутации T790M.

Хотя были проведены исследования TKI EGFR первого поколения в условиях адъювантной терапии (Cheng et al. *Lung Cancer* 2019;137:7-13; Zhong et al. *Lancet Oncol* 2018), роль TKI EGFR в адъювантной терапии после полной хирургической резекции опухоли остается в стадии изучения. Применимость TKI EGFR второго и третьего поколения в этих условиях предстоит исследовать.

Осимертиниб представляет собой TKI EGFR третьего поколения с лучшей эффективностью по сравнению с TKI EGFR первого поколения в отношении распространенного EGFRm NSCLC. Исследование фазы III FLAURA (*N. Engl. J Med.* 2018, 378, 113-25; *N Engl J Med.* 2020, 382(1):41-50), сравнивающее эффективность и безопасность осимертиниба, вводимого в качестве терапии первой линии пациентам с распространенным NSCLC, положительным по мутации в EGFR (Ex19del или L858R), в сравнении с (vs.) либо гефитинибом, либо эрлотинибом, показало значительное повышение медианы выживаемости без прогрессирования (PFS) в группе осимертиниба (18,9 месяца [95% доверительный интервал [CI]: 15,2, 21,4]) по сравнению с эрлотинибом или гефитинибом (10,2 месяца [95% CI: 9,6, 11,1]) при отношении рисков (HR), составляющем 0,46 (95% CI: 0.37, 0.57; $p < 0,0001$). Медиана общей выживаемости составляла 38,6 месяца (95%

доверительный интервал [CI]: от 34,5 до 41,8) в группе осимертиниба и 31,8 месяца (95% CI: от 26,6 до 36,0) в группе препарата сравнения (отношение рисков для показателя смертности, 0,80; 95,05% CI: от 0,64 до 1,00; $P = 0,046$). На основании результатов исследования FLAURA осимертиниб рекомендован панелью NCCN в качестве предпочтительного средства терапии первой линии у этих пациентов. Примечательно, что в исследовании FLAURA, независимо от статуса в отношении известных или подвергнутых лечению метастазов в центральной нервной системе (ЦНС) на момент начала испытания, случаи прогрессирования в ЦНС наблюдали у 6% пациентов в группе осимертиниба и у 15% в группе стандартных TKI EGFR. Кроме того, у пациентов с метастазами в ЦНС на исходной сканограмме головного мозга осимертиниб продемонстрировал номинально статистически значимое и клинически существенное повышение PFS в ЦНС по сравнению со стандартными TKI EGFR, при этом снижение риска прогрессирования в ЦНС составило 52% (HR 0,48; 95% CI: 0,26-0,86, $p=0,014$; медиана PFS в ЦНС не достигнута (95% CI: 16,5, NC (т. е. не может быть рассчитан)) относительно 13,9 месяца (95% CI: 8,3 до NC); *J Clin Oncol.* [2018], vol. 36(33), 3290-7).

ADAURA (NCT02511106; *Clinical Lung Cancer* [2018], Vol. 19, No. 4, e533-36) представляет собой двойное слепое рандомизированное исследование фазы 3, оценивающее эффективность и безопасность осимертиниба в сравнении с плацебо у пациентов, у которых классифицирован EGFRm NSCLC стадии IB-IIIА, после полной хирургической резекции и адъювантной химиотерапии по показаниям. Внезапно, следуя рекомендации Независимого комитета по мониторингу данных, в ADAURA провели раскрытие рандомизационного кода досрочно вследствие крайне высокой эффективности. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что осимертиниб демонстрирует статистически значимое и клинически существенное повышение выживаемости без признаков заболевания (DFS) у пациентов, у которых классифицирован EGFRm NSCLC стадии IB/II/IIIА, в условиях адъювантной терапии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящего описания описан TKI EGFR для применения в адъювантном лечении после резекции опухоли у пациента с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), где TKI EGFR представляет собой TKI EGFR либо второго поколения, либо третьего поколения.

В дополнительном аспекте настоящего описания описан TKI EGFR для применения в адъювантном лечении пациента, у которого классифицирован немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), положительный по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста

(EGFRm), стадии IB, II или IIIA, после полной резекции опухоли, где TKI EGFR представляет собой TKI EGFR либо второго поколения, либо третьего поколения.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения пациента с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), причем указанный способ включает адъювантное лечение после резекции опухоли у пациента с помощью TKI EGFR второго поколения или третьего поколения.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения пациент, у которого классифицирован немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), положительный по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), стадии IB, II или IIIA, после полной резекции опухоли, причем указанный способ включает адъювантное лечение пациента с помощью TKI EGFR второго поколения или третьего поколения.

В дополнительном аспекте предусмотрено применение TKI EGFR в изготовлении лекарственного препарата для адъювантного лечения после резекции опухоли у пациента с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), где TKI EGFR представляет собой TKI EGFR либо второго поколения, либо третьего поколения.

В дополнительном аспекте предусмотрено применение TKI EGFR в изготовлении лекарственного препарата для адъювантного лечения пациента, у которого классифицирован немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), положительный по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), стадии IB, II или IIIA, после полной резекции опухоли, где TKI EGFR представляет собой TKI EGFR либо второго поколения, либо третьего поколения.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ повышения выживаемости без признаков заболевания (DFS) у пациента с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), причем способ включает адъювантное лечение после резекции опухоли у пациента с помощью TKI EGFR второго поколения или третьего поколения.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ повышения выживаемости без признаков заболевания (DFS) у пациента, у которого классифицирован немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), положительный по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), стадии IB, II или IIIA, после полной резекции опухоли, причем способ включает адъювантное лечение пациента с помощью TKI EGFR второго поколения или третьего поколения.

В настоящем описании дополнительно описано такое лечение, где адъювантное лечение с помощью TKI EGFR приводит к одному или нескольким из повышения выживаемости

без признаков заболевания (DFS), задержки времени до первой последующей терапии (TFST) или повышения общей выживаемости (OS).

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг. 1. График Каплана-Мейера (KM), представляющий DFS в общей популяции пациентов ADAURA (стадия IB/II/IIIА).

Фиг. 2. График KM, представляющий DFS у пациентов ADAURA с заболеванием стадии II-IIIА.

Фиг. 3. График KM, представляющий DFS у пациентов ADAURA с заболеванием стадии IB.

Фиг. 4. График KM, представляющий DFS у пациентов ADAURA с заболеванием стадии II.

Фиг. 5. График KM, представляющий DFS у пациентов ADAURA с заболеванием стадии IIIА.

Фиг. 6. DFS в разных подгруппах у общей популяции ADAURA.

Фиг. 7. График KM, представляющий DFS у пациентов ADAURA, которые получали предшествующую адъювантную химиотерапию.

Фиг. 8. График KM, представляющий DFS у пациентов ADAURA, которые не получали предшествующую адъювантную химиотерапию.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Применяемый в данном документе термин "приблизительно" применительно к любому данному числовому значению означает в пределах $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 2\%$ от такого значения.

NSCLC, положительный по мутациям в EGFR, и способы диагностики

Специалисту в данной области будут известны мутации в EGFR, которые коррелируют с улучшенным ответом на терапию с применением TKI EGFR. В аспектах настоящего описания NSCLC, положительный по мутации в EGFR, предусматривает активирующие мутации в EGFR либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями в EGFR, в том числе T790M. В дополнительных аспектах активирующие мутации в EGFR предусматривают активирующие мутации в экзонах 18-21 либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями в EGFR, в том числе T790M. В дополнительных аспектах активирующие мутации в EGFR предусматривают делеции в экзоне 19 или миссенс-мутации в экзоне 21 либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями в EGFR, в том числе T790M. В дополнительных аспектах активирующие мутации в EGFR предусматривают делеции в экзоне 19 или мутации по типу замены L858R в экзоне 21 либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями в EGFR, в том числе T790M. В дополнительных аспектах активирующие мутации в EGFR предусматривают делеции в

экзоне 19 или мутации по типу замены L858R. В дополнительных аспектах активирующие мутации в EGFR предусматривают делеции в экзоне 19 или мутации по типу замены L858R в экзоне 21.

Специалисту в данной области техники будут известны многочисленные способы выявления активирующих мутаций в EGFR. Тесты, подходящие для применения в данных способах, были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Они включают способы диагностики на основе как опухолевой ткани, так и плазмы крови. В большинстве случаев мутационный статус EGFR оценивают с применением образца опухолевой ткани, полученного от пациента. Конкретным примером подходящего диагностического теста для выявления активирующих мутаций в EGFR и, в частности, для выявления делеций в экзоне 19 или мутаций по типу замены L858R в экзоне 21 является тест CobasTM v2 на наличие мутаций в EGFR (Roche Molecular Diagnostics).

Вследствие этого в аспектах NSCLC, положительный по мутации в EGFR, предусматривает активирующие мутации в EGFR (такие как активирующие мутации в экзонах 18-21, например, делеции в экзоне 19 или миссенс-мутации в экзоне 21, например, делеции в экзоне 19 или мутации по типу замены L858R в экзоне 21), где мутационный статус EGFR у пациента был определен с применением соответствующего диагностического теста. В дополнительных аспектах мутационный статус EGFR был определен с применением образца опухолевой ткани. В дополнительных аспектах мутационный статус EGFR был определен с применением образца плазмы крови. В дополнительных аспектах в способе диагностики применяют тест, одобренный FDA. В дополнительных аспектах в способе диагностики применяют тест CobasTM на наличие мутаций в EGFR (v1 или v2).

TKI EGFR

TKI EGFR могут быть охарактеризованы как TKI EGFR первого, второго или третьего поколения, как изложено ниже.

TKI EGFR первого поколения представляют собой обратимые ингибиторы EGFR, несущего активирующие мутации, которые не оказывают значительного ингибирующего действия на EGFR, несущий мутацию T790M. Примеры TKI первого поколения включают гефитиниб и эрлотиниб.

TKI EGFR второго поколения представляют собой необратимые ингибиторы EGFR, несущего активирующие мутации, которые не оказывают значительного ингибирующего действия на EGFR, несущий мутацию T790M. Примеры TKI второго поколения включают афатиниб и дакомитиниб.

