(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113645976 A
(43)申请公布日 2021.11.12

(21)申请号 202080025201.0

(22)申请日 2020.03.27

(30)优先权数据
62/825867 2019.03.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.09.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/058729 2020.03.27

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/201097 EN 2020.10.08

(71)申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶

(72)发明人 A·F·P·纳什

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 张宇腾 黄希贵

(51)Int.Cl.
A61K 31/501(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书13页

(54)发明名称

用于治疗非小细胞肺癌的奥希替尼

(57)摘要

本说明书涉及表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI),用于在治疗未接受过EGFR TKI的局部晚期或转移性EGFR突变阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者中使用,其中该EGFR TKI与培美曲塞和铂化学疗法组合施用。

CN 113645976 A

1.一种EGFR TKI,用于在治疗未接受过EGFR TKI的局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC患者中使用,其中该EGFR TKI与培美曲塞和铂化学疗法组合施用,并且其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

2.用于根据权利要求1所述使用的EGFR TKI,其中该铂化学疗法包含选自顺铂或卡铂的基于铂的药剂。

3.用于根据权利要求1或权利要求2所述使用的EGFR TKI,其中该培美曲塞和铂化学疗法在持续21天的治疗周期的仅第1天施用。

4.用于根据权利要求1或权利要求2所述使用的EGFR TKI,其中该培美曲塞和铂化学疗法在持续21天的治疗周期的仅第1天施用,施用四个连续周期,随后每21天施用一次培美曲塞,直至疾病进展或者不可接受的毒性。

5.用于根据前述权利要求中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该EGFR突变阳性NSCLC包含EGFR中的激活突变,这些激活突变选自外显子19缺失或L858R取代突变。

6.用于根据前述权利要求中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC是转移性EGFR突变阳性NSCLC。

7.用于根据前述权利要求中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该EGFR TKI是第二代EGFR TKI。

8.用于根据权利要求7所述使用的EGFR TKI,其中该第二代EGFR TKI是达克替尼或其药学上可接受的盐。

9.用于根据权利要求1至6中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该EGFR TKI是第三代EGFR TKI。

10.用于根据权利要求9所述使用的EGFR TKI,其中该第三代EGFR TKI选自由以下组成的组:奥希替尼或其药学上可接受的盐、AZD3759或其药学上可接受的盐、和拉泽替尼或其药学上可接受的盐。

11.用于根据权利要求10所述使用的EGFR TKI,其中该第三代EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。

12.用于根据权利要求11所述使用的EGFR TKI,其中将该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。

13.用于根据权利要求11或权利要求12所述使用的EGFR TKI,其中将该奥希替尼或其药学上可接受的盐以片剂形式施用。

14.用于根据权利要求11至13中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐是奥希替尼甲磺酸盐。

15.一种治疗未接受过EGFR TKI的人类患者的局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC的方法,该方法包括向该患者施用EGFR TKI,其中该EGFR TKI与培美曲塞和铂化学疗法组合施用,并且其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

16.EGFR TKI在制造用于治疗未接受过EGFR TKI的局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC患者的药物中的用途,其中该EGFR TKI与培美曲塞和铂化学疗法组合施用,并且其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

用于治疗非小细胞肺癌的奥希替尼

技术领域

[0001] 本说明书描述了表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI),用于在治疗未接受过EGFR TKI的局部晚期或转移性EGFR突变阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者中使用。特别地,本说明书描述了第二代或第三代EGFR TKI与培美曲塞和铂化学疗法的组合。

背景技术

[0002] 原发性肺癌是全世界最常见的癌症形式(在2018年占所有新癌症病例的大约13.5%),并且它仍然是全球癌症相关死亡的主要原因(占所有癌症死亡的25.3%)。非小细胞肺癌(NSCLC)占所有肺癌的大约80%至90%(针对NSCLC的国家综合癌症网络(NCCN)指南2019)。

