



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202216149 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：110119170

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/05/27

美國

63/030,372

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：魯卡岑科夫 尤瑞 RUKAZENKOV, YURI (GB)；吉奧丘 西爾班 GHIORGHIU,

SERBAN (GB)；柏雷里尼 弗拉維亞 BORELLINI, FLAVIA (US)；曼 海倫

MANN, HELEN (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：8 共 40 頁

(54)名稱

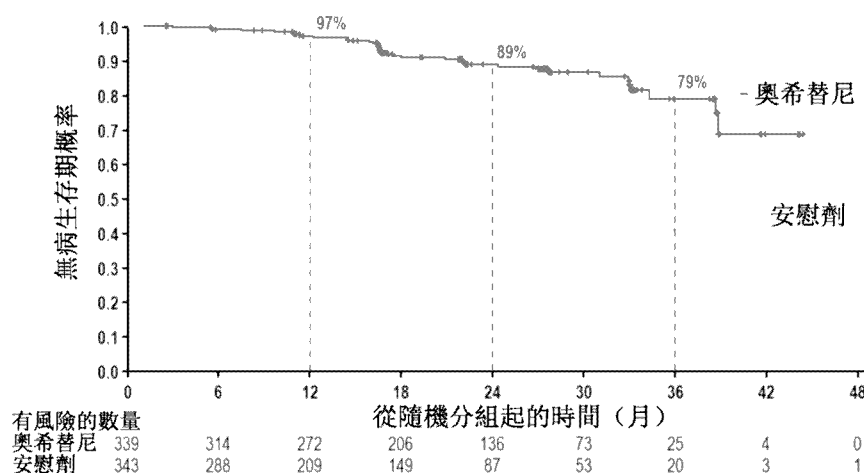
用於治療非小細胞肺癌之 EGFR TKI

(57)摘要

本說明書關於用於在腫瘤切除後對患有表皮生長因子受體突變陽性 (EGFRm) 非小細胞肺癌 (NSCLC) 的患者進行輔助治療中使用的表皮生長因子受體 (EGFR) 酪胺酸激酶抑制劑 (TKI)。

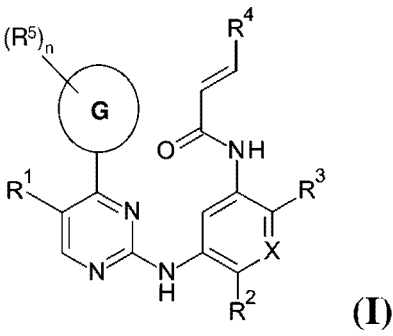
The specification relates to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for use in the adjuvant treatment after tumour resection of patients with epidermal growth factor receptor-mutation-positive (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC).

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療非小細胞肺癌之EGFR TKI

【英文發明名稱】 EGFR TKIs FOR USE IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

【中文】

本說明書關於用於在腫瘤切除後對患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFR_m）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者進行輔助治療中使用的表皮生長因子受體（EGFR）酪胺酸激酶抑制劑（TKI）。

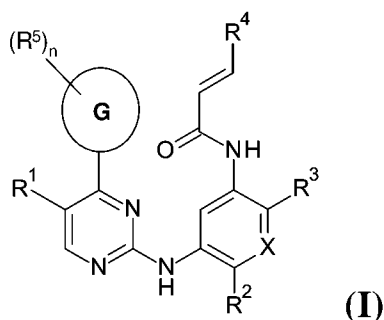
【英文】

The specification relates to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for use in the adjuvant treatment after tumour resection of patients with epidermal growth factor receptor-mutation-positive (EGFR_m) non-small cell lung cancer (NSCLC).

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療非小細胞肺癌之EGFR TKI

【英文發明名稱】 EGFR TKIs FOR USE IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

【技術領域】

【0001】 本說明書描述了用於在腫瘤切除後對患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者進行輔助治療中使用的表皮生長因子受體（EGFR）酪胺酸激酶抑制劑（TKI）。特別地，本說明書描述了在這種背景下第二代或第三代EGFR TKI作為輔助療法之用途。

【先前技術】

【0002】 原發性肺癌係全世界最常見的癌症形式（在2018年占有所有新癌症病例的大約13.5%），並且它仍然是全球癌症相關死亡之主要原因（占有所有癌症死亡的25.3%）。非小細胞肺癌（NSCLC）占有所有肺癌的大約80%至90%（針對NSCLC的國家綜合癌症網路（NCCN）指南2019）。大約30%的所有NSCLC患者表現為早期（I-III A）疾病，並且以手術作為主要治療手段。儘管用手術治療的患者具有較好的預後，但僅用手術治療的患者的5年生存率較低，範圍從57%（IB期）至23%（III A期）。為了提高生存率，術後鉑基輔助化療已成為II期和III期NSCLC切除的患者以及IB期疾病切除的選定患者的標準護理。Pignon等人(J Clin Oncol [臨床腫瘤學雜誌] 2008; 26: 3552-9) 發現從手術和輔助化療的5年絕對獲

益為5.4%，但是該等患者的復發率或死亡率仍然很高，其中5年總生存（OS）率範圍從60%-74%（I期）至38%（IIIA期）。因此需要更有效的治療。

【0003】 在2004年，據報導EGFR的外顯子18-21中的激活突變與NSCLC中對EGFR-TKI療法的反應相關（*Science* [科學] [2004], 第304卷, 1497-1500；*New England Journal of Medicine* [新英格蘭醫學雜誌] [2004], 第350卷, 2129-2139）。據估計，該等突變在大約10%-16%的美國和歐洲NSCLC人類患者以及大約30%-50%的亞洲NSCLC人類患者中普遍存在。其中兩個最顯著的EGFR激活突變係外顯子19缺失和外顯子21中的誤義突變。外顯子19缺失占已知EGFR突變的大約45%。在外顯子19中已檢測到導致三至七個胺基酸缺失的十一個不同突變，所有該等突變均以胺基酸747-749的一致缺失的密碼子為中心。最顯著的外顯子19缺失係E746-A750。外顯子21中的誤義突變占已知EGFR突變的大約39%-45%，其中取代突變L858R占外顯子21中總突變的大約39%（*J. Thorac. Oncol.* [胸部腫瘤學雜誌] [2010], 1551-1558）。

【0004】 目前有兩種第一代(埃羅替尼(erlotinib)和吉非替尼(gefitinib))、兩種第二代(阿法替尼(afatinib)和達克替尼(dacomitinib))和一種第三代(奧希替尼(osimertinib))表皮生長因子受體(EGFR)酪胺酸激酶抑制劑(TKI)可用於治療晚期(轉移性)EGFR突變陽性NSCLC。所有該等TKI在NSCLC患者中均有效，該等患者的腫瘤攜帶外顯子19中的框內缺失和外顯子21中的L858R點突變。這兩種突變占有所有EGFR突變的大約90%。在大約50%的患者中，對第一代和第二代EGFR TKI的抗性係由獲得「看門人(gatekeeper)」突變T790M而介導的。目前，奧希替尼係唯一對外顯子19缺失和L858R突變具有活性（無論是否存在T790M突變）的註冊EGFR TKI。

【0005】 儘管已進行了在輔助背景下第一代EGFR TKI的研究（Cheng等人Lung Cancer [肺癌] 2019; 137: 7-13；Zhong等人Lancet Oncol [柳葉刀腫瘤學] 2018），但在腫瘤完全手術切除後，EGFR TKI在輔助療法中的作用仍在研究中。在這種背景下，第二代和第三代EGFR TKI的效用仍有待探索。

【0006】 奧希替尼係第三代EGFR TKI，其在EGFRm晚期NSCLC中的功效優於第一代EGFR TKI。比較作為一線療法投與的奧希替尼相比於（versus/vs.）吉非替尼或埃羅替尼對患有晚期突變陽性EGFR（Ex19del或L858R）NSCLC的患者的功效和安全性的III期FLAURA研究（*N. Engl. J Med.* [新英格蘭醫學雜誌] 2018, 378, 113-25；*N Engl J Med.* [新英格蘭醫學雜誌] 2020, 382 (1): 41-50）顯示，與埃羅替尼或吉非替尼（10.2個月 [95%置信區間 [CI]：9.6，11.1]）相比，奧希替尼組的中值無進展生存期（PFS）（18.9個月 [95% CI：15.2，21.4]）顯著提高，其中危險比（HR）為0.46（95% CI：0.37，0.57； $p < 0.0001$ ）。奧希替尼組的中值總生存期為38.6個月（95%置信區間 [CI]，34.5至41.8），而比較組為31.8個月（95% CI，26.6至36.0）（死亡危險比，0.80；95.05% CI，0.64至1.00； $P = 0.046$ ）。根據FLAURA研究的結果，NCCN專家小組推薦奧希替尼作為該等患者之首選一線療法。值得注意的是，在FLAURA研究中，無論在試驗開始時關於已知或治療的中樞神經系統（CNS）轉移的狀態如何，在奧希替尼組的6%的患者和標準EGFR TKI組的15%的患者中均觀察到CNS進展事件。此外，在根據基線腦掃描患有CNS轉移的患者中，奧希替尼在CNS PFS方面展示出相對於標準EGFR-TKI在名義上有統計學意義和臨床意義之提高，其中CNS進展的風險降低52%（HR 0.48；95% CI 0.26-0.86 $p = 0.014$ ；未達到中值CNS PFS（95% CI 16.5，NC（即無法計算））

相比於13.9個月（95% CI 8.3至NC）；*J Clin Oncol.* [臨床腫瘤學雜誌] [2018], 第36卷 (33), 3290-7）。

【0007】 ADAURA(NCT02511106;*Clinical Lung Cancer* [臨床肺癌] [2018], 第19卷, 第4期, e533-36) 係評估在完全手術切除和輔助化療後（當指示時）奧希替尼相比於安慰劑在被分類為患有IB-III A期EGFRm NSCLC的患者中的功效和安全性的3期、雙盲、隨機研究。出乎意料的是，根據獨立數據監察委員會的建議，由於壓倒性的功效，ADAURA早期被解盲了。我們已發現，在輔助背景下，奧希替尼在被分類為患有IB/II/III A期EGFRm NSCLC的患者中在無病生存期（DFS）方面展示出有統計學意義和臨床意義的提高。