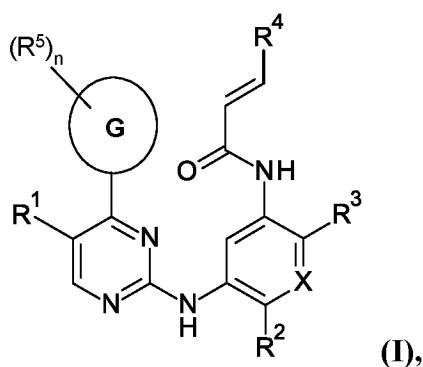
TKI EGFR третьего поколения представляют собой ингибиторы EGFR, несущего активирующие мутации, которые также оказывают значительное ингибирующее действие на EGFR, несущий мутацию T790M, и не оказывают значительного ингибирующего действия на EGFR дикого типа. Примеры TKI третьего поколения включают соединения формулы (I), осимертиниб, AZD3759, лазертиниб, назартиниб, CO1686 (роцилетиноб), HM61713, ASP8273, EGF816, PF-06747775 (мавелертиниб), авитиноб (абивертиниб), алфлутиноб (AST2818) и CK-101 (RX-518), HS-10296 и BPI-7711. Дополнительные примеры включают оритиноб (SH-1028), бефортиноб (D-0316), ASK-120067, ZN-e4, YZJ-0318, TL007 XZP (кенаитиноб), YK-029A, SLC005-I, TY-9591, XZP-5809-TT1, ZSP0391 и TQB3456.

В одном аспекте TKI EGFR представляет собой TKI EGFR второго поколения. В дополнительном аспекте TKI EGFR второго поколения выбран из дакомитиноба или его фармацевтически приемлемой соли и афатиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте TKI EGFR представляет собой TKI EGFR третьего поколения. В дополнительном аспекте TKI EGFR третьего поколения представляет собой соединение формулы (I), как определено ниже. В дополнительном аспекте TKI EGFR третьего поколения выбран из группы, состоящей из осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли, AZD3759 или его фармацевтически приемлемой соли, лазертиниба или его фармацевтически приемлемой соли, абивертиниба или его фармацевтически приемлемой соли, алфлутиниба или его фармацевтически приемлемой соли, CK-101 или его фармацевтически приемлемой соли, HS-10296 или его фармацевтически приемлемой соли и BPI-7711 или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном аспекте TKI EGFR третьего поколения представляет собой осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединения формулы (I)

В одном аспекте TKI EGFR представляет собой соединение формулы (I),



где

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, индол-3-ила, индазол-1-ила, 3,4-дигидро-1H-[1,4]оксаино[4,3-*a*]индол-10-ила, 6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-*a*]индол-10-ила, 5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-ила, пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила;

R¹ выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

R² выбран из метокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси и метила;

R³ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино, [2-(метиламино)этил](метил)амино, 2-(диметиламино)этокси, 2-(метиламино)этокси, 5-метил-2,5-дiazаспиро[3.4]окт-2-ила, (3*aR*,6*aR*)-5-метилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

R⁴ выбран из водорода, 1-пиперидинометила и N,N-диметиламинометила;

R⁵ независимо выбран из метила, этила, пропила, 2,2-дифторэтила, 2,2,2-трифторэтила, фтора, хлора и циклопропила;

X представляет собой CH или N; и

n составляет 0, 1 или 2;

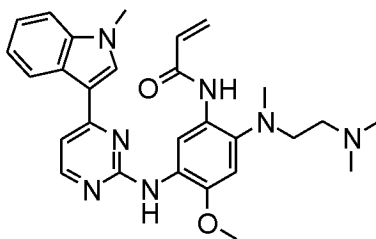
или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы (**I**), как определено выше, где **G** выбран из индол-3-ила и индазол-1-ила; **R¹** выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано; **R²** выбран из метокси и 2,2,2-трифторэтокси; **R³** выбран из [2-(диметиламино)этил](метил)амино, [2-(метиламино)этил](метил)амино, 2-(диметиламино)этокси и 2-(метиламино)этокси; **R⁴** представляет собой водород; **R⁵** выбран из метила, 2,2,2-трифторэтила и циклопропила; **X** представляет собой CH или N; и **n** составляет 0 или 1; или его фармацевтически приемлемая соль.

Примеры соединений формулы (**I**) включают соединения, описанные в WO 2013/014448, WO 2015/175632, WO 2016/054987, WO 2016/015453, WO 2016/094821, WO 2016/070816 и WO 2016/173438.

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 может находиться 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 TAGRISSOTM.

В настоящее время мезилат осимертиниба одобрен в качестве таблетированного состава для перорального приема один раз в день в дозе, составляющей 80 мг (выраженной в виде свободного основания, что эквивалентно 95,4 мг мезилата осимертиниба), для лечения пациентов с метастатическим NSCLC, положительным по мутации T790M в EGFR. При необходимости модификации дозы доступен таблетированный состав для перорального приема один раз в день в дозе 40 мг (выраженной в виде свободного основания, что эквивалентно 47,7 мг мезилата осимертиниба). Ядро таблетки содержит фармацевтические разбавители (такие как маннит и микрокристаллическая целлюлоза), разрыхлители (такие как гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения) и смазывающие вещества (такие как стеарилфумарат натрия). Таблетированный состав описан в WO 2015/101791.

Вследствие этого в одном аспекте осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме мезилатной соли, т.е. мезилатной соли *N*-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида.

В одном аспекте осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день. В дополнительном аспекте мезилат осимертиниба вводят один раз в день.

В одном аспекте общая суточная доза осимертиниба составляет приблизительно 80 мг. В дополнительном аспекте общая суточная доза мезилата осимертиниба составляет приблизительно 95,4 мг.

В одном аспекте общая суточная доза осимертиниба составляет приблизительно 40 мг. В дополнительном аспекте общая суточная доза мезилата осимертиниба составляет приблизительно 47,7 мг.

В одном аспекте осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль представлены в таблетированной форме.

В одном аспекте осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В дополнительном аспекте 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 веществ (таких как стеарилфумарат натрия).

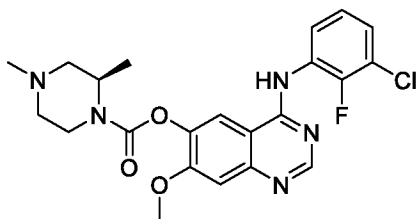
В одном аспекте композиция представлена в форме таблетки, где ядро таблетки содержит: (a) от 2 до 70 частей осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли; (b) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей; (c) от 2 до 15 частей одного или нескольких фармацевтических разрыхлителей и (d) от 0,5 до 3 частей одного или нескольких фармацевтических смазывающих веществ; и где все части являются частями по весу, а сумма частей (a)+(b)+(c)+(d)=100.

В одном аспекте композиция представлена в форме таблетки, где ядро 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 предусматривают микрокристаллическую целлюлозу и маннит; (c) от 2 до 8 частей фармацевтического разрыхлителя, где фармацевтический разрыхлитель предусматривает гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения; (d) от 1,5 до 2,5 части фармацевтического смазывающего вещества, где фармацевтическое смазывающее вещество предусматривает стеарилфумарат натрия; и где все части являются частями по весу, а сумма частей (a)+(b)+(c)+(d)=100.

В одном аспекте композиция представлена в форме таблетки, где ядро 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 являются частями по весу, а сумма частей (a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100.

AZD3759

AZD3759 имеет следующую химическую структуру:



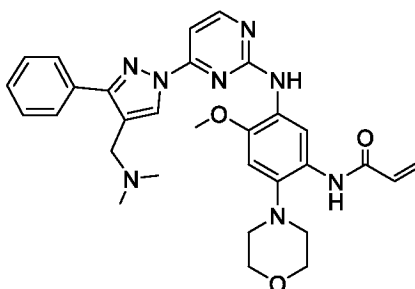
Свободное основание AZD3759 известно под химическим названием 4-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил (2R)-2,4-диметил-1-пиперазинкарбоксилат. AZD3759 описан в WO 2014/135876.

В одном аспекте AZD3759 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день. В дополнительном аспекте AZD3759 вводят два раза в день.

В одном аспекте общая суточная доза AZD3759 составляет приблизительно 400 мг. В дополнительном аспекте приблизительно 200 мг AZD3759 вводят два раза в день.

Лазертиниб

Лазертиниб имеет следующую химическую структуру:



Свободное основание лазертиниба известно под химическим названием *N*-{5-[(4-{4-[(диметиламино)метил]-3-фенил-1H-пиразол-1-ил}-2-пиримидинил)амино]-4-метокси-2-(4-морфолинил)фенил}акриламид. Лазертиниб описан в WO 2016/060443. Лазертиниб также известен под названиями YH25448 и GNS-1480.

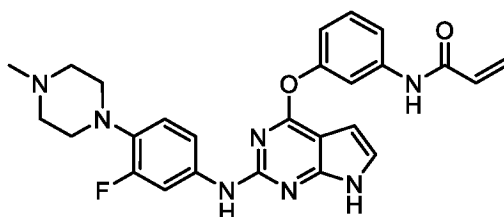
В одном аспекте лазертиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день. В дополнительном аспекте осуществления лазертиниб вводят один раз в день.

В одном аспекте общая суточная доза лазертиниба составляет от приблизительно 20 до 320 мг.

В одном аспекте общая суточная доза лазертиниба составляет приблизительно 240 мг.

Авитиниб (абивертиниб)

Авитиниб имеет следующую химическую структуру:



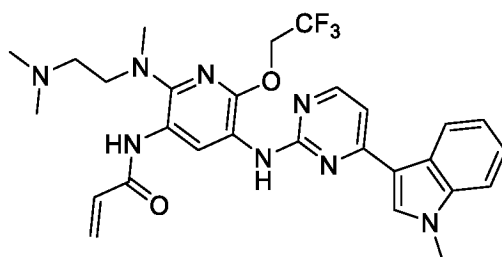
Свободное основание авитиниба известно под химическим названием N-(3-((2-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7Н-пирроло(2,3-d)пиримидин-4-ил)окси)фенил)проп-2-енамид. Авитиниб раскрыт в US2014038940. Авитиниб также известен как абивертиниб.

В одном аспекте авитиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день. В дополнительном аспекте малеат авитиниба вводят два раза в день.

В одном аспекте общая суточная доза малеата авитиниба составляет приблизительно 600 мг.