[0003] 尽管最近在早期检测中取得进展,但在70%至80%的患者中,肺癌被诊断为局部晚期或转移期,此时肺癌不再适合进行手术切除(NCI Surveillance,Epidemiology,and End Results Program.[NCI监测、流行病学和最终结果计划]Cancer Stat Facts:lung and bronchus cancer.[癌症统计事实:肺癌和支气管癌]可在以下处获得:https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html.2018年11月8日访问)。晚期NSCLC是无法治愈的病症。尽管开发了新疗法,但预后仍然不佳,EGFR状态未知的NSCLC的患者的平均5年存活率大约为5%。

[0004] 当前临床实践中,对于晚期NSCLC患者的治疗决策根据肿瘤的分子亚型来进行(针对NSCLC的NCCN指南2019)。晚期NSCLC患者的生物标志物分子分析是基于国际指南的标准临床实践,用于检测NSCLC的预测性和预后性生物标志物的存在(针对NSCLC的NCCN指南2019)。

[0005] 许多基因突变或改变已被鉴定为影响疗法选择的分子治疗靶点。在这些突变中,EGFR激活突变(最常见的是Ex19del和L858R)的存在与对EGFR TKI疗法(例如,埃罗替尼、吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼和达克替尼)的应答性相关。在NSCLC中检测到的其他基因改变包括间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因重排,与对ALK-TKI的应答性相关;ROS原癌基因1(ROS1)基因重排,与对ROS1-TKI的应答性相关;B-Raf原癌基因(BRAF)点突变,其中一些(V600E)对口服BRAF和MEK抑制剂的组合疗法有反应;以及KRAS原癌基因(KRAS)点突变,这些表明存活率低和对EGFR-TKI的应答降低。其他不断发展的生物标志物包括人类表皮生长因子受体2(HER2)、MET外显子14突变,和涉及RET和嗜神经性原肌球蛋白受体激酶1(NTRK1)的融合基因(Annals Oncol[肿瘤学年鉴](2018),第29卷(增刊_4):iv192-iv237)。

[0006] 患有晚期NSCLC以及具有在一线全身疗法之前发现的携带激活性EGFR突变的肿瘤的患者的既定一线疗法是以下EGFR-TKI之一:奥希替尼(被NCCN小组标记为首选)、埃罗替尼、阿法替尼、吉非替尼或达克替尼(针对NSCLC的NCCN指南2019)。接受EGFR-TKI的晚期突变阳性EGFR NSCLC的患者的具有超过2年的中位总生存期(OS),这是与未选择的接受基于铂的化学疗法的患者的生存期相比(大约12个月;J Clin Oncol.[临床肿瘤学杂志](2012),第30卷(27),3417-20)。已经报道了在具有激活性EGFR突变的患者中,用一线EGFR-

TKI治疗的应答率(RR)为50％至80％，相比之下，在接受铂双联化学疗法(作为一线疗法或在EGFR-TKI一线疗法的情况下进展后作为二线疗法)的患者中，应答率为15％至34％(N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志][2010]，第362卷(25)，2380-8;N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志][2017]，第376卷(7)，629-40;Lancet Oncol.[柳叶刀肿瘤学](2012)，第13卷(3)，239-46;J.Clin.Oncol.[临床肿瘤学杂志](2013)，第31卷(27)，3327-34;Lancet Oncol.[柳叶刀肿瘤学](2015)，第16卷(8)，990-8;Lancet Oncol.[柳叶刀肿瘤学](2014)，第15卷，213-22)。在III期研究中，当达克替尼(第二代EGFR TKI)作为一线治疗给予患有EGFR突变阳性NSCLC患者时与吉非替尼相比可延长无进展生存期(PFS)，中位PFS为147个月(95％置信区间(CI)11.1-16.6)相比于9.2个月(9.1-11.0)(危险比(HR)0.59，95％CI 0.47-0.74;p＜0.0001)(Lancet Oncol.[柳叶刀肿瘤学](2017)，第18卷(11)，1454-1466)。