【發明內容】

【0008】 在第一方面，本說明書描述了一種用於在腫瘤切除後對患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者進行輔助治療的EGFR TKI，其中該EGFR TKI係第二代或第三代EGFR TKI。

【0009】 在另一方面，本說明書描述了一種用於對完全腫瘤切除後的被分類為患有IB期、II期或III A期表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者進行輔助治療的EGFR TKI，其中該EGFR TKI係第二代或第三代EGFR TKI。

【0010】 在另一方面，提供了一種對患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者進行治療的方法，所述方法包括在腫瘤切除後用第二代或第三代EGFR TKI對該患者進行輔助治療。

【0011】 在另一方面，提供了一種對完全腫瘤切除後的被分類為患有IB期、II期或III A期表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）

的患者進行治療的方法，所述方法包括用第二代或第三代EGFR TKI對該患者進行輔助治療。

【0012】 在另一方面，提供了EGFR TKI在製造用於在腫瘤切除後對患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者進行輔助治療的藥物中之用途，其中該EGFR TKI係第二代或第三代EGFR TKI。

【0013】 在另一方面，提供了EGFR TKI在製造用於對完全腫瘤切除後的被分類為患有IB期、II期或IIIA期表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者進行輔助治療的藥物中之用途，其中該EGFR TKI係第二代或第三代EGFR TKI。

【0014】 在另一方面，提供了一種提高患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者的無病生存期（DFS）的方法，該方法包括在腫瘤切除後用第二代或第三代EGFR TKI對該患者進行輔助治療。

【0015】 在另一方面，提供了一種提高完全腫瘤切除後的被分類為患有IB期、II期或IIIA期表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者的無病生存期（DFS）的方法，該方法包括用第二代或第三代EGFR TKI對該患者進行輔助治療。

【0016】 本說明書進一步描述了這種治療，其中該輔助EGFR TKI治療導致以下中的一種或多種：無病生存期（DFS）提高，至首次後續治療時間（TFST）延遲或總生存期（OS）提高。

【圖式簡單說明】

【0017】 [圖1]：整個ADAURA患者群體（IB/II/IIIA期）的DFS之Kaplan-Meier（KM）圖

【0018】 [圖2]：患有II-III期疾病的ADAURA患者的DFS之KM圖

【0019】 [圖3]：患有IB期疾病的ADAURA患者的DFS之KM圖

【0020】 [圖4]：患有II期疾病的ADAURA患者的DFS之KM圖

【0021】 [圖5]：患有III期疾病的ADAURA患者的DFS之KM圖

【0022】 [圖6]：在整個ADAURA群體中跨亞組之DFS

【0023】 [圖7]：接受過在先輔助化療的ADAURA患者的DFS之KM圖

【0024】 [圖8]：未接受過在先輔助化療的ADAURA患者的DFS之KM圖

【實施方式】

【0025】 如本文所用，當提及任何給定數值時，術語「約」意指在該值的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 2\%$ 之內。

EGFR突變陽性NSCLC和診斷方法

【0026】 技術人員應知道EGFR中的與對EGFR-TKI療法的反應改善相關的突變。在本說明書的各個方面，EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的激活突變，單獨地或與包括T790M在內的其他EGFR突變組合。在其他方面，EGFR中的激活突變包括外顯子18-21中的激活突變，單獨地或與包括T790M在內的其他EGFR突變組合。在其他方面，EGFR中的激活突變包括外顯子19缺失或外顯子21中的誤義突變，單獨地或與包括T790M在內的其他EGFR突變組合。在其他方面，EGFR中的激活突變包括外顯子19缺失或外顯子21 L858R取代突變，單獨地或與包括T790M在內的其他EGFR突變組合。在其他方面，EGFR中的激活突變包括外顯子19缺失或L858R取代突變。在其他方面，EGFR中的激活突變包括外顯子19缺失或外顯子21 L858R取代突變。

【0027】 技術人員應知道檢測EGFR激活突變之許多方法。適合用於該等方法的測試已得到美國食品和藥品管理局（FDA）的批准。該等包括基於腫瘤組織的診斷方法和基於血漿的診斷方法。通常，使用來源於患者的腫瘤組織樣本來評估EGFR突變狀態。用於檢測EGFR激活突變、特別是用於檢測外顯子19缺失或外顯子21 L858R取代突變的合適診斷測試的具體實例係Cobas™ EGFR突變測試v2（羅氏分子診斷公司（Roche Molecular Diagnostics））。

【0028】 因此，在各個方面，EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的激活突變（諸如外顯子18-21中的激活突變，例如外顯子19缺失或外顯子21中的誤義突變，例如外顯子19缺失或外顯子21 L858R取代突變），其中已使用適當的診斷測試確定了患者的EGFR突變狀態。在其他方面，已使用腫瘤組織樣本確定了EGFR突變狀態。在其他方面，已使用血漿樣本確定了EGFR突變狀態。在其他方面，診斷方法使用FDA批准的測試。在其他方面，診斷方法使用Cobas™ EGFR突變測試（v1或v2）。

EGFR TKI

【0029】 EGFR TKI可以表徵為第一代、第二代或第三代EGFR TKI，如下所述。

【0030】 第一代EGFR TKI係帶有激活突變的EGFR的可逆抑制劑，其不會顯著抑制帶有T790M突變的EGFR。第一代TKI的實例包括吉非替尼和埃羅替尼。

【0031】 第二代EGFR TKI係帶有激活突變的EGFR的不可逆抑制劑，其不會顯著抑制帶有T790M突變的EGFR。第二代TKI的實例包括阿法替尼和達克替尼。

【0032】 第三代EGFR TKI係帶有激活突變的EGFR的抑制劑，其也顯著抑制帶有T790M突變的EGFR，而不顯著抑制野生型EGFR。第三代TKI的實例包括

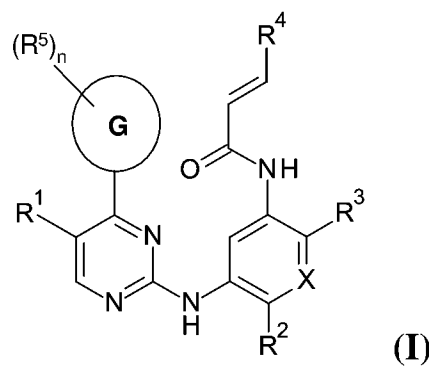
具有式 (I) 之化合物、奧希替尼、AZD3759、拉澤替尼 (lazertinib)、納紫替尼 (nazartinib)、CO1686 (羅西替尼 (rociletinib))、HM61713、ASP8273、EGF816、PF-06747775 (馬韋爾替尼 (mavelertinib))、艾維替尼 (avitinib/abivertinib)、艾氟替尼 (alflutinib) (AST2818) 和 CK-101 (RX-518)、HS-10296 以及 BPI-7711。其他實例包括奧瑞替尼 (oritinib) (SH-1028)、吡氟替尼 (befortinib) (D-0316)、ASK-120067、ZN-e4、YZJ-0318、TL007 XZP (基耐替尼 (kenaitinib))、YK-029A、SLC005-I、TY-9591、XZP-5809-TT1、ZSP0391 和 TQB3456。

【0033】 在一方面，EGFR TKI 係第二代 EGFR TKI。在另一方面，第二代 EGFR TKI 選自達克替尼或其藥學上可接受的鹽和阿法替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0034】 在一方面，EGFR TKI 係第三代 EGFR TKI。在另一方面，第三代 EGFR TKI 係如下定義的具有式 (I) 之化合物。在另一方面，第三代 EGFR TKI 選自由以下組成之群組：奧希替尼或其藥學上可接受的鹽、AZD3759 或其藥學上可接受的鹽、拉澤替尼或其藥學上可接受的鹽、艾維替尼或其藥學上可接受的鹽、艾氟替尼或其藥學上可接受的鹽、CK-101 或其藥學上可接受的鹽、HS-10296 或其藥學上可接受的鹽和 BPI-7711 或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，第三代 EGFR TKI 係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。

具有式 (I) 之化合物

【0035】 在一方面，EGFR TKI 係具有式 (I) 之化合物：



【0036】 其中：

G選自4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基、吲哚-3-基、吲唑-1-基、3,4-二氫-1H-[1,4]噁吡并[4,3-*a*]吲哚-10-基、6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2-*a*]吲哚-10-基、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,2-*i*]喹啉-1-基、吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基和吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹選自氫、氟、氯、甲基和氰基；

R²選自甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和甲基；

R³選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基、2-(甲基胺基)乙氧基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌啶-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌啶-1-基、甲基[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(咪啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基和4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌啶-1-基；

R⁴選自氫、1-哌啶基甲基和N,N-二甲基胺基甲基；

R⁵獨立地選自甲基、乙基、丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟、氯和環丙基；

X係CH或N；並且

n係0、1或2；

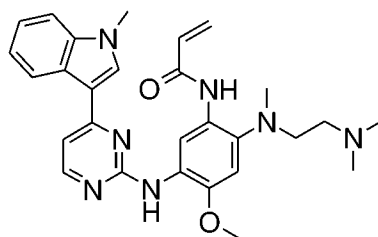
或其藥學上可接受的鹽。

【0037】 在另一方面，提供了如上定義的具有式 (I) 之化合物，其中G選自吡啶-3-基和吡啶-1-基；R¹選自氫、氟、氯、甲基和氰基；R²選自甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基；R³選自[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基和2-(甲基胺基)乙氧基；R⁴係氫；R⁵選自甲基、2,2,2-三氟乙基和環丙基；X係CH或N；並且n係0或1；或其藥學上可接受的鹽。

【0038】 具有式 (I) 之化合物的實例包括描述於WO 2013/014448、WO 2015/175632、WO 2016/054987、WO 2016/015453、WO 2016/094821、WO 2016/070816和WO 2016/173438中的那些。

奧希替尼及其藥物組成物

【0039】 奧希替尼具有以下化學結構：



【0040】 已知奧希替尼的游離鹼的化學名為：*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺。奧希替尼描述於WO 2013/014448中。奧希替尼也被稱為AZD9291。

【0041】 奧希替尼能以如下甲磺酸鹽的形式存在：*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽。甲磺酸奧希替尼也被稱為TAGRISSO™。