Алфлутиниб (фурмонертиниб)

Алфлутиниб имеет следующую химическую структуру:



Свободное основание алфлутиниба известно под химическим названием N-{2-{[2-(диметиламино)этил](метил)амино}-6-(2,2,2-трифторэтоксил)-5-{[4-(1-метил-1Н -индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}пиридин-3-ил}акриламид. Алфлутиниб раскрыт в WO 2016/15453. Алфлутиниб также известен как AST2818.

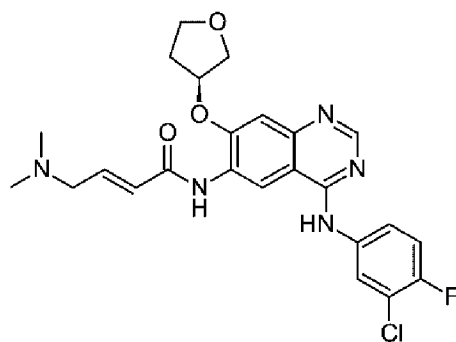
В одном аспекте алфлутиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день. В дополнительном аспекте мезилат алфлутиниба вводят один раз в день.

В одном аспекте общая суточная доза мезилата алфлутиниба составляет приблизительно 80 мг.

В одном аспекте общая суточная доза мезилата алфлутиниба составляет приблизительно 40 мг.

Афатиниб

Афатиниб имеет следующую химическую структуру:



Свободное основание афатиниба известно под химическим названием *N*-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-[(3*S*)-оксолан-3-ил]оксихиназолин-6-ил]-4-(диметиламино)бут-2-енамид. Афатиниб раскрыт в WO 02/50043. Афатиниб также известен как гилотриф.

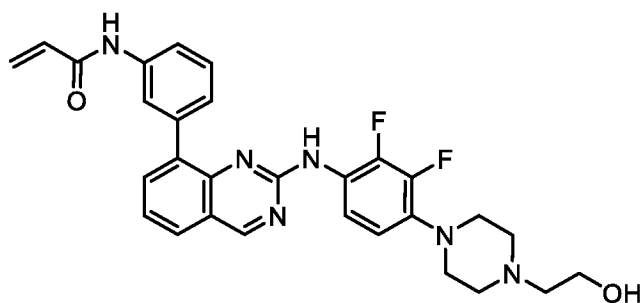
В одном аспекте афатиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день. В дополнительном аспекте дималеат афатиниба вводят один раз в день.

В одном аспекте общая суточная доза дималеата афатиниба составляет приблизительно 40 мг.

В одном аспекте общая суточная доза дималеата афатиниба составляет приблизительно 30 мг.

СК-101

СК-101 имеет следующую химическую структуру:

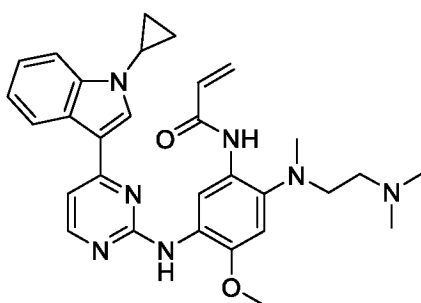


Свободное основание СК-101 известно под химическим названием *N*-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид.

СК-101 раскрыт в WO 2015/027222. СК-101 также известен как RX-518.

HS-10296 (альмонертиниб)

HS-10296 (альмонертиниб) имеет следующую химическую структуру:

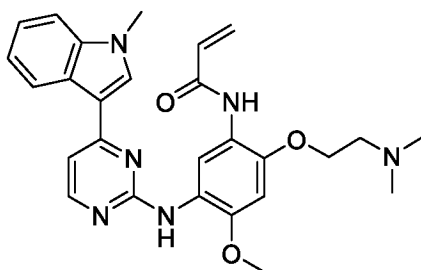


Свободное основание HS-10296 известно под химическим названием *N*-[5-[[4-(1-циклопропилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]-2-[2-(диметиламино)этилметиламино]-4-метоксифенил]проп-2-енамид. HS-10296 раскрыт в WO 2016/054987.

В одном аспекте общая суточная доза HS-10296 составляет приблизительно 110 мг.

BPI-7711

BPI-7711 имеет следующую химическую структуру:

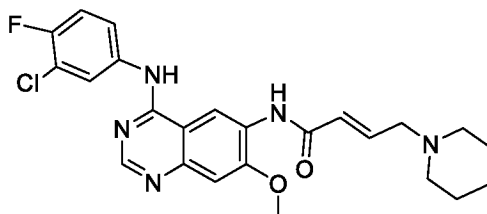


Свободное основание BPI-7711 известно под химическим названием N-[2-[2-(диметиламино)этокси]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]проп-2-енамид. BPI-7711 раскрыт в WO 2016/94821.

В одном аспекте общая суточная доза BPI-7711 составляет приблизительно 180 мг.

Дакомитиниб

Дакомитиниб имеет следующую химическую структуру:



Свободная форма дакомитиниба известна под химическим названием (2E)-N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамид. Дакомитиниб описан в WO 2005/107758. Дакомитиниб также известен под названием PF-00299804.

Дакомитиниб может находиться в форме моногидрата дакомитиниба, т. е. моногидрата (2E)-N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил}-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамида.

В одном аспекте дакомитиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день. В дополнительном аспекте моногидрат дакомитиниба вводят один раз в день.

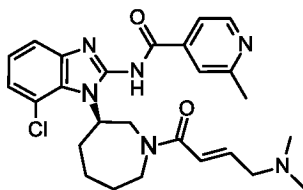
В одном аспекте общая суточная доза моногидрата дакомитиниба составляет приблизительно 45 мг.

В одном аспекте дакомитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представлены в таблетированной форме.

В одном аспекте дакомитиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В дополнительном аспекте одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ предусматривают моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, крахмалгликолят натрия и стеарат магния.

Назартиниб

Назартиниб имеет следующую химическую структуру:



Свободное основание назартиниба известно под химическим названием N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имизадол-2-ил)-2-метилизоникотинамид. Назартиниб раскрыт в WO 2013/184757.

В одном аспекте общая суточная доза назартиниба составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 225 мг или приблизительно 350 мг.

Пациенты и клинические исходы

Пациенты с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), у которых необязательно может быть классифицировано заболевание стадии IB, II и IIIA, которые получают TKI EGFR после резекции опухоли для применения в соответствии со способами, изложенным в настоящем описании, могут получить пользу в виде улучшенного прогноза по сравнению с существующим стандартом лечения, плацебо или отсутствием лечения. В частности, адъювантное лечение с помощью TKI EGFR после резекции опухоли может обеспечивать одно или несколько из повышения выживаемости без признаков заболевания (DFS), задержки времени до первой последующей терапии (TFST) или повышения общей выживаемости (OS).

DFS определяется как время от рандомизации (или начала лечения) до даты рецидива заболевания или смерти. Повышение DFS можно измерить относительно существующего стандарта лечения, плацебо или отсутствия лечения. В одном аспекте DFS можно измерить относительно плацебо или отсутствия лечения.

В одном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает снижение риска рецидива заболевания или смерти на по меньшей мере приблизительно 50% (такое как по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%). В дополнительном аспекте у пациента необязательно может быть классифицирован EGFRm NSCLC стадии IB, II или IIIA после полной резекции опухоли, и адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает снижение риска рецидива заболевания или смерти на приблизительно 75% (такое как на 76%, 77%, 78%, 79%, 80% или 81%). В дополнительном аспекте у пациента необязательно может быть классифицирован EGFRm NSCLC стадии IB, II или IIIA после полной резекции опухоли, и адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает снижение риска рецидива

заболевания или смерти на от приблизительно 75% до приблизительно 90% (такое как от приблизительно 77% до приблизительно 88% или от приблизительно 77% до приблизительно 82% или такое как от приблизительно 78% до приблизительно 80%). В дополнительном аспекте у пациента необязательно может быть классифицирован EGFRm NSCLC стадии II или IIIA после полной резекции опухоли, и адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает снижение риска рецидива заболевания или смерти на приблизительно 80% (такое как на 81%, 82%, 83%, 84% или 85%). В дополнительном аспекте у пациента необязательно может быть классифицирован EGFRm NSCLC стадии II или IIIA после полной резекции опухоли, и адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает снижение риска рецидива заболевания или смерти на от приблизительно 80% до приблизительно 90% (такое как от приблизительно 80% до приблизительно 85% или такое как от приблизительно 82% до приблизительно 84%). В дополнительном аспекте у пациента необязательно может быть классифицирован EGFRm NSCLC стадии IB после полной резекции опухоли, и адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает снижение риска рецидива заболевания или смерти на приблизительно 50% (такое как на 48%, 49%, 50%, 51% или 52%). В дополнительном аспекте у пациента необязательно может быть классифицирован EGFRm NSCLC стадии IB после полной резекции опухоли, и адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает снижение риска рецидива заболевания или смерти на от приблизительно 45% до приблизительно 55% (такое как от приблизительно 48% до приблизительно 52% или такое как от приблизительно 49% до приблизительно 51%). В дополнительном аспекте у пациента необязательно может быть классифицирован EGFRm NSCLC стадии II после полной резекции опухоли, и адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает снижение риска рецидива заболевания или смерти на приблизительно 80% (такое как на 81%, 82%, 83%, 84% или 85%). В дополнительном аспекте у пациента необязательно может быть классифицирован EGFRm NSCLC стадии II после полной резекции опухоли, и адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает снижение риска рецидива заболевания или смерти на от приблизительно 80% до приблизительно 90% (такое как от приблизительно 80% до приблизительно 85% или такое как от приблизительно 82% до приблизительно 84%). В дополнительном аспекте у пациента необязательно может быть классифицирован EGFRm NSCLC стадии IIIA после полной резекции опухоли, и адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает снижение риска рецидива заболевания или смерти на приблизительно 85% (такое как на 86%, 87%, 88%, 89% или 90%). В дополнительном аспекте у пациента необязательно может быть классифицирован EGFRm NSCLC стадии IIIA после полной резекции опухоли, и адъювантное лечение с помощью TKI EGFR

обеспечивает снижение риска рецидива заболевания или смерти на от приблизительно 85% до приблизительно 95% (такое как от приблизительно 85% до приблизительно 90% или такое как от приблизительно 87% до приблизительно 89%).

В одном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает DFS, составляющую по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, такую как по меньшей мере приблизительно 24 месяца, такую как по меньшей мере приблизительно 36 месяцев, такую как по меньшей мере приблизительно 48 месяцев или такую как по меньшей мере приблизительно 60 месяцев.