[0007] 比较作为一线疗法施用的奥希替尼相比于(versus/vs.)吉非替尼或埃罗替尼对患有晚期突变阳性EGFR(Ex19del或L858R)NSCLC的患者的功效和安全性的III期FLAURA研究(N.Engl.JMed.[新英格兰医学杂志](2018)，第378卷，113-25)显示，与埃罗替尼或吉非替尼(10.2个月[95％置信区间[CI]:9.6,11.1])相比，奥希替尼组的中位无进展生存期(PFS)(18.9个月[95％CI:15.2,21.4])显著提高，其中危险比(HR)为0.46(95％CI:0.37,0.57;p＜0.0001)。根据FLAURA研究的结果，NCCN专家小组推荐奥希替尼作为这些患者的首选一线疗法。值得注意的是，在FLAURA研究中，无论在试验开始时关于已知或治疗的中枢神经系统(CNS)转移的状态如何，在奥希替尼组的6％的患者和标准EGFR TKI组的15％的患者中均观察到CNS进展事件。此外，在根据基线脑扫描具有CNS转移的患者中，奥希替尼在CNS PFS方面展示出相对于标准EGFR-TKI在名义上有统计学意义和临床意义的提高，其中CNS进展的风险降低52％(HR 0.48;95％CI 0.26-0.86 p＝0.014;未达到中位CNS PFS(95％CI 16.5,NC(即无法计算))相比于13.9个月(95％CI 8.3至NC);J Clin Oncol.[临床肿瘤学杂志](2018)，第36卷(33)，3290-7)。

[0008] 化学疗法和第一代EGFR TKI

[0009] 针对NSCLC的NCCN指南2019不建议在患有EGFR突变阳性NSCLC的患者的当前化学疗法中增加EGFR-TKI。该指南基于来自随机II期研究CALGB 30406的亚组的数据，该研究比较了单独的埃罗替尼相比于埃罗替尼与化学疗法(卡铂加紫杉醇)的组合作为晚期EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗，这些患者从不吸烟或以前是轻度吸烟者(J Clin Oncol.[临床肿瘤学杂志](2012)，第30卷(17)，2063-9)。在具有EGFR突变的患者的亚组中，研究的两个臂中的PFS和OS相似，并且与埃罗替尼单一疗法相比，组合与更多副作用相关。本研究中的化学治疗方案不包括培美曲塞。

[0010] 然而，在近期的III期研究(NEJ009)中，将卡铂和培美曲塞加入吉非替尼作为未经治疗的晚期EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗，相对于吉非替尼单一疗法，改善了患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)，并且具有可接受的毒性谱(J.Clin.Oncol.[临床肿瘤学杂志](2018)，第36卷(15_增刊)：摘要9005;Annals Oncol.[肿瘤学年鉴](2018)，第29卷(增刊_8):viii493-viii547.10.1093/annonc/mdy292.)。这些数据支持了在晚期EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗中将化学疗法添加至第一代EGFR-TKI疗法的概念。其余更小临床试验研究了第一代EGFR TKI例如吉非替尼和埃罗替尼与化学疗法的组合作为EGFR突变阳性NSCLC的一线治疗的用途，并且同时提供了第一代EGFR TKI与化学疗法的组合的支持

性数据(J.Clin.Oncol.[临床肿瘤学杂志](2018),第36卷(15增刊):摘要9005;Doi:10.1136/esmoopen-2017-000313;Annals Oncol.[肿瘤学年鉴](2015),第26卷(5),888-94;Int.J.Cancer.[国际癌症杂志](2017),第141卷(6),1249-56;J.Clin.Oncol.[临床肿瘤学杂志](2016),第34卷(27),3258-66;Annals Oncol.[肿瘤学年鉴](2018),第29卷(增刊_8):1381PD;Lung Cancer[肺癌],(2015),第90卷(1),65-70;Lancet Oncol.[临叶刀肿瘤学](2013),第14卷(8),777-86;J.Clin.Oncol.[临床肿瘤学杂志](2014),第32卷(第15期_增刊):e19076;"Is upfront combo therapy better than the sum of its parts?[前期组合疗法是否优于其各部分的总和?]"医景网(Medscape),2018年08月09日)。