【0042】 甲磺酸奧希替尼目前被批准為每日一次口服片劑製劑，劑量為80 mg（以游離鹼表示，相當於95.4 mg甲磺酸奧希替尼），用於治療轉移性EGFR

T790M突變陽性NSCLC患者。如果需要修改劑量，則可用40 mg每日一次口服片劑製劑（以游離鹼表示，相當於47.7 mg甲磺酸奧希替尼）。片芯包含藥物稀釋劑（諸如甘露糖醇和微晶纖維素）、崩解劑（諸如低取代羥丙基纖維素）和潤滑劑（諸如硬脂酸富馬酸鈉）。片劑製劑描述於WO 2015/101791中。

【0043】 因此，在一方面，奧希替尼或其藥學上可接受的鹽呈甲磺酸鹽的形式，即*N*-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽。

【0044】 在一方面，將奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日投與一次。在另一方面，將甲磺酸奧希替尼每日投與一次。

【0045】 在一方面，奧希替尼的總日劑量為約80 mg。在另一方面，甲磺酸奧希替尼的總日劑量為約95.4 mg。

【0046】 在一方面，奧希替尼的總日劑量為約40 mg。在另一方面，甲磺酸奧希替尼的總日劑量為約47.7 mg。

【0047】 在一方面，奧希替尼或其藥學上可接受的鹽呈片劑形式。

【0048】 在一方面，將奧希替尼或其藥學上可接受的鹽以包含一種或多種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物的形式投與。在另一方面，該組成物包含一種或多種藥物稀釋劑（諸如甘露糖醇和微晶纖維素）、一種或多種藥物崩解劑（諸如低取代羥丙基纖維素）或一種或多種藥物潤滑劑（諸如硬脂酸富馬酸鈉）。

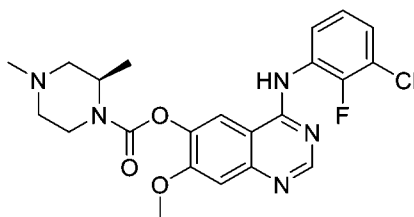
【0049】 在一方面，該組成物呈片劑的形式，其中片芯包含：(a) 從2至70份的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽；(b) 從5至96份的兩種或更多種藥物稀釋劑；(c) 從2至15份的一種或多種藥物崩解劑；以及 (d) 從0.5至3份的一種或多種藥物潤滑劑；並且其中所有份係按重量計，並且份數之和 (a) + (b) + (c) + (d) = 100。

【0050】 在一方面，該組成物呈片劑的形式，其中片芯包含：(a) 從7至25份的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽；(b) 從55至85份的兩種或多種藥物稀釋劑，其中藥物稀釋劑包括微晶纖維素和甘露糖醇；(c) 從2至8份的藥物崩解劑，其中藥物崩解劑包括低取代羥丙基纖維素；(d) 從1.5至2.5份的藥物滑潤劑，其中藥物滑潤劑包括硬脂醯富馬酸鈉；並且其中所有份係按重量計，並且份數之和 $(a) + (b) + (c) + (d) = 100$ 。

【0051】 在一方面，該組成物呈片劑的形式，其中片芯包含：(a) 約19份的甲磺酸奧希替尼；(b) 約59份的甘露糖醇；(c) 約15份的微晶纖維素；(d) 約5份的低取代羥丙基纖維素；以及 (e) 約2份的硬脂醯富馬酸鈉；並且其中所有份係按重量計，並且份數之和 $(a) + (b) + (c) + (d) + (e) = 100$ 。

AZD3759

【0052】 AZD3759具有以下化學結構：



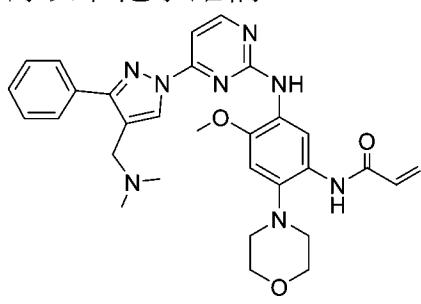
【0053】 已知AZD3759的游離鹼的化學名為：4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-喹啉基 (2R)-2,4-二甲基-1-哌啶甲酸酯。AZD3759描述於 WO 2014/135876中。

【0054】 在一方面，將AZD3759或其藥學上可接受的鹽每日投與兩次。在另一方面，將AZD3759每日投與兩次。

【0055】 在一方面，AZD3759的總日劑量為約400 mg。在另一方面，將約200 mg的AZD3759每日投與兩次。

拉澤替尼

【0056】 拉澤替尼具有以下化學結構：



【0057】 已知拉澤替尼的游離鹼的化學名為*N*-{5-[(4-{4-[(二甲基氨基)甲基]-3-苯基-1*H*-吡唑-1-基}-2-嘧啶基)胺基]-4-甲氧基-2-(4-咪啉基)苯基}丙烯醯胺。拉澤替尼描述於WO 2016/060443中。拉澤替尼也被稱為YH25448和GNS-1480。

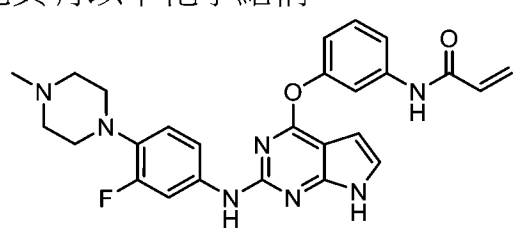
【0058】 在一方面，將拉澤替尼或其藥學上可接受的鹽每日投與一次。在另一方面，將拉澤替尼每日投與一次。

【0059】 在一方面，拉澤替尼的總日劑量為約20至320 mg。

【0060】 在一方面，拉澤替尼的總日劑量為約240 mg。

艾維替尼 (avitinib/abivertinib)

【0061】 艾維替尼具有以下化學結構：



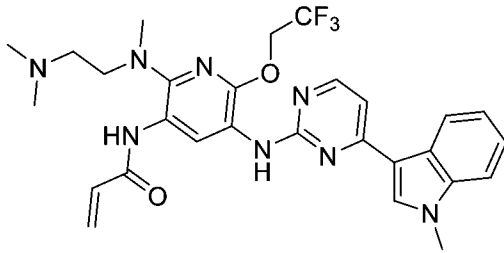
【0062】 已知艾維替尼的游離鹼的化學名為：*N*-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-7*H*-吡咯并(2,3-*d*)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙-2-烯醯胺。艾維替尼揭露於US 2014038940中。艾維替尼(avitinib)也被稱為艾維替尼(abivertinib)。

【0063】 在一方面，將艾維替尼或其藥學上可接受的鹽每日投與兩次。在另一方面，將馬來酸艾維替尼每日投與兩次。

【0064】 在一方面，馬來酸艾維替尼的總日劑量為約600 mg。

艾氟替尼（伏美替尼（furmonertinib））

【0065】 艾氟替尼具有以下化學結構：



【0066】 已知艾氟替尼的游離鹼的化學名為：N-{2-[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)胺基}-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-{[4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-2-基]胺基}吡啶-3-基}丙烯醯胺。艾氟替尼揭露於WO 2016/15453中。艾氟替尼也被稱為AST2818。

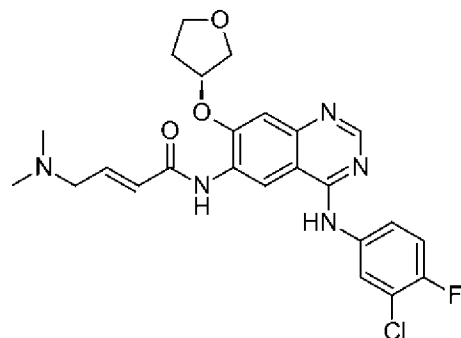
【0067】 在一方面，將艾氟替尼或其藥學上可接受的鹽每日投與一次。在另一方面，將甲磺酸艾氟替尼每日投與一次。

【0068】 在一方面，甲磺酸艾氟替尼的總日劑量為約80 mg。

【0069】 在一方面，甲磺酸艾氟替尼的總日劑量為約40 mg。

阿法替尼

【0070】 阿法替尼具有以下化學結構：



【0071】 已知阿法替尼的游離鹼的化學名為：*N*-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-[(3*S*)-氧雜戊環-3-基]氧基喹唑啉-6-基]-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺。阿法替尼揭露於WO 02/50043中。阿法替尼也被稱為吉泰瑞（**Gilotrif**）。

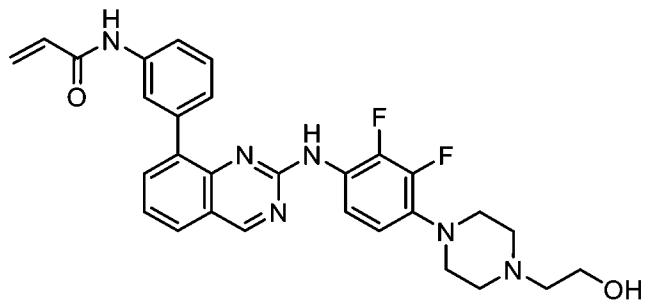
【0072】 在一方面，將阿法替尼或其藥學上可接受的鹽每日投與一次。在另一方面，將馬來酸阿法替尼每日投與一次。

【0073】 在一方面，馬來酸阿法替尼的總日劑量為約40 mg。

【0074】 在一方面，馬來酸阿法替尼的總日劑量為約30 mg。

CK-101

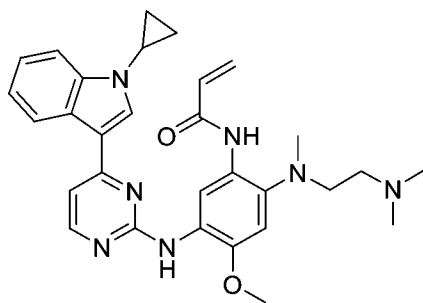
【0075】 CK-101具有以下化學結構：



【0076】 已知CK-101的游離鹼的化學名為：*N*-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羥乙基)吡咯-1-基)苯基)胺基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯醯胺。CK-101揭露於WO 2015/027222中。CK-101也被稱為RX-518。