В одном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает вероятность DFS, составляющую приблизительно 97% (такую как 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) через приблизительно 12 месяцев. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает вероятность DFS, составляющую от приблизительно 95% до приблизительно 99% (такую как от приблизительно 95% до приблизительно 98% или такую как от приблизительно 96% до 98%) через приблизительно 12 месяцев. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает вероятность DFS, составляющую приблизительно 90% (такую как 87%, 88%, 89%, 90%, 91% или 92%) через приблизительно 24 месяца. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает вероятность DFS, составляющую от приблизительно 85% до приблизительно 95% (такую как от приблизительно 86% до приблизительно 92% или такую как от приблизительно 87% до приблизительно 91%) через приблизительно 24 месяца. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает вероятность DFS, составляющую приблизительно 80% (такую как 77%, 78%, 79%, 80%, 81% или 82%) через приблизительно 36 месяца. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает вероятность DFS, составляющую от приблизительно 75% до приблизительно 85% (такую как от приблизительно 77% до приблизительно 82% или такую как от приблизительно 78% до приблизительно 80%) через приблизительно 36 месяца.

В одном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает увеличение вероятности DFS, составляющее по меньшей мере приблизительно 30% (такое как по меньшей мере приблизительно 28%, 29%, 30%, 31% или 32%) через приблизительно 24 месяца. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает увеличение вероятности DFS, составляющее от 28% до приблизительно 32% (такое как от по меньшей мере приблизительно 29% до приблизительно 31%) через приблизительно 24 месяца. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает увеличение вероятности DFS, составляющее по меньшей мере

приблизительно 30% (такое как по меньшей мере приблизительно 28%, 29%, 30%, 31% или 32%) через приблизительно 36 месяцев. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает увеличение вероятности DFS, составляющее от 28% до приблизительно 32% (такое как от по меньшей мере приблизительно 29% до приблизительно 31%) через приблизительно 36 месяца.

В одном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает медиану DFS, составляющую по меньшей мере приблизительно 48 месяцев. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает медиану DFS, составляющую по меньшей мере приблизительно 54 месяца. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает медиану DFS, составляющую по меньшей мере приблизительно 60 месяцев. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает медиану DFS, составляющую по меньшей мере приблизительно 66 месяцев. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает медиану DFS, составляющую по меньшей мере приблизительно 72 месяца.

TFST определяют как время от даты рандомизации (или начала терапии) до более раннего из даты начала противораковой терапии после прекращения адъювантного лечения с помощью TKI EGFR или смерти.

В одном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает TFST, составляющее по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, такое как по меньшей мере приблизительно 24 месяца, такое как по меньшей мере приблизительно 36 месяцев, такое как по меньшей мере приблизительно 48 месяцев или такое как по меньшей мере приблизительно 60 месяцев.

OS представляет собой время от рандомизации (или начала лечения) до даты смерти (от любой причины).

В одном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает медиану OS, составляющую по меньшей мере приблизительно 60 месяцев. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает медиану OS, составляющую по меньшей мере приблизительно 72 месяца. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает медиану OS, составляющую более чем по меньшей мере приблизительно 84 месяца. В дополнительном аспекте адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает медиану OS, составляющую более чем по меньшей мере приблизительно 96 месяцев.

Пациенты с местнораспространенным или метастатическим NSCLC, положительным по мутации в EGFR, которые получают TKI EGFR для применения в соответствии со

способами, изложенными в настоящем описании, могут классифицироваться после операции как имеющие заболевание стадии IB, II или IIIA на основании патологических критериев. Стадирование может определяться в соответствии с системой стадирования TNM (опухоль, лимфатический узел, метастаз) для рака легкого (AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition, Springer, Нью-Йорк).

В одном аспекте пациент представляет собой пациента, у которого классифицирован немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), положительный по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), стадии IB, II или IIIA после полной резекции опухоли. В одном аспекте пациент представляет собой пациента, у которого классифицирован немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), положительный по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), стадии II или IIIA после полной резекции опухоли. В одном аспекте пациент представляет собой пациента, у которого классифицирован немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), положительный по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), стадии IB после полной резекции опухоли. В одном аспекте пациент представляет собой пациента, у которого классифицирован немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), положительный по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), стадии II после полной резекции опухоли. В одном аспекте пациент представляет собой пациента, у которого классифицирован немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), положительный по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), стадии IIIA после полной резекции опухоли.

В одном аспекте пациент получал адъювантную химиотерапию. В одном аспекте пациент не получал адъювантную химиотерапию.

ПРИМЕРЫ

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы III для оценки эффективности и безопасности AZD9291 в сравнении с плацебо у пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого, положительной по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста, стадии IB-IIIА после полной резекции опухоли с адъювантной химиотерапией или без нее (ADAURA)

ADAURA (NCT02511106; *Clinical Lung Cancer* [2018], Vol. 19, No. 4, e533-36) представляет собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности AZD9291 в сравнении с плацебо у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) стадии IB-IIIА с подтвержденными в центральной лаборатории наиболее распространенными сенсibiliзирующими мутациями в EGFR (Ex19Del и L858R) либо отдельно, либо в

комбинации с другими мутациями в EGFR, подтвержденными тестированием в центральной лаборатории, которые подвергались полной резекции опухоли с послеоперационной адьювантной химиотерапией или без нее. Адьювантная химиотерапия должна состоять из двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины, вводимой в течение максимум 4 циклов.

Обзор дизайна исследования

Пациентов рандомизировали 1:1 для получения либо AZD9291, либо плацебо. Пациенты в достаточной степени оправились от хирургического вмешательства и завершили любую адьювантную химиотерапию, считающуюся стандартом лечения, до рандомизации. Пациентов рандомизировали не позднее 10 недель после полной хирургической резекции, если адьювантная химиотерапия не вводилась, не позднее 26 недель после хирургического вмешательства, если адьювантная химиотерапия вводилась.

С учетом пациентов, у которых обнаружится EGFR дикого типа, потери образцов и 10% частоты исключения пациента по результатам скрининга по другим причинам, было подсчитано, что примерно 3200 пациентов будут подвергнуты скринингу для рандомизации примерно 700 пациентов. Примерно 60% пациентов набирали из Азии и 40% из неазиатских стран. Доля пациентов, рандомизированных с раком стадии IB, составляла примерно 30%, а доля пациентов, рандомизированных с раком стадии II-IIIА, составляла примерно 70%. Пациентов стратифицировали при рандомизации по стадиям (IB в сравнении с II в сравнении с IIIА), типу мутации (Ex19Del/L858R либо отдельно, либо в комбинации с другим мутациями в EGFR), подтвержденному центральной лабораторией с применением теста на основе тканей, и расовой принадлежности (азиатская/неазиатская).

После полной резекции для всех пациентов требовалось иметь исходную КТ-сканогамму (грудная клетка и брюшная полость, в том числе печень и надпочечники) в пределах 28 дней до начала лечения для подтверждения отсутствия заболевания.

Пациенты проходят оценки безопасности на исходном уровне, через 2 недели, 4 недели, 12 недель и каждые 12 недель до тех пор, пока лечение не завершено или прекращено. У всех исследуемых пациентов должен быть визит последующего наблюдения через 28 дней после остановки лечения. Пациентов подвергали лечению в течение максимум 3 лет или до рецидива заболевания или соответствия другим критериям прекращения.

Для выявления рецидива заболевания пациенты проходят регулярное КТ-сканирование (грудная клетка и брюшная полость, в том числе печень и надпочечники) с дополнительной анатомической визуализацией в соответствии с признаками и симптомами пациента. Выживаемость без признаков заболевания (DFS) следует измерять от даты рандомизации

до даты рецидива заболевания или смерти (от любой причины) при отсутствии рецидива согласно оценке исследовательского центра.

Пациентов будут наблюдать в отношении появления рецидива заболевания через 12 недель, 24 недели и затем каждые 24 недели вплоть до 5 лет (считается как 264 недели), а затем ежегодно. После рецидива заболевания пациентов будут наблюдать в отношении общей выживаемости (OS) каждые 24 недели вплоть до 5 лет (считается как 264 недели), затем ежегодно.

При рецидиве заболевания стадию рака у пациентов будут определять повторно, и будут регистрироваться все очаги рецидива NSCLC. Варианты лечения, которые пациент будет получать после рецидива, будут определять врач. Будут регистрироваться варианты лечения рака и процедуры, применяемые в пострецидивном периоде.

Независимый комитет по мониторингу данных (IDMC) созывался и встречался примерно каждые 6 месяцев в течение первых 2 лет от рандомизации первого пациента и затем примерно ежегодно. IDMC рассмотрит оценки безопасности и даст рекомендации по продолжению, изменению или остановке исследования на основе данных по безопасности. Серьезные нежелательные явления, нежелательные явления и другие данные по безопасности будут рассматриваться, а индивидуальные и сводные данные по безопасности будет оценивать IDMC.

Изначально пациентов будут наблюдать в соответствии с протоколом исследования вплоть до даты прекращения сбора данных для первичного анализа, что оценивается как 68-70 месяцев после рандомизации первого субъекта, исходя из 28-месячного периода набора. Если на момент проведения первичного анализа в популяции IB существенно менее 70 событий DFS, будет проводиться дополнительное наблюдение за всеми пациентами в соответствии с тем же планом исследования вплоть до 'анализа IB'.

После первичного анализа (или 'анализа IB', если необходимо) у пациентов будут проводить последующее наблюдение в отношении выживаемости в соответствии с сокращенным планом исследования (период продления для OS) вплоть до даты прекращения сбора данных для продленного анализа OS, который произойдет через примерно один год после даты прекращения сбора данных для первичного анализа. В качестве альтернативы (или дополнения) у пациентов будут проводить дополнительное наблюдение в отношении выживаемости в течение 5 лет после включения последнего субъекта в исследование (LSI), что произойдет через примерно два года после даты прекращения сбора данных для первичного анализа. Этот продленный анализ OS не будет учитывать число событий, и вследствие этого результаты будут рассматриваться только как исследовательские. Если на момент даты прекращения сбора данных для продленного

анализа OS останутся какие-либо пациенты, принимающие исследуемое лекарственное средство, они смогут продолжить исследуемое лечение вплоть до завершения или выполнения критерия прекращения лечения.