[0011] 化学疗法与第二代或第三代EGFR TKI的组合

[0012] 在这种情况下,化学疗法与第二代或第三代EGFR TKI(例如奥希替尼)的组合是否有作用尚不清楚。

[0013] 如上所述,NEJ009 III期研究表明,相对于吉非替尼单一疗法,培美曲塞和铂化学疗法与吉非替尼的组合作为未经治疗的晚期EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗,改善了患者的PFS和OS。然而,第一代TKI单一疗法的临床益处可能显著低于第二代或第三代EGFR TKI的单一疗法的临床益处。如以上所指出的,FLAURA III期临床试验也证明了这一点,奥希替尼组中的中位PFS为18.9个月,而埃罗替尼/吉非替尼组中的中位PFS为10.2个月。在本披露之前,没有关于培美曲塞和铂化学疗法组合相比于针对吉非替尼在NEJ009 III期研究中观察到的单一疗法的额外益处是否会在第二代或第三代EGFR TKI中观察到的信息。

[0014] 对于患有局部晚期或转移性NSCLC的患者(这些患者的疾病在先前的EGFR TKI疗法的情况下进展,而且这些患者的肿瘤在表皮生长因子受体基因内携带T790M突变),正在进行一项单独的奥希替尼相比于奥希替尼加卡铂/培美曲塞的II期、开放标签、随机研究(UMIN000024438),但结果尚不知晓,且不能直接应用于一线情况(即,未接受过的EGFR TKI的患者)。此外,尚无报道的研究第二代或第三代EGFR TKI与培美曲塞和铂化学疗法的组合在未接受过EGFR TKI的EGFR突变阳性NSCLC患者中的结果的试验。

[0015] 不适合进行治愈性手术或放射疗法的局部晚期癌症和转移性EGFR突变阳性NSCLC是无法治愈的病症。因此,对于患有这些病症的患者仍然存在高度未满足的医疗需求。

[0016] 我们已经发现,奥希替尼与培美曲塞和铂化学疗法的组合的使用可以获得改善的预后,例如下列中一项或多项的改善:改善的无进展生存期(PFS)、或改善的应答持续时间(DoR)、或改善的总生存期(OS)。

发明内容

[0017] 本说明书描述了一种EGFR TKI,用于在治疗未接受过EGFR TKI的局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC患者中使用,其中该EGFR TKI与培美曲塞和铂化学疗法组合施用,并且其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

[0018] 本说明书进一步描述了这种治疗,其中该治疗获得下列中的一项或多项:改善的无进展生存期(PFS);改善的应答持续时间(DoR);或改善的总生存期(OS)。

具体实施方式

[0019] 在第一方面,提供了一种EGFR TKI,用于在治疗未接受过EGFR TKI的局部晚期或

转移性EGFR突变阳性NSCLC患者中使用,其中该EGFR TKI与培美曲塞和铂化学疗法组合施用,并且其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

[0020] 在另一方面,提供了一种治疗未接受过EGFR TKI的人类患者的局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC的方法,该方法包括向该患者施用EGFR TKI,其中该EGFR TKI与培美曲塞和铂化学疗法组合施用,并且其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

[0021] 在另一方面,提供了EGFR TKI在制造用于治疗未接受过EGFR TKI的局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC患者的药物中的用途,其中该EGFR TKI与培美曲塞和铂化学疗法组合施用,并且其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