HS-10296（阿美替尼（almonertinib））

【0077】 HS-10296（阿美替尼）具有以下化學結構：

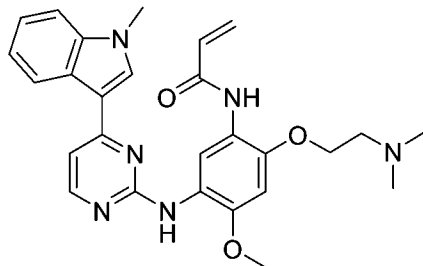


【0078】 已知HS-10296的游離鹼的化學名為：N-[5-[[4-(1-環丙基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]胺基]-2-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]-4-甲氧基-苯基]丙-2-烯醯胺。HS-10296揭露於WO 2016/054987中。

【0079】 在一方面，HS-10296的總日劑量為約110 mg。

BPI-7711

【0080】 BPI-7711具有以下化學結構：

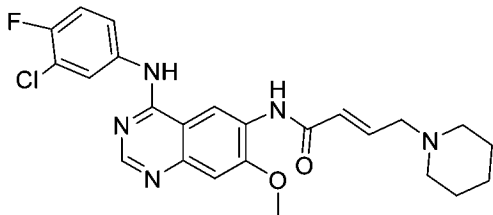


【0081】 已知BPI-7711的游離鹼的化學名為：N-[2-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]丙-2-烯醯胺。BPI-7711揭露於WO 2016/94821中。

【0082】 在一方面，BPI-7711的總日劑量為約180 mg。

達克替尼

【0083】 達克替尼具有以下化學結構：



【0084】 已知達克替尼的游離形式的化學名為：*(2E)-N*-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯醯胺。達克替尼描述於WO 2005/107758中。達克替尼也被稱為PF-00299804。

【0085】 達克替尼能以如下達克替尼一水合物的形式存在：即*(2E)-N*-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯醯胺一水合物。

【0086】 在一方面，將達克替尼或其藥學上可接受的鹽每日投與一次。在另一方面，將達克替尼一水合物每日投與一次。

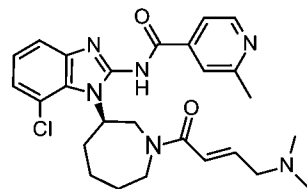
【0087】 在一方面，達克替尼一水合物的總日劑量為約45 mg。

【0088】 在一方面，達克替尼或其藥學上可接受的鹽呈片劑形式。

【0089】 在一方面，將達克替尼或其藥學上可接受的鹽以包含一種或多種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物的形式投與。在另一方面，該一種或多種藥學上可接受的賦形劑包括乳糖一水合物、微晶纖維素、羥乙酸澱粉鈉和硬脂酸鎂。

納紫替尼

【0090】 納紫替尼具有以下化學結構：



【0091】 已知納紫替尼的游離鹼的化學名為：*N*-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮雜環庚烷-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺。納紫替尼揭露於WO 2013/184757中。

【0092】 在一方面，納紮替尼的總日劑量為約150 mg、約225 mg或約350 mg。

患者和臨床結局

【0093】 與現有的標準護理、安慰劑或不治療相比，患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者可以從改善的預後中獲益，該等患者可以視需要被分類為患有IB期、II期和IIIA期疾病，在腫瘤切除後接受用於根據本說明書所述之方法進行使用的EGFR TKI。特別地，腫瘤切除後的輔助EGFR TKI治療可以提供以下中的一種或多種：無病生存期（DFS）提高；至首次後續治療時間（TFST）延遲；或總生存期（OS）提高。

【0094】 DFS定義為從隨機分組（或開始治療）起直到疾病復發或死亡之日的時間。DFS的提高可以相對於現有的標準護理、安慰劑或不治療來測量。在一方面，DFS可以相對於安慰劑或不治療來測量。

【0095】 在一方面，輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的至少約50%（諸如至少約60%、至少約70%或至少約80%）降低。在另一方面，該患者在完全腫瘤切除後可以視需要已被分類為患有IB期、II期或IIIA期EGFRm NSCLC，並且輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的約75%（諸如76%、77%、78%、79%、80%或81%）降低。在另一方面，該患者在完全腫瘤切除後可以視需要已被分類為患有IB期、II期或IIIA期EGFRm NSCLC，並且輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的約75%至約90%（諸如77%至約88%；或諸如77%至約82%；或諸如約78%至約80%）降低。在另一方面，該患者在完全腫瘤切除後可以視需要已被分類為患有II期或IIIA期EGFRm NSCLC，並且輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的約80%（諸如81%、82%、83%、84%或85%）降低。在另一方面，該患者在完全腫瘤切除後可以視需要已被分類為患有II期或

IIIA期EGFRm NSCLC，並且輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的約80%至約90%（諸如約80%至約85%；或諸如約82%至約84%）降低。在另一方面，該患者在完全腫瘤切除後可以視需要已被分類為患有IB期EGFRm NSCLC，並且輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的約50%（諸如48%、49%、50%、51%或52%）降低。在另一方面，該患者在完全腫瘤切除後可以視需要已被分類為患有IB期EGFRm NSCLC，並且輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的約45%至約55%（諸如約48%至約52%；或諸如約49%至約51%）降低。在另一方面，該患者在完全腫瘤切除後可以視需要已被分類為患有II期EGFRm NSCLC，並且輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的約80%（諸如81%、82%、83%、84%或85%）降低。在另一方面，該患者在完全腫瘤切除後可以視需要已被分類為患有II期EGFRm NSCLC，並且輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的約80%至約90%（諸如約80%至約85%；或諸如約82%至約84%）降低。在另一方面，該患者在完全腫瘤切除後可以視需要已被分類為患有IIIA期EGFRm NSCLC，並且輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的約85%（諸如86%、87%、88%、89%或90%）降低。在另一方面，該患者在完全腫瘤切除後可以視需要已被分類為患有IIIA期EGFRm NSCLC，並且輔助EGFR TKI治療提供疾病復發或死亡風險的約85%至約95%（諸如約85%至約90%；或諸如約87%至約89%）降低。

【0096】 在一方面，輔助EGFR TKI治療提供至少約12個月（諸如至少約24個月、諸如至少約36個月、諸如至少約48個月或諸如至少約60個月）的DFS。

【0097】 在一方面，輔助EGFR TKI治療在約12個月時提供約97%（諸如95%、96%、97%、98%或99%）的DFS的概率。在另一方面，輔助EGFR TKI治療在約12個月時提供約95%至約99%（諸如約95%至約98%；或諸如約96%至98%）的DFS的概率。在另一方面，輔助EGFR TKI治療在約24個月時提供約90%

(諸如87%、88%、89%、90%、91%或92%)的DFS的概率。在另一方面，輔助EGFR TKI治療在約24個月時提供約85%至約95% (諸如約86%至約92%；或諸如約87%至約91%)的DFS的概率。在另一方面，輔助EGFR TKI治療在約36個月時提供約80% (諸如77%、78%、79%、80%、81%或82%)的DFS的概率。在另一方面，輔助EGFR TKI治療在約36個月時提供約75%至約85% (諸如約77%至約82%；或諸如約78%至約80%)的DFS的概率。

【0098】 在一方面，輔助EGFR TKI治療在約24個月時提供至少約30% (諸如至少約28%、29%、30%、31%或32%)的DFS的概率增加。在另一方面，輔助EGFR TKI治療在約24個月時提供至少約28%至約32% (諸如至少約29%至約31%)的DFS的概率增加。在另一方面，輔助EGFR TKI治療在約36個月時提供至少約30% (諸如至少約28%、29%、30%、31%或32%)的DFS的概率增加。在另一方面，輔助EGFR TKI治療在約36個月時提供至少約28%至約32% (諸如至少約29%至約31%)的DFS的概率增加。

【0099】 在一方面，輔助EGFR TKI治療提供至少約48個月的中值DFS。在另一方面，輔助EGFR TKI治療提供至少約54個月的中值DFS。在另一方面，輔助EGFR TKI治療提供至少約60個月的中值DFS。在另一方面，輔助EGFR TKI治療提供至少約66個月的中值DFS。在另一方面，輔助EGFR TKI治療提供至少約72個月的中值DFS。

【0100】 TFST定義為從隨機分組 (或開始治療)之日起到中止輔助EGFR TKI治療後抗癌療法開始日期或死亡之日的較早時間。

【0101】 在一方面，輔助EGFR TKI治療提供至少約12個月 (諸如至少約24個月、諸如至少約36個月、諸如至少約48個月或諸如至少約60個月)的TFST。

【0102】 OS係從隨機分組 (或開始治療)起到死亡之日 (由於任何原因)的時間。

【0103】 在一方面，輔助EGFR TKI治療提供至少約60個月的中值OS。在另一方面，輔助EGFR TKI治療提供至少約72個月的中值OS。在另一方面，輔助EGFR TKI治療提供大約至少約84個月的中值OS。在另一方面，輔助EGFR TKI治療提供大約至少約96個月的中值OS。

【0104】 根據病理學標準，患有局部晚期或轉移性EGFR突變陽性NSCLC的患者可以已在術後被分類為患有IB期、II期或IIIA期疾病，該等患者接受用於根據本說明書所述之方法進行使用的EGFR TKI。分期可以根據肺癌的TNM（腫瘤、淋巴結、轉移）分期系統（AJCC癌症分期手冊（AJCC Cancer Staging Manual），第7版，施普林格出版社（Springer），紐約）來確定。

【0105】 在一方面，該患者係完全腫瘤切除後的被分類為患有IB期、II期或IIIA期表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者。在一方面，該患者係完全腫瘤切除後的被分類為患有II期或IIIA期表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者。在一方面，該患者係完全腫瘤切除後的被分類為患有IB期表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者。在一方面，該患者係完全腫瘤切除後的被分類為患有II期表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者。在一方面，該患者係完全腫瘤切除後的被分類為患有IIIA期表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者。

【0106】 在一方面，該患者接受過輔助化療。在一方面，該患者未接受過輔助化療。

實例

用於評估AZD9291 相比於安慰劑在完全腫瘤切除後在進行或未進行輔助化療的情況下在患有表皮生長因子受體突變陽性IB-III A期非小細胞肺癌的患者中的功效和安全性的III期、雙盲、隨機、安慰劑對照、多中心研究 (ADAURA)