После продленного анализа OS исследование ADAURA будет закрыто, а сбор данных по выживаемости, терапии рака и безопасности для пациентов, набранных по всему миру, которые больше не получают исследуемое лечение, будет полностью остановлен. Любых пациентов, все еще принимающих исследуемое лекарственное средство, будут вести вне исследования.

Целевая популяция пациентов

Пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет и больше (пациенты из Японии/Тайваня в возрасте по меньшей мере 20 лет) с гистологически подтвержденным диагнозом первичной неплоскоклеточной немелкоклеточной карциномы легкого с полной хирургической резекцией первичной опухоли, и у которых после хирургического вмешательства классифицировали стадию IB, II или IIIA на основе патологических критериев, подходили для включения в данное исследование (в Японии пациентов со стадией IB исключали). Набор пациентов с заболеванием стадии IB закрывали, когда было рандомизировано примерно 210 (30%), а набор пациентов с заболеванием стадии II-IIIА закрывали, когда было рандомизировано примерно 470 (70%). У пациентов подтверждали наличие опухоли, которая несет одну из наиболее распространенных мутаций в EGFR, которые, как известно, ассоциированы с чувствительностью к TKI EGFR (Ex19Del; L858R), либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями в EGFR, подтвержденными тестированием в центральной лаборатории.

Пациенты могли получать предшествующую двухкомпонентную адъювантную химиотерапию на основе препаратов платины в течение максимум 4 циклов в соответствии со стандартом лечения, но не должны были получать предшествующую лучевую терапию. Предоперационная (неоадъювантная) химиотерапия на основе препаратов платины или другая химиотерапия не разрешались.

Продолжительность лечения

Лечение с помощью AZD9291 (80 мг один раз в день) или плацебо начинали после рандомизации. Пациенты будут продолжать прием рандомизированного лечения вплоть до рецидива заболевания, выполнения критерия прекращения лечения или завершения лечения. Максимальный период продолжительности лечения составляет 3 года (156 недель).

Исследуемый продукт, дозировка и способ введения

AZD9291 представляет собой пероральный, сильный, селективный, активный в отношении центральной нервной системы (ЦНС), необратимый ингибитор тирозинкиназы (TKI) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), эффективный в отношении как сенсбилизирующих мутаций, так и мутаций резистентности к TKI EGFR в NSCLC со значительным пределом селективности относительно EGFR дикого типа. AZD9291 (80 мг перорально, один раз в день) или соответствующее плацебо вводили в соответствии с графиком рандомизации.

Ключевые критерии включения

- а) Гистологически подтвержденный диагноз первичного немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) при преимущественно неплоскоклеточной гистологии.
- б) У пациентов после операции должна быть классифицирована стадия IB, II или IIIA на основании патологических критериев. Стадирование будет осуществляться в соответствии с системой стадирования TNM (опухоль, лимфатический узел, метастаз) для рака легкого (7-е издание).
- в) Подтверждение центральной лабораторией, что опухоль несет одну из 2 распространенных мутаций в EGFR, которые, как известно, ассоциированы с чувствительностью к TKI EGFR (Ex19del, L858R), либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями в EGFR, в том числе T790M.
- г) Полная хирургическая резекция первичного NSCLC является обязательной. Все макроскопические очаги опухоли должны быть удалены в конце хирургического вмешательства. Все хирургические границы резекции должны быть отрицательными в отношении опухоли. Резекцию можно выполнять с помощью открытой методики или методики видеоассистированной торакальной хирургии (VATS).
- е) Полное восстановление после хирургического вмешательства и стандартная послеоперационная терапия (если применимо) на момент рандомизации. Лечение нельзя начинать в пределах 4 недель после хирургического вмешательства. Не более 10 недель могло пройти между хирургическим вмешательством и рандомизацией для пациентов, которые не получали адъювантную химиотерапию; не более 26 недель могло пройти между хирургическим вмешательством и рандомизацией для пациентов, которые получали адъювантную химиотерапию. После любого хирургического вмешательства должно произойти полное послеоперационное заживление раны. Для пациентов, которые получали послеоперационную химиотерапию на основе препаратов платины, должно пройти минимум 2 недели (но не более 10 недель) с момента введения последней дозы химиотерапии до даты рандомизации. Пациенты должны были восстановиться от всех токсических эффектов предшествующей терапии, превышающих степень 1 по CTCAE, на

момент начала исследуемого лечения, за исключением алопеции и нейропатии степени 2, связанной с предшествующей терапией на основе препаратов платины.

f) Общее состояние по шкале Всемирной организации здравоохранения от 0 до 1.

Ключевые критерии исключения

a) Лечение с помощью любого из следующего: предоперационная, или послеоперационная, или плановая лучевая терапия в отношении текущего рака легкого; предоперационная (неoadъювантная) химиотерапия на основе препаратов платины или другая химиотерапия; любая предшествующая противораковая терапия, в том числе экспериментальная терапия для лечения NSCLC, кроме стандартной двухкомпонентной послеоперационной адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины; предшествующее лечение с помощью неoadъювантного или адъювантного TKI EGFR; обширное хирургическое вмешательство (в том числе хирургическое вмешательство для резекции первичной опухоли, за исключением установки сосудистого доступа) в пределах 4 недель от первой дозы исследуемого лекарственного средства; пациенты, которые в настоящее время получают (или не способны остановить прием до получения первой дозы исследуемого лечения) лекарственные препараты или растительные добавки, которые, как известно, являются сильными индукторами CYP3A4 (по меньшей мере за 3 недели до этого); лечение с помощью исследуемого лекарственного средства в пределах пяти периодов полувыведения соединения или любого связанного с ним материала, если он известен.

b) Пациенты, которые перенесли только сегментэктомии или клиновидные резекции.

c) Наличие в анамнезе других злокачественных новообразований, за исключением надлежащим образом пролеченного отличного от меланомы рака кожи, подвергнутого радикальному лечению рака шейки матки *in situ* или других солидных опухолей, подвергнутых радикальному лечению, без признаков заболевания в течение >5 лет после окончания лечения и которые по мнению лечащего врача не характеризуются существенным риском рецидива предшествующего злокачественного новообразования.

d) Любые неустраненные токсические эффекты от предшествующей терапии, превышающие степень 1 согласно СТСАЕ на момент начала исследуемого лечения, за исключением алопеции и нейропатии степени 2, связанной с предшествующей терапией на основе препаратов платины.

e) Любые признаки тяжелых или неконтролируемых системных заболеваний, в том числе неконтролируемая гипертензия и активный геморрагический диатез, которые по мнению исследователя делают нежелательным участие пациента в испытании или которые могут поставить под угрозу соблюдение протокола; или активная инфекция, в том числе

гепатит В, гепатит С и инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В случае активной инфекции будут включены любые пациенты, получающих внутривенное лечение инфекции; в случае активного гепатита В, как минимум, будут включены все пациенты с положительным результатом на наличие поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg-положительные) на основе серологической оценки.

f) Стойкая тошнота и рвота, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, неспособность проглотить лекарственную форму или предшествующая значительная резекция кишечника, которая препятствовала адекватному всасыванию AZD9291.

g) Любой из следующих критериев сердечной деятельности: средний скорректированный интервал в состоянии покоя (QTc) >470 мс, полученный на основании 3 ЭКГ с применением значения QTcF, полученного на электрокардиографе для клинического скрининга; любые клинически важные отклонения в ритме, проводимости или морфологии ЭКГ в состоянии покоя, например, полная блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка, блокада сердца второй степени, блокада сердца третьей степени; любые факторы, которые повышают риск удлинения QTc или риск аритмических событий, таких как сердечная недостаточность, гипокалиемия, врожденный синдром удлиненного интервала QT, синдром удлиненного интервала QT в семейном анамнезе или необъяснимая внезапная смерть в возрасте до 40 лет у родственников первой степени родства, или любые сопутствующие лекарственные препараты, которые, как известно, удлиняют интервал QT.

h) Наличие в анамнезе ILD, ILD, индуцированной лекарственным средством, радиационного пневмонита, который требует лечения стероидами, или любых признаков клинически активной ILD.

i) Недостаточный костномозговой резерв или нарушенная функция органов, о чем свидетельствует любой из следующих лабораторных показателей: абсолютное количество нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин <90 г/л; В-аланинаминотрансфераза (ALT) $>2,5 \times$ верхнего предела нормы (ULN); аспартатаминотрансфераза (AST) $>2,5 \times$ ULN; общий билирубин $>1,5 \times$ ULN или $>3 \times$ ULN в присутствии задокументированного синдрома Жильбера (неконъюгированная гипербилирубинемия); креатинин $>1,5 \times$ ULN одновременно с клиренсом креатинина <50 мл/мин (измеренным или рассчитанным по формуле Кокрофта-Голта); подтверждение клиренса креатинина требуется только в том случае, когда креатинин составляет $>1,5 \times$ ULN.

Оценки эффективности

Выживаемость без признаков заболевания (DFS)

Выживаемость без признаков заболевания представляет собой первичную конечную точку в этом исследовании и определяется как время от даты рандомизации вплоть до даты рецидива заболевания или смерти от любой причины при отсутствии рецидива заболевания. Рецидив заболевания определяется как признак рецидива заболевания на КТ- или МРТ-сканограмме и/или патологического заболевания на биопсии по оценке исследовательского центра. Первичная популяция представляет собой пациентов со стадией II/IIIА.

Показатель DFS через 2, 3, 4 или 5 лет определяется как доля живых пациентов без признаков заболевания через 2, 3, 4 и 5 лет соответственно, оцененная по графикам Каплана-Мейера, представляющим первичную конечную точку DFS на момент первичного анализа.