[0022] 如本文所用,当提及任何给定数值时,术语"约"意指在该值的±10%之内。

[0023] EGFR突变阳性NSCLC和诊断方法

[0024] 在2004年,据报道EGFR的外显子18-21中的激活突变与NSCLC中对EGFR-TKI疗法的应答相关(Science[科学](2004),第304卷,1497-1500;New England Journal of Medicine[新英格兰医学杂志](2004),第350卷,2129-2139)。据估计,这些突变在美国和欧洲大约10%-16%的NSCLC患者以及亚洲大约30%-50%的NSCLC患者中普遍存在。其中两个最显著的EGFR激活突变是外显子19缺失和外显子21中的错义突变。外显子19缺失占已知EGFR突变的大约45%。在外显子19中检测到导致三至七个氨基酸缺失的十一个不同突变,并且所有这些突变均以氨基酸747-749的一致缺失的密码子为中心。最显著的外显子19缺失是E746-A750。外显子21中的错义突变占已知的EGFR突变的大约39%-45%,其中取代突变L858R占外显子21中总突变的大约39%(J.Thorac.Oncol.[胸部肿瘤学杂志](2010),1551-1558)。技术人员应知道EGFR中的与对EGFR-TKI疗法的应答改善相关的突变。

[0025] 因此,在实施例中,EGFR突变阳性NSCLC包含EGFR中的激活突变。在另外的实施例中,EGFR中的激活突变包含外显子18-21中的激活突变。在另外的实施例中,EGFR中的激活突变包含外显子19缺失或外显子21中的错义突变。在另外的实施例中,EGFR中的激活突变包含外显子19缺失或L858R取代突变。

[0026] 在实施例中,局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC是局部晚期EGFR突变阳性NSCLC。

[0027] 在实施例中,局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC是转移性EGFR突变阳性NSCLC。

[0028] 在实施例中,局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC不适合进行治愈性手术或放射疗法。

[0029] 技术人员将认识到存在许多用于检测EGFR激活突变的方法。适合用于在这些方法中使用的多个测试已由美国食品和药物管理局(FDA)批准。这些方法包括基于肿瘤组织的诊断方法和基于血浆的诊断方法。通常,首先使用来源于患者的肿瘤组织活检样品来评估EGFR突变状态。如果肿瘤样品不可用,或如果肿瘤样品为阴性,则可以使用血浆样品来评估EGFR突变状态。用于检测EGFR激活突变、特别是用于检测外显子19缺失或L858R取代突变的合适诊断测试的具体实例是Cobas™EGFR突变测试v2(罗氏分子诊断公司(Roche Molecular Diagnostics))。

[0030] 因此,在实施例中,EGFR突变阳性NSCLC包含EGFR中的激活突变(诸如外显子18-21中的激活突变,例如外显子19缺失或外显子21中的错义突变,例如外显子19缺失或L858R取

代突变),其中已使用适当的诊断测试确定了患者的EGFR突变状态。在另外的实施例中,使用肿瘤组织样品来确定EGFR突变状态。在另外的实施例中,使用血浆样品来确定EGFR突变状态。在另外的实施例中,诊断方法使用FDA批准的测试。在另外的实施例中,诊断方法使用Cobas™EGFR突变测试(v1或v2)。

[0031] EGFR TKI和T790M突变

[0032] EGFR TKI可以表征为第一代、第二代或第三代EGFR TKI,如下所述。

[0033] 第一代EGFR TKI是带有激活突变的EGFR的可逆抑制剂,其不会显著抑制带有T790M突变的EGFR。第一代TKI的实例包括吉非替尼和埃罗替尼。

[0034] 第二代EGFR TKI是带有激活突变的EGFR的不可逆抑制剂,其不会显著抑制带有T790M突变的EGFR。第二代TKI的实例包括阿法替尼和达克替尼。

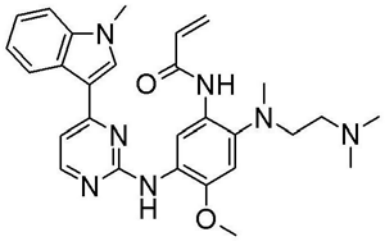
[0035] 第三代EGFR TKI是带有激活突变的EGFR的抑制剂,其也显著抑制带有T790M突变的EGFR,而不显著抑制野生型EGFR。第三代TKI的实例包括奥希替尼、AZD3759、拉泽替尼、那扎替尼、CO1686(诺司替尼)、HM61713、ASP8273、EGF816和PF-06747775(马韦尔替尼)。