【0107】 ADAURA(NCT02511106; *Clinical Lung Cancer* [臨床肺癌] [2018], 第19卷, 第4期, e533-36) 係用於評估AZD9291相比於安慰劑在患有具有中心確認的最常見的敏感性EGFR突變 (Ex19Del和L858R) (單獨地或與其他EGFR突變組合) (如藉由中心測試確認的) 的IB-III A期非小細胞肺癌 (NSCLC) 的患者中的功效和安全性的3期、雙盲、隨機、安慰劑對照研究, 該等患者已完全切除腫瘤, 進行或未進行術後輔助化療。輔助化療應當包括給予最多4個週期的鉑基雙藥。

研究設計概述

【0108】 患者以1:1被隨機分組接受AZD9291或安慰劑。患者在隨機分組前已從手術中充分恢復, 並且完成了任何標準護理輔助化療。如果不投與輔助化療, 則在完全手術切除後10週內將患者隨機分組; 如果投與輔助化療, 則在手術後26週內將患者隨機分組。

【0109】 考慮到被發現具有野生型EGFR的患者、樣本耗損和由於其他原因的10%篩選失敗率, 估計將篩選大約3200名患者以隨機分組大約700名患者。大約60%的患者從亞洲招募, 並且大約40%的患者從非亞洲國家招募。患有IB期癌症的隨機分組患者的比例為大約30%, 並且患有II-III A期的隨機分組患者的比例為大約70%。在隨機分組時, 按分期 (IB與II與III A)、突變類型 (Ex19Del/L858R, 單獨地或與其他EGFR突變組合) (如由中心實驗室使用基於組織的測試確認的) 和人種 (亞洲/非亞洲) 對患者進行分層。

【0110】 在完全切除後，所有患者均需要在開始治療前28天內進行基線CT掃描（胸部和腹部，包括肝臟和腎上腺），以確認不存在疾病。

【0111】 患者在基線、2週、4週、12週和每12週接受安全性評估，直到完成或中止治療。所有研究患者均必須在停止治療後進行28天的跟蹤訪視。患者最多治療3年，或者直到疾病復發或滿足其他中止標準。

【0112】 患者針對疾病復發接受常規CT掃描（胸部和腹部，包括肝臟和腎上腺）與另外的解剖成像，如藉由患者的體征和症狀指示的。無病生存期（DFS）應當從隨機分組之日起直到藉由研究現場評估疾病復發或在沒有復發的情況下死亡（由於任何原因）之日進行測量。

【0113】 將在12週、24週對患者進行疾病復發跟蹤，然後每24週直到5年（看作係264週），此後每年一次。在疾病復發後，將每24週對患者進行總生存期（OS）跟蹤，直到5年（看作係264週），然後此後每年一次。

【0114】 在疾病復發時，將對患者進行重新分期，並且將記錄所有NSCLC復發部位。患者在復發後接受的治療將由醫師確定。將記錄復發後癌症治療和程序。

【0115】 在從首例患者隨機分組起的前2年內大約每6個月召集並會見獨立數據監察委員會（IDMC），此後大約每年一次。IDMC將審查安全性評估，並且根據安全性發現提出繼續、修改或停止研究的建議。將審查嚴重不良事件、不良事件和其他安全性數據，並且將由IDMC評價個體和匯總安全性數據。

【0116】 最初將按照研究方案對患者進行跟蹤，直到初步分析的數據截止（根據28個月的招募期，估計為首例受試者隨機分組後的68-70個月）。如果在初步分析時在IB群體中明顯少於70例DFS事件，則將根據相同的研究計畫對所有患者進行進一步跟蹤，直到「IB分析」。

【0117】在初步分析（或「IB分析」，如果需要）後，將根據簡化研究計畫對患者進行生存跟蹤（OS延長期），直到延長OS分析的數據截止，這將發生在初步分析數據截止日期後的大約一年。可替代地（或另外），將在末例受試者入組（LSI）後5年對患者進行生存跟蹤，這將發生在初步分析數據截止日期後的大約兩年。此延長OS分析將不會受事件數量的驅動，因此結果將僅被視為探索性的。如果在延長OS分析的數據截止時有任何剩餘的患者服用研究藥物，則他們將能夠繼續研究治療，直到完成或滿足治療中止標準。

【0118】在延長OS分析後，ADAURA研究將被關閉，並且將完全停止對不再服用研究治療的全球招募患者的生存、癌症治療和安全性數據的收集。將在研究之外管理仍在服用研究藥物的任何患者。

目標患者群體

【0119】這樣的男性和女性患者符合本研究的條件，他們的年齡為18歲及以上（來自日本/台灣的患者的年齡為至少20歲），經組織學確診為原發性非鱗狀非小細胞肺癌，完全手術切除了原發性腫瘤，並且根據病理學標準，在術後被分類為IB期、II期或IIIA期（在日本排除了IB期患者）。當已隨機分組大約210名（30%）患者時，關閉了患有IB期疾病的患者的招募；並且當已隨機分組大約470名（70%）患者時，關閉了患有II-IIIA期疾病的患者的招募。確認患者患有腫瘤，該腫瘤攜帶已知與EGFR-TKI敏感性相關的最常見的EGFR突變（Ex19Del；L858R）之一，單獨地或與其他EGFR突變組合，如藉由中心測試確認的。

【0120】患者可以根據標準護理接受過最多4個週期的在先鉑雙藥輔助化療，但是必須沒有接受過在先放療。不允許術前（新輔助）鉑基或其他化療。

治療持續時間

【0121】 在隨機分組後開始用AZD9291（80 mg，每日一次）或安慰劑進行治療。患者將繼續接受隨機治療，直到疾病復發，滿足治療中止標準，或治療完成。最長治療持續時間為3年（156週）。

研究產品、劑量和投與方式

【0122】 AZD9291係一種口服的、有效的、具選擇性的、具中樞神經系統（CNS）活性的、不可逆的表皮生長因子受體（EGFR）酪胺酸激酶抑制劑（TKI），其以相對於野生型EGFR顯著的選擇性裕度有效對抗NSCLC中的EGFR-TKI敏感性和抗性兩種突變。根據隨機分組方案，投與AZD9291（80 mg口服，每日一次）或相匹配的安慰劑。

關鍵納入標準

【0123】 a) 經組織學確診為原發性非小細胞肺癌（NSCLC），主要為非鱗狀組織學。

【0124】 b) 根據病理學標準，患者必須在術後被分類為IB期、II期或IIIA期。分期將根據肺癌的TNM（腫瘤、淋巴結、轉移）分期系統（第7版）。

【0125】 c) 中心實驗室確認，腫瘤攜帶已知與EGFR-TKI敏感性相關的2種常見的EGFR突變（Ex19del、L858R）之一，單獨地或與包括T790M在內的其他EGFR突變組合。

【0126】 d) 原發性NSCLC的完全手術切除係強制性的。所有大體疾病都必須在手術結束時被切除。切除的所有手術裕度都必須是腫瘤陰性的。切除可以藉由開放或視頻輔助胸外科手術（VATS）技術完成。

【0127】 e) 在隨機分組時從手術和標準術後治療（如果適用）中完全恢復。手術後4週內不能開始治療。對於未接受過輔助化療的患者，從手術到隨機分組

之間可以經過不超過10週；對於接受過輔助化療的患者，從手術到隨機分組之間可以經過不超過26週。在任何手術後術後傷口必須完全癒合。對於接受過術後鉑基輔助化療的患者，從化療的末次投與劑量到隨機分組之日必須經過至少2週（但不超過10週）。在開始研究治療時，患者必須已從大於CTCAE 1級的所有在先療法毒性中恢復，但脫髮和在先鉑療法相關的2級神經病變除外。

【0128】 f) 世界衛生組織體力狀態評分爲0至1。

關鍵排除標準

【0129】 a) 用任何以下一項治療：用於當前肺癌的術前或術後或計畫的放射療法；術前（新輔助）鉑基或其他化療；除標準鉑基雙藥術後輔助化療以外的用於治療NSCLC的任何在先抗癌療法，包括研究療法；用新輔助或輔助EGFR-TKI的在先治療；在首劑研究藥物的4週內的大手術（包括原發性腫瘤手術，不包括血管通路的放置）；患者目前接受（或無法在接受首劑研究治療前停止使用）已知係CYP3A4的有效誘導劑的藥物或草藥補充劑（至少3週前）；在化合物或其任何相關材料的五個半衰期內用研究藥物治療（如果已知）。

【0130】 b) 僅進行了環節切除術或楔形切除術的患者。

【0131】 c) 其他惡性腫瘤史，除了：經充分治療的非黑素瘤皮膚癌、經有療效地治療的原位癌或經有療效地治療的其他實性瘤，它們在治療結束後的>5年內沒有疾病證據，並且在治療醫師看來，沒有在先惡性腫瘤復發的重大風險。

【0132】 d) 在開始研究治療時，大於CTCAE 1級的所有未解決的在先療法毒性，但脫髮和在先鉑療法相關的2級神經病變除外。

【0133】 e) 嚴重或不受控制的全身性疾病的任何證據，該等嚴重或不受控制的全身性疾病包括不受控制的高血壓和活動性出血體質，它們在研究者看來使得患者不希望參與試驗或將危害對方案的依從性；或活動性感染的任何證據，

該等活動性感染包括B型肝炎、C型肝炎和人類免疫缺陷病毒（HIV）。活動性感染將包括因感染而接受靜脈內治療的任何患者；活動性B型肝炎感染將至少包括基於血清學評估的B型肝炎表面抗原陽性（HbsAg陽性）的所有患者。

【0134】 f) 難治性噁心和嘔吐、慢性胃腸疾病、無法吞咽配製產品或先前進行過大腸切除而排除AZD9291的充分吸收。

【0135】 g) 任何以下心臟標準：使用篩選診所ECG機器匯出的QTcF值從3個ECG獲得的平均靜息校正QT間期（QTc） > 470 msec；任何臨床上重要的靜息ECG的節律、傳導或形態的異常，例如完全性左束支傳導阻滯、三度心臟傳導阻滯、二度心臟傳導阻滯；增加QTc延長風險或心律不整事件風險的任何因素，諸如心臟衰竭、低鉀血症、先天性長QT綜合症、長QT綜合症家族史或一級親屬40歲以下不明原因的猝死，或已知延長QT間期的任何伴隨服藥。