DFS в подгруппе пациентов с раком стадии II-IIIА будут анализировать с применением лог-рангового критерия, стратифицированного по стадии (II, IIIА), типу мутации (Ex19Del, L858R либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями в EGFR) и расовой принадлежностью (азиатская, неазиатская), с получением р-значения и применяя подход Бреслоу для обработки связей. DFS в общей популяции будут анализировать с применением лог-рангового критерия, стратифицированного по стадии (IB, II, IIIА), мутационному статусу (Ex19Del, L858R либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями в EGFR, подтвержденными тестированием в центральной лаборатории) и расовой принадлежности (азиатская, неазиатская), с получением р-значения и применяя подход Бреслоу для обработки связей. Отношение рисков и доверительный интервал будут получать непосредственно из статистики U и V следующим образом (Berry et al 1991, Statistics in Medicine, Volume 10, pp. 749-55; Selke and Siegmund 1983, Biometrika, Volume 70, pp. 315-26):

$$HR = \exp(U/V);$$

$$95\% \text{ CI для } HR = (\exp\{U/V - 1,96/\sqrt{V}\}, \exp\{U/V + 1,96/\sqrt{V}\});$$

где $U = \sum_i (d_{1i} - e_{1i})$ представляет собой статистический лог-ранговый критерий (при этом d_{1i} и e_{1i} - наблюдаемые и ожидаемые события в группе 1), а $\sqrt{V}$ - стандартное отклонение статистического лог-рангового критерия, полученного в ходе процедуры LIFETEST с термином STRATA для переменных стратификации. HR представляет собой отношение рисков, а CI представляет собой доверительный интервал.

График Каплана-Мейера (KM), представляющий DFS, будет представлен по группе лечения.

Общая выживаемость (OS)

Общая выживаемость определяется как время от рандомизации до даты смерти (от любой причины).

После рандомизации пациентов будут наблюдать в отношении выживаемости каждые 24 недели в течение 5 лет (264 недели) и затем ежегодно до тех пор, пока исследование не будет закрыто.

Показатель OS через 2, 3, 4 или 5 лет определяется как доля живых пациентов через 2, 3, 4 и 5 лет соответственно, оцененная по графику Каплана-Мейера, представляющему OS на момент первичного анализа.

Данные по OS будут анализировать на момент первичного анализа с применением лог-рангового критерия, стратифицированного по стадии (IB, II, IIIA), типу мутации (Ex19Del, L858R либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями в EGFR) и расовой принадлежности (азиатская, неазиатская), с получением р-значения и применяя подход Бреслоу для обработки связей. Отношение рисков и доверительный интервал будут получать непосредственно из статистики U и V, как описано выше (при условии доступности достаточного количества событий для информативного анализа (> 20 смертей), если не будут предоставлены описательные сводки).

Время до первой последующей терапии или смерти

Время до первой последующей терапии (TFST) или смерти определяется как время от даты рандомизации до более ранней из дат начала противораковой терапии после прекращения приема исследуемого лекарственного средства или смерти. Любой пациент, о котором неизвестно, что получал ли он последующую терапию, или о котором не известно, умер ли он, на момент анализа, будет цензурирован в последний известный момент времени, когда он не получал последующую терапию; т.е. в последний визит последующего наблюдения, когда это было подтверждено.

Результаты

В ADAURA провели раскрытие рандомизационного кода досрочно, следуя рекомендации Независимого комитета по мониторингу данных (IDMC) на основании определения его крайне высокой эффективности. Результаты, представленные в данном документе, получены из анализа, проведенного после даты прекращения сбора данных в январе 2020 года. Первоначально DCO ожидали в феврале 2022 года.

Графики КМ, представляющие DFS для общей группы пациентов, пациентов с заболеванием стадии II-IIIА, пациентов с заболеванием стадии IB, пациентов с заболеванием стадии II, пациентов с заболеванием стадии IIIА и пациентов, которые получали и не получали адъювантную химиотерапию, показаны на фигурах 1-5, 7 и 8 соответственно. Данные обобщены в таблицах 1 и 2 ниже.

Основные результаты представляли собой:

- Риск рецидива заболевания или смерти снизился на 83% при применении осимертиниба в сравнении с плацебо (DFS HR=0,17 (0,12, 0,23); $p<0,0001$) в первичной популяции пациентов со стадией II/IIIА.
- В общей популяции риск рецидива заболевания или смерти снизился на 79% при применении осимертиниба в сравнении с плацебо (DFS HR=0,21 [95% CI 0,16, 0,28]; $p<0,0001$).
- В общей популяции показатели DFS при применении осимертиниба в сравнении с плацебо через 2 года составляли 89 в сравнении с 53% соответственно.
- Стабильное повышение DFS наблюдали независимо от того, получали ли пациенты предшествующую адъювантную химиотерапию.
- Преждевременные данные по OS (5% зрелость) продемонстрировали тенденцию к выживаемости в пользу осимертиниба:
 - о Популяция пациентов со стадией II/IIIА: осимертиниб: 8 смертей (3%), плацебо: 17 смертей (7%)

Таблица 1

	Стадия II-IIIА n(o)=233 n(p)=237	Стадия IB/II/IIIА n(o)=339 n(p)=343	Адъювантная химиотерапия n(o)=187 n(p)=191	Отсутствие адъювантной химиотерапии n(o)=152 n(p)=152
Медиана DFS, месяцы (95% CI) Осимертиниб <i>Плацебо</i>	NR (38,8, NC) <i>20,4 (16,6, 24,5)</i>	NR (NC, NC) <i>28,1 (22,1, 35,8)</i>	NR (38,8, NC) <i>22,3 (17,5, 35,0)</i>	NR (NC, NC) <i>33,1 (22,1, NC)</i>
HR (95% CI)	0,17 (0,12, 0,23); $p<0,0001$	0,21 (0,16, 0,28); $p<0,0001$	0,17 (0,11, 0,29)	0,17 (0,13, 0,38)
Зрелость, %	33	29	30	27
Показатель DFS за 2 года, % (95% CI) Осимертиниб <i>Плацебо</i>	89,5 (84,0, 93,2) <i>43,8 (36,7, 50,8)</i>	88,8 (84,1, 92,1) <i>52,9 (46,9, 58,6)</i>	88,3 (81,8, 92,6) <i>49,3 (41,1, 57,1)</i>	89,2 (81,6, 93,8) <i>57,3 (48,2, 65,4)</i>

Медиана последующего наблюдения, месяцы	22,1 <i>15,0</i>	22,1 <i>16,6</i>	22,1 <i>16,6</i>	22,1 <i>18,2</i>
Осимертиниб				
<i>Плацебо</i>				

DFS - выживаемость без признаков заболевания; n - число пациентов, получающих осимертиниб (о) или плацебо (р); HR - отношение рисков; CI - доверительный интервал; NR - не достигнуто; NC - не рассчитано; p - значение вероятности

Таблица 2

	Стадия IB n(o)=106 n(p)=106	Стадия II n(o)=118 n(p)=118	Стадия IIIA n(o)=115 n(p)=119
Медиана DFS, месяцы (95% CI) Осимертиниб <i>Плацебо</i>	NR (NC, NC) <i>48,2 (NC, NC)</i>	NR (NC, NC) <i>28,1 (20,4, NC)</i>	38,8 (38,6, NC) <i>12,9 (10,9, 18,3)</i>
HR (95% CI)	0,50 (0,27, 0,94)	0,17 (0,08, 0,31)	0,12 (0,07, 0,20)
Зрелость, %	19	27	40
Показатель DFS за 2 года, % (95% CI) Осимертиниб <i>Плацебо</i>	87 (77, 93) 73 (62, 81)	91 (82, 95) 56 (45, 65)	88 (79, 94) 32 (23, 42)
Медиана последующего наблюдения, месяцы Осимертиниб <i>Плацебо</i>	22,1 <i>22,0</i>	22,1 <i>16,6</i>	22,1 <i>11,1</i>

DFS - выживаемость без признаков заболевания; n - число пациентов, получающих осимертиниб (о) или плацебо (р); HR - отношение рисков; CI - доверительный интервал; NR - не достигнуто; NC - не рассчитано; p - значение вероятности

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингибитор тирозинкиназы (TKI) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) для применения в адъювантном лечении после резекции опухоли у пациента с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), где TKI EGFR представляет собой TKI EGFR либо второго поколения, либо третьего поколения.

2. TKI EGFR для применения по п. 1, где у пациента был классифицирован EGFRm NSCLC стадии II или IIIA.

3. TKI EGFR для применения по п. 1 или п. 2, где пациент получал адъювантную химиотерапию.

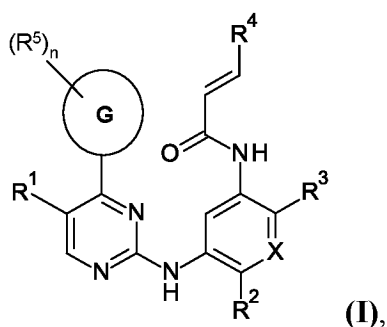
4. TKI EGFR для применения по любому из пп. 1-3, где EGFRm NSCLC предусматривает активирующие мутации в EGFR, выбранные из делеций в экзоне 19 или мутаций по типу замены L858R в экзоне 21.

5. TKI EGFR для применения по любому из пп. 1-4, где адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает повышение выживаемости без признаков заболевания (DFS).

6. TKI EGFR для применения по любому из пп. 1-5, где адъювантное лечение с помощью TKI EGFR обеспечивает вероятность DFS, составляющую от приблизительно 85% до приблизительно 95% через приблизительно 24 месяца.

7. TKI EGFR для применения по любому из пп. 1-6, где TKI EGFR представляет собой TKI EGFR третьего поколения.

8. TKI EGFR для применения по любому из пп. 1-7, где TKI EGFR представляет собой TKI EGFR третьего поколения формулы (I):



где

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, индол-3-ила, индазол-1-ила, 3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]индол-10-ила, 6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-*a*]индол-

10-ила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1-ила, пирроло[3,2-b]пиридин-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила;

R¹ выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

R² выбран из метокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси и метила;

R³ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино, [2-(метиламино)этил](метил)амино, 2-(диметиламино)этокси, 2-(метиламино)этокси, 5-метил-2,5-дiazаспиро[3.4]окт-2-ила, (3*aR*,6*aR*)-5-метилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

R⁴ выбран из водорода, 1-пиперидинометила и N,N-диметиламинометила;

R⁵ независимо выбран из метила, этила, пропила, 2,2-дифторэтила, 2,2,2-трифторэтила, фтора, хлора и циклопропила;

X представляет собой CH или N; и

n составляет 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль.

9. TKI EGFR для применения по любому из пп. 1-7, где TKI EGFR третьего поколения выбран из группы, состоящей из осимертиниба или его фармацевтически приемлемой соли, AZD3759 или его фармацевтически приемлемой соли, лазертиниба или его фармацевтически приемлемой соли, абивертиниба или его фармацевтически приемлемой соли, алфлутиниба или его фармацевтически приемлемой соли, СК-101 или его фармацевтически приемлемой соли, HS-10296 или его фармацевтически приемлемой соли и BPI-7711 или его фармацевтически приемлемой соли.