[0036] 在实施例中,EGFR TKI是第二代EGFR TKI。在另外的实施例中,第二代EGFR TKI是达克替尼或其药学上可接受的盐。

[0037] 在实施例中,EGFR TKI是第三代EGFR TKI。在另外的实施例中,第三代EGFR TKI选自由以下组成的组:奥希替尼或其药学上可接受的盐、AZD3759或或其药学上可接受的盐、和拉泽替尼或其药学上可接受的盐。在另外的实施例中,第三代EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。

[0038] 奥希替尼及其药物组合物

[0039] 奥希替尼具有以下化学结构:

[0040] 。

[0041] 已知奥希替尼的游离碱的化学名为:N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。奥希替尼描述于WO 2013/014448中。奥希替尼也被称为AZD9291。

[0042] 奥希替尼能以如下甲磺酸盐的形式存在:N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐。甲磺酸奥希替尼也被称为TAGRISSO™。

[0043] 甲磺酸奥希替尼目前被批准为每日一次口服片剂制剂,剂量为80mg(以游离碱表示,相当于95.4mg甲磺酸奥希替尼),用于治疗转移性EGFR T790M突变阳性NSCLC患者。如果需要修改剂量,则可用40mg每日一次口服片剂制剂(以游离碱表示,相当于47.7mg甲磺酸奥希替尼)。片芯包含药物稀释剂(诸如甘露糖醇和微晶纤维素)、崩解剂(诸如低取代羟丙基纤维素)和润滑剂(诸如硬脂酰富马酸钠)。片剂制剂描述于WO 2015/101791中。

[0044] 因此,在实施例中,奥希替尼或其药学上可接受的盐是甲磺酸盐的形式,即N-(2-

{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐。

[0045] 在实施例中,奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。在另外的实施例中,甲磺酸奥希替尼每日施用一次。

[0046] 在实施例中,奥希替尼的总日剂量为约80mg。在另外的实施例中,甲磺酸奥希替尼的总日剂量为约95.4mg。

[0047] 在实施例中,奥希替尼的总日剂量为约40mg。在另外的实施例中,甲磺酸奥希替尼的总日剂量为约47.7mg。

[0048] 在实施例中,奥希替尼或其药学上可接受的盐是片剂形式。

[0049] 在实施例中,奥希替尼或其药学上可接受的盐以包含一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的形式施用。在另外的实施例中,该组合物包含一种或多种药物稀释剂(如甘露醇和微晶纤维素)、一种或多种药物崩解剂(如低取代的羟丙基纤维素)或一种或多种药物润滑剂(如硬脂酰富马酸钠)。

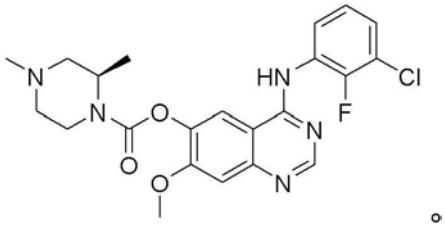
[0050] 在实施例中,组合物是片剂的形式,其中片芯包含:(a)从2至70份奥希替尼或其药学上可接受的盐;(b)从5至96份两种或更多种药物稀释剂;(c)从2至15份一种或多种药物崩解剂;以及(d)从0.5至3份一种或多种药物滑润剂;并且其中所有份是按重量计并且这些份(a)+(b)+(c)+(d)之和=100。

[0051] 在实施例中,组合物是片剂的形式,其中片芯包含:(a)从7至25份奥希替尼或其药学上可接受的盐;(b)从55至85份两种或多种药物稀释剂,其中这些药物稀释剂包含微晶纤维素和甘露醇;(c)从2至8份药物崩解剂,其中这些药物崩解剂包含低取代的羟丙基纤维素;(d)从1.5至2.5份药物滑润剂,其中这些药物滑润剂包含硬脂酰富马酸钠;并且其中所有份是按重量计并且这些份(a)+(b)+(c)+(d)之和=100。