【0136】 h) ILD、藥物誘導的ILD、需要類固醇治療的放射性肺炎的既往病史，或臨床活動性ILD的任何證據。

【0137】 i) 骨髓儲備不足或器官功能不足，如任何以下化驗值所展示的：絕對嗜中性粒細胞計數 $< 1.5 \times 10^9/L$ ；血小板計數 $< 100 \times 10^9/L$ ；血紅蛋白 < 90 g/L；p-丙胺酸轉胺酶（ALT） $> 2.5 \times$ 正常上限（ULN）；天冬胺酸轉胺酶（AST） $> 2.5 \times$ ULN；總膽紅素 $> 1.5 \times$ ULN或在存在已記錄的捷倍耳氏症候群（未結合高膽紅素血症）的情況下 $> 3 \times$ ULN；肌酐 $> 1.5 \times$ ULN同時肌酐清除率 < 50 mL/min（藉由Cockcroft和Gault公式測量或計算）；僅當肌酐 $> 1.5 \times$ ULN時才需要確認肌酐清除率。

功效評估

無病生存期（DFS）

【0138】 無病生存期係本研究的主要終點，並且定義為從隨機分組之日起直到疾病復發或在沒有疾病復發的情況下因任何原因死亡之日的時間。疾病復發定義為藉由研究現場評估根據CT或MRI掃描的疾病復發和/或根據活檢的病理性疾病的證據。主要群體係II/IIIA期患者。

【0139】 2、3、4和5年的DFS率分別定義為在2、3、4和5年時存活且無疾病的患者比例，根據在初步分析時DFS的主要終點的Kaplan Meier圖來估計。

【0140】 將使用用於生成p值的按分期（II、IIIA）、突變類型（Ex19Del、L858R，單獨地或與其他EGFR突變組合）和人種（亞洲、非亞洲）分層的對數秩檢驗以及使用用於處理關係的Breslow方法分析患有II-IIIA期癌症的患者子集的DFS。將使用用於生成p值的按分期（IB、II、IIIA）、突變狀態（Ex19Del、L858R，單獨地或與其他EGFR突變組合，如藉由中心測試確認的）和人種（亞洲、非亞洲）分層的對數秩檢驗以及使用用於處理關係的Breslow方法分析整個群體的DFS。將如下直接從U和V統計量獲得危險比和置信區間（Berry等人1991, Statistics in Medicine [醫學統計學], 第10卷, 第749-55頁；Selke和Siegmund 1983, Biometrika [生物統計學報], 第70卷, 第315-26頁）：

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

$$HR\text{的}95\% \text{ CI} = (\exp\{U/V - 1.96/\sqrt{V}\}, \exp\{U/V + 1.96/\sqrt{V}\})$$

【0141】 其中 $U = \sum_i (d_{1i} - e_{1i})$ 係對數秩檢驗統計量（其中 d_{1i} 和 e_{1i} 係組1中觀察到的和預期的事件），並且 $\sqrt{V}$ 係從以分層（STRATA）項作為分層變數的LIFETEST程序獲得的對數秩檢驗統計量的標準差。HR係危險比，並且CI係置信區間。

【0142】 將按治療組給出DFS的Kaplan-Meier（KM）圖。

總生存期（OS）

【0143】 總生存期定義為從隨機分組起到死亡之日（由於任何原因）的時間。

【0144】 在隨機分組後，將每24週對患者進行生存跟蹤，持續5年（264週），然後此後每年一次，直到研究關閉。

【0145】 2、3、4和5年的OS率分別定義為在2、3、4和5年時存活的患者比例，根據在初步分析時OS的Kaplan Meier圖來估計。

【0146】 將在初步分析時使用用於生成p值的按分期（IB、II、IIIA）、突變類型（Ex19Del、L858R，單獨地或與其他EGFR突變組合）和人種（亞洲、非亞洲）分層的對數秩檢驗以及使用用於處理關係的Breslow方法分析OS數據。將如上所述之直接從U和V統計量獲得危險比和置信區間（前提係有足夠的事件可用於有意義的分析（> 20例死亡），否則將提供描述性總結）。

至首次後續治療時間或至死亡時間

【0147】 至首次後續治療時間（TFST）或至死亡時間定義為從隨機分組之日起到中止研究藥物後抗癌療法開始日期或死亡之日的較早時間。在分析時不知道是否接受過後續治療或不知道是否已死亡的任何患者將在最後已知未接受過後續治療的時間進行截尾；即確認這一點的最後一次跟蹤訪視。

結果

【0148】 根據獨立數據監察委員會（IDMC）的建議，ADAURA基於其壓倒性功效的確定而早期被解盲了。本文給出的結果來源於2020年1月數據截止後進行的分析。DCO最初預計在2022年2月。

【0149】 整個患者組、患有II-III A期疾病的患者、患有IB期疾病的患者、患有II期疾病的患者、患有III A期疾病的患者以及接受過和未接受過輔助化療的患

者的DFS的KM圖分別顯示在圖1-圖5、圖7和圖8中。數據總結在下面的表1和表2中。

【0150】 關鍵發現係：

- 在II/IIIA期患者的主要群體中，相比於安慰劑，在奧希替尼的情況下疾病復發或死亡的風險降低83%（DFS HR = 0.17（0.12，0.23）；p < 0.0001）
- 在整個群體中，相比於安慰劑，在奧希替尼的情況下疾病復發或死亡的風險降低79%（DFS HR 0.21 [95% CI 0.16，0.28]；p < 0.0001）
- 在整個群體中，奧希替尼相比於安慰劑的2年DFS率分別為89%相比於53%
- 無論患者是否接受過在先輔助化療，DFS都一致提高
- 未成熟OS（5%成熟度）顯示出有利於奧希替尼的生存趨勢：
 - II/IIIA期患者群體：奧希替尼：8例死亡（3%），安慰劑：17例死亡（7%）

[表1]

	II-III A期 n(o) = 233 n(p) = 237	IB/II/III A期 n(o) = 339 n(p) = 343	輔助化療 n(o) = 187 n(p) = 191	無輔助化療 n(o) = 152 n(p) = 152
中值 DFS，月 (95% CI) 奧希替尼 安慰劑	NR (38.8，NC) 20.4 (16.6，24.5)	NR (NC，NC) 28.1 (22.1，35.8)	NR (38.8，NC) 22.3 (17.5，35.0)	NR (NC，NC) 33.1 (22.1，NC)
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)
成熟度，%	33	29	30	27
2年DFS率，% (95% CI) 奧希替尼 安慰劑	89.5 (84.0，93.2) 43.8 (36.7，50.8)	88.8 (84.1，92.1) 52.9 (46.9，58.6)	88.3 (81.8，92.6) 49.3 (41.1，57.1)	89.2 (81.6，93.8) 57.3 (48.2，65.4)
中值 跟蹤，月 奧希替尼 安慰劑	22.1 15.0	22.1 16.6	22.1 16.6	22.1 18.2

DFS，無病生存期；n，接受奧希替尼（o）或安慰劑（p）的患者數量；HR，危險比；CI，置信區間；NR，未達到；NC，未計算；p，概率值

[表2]

	IB期 n(o) = 106 n(p) = 106	II期 n(o) = 118 n(p) = 118	IIIA期 n(o) = 115 n(p) = 119
中值DFS，月（95% CI） 奧希替尼 安慰劑	NR（NC，NC） 48.2（NC，NC）	NR（NC，NC） 28.1（20.4，NC）	38.8（38.6，NC） 12.9（10.9，18.3）
HR（95% CI）	0.50（0.27，0.94）	0.17（0.08，0.31）	0.12（0.07，0.20）
成熟度，%	19	27	40
2年DFS率，%（95% CI） 奧希替尼 安慰劑	87（77，93） 73（62，81）	91（82，95） 56（45，65）	88（79，94） 32（23，42）
中值跟蹤，月 奧希替尼 安慰劑	22.1 22.0	22.1 16.6	22.1 11.1

DFS，無病生存期；n，接受奧希替尼（o）或安慰劑（p）的患者數量；HR，危險比；CI，置信區間；NR，未達到；NC，未計算；p，概率值

【符號說明】

【0151】 無

【生物材料寄存】

【0152】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於在腫瘤切除後對患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者進行輔助治療中使用的表皮生長因子受體（EGFR）酪胺酸激酶抑制劑（TKI），其中該EGFR TKI係第二代或第三代EGFR TKI。

【請求項2】 用於如請求項1所述使用的EGFR TKI，其中該患者已被分類為患有II期或IIIA期EGFRm NSCLC。

【請求項3】 用於如請求項1或請求項2所述使用的EGFR TKI，其中該患者接受過輔助化療。

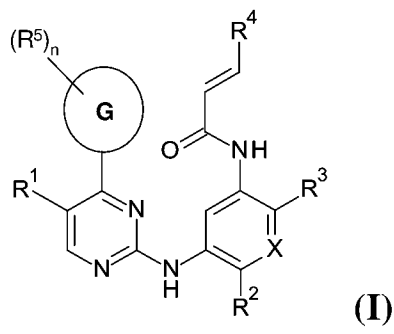
【請求項4】 用於如請求項1至3中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該EGFRm NSCLC包含EGFR中的激活突變，該等激活突變選自外顯子19缺失或外顯子21 L858R取代突變。

【請求項5】 用於如請求項1至4中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該輔助EGFR TKI治療提供提高的無病生存期（DFS）。

【請求項6】 用於如請求項1至5中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該輔助EGFR TKI治療在約24個月時提供約85%至約95%的DFS的概率。

【請求項7】 用於如請求項1至6中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI係第三代EGFR TKI。

【請求項8】 用於如請求項1至7中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI係具有式 (I) 之第三代EGFR TKI：



其中：

G選自4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基、吡啶-3-基、吡啶-1-基、3,4-二氫-1H-[1,4]嘔吩并[4,3-*a*]吡啶-10-基、6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2-*a*]吡啶-10-基、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-1-基、吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基和吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹選自氫、氟、氯、甲基和氰基；

R²選自甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和甲基；

R³選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基、2-(甲基胺基)乙氧基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌啶-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌啶-1-基、甲基[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(咪啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基和4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌啶-1-基；