10. TKI EGFR для применения по любому из пп. 1-9, где TKI EGFR третьего поколения представляет собой осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

11. TKI EGFR для применения по п. 10, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводятся один раз в день.

12. TKI EGFR для применения по п. 10 или п. 11, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в таблетированной форме.

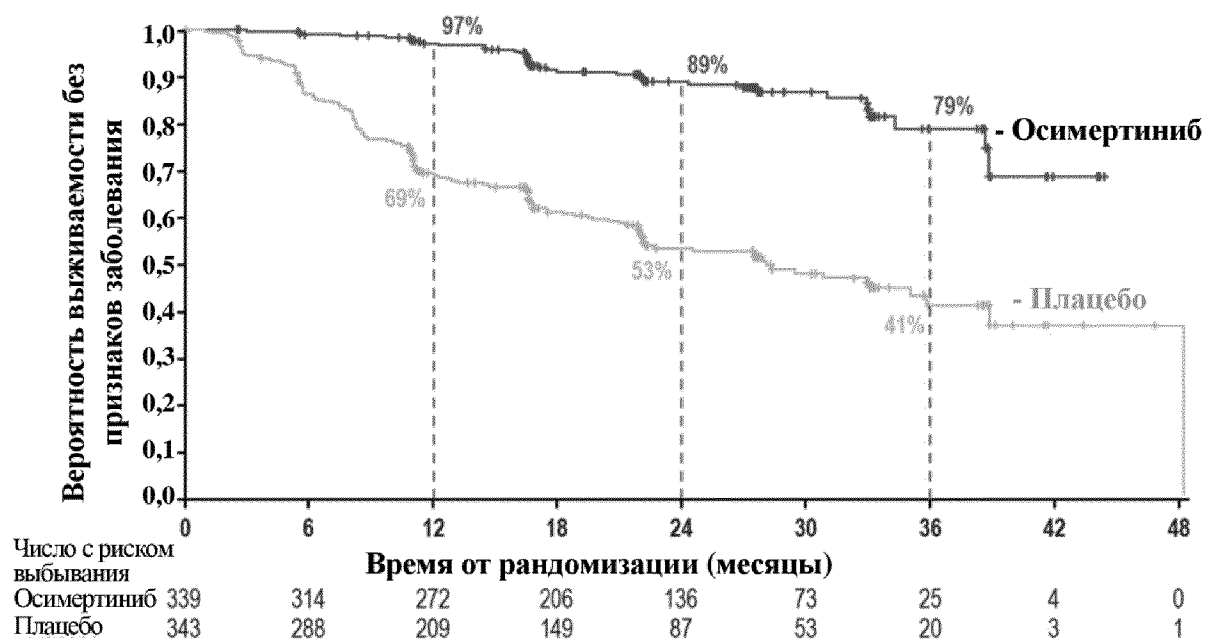
13. TKI EGFR для применения по любому из пп. 10-12, где осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой мезилат осимертиниба.

14. TKI EGFR для применения по любому из пп. 1-6, где TKI EGFR представляет собой TKI EGFR второго поколения, выбранный из афатиниба и дакомитиниба.

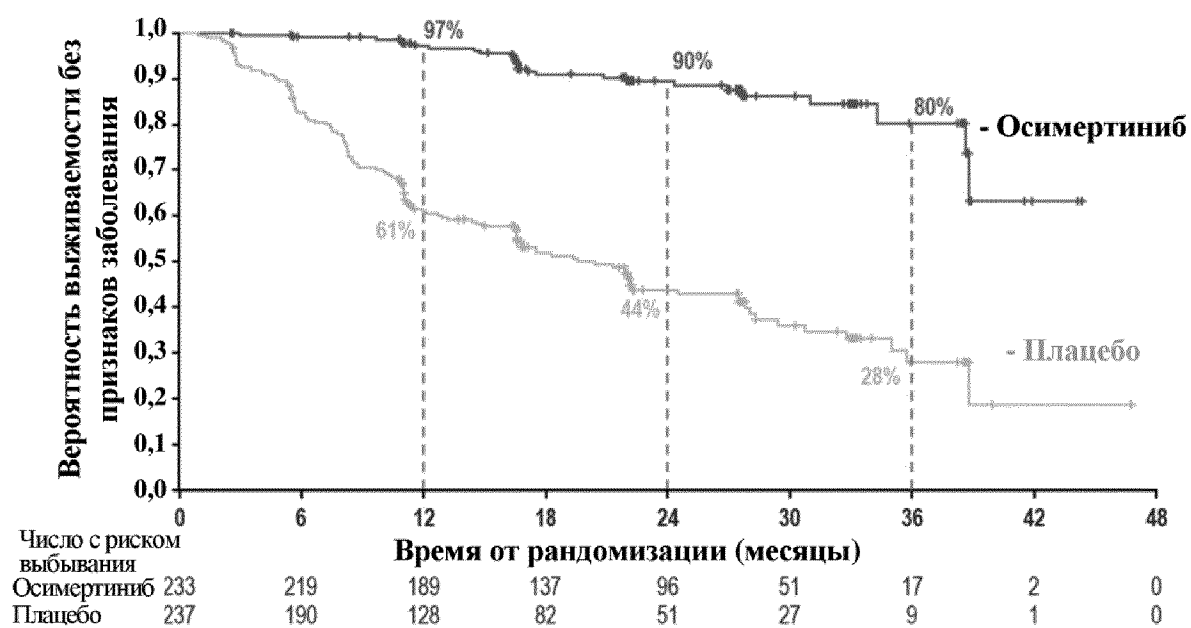
15. Применение TKI EGFR в изготовлении лекарственного препарата для адъювантного лечения после резекции опухоли у пациента с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), где TKI EGFR представляет собой TKI EGFR либо второго поколения, либо третьего поколения.

16. Способ лечения пациента с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), причем указанный способ включает адъювантное лечение после резекции опухоли у пациента с помощью TKI EGFR второго поколения или третьего поколения.

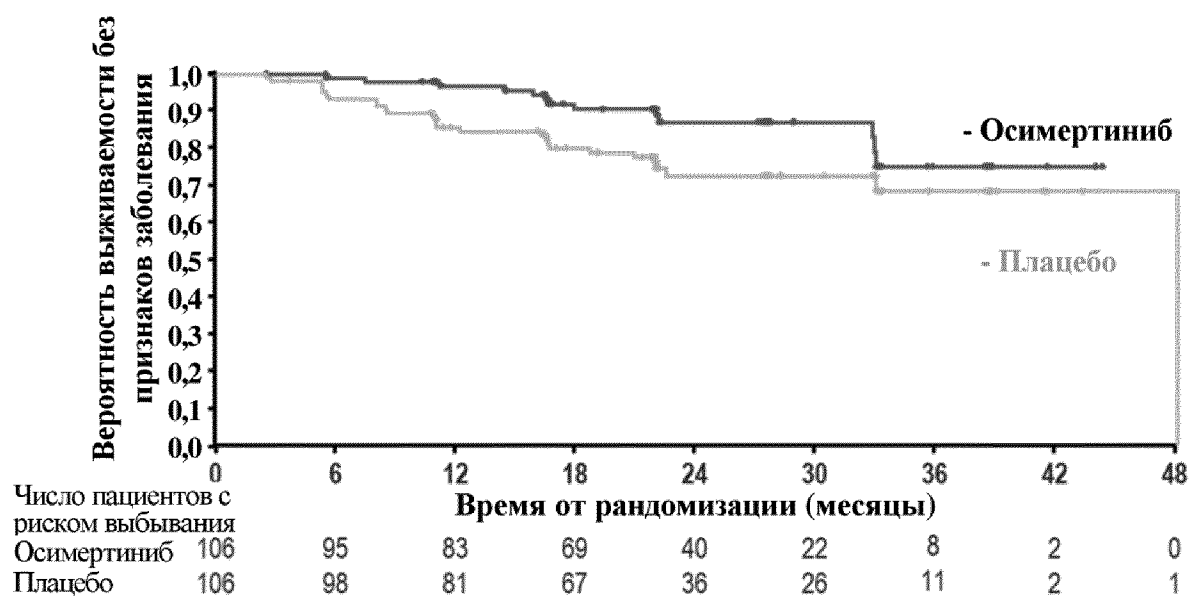
17. Способ повышения выживаемости без признаков заболевания (DFS) у пациента с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), положительным по мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFRm), причем способ включает адъювантное лечение после резекции опухоли у пациента с помощью TKI EGFR второго поколения или третьего поколения.