[0052] 在实施例中,组合物是片剂的形式,其中片芯包含:(a)约19份甲磺酸奥希替尼;(b)约59份甘露醇;(c)约15份微晶纤维素;(d)约5份低取代的羟丙基纤维素;以及(e)约2份硬脂酰富马酸钠;并且其中所有份是按重量计,并且份数之和(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100。

[0053] AZD3759

[0054] AZD3759具有以下化学结构:

[0055] 

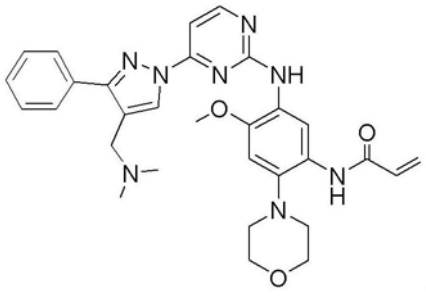
[0056] 已知AZD3759的游离碱的化学名为:4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基(2R)-2,4-二甲基-1-哌嗪甲酸酯。AZD3759描述于WO 2014/135876中。

[0057] 在实施例中,AZD3759或其药学上可接受的盐每日施用两次。在另外的实施例中,AZD3759每日施用两次。

[0058] 在实施例中,AZD3759的总日剂量为约400mg。在另外的实施例中,约200mg的AZD3759每日施用两次。

[0059] 拉泽替尼

[0060] 拉泽替尼具有以下化学结构：

[0061] 

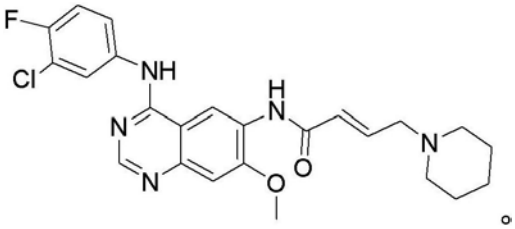
[0062] 已知拉泽替尼的游离碱的化学名为N-{5-[(4-{4-[(二甲基氨基)甲基]-3-苯基-1H-吡唑-1-基}-2-嘧啶基)氨基]-4-甲氧基-2-(4-吗啉基)苯基}丙烯酰胺。拉泽替尼描述于WO 2016/060443中。拉泽替尼也被称为YH25448和GNS-1480。

[0063] 在实施例中，拉泽替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。在另外的实施例中，拉泽替尼每日施用一次。

[0064] 在实施例中，拉泽替尼的总日剂量为约240mg。

[0065] 达克替尼

[0066] 达克替尼具有以下化学结构：

[0067] 

[0068] 已知达克替尼的游离形式的化学名为：(2E)-N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺。达克替尼描述于WO 2005/107758中。达克替尼也被称为PF-00299804。

[0069] 达克替尼能以如下达克替尼一水合物的形式存在：即(2E)-N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺一水合物。

[0070] 在实施例中，达克替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。在另外的实施例中，达克替尼一水合物每日施用一次。

[0071] 在实施例中，达克替尼一水合物的总日剂量为约45mg。

[0072] 在实施例中，达克替尼或其药学上可接受的盐是片剂形式。

[0073] 在实施例中，达克替尼或其药学上可接受的盐以包含一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的形式施用。在另外的实施例中，一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物、微晶纤维素、羟乙酸淀粉钠和硬脂酸镁。

[0074] 基于铂的化学疗法

[0075] 在实施例中，铂化学疗法包括施用顺铂。

[0076] 在实施例中，铂化学疗法由施用顺铂组成。

[0077] 顺铂的总日剂量通常参考体表面积(BSA)进行计算，并且日剂量通常在约50mg/m^2至约120mg/m^2的范围内。因此，在实施例中，顺铂的最大日剂量高达约150mg/m^2，诸如高达约120mg/m^2，诸如高达约100mg/m^2，诸如高达约90mg/m^2，诸如高达约80mg/m^2，诸如高达约70mg/m^2，诸如高达约60mg/m^2，诸如高达约50mg/m^2。在实施例中，顺铂的总日剂量为约75mg/

m^2。

[0078] 历经顺铂化学疗法的患者通常不会每日接受顺铂，并且顺铂通常在治疗周期中施用。在实施例中，治疗周期多达42天，诸如多达35天，诸如多达28天，诸如多达21天。在实施例中，顺铂在每个治疗周期的第1天施用。在实施例中，顺铂在持续21天的治疗周期的仅第1天施用。