R⁴選自氫、1-哌啶基甲基和N,N-二甲基胺基甲基；

R⁵獨立地選自甲基、乙基、丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟、氯和環丙基；

X係CH或N；並且

n係0、1或2；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項9】用於如請求項1至7中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該第三代EGFR TKI選自由以下組成之群組：奧希替尼或其藥學上可接受的鹽、AZD3759或其藥學上可接受的鹽、拉澤替尼或其藥學上可接受的鹽、艾維替尼或其藥學上可接受的鹽、艾氟替尼或其藥學上可接受的鹽、CK-101或其藥學上可接受的鹽、HS-10296或其藥學上可接受的鹽和BPI-7711或其藥學上可接受的鹽。

【請求項10】用於如請求項1至9中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該第三代EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項11】用於如請求項10所述使用的EGFR TKI，其中將該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日投與一次。

【請求項12】用於如請求項10或請求項11所述使用的EGFR TKI，其中將該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽以片劑形式投與。

【請求項13】用於如請求項10至12中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽係甲磺酸奧希替尼。

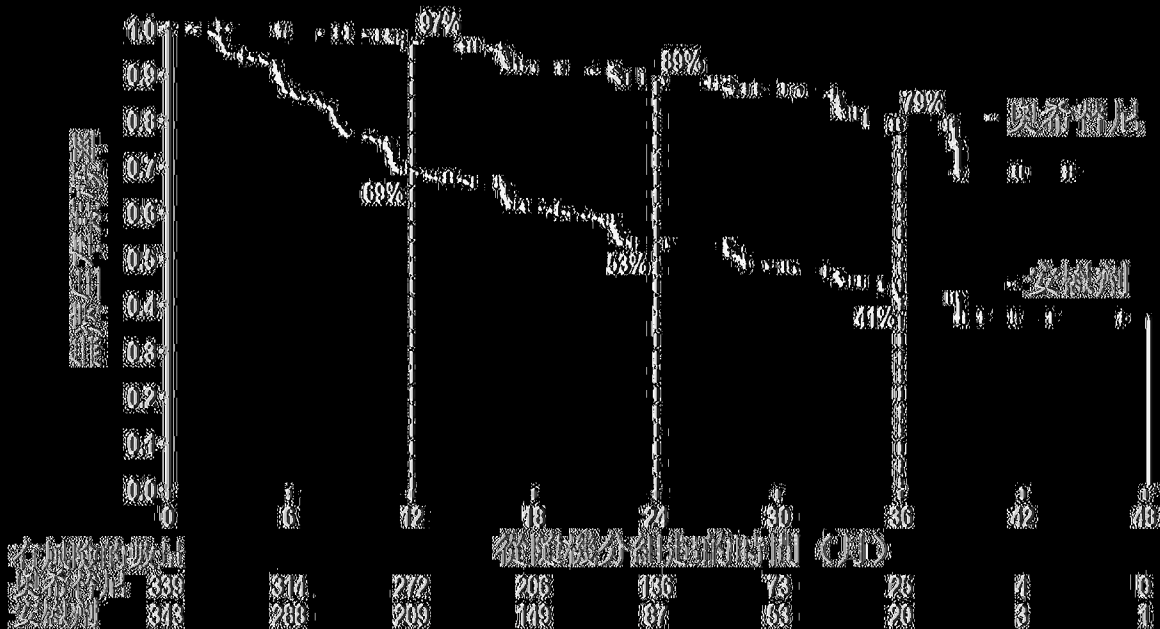
【請求項14】用於如請求項1至6中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI係選自阿法替尼和達克替尼的第二代EGFR TKI。

【請求項15】EGFR TKI在製造用於在腫瘤切除後對患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者進行輔助治療的藥物中之用途，其中該EGFR TKI係第二代或第三代EGFR TKI。

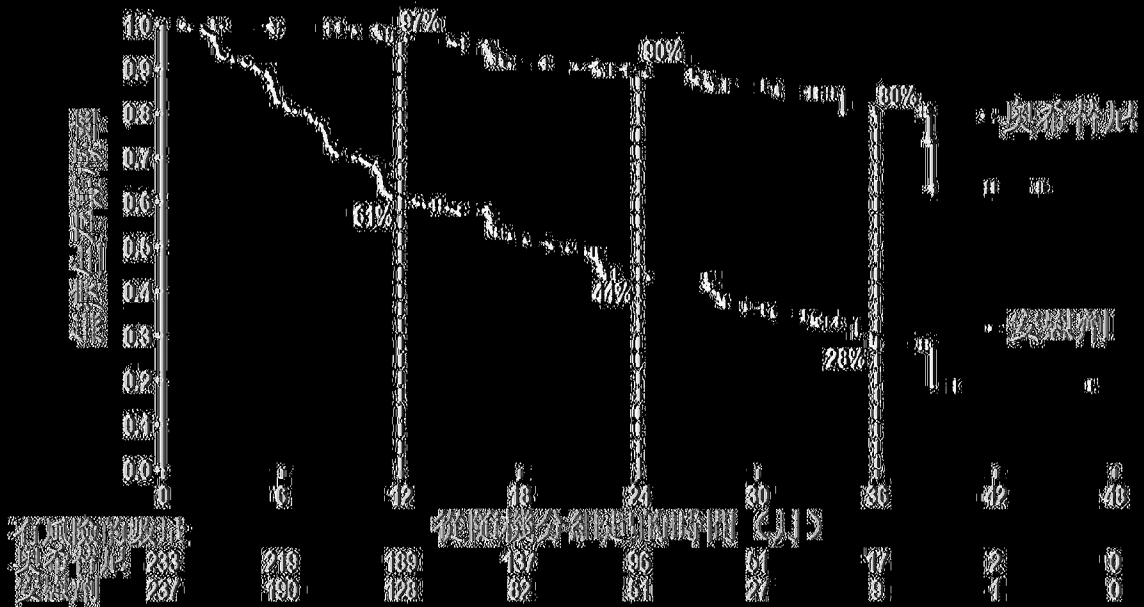
【請求項16】一種對患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFRm）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者進行治療的方法，所述方法包括在腫瘤切除後用第二代或第三代EGFR TKI對該患者進行輔助治療。

【請求項17】一種提高患有表皮生長因子受體突變陽性（EGFR_m）非小細胞肺癌（NSCLC）的患者的無病生存期（DFS）的方法，該方法包括在腫瘤切除後用第二代或第三代EGFR TKI對該患者進行輔助治療。

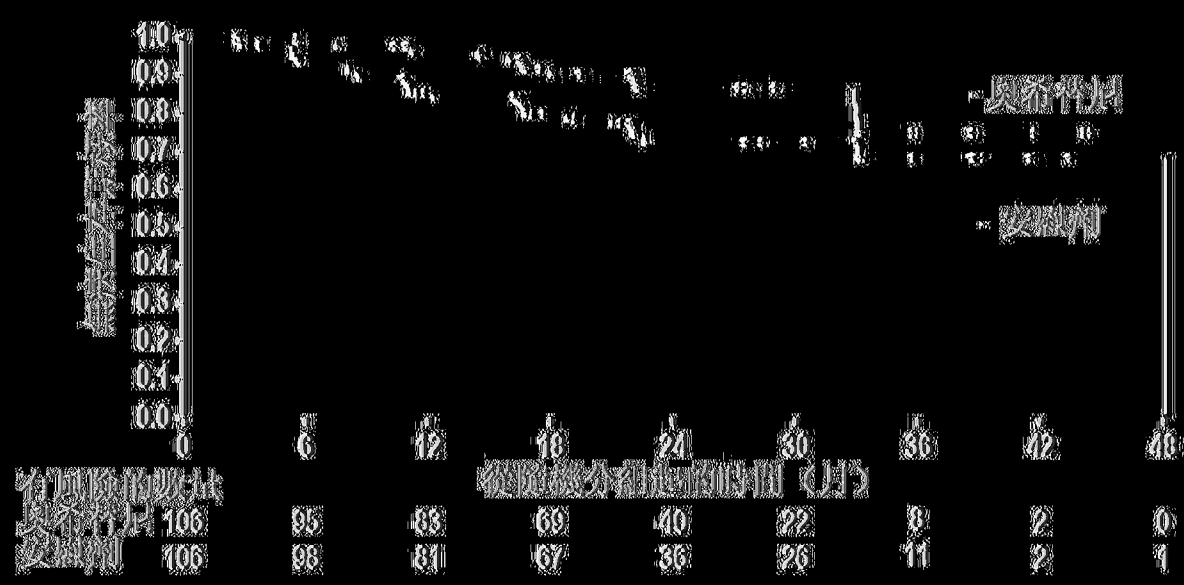
[(發明圖式)]



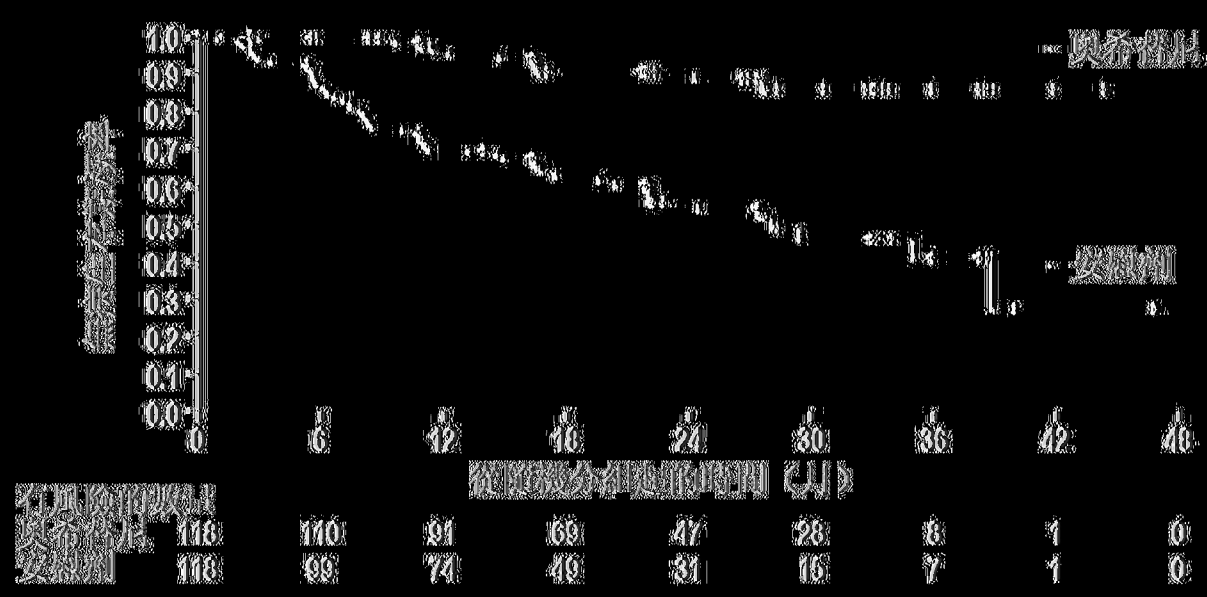
[(圖1)]