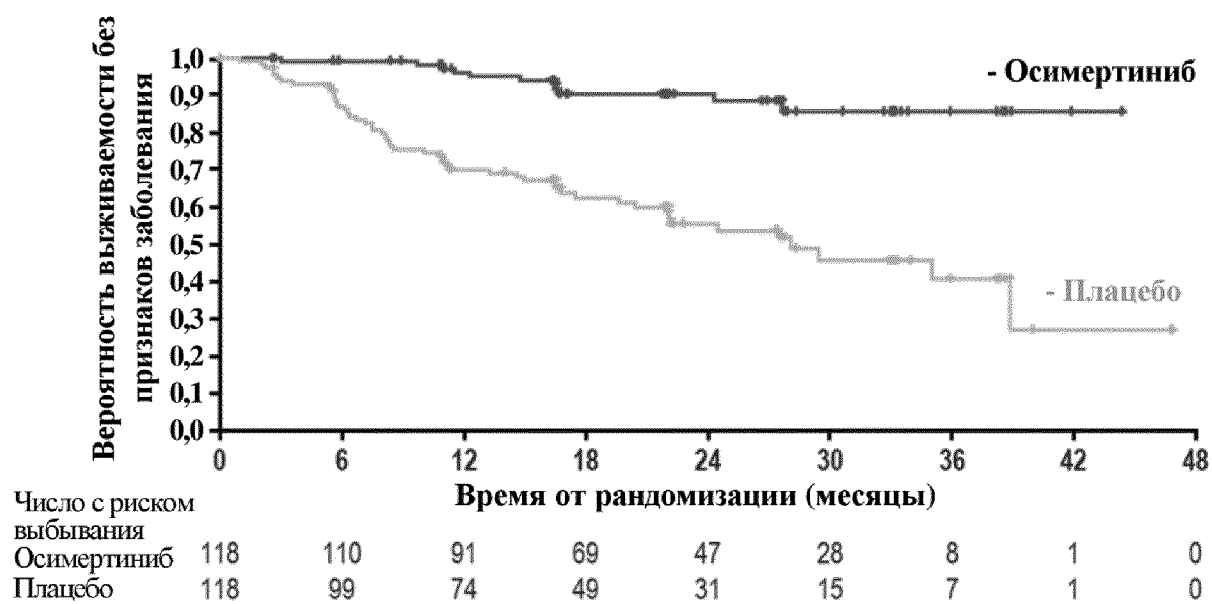
Фиг. 1



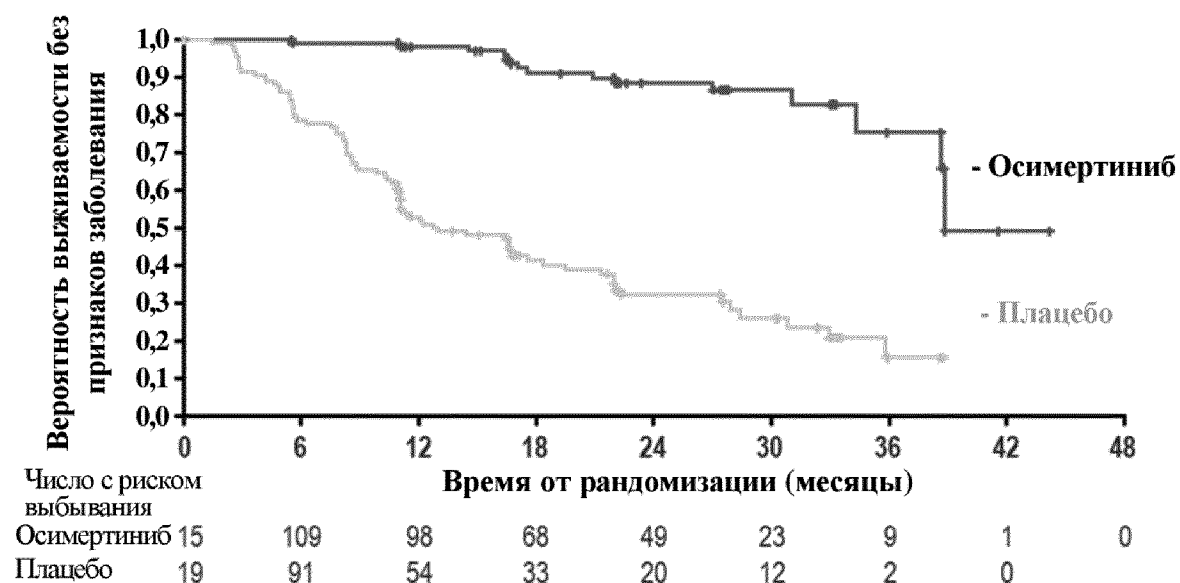
Фиг. 2



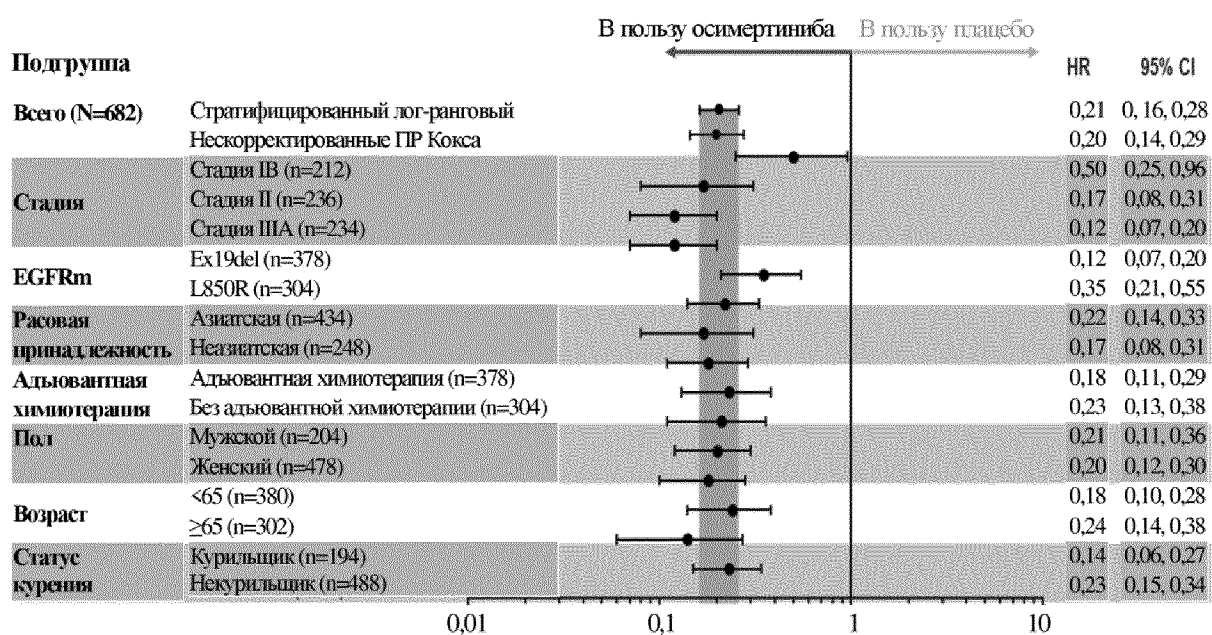
Фиг. 3



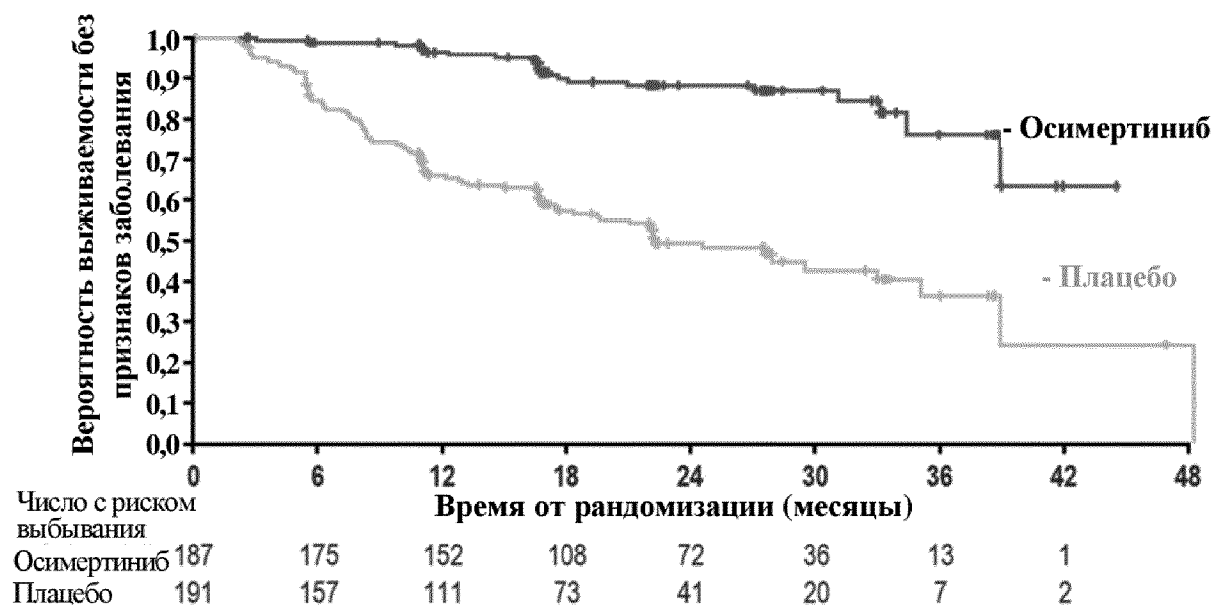
Фиг. 4



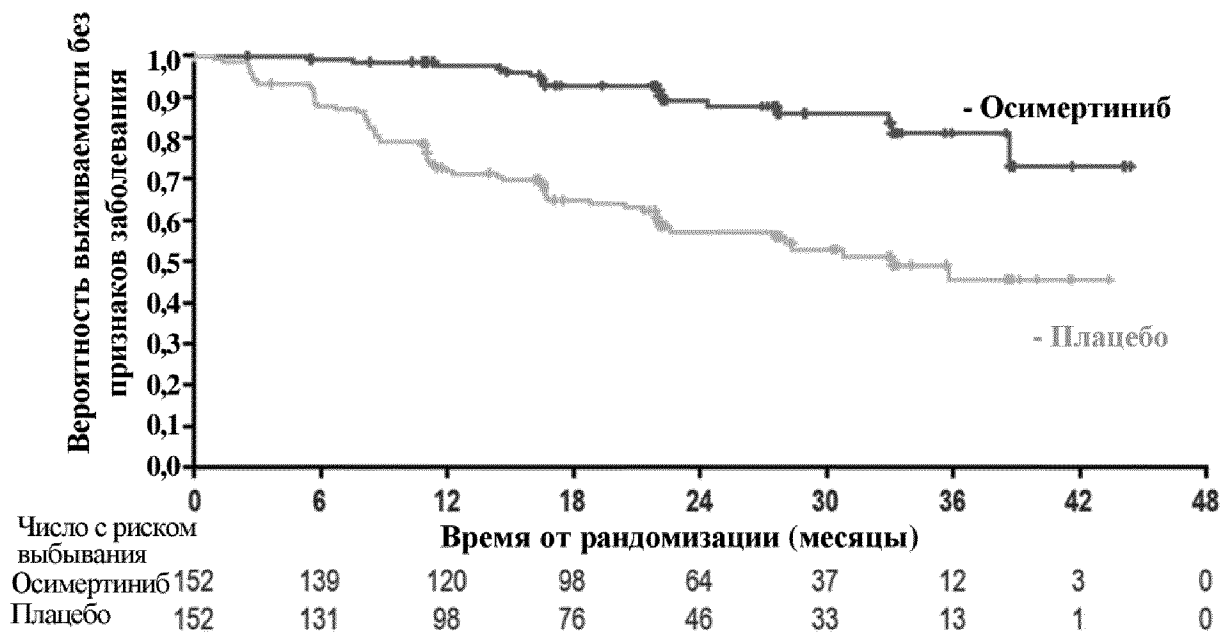
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8