[0079] 可替代地，患者可以在5天时间段内接受顺铂。这些患者典型地接受约15mg/m^2至约20mg/m^2之间的最大每日剂量，连续5天。在实施例中，治疗周期多达42天，诸如多达35天，诸如多达28天，诸如多达21天。在实施例中，顺铂仅在每个治疗周期的第1天至第5天施用。在实施例中，顺铂仅在持续21天的治疗周期中的第1天至第5天施用。

[0080] 在实施例中，铂化学疗法包括施用卡铂。

[0081] 在实施例中，铂化学疗法由施用卡铂组成。

[0082] 对于给定患者，卡铂的总日剂量通常使用本领域的技术人员已知的公式(诸如Calvert公式)参考曲线下面积(AUC)进行计算。典型的日剂量在AUC 2至AUC 7的范围内。在实施例中，卡铂的最大日剂量高达AUC 7，诸如高达AUC 6，诸如高达AUC 5，诸如高达AUC 4，诸如高达AUC 3，诸如高达AUC 2。在实施例中，卡铂的总剂量为约AUC 5。

[0083] 历经卡铂化学疗法的患者通常不会每日接受卡铂，并且卡铂通常在治疗周期中施用。在实施例中，治疗周期多达21天，诸如多达14天，诸如多达7天。在实施例中，卡铂在每个治疗周期的第1天施用。在实施例中，卡铂在持续21天的治疗周期的仅第1天施用。

[0084] 培美曲塞

[0085] 在实施例中，培美曲塞的总日剂量高达约500mg/m^2，诸如约500mg/m^2。在另外的实施例中，培美曲塞在持续21天的治疗周期的第1天施用。

[0086] 在实施例中，培美曲塞与维生素补充剂(例如含有维生素B12和叶酸的补充剂)一起施用。

[0087] 在实施例中，有21天周期，其中培美曲塞(总日剂量约500mg/m^2，任选地与维生素补充剂一起)加顺铂(总日剂量约75mg/m^2)或卡铂(总日剂量约AUC 5或约AUC 6)仅在21天周期的第1天施用。在另外的实施例中，有4个连续的21天周期。在仍另外的实施例中，这4个连续的21天周期之后是培美曲塞维持疗法，其中该培美曲塞维持疗法包括每21天施用一次培美曲塞(总日剂量约500mg/m^2，任选地与维生素补充剂一起)直至疾病进展或者不可接受的毒性。

[0088] 临床结果

[0089] 与现有标准护理相比，接受根据本说明书的EGFR TKI的局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC患者可以受益于改善的预后。特别地，这些患者可以受益于下列中一项或多项：改善的无进展生存期(PFS)；改善的客观应答率；改善的应答持续时间(DoR)；或改善的总生存期(OS)。

[0090] 因此，在实施例中，患者受益于至少16个月，诸如至少18个月，诸如至少20个月，诸如至少22个月，诸如至少24个月，诸如至少26个月，诸如至少28个月，诸如至少30个月，诸如至少32个月，诸如至少34个月，诸如至少36个月的无进展生存期。在另外的实施例中，患者受益于至少14个月，诸如至少16个月，诸如至少18个月，诸如至少20个月，诸如至少25个月，诸如至少30个月，诸如至少35个月的应答持续时间。在另外的实施例中，患者受益于至少30

个月,诸如至少35个月,诸如至少40个月,诸如至少45个月,诸如至少50个月,诸如至少55个月,诸如至少60个月,诸如至少65个月,诸如至少70个月的总生存期。

[0091] 与现有标准护理相比,接受根据本说明书的EGFR TKI