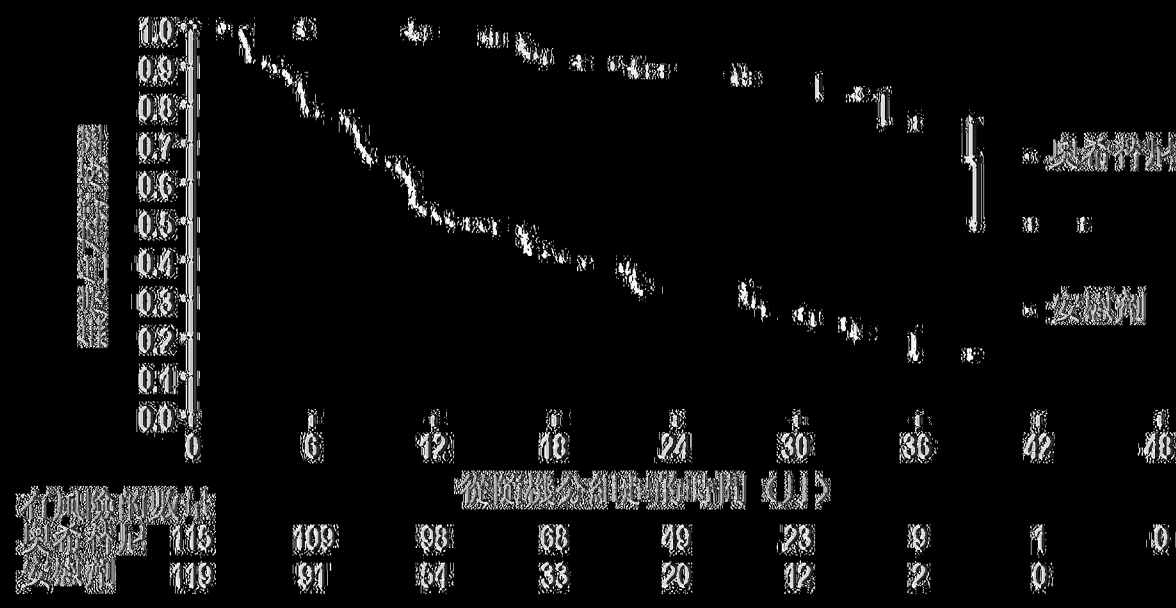
[(圖2)]



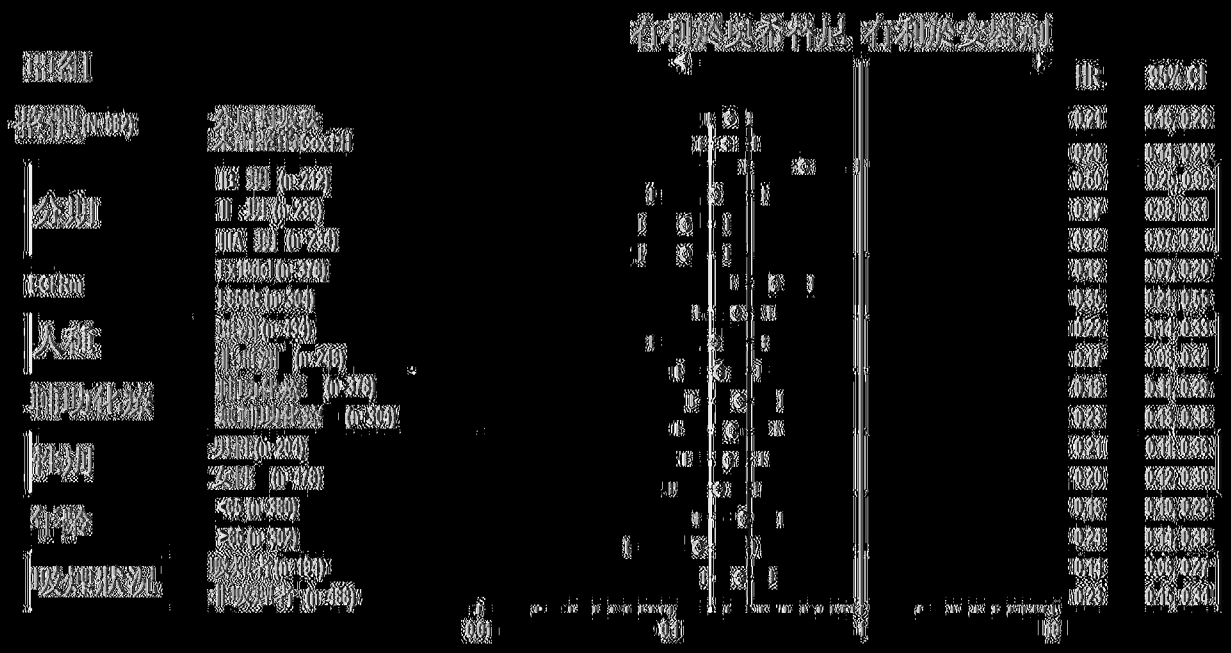
[(図)3]



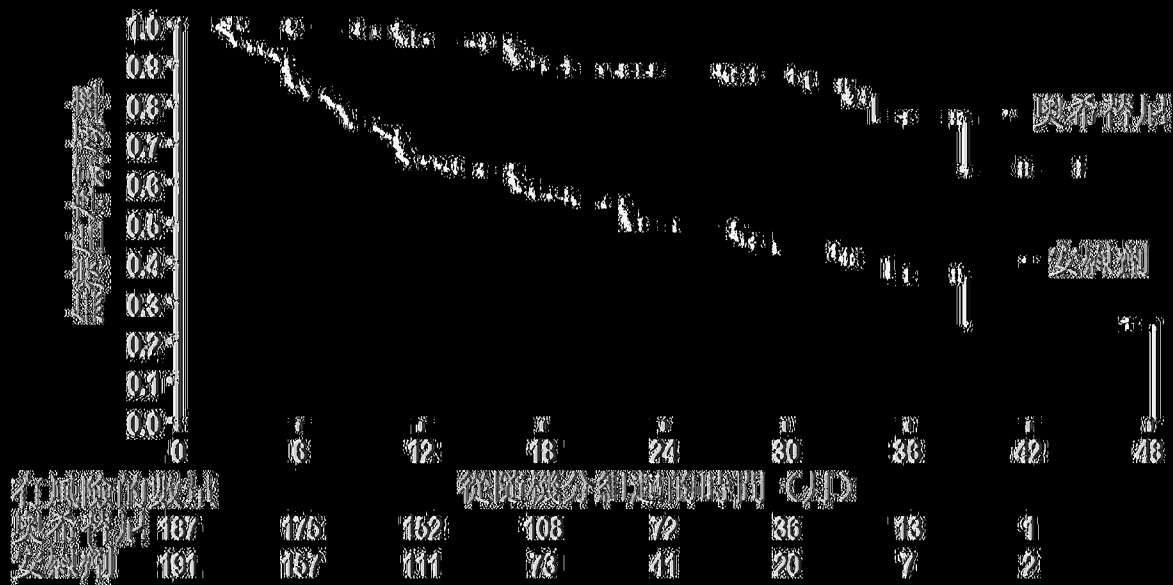
[(図)4]



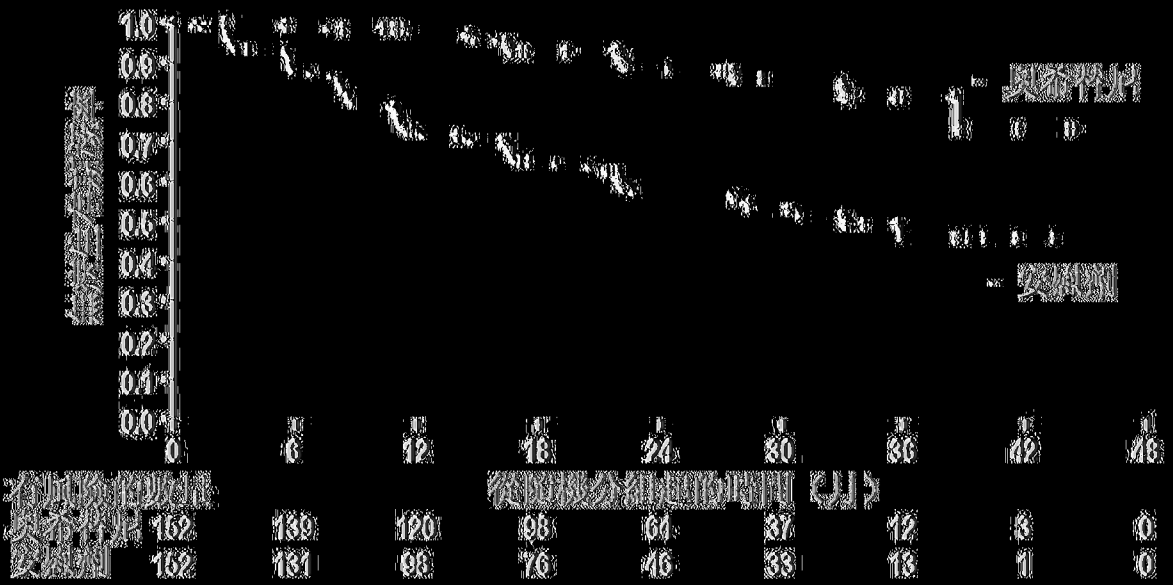
(圖5)



(圖6)



|(1-1)/1|



|(1-1)/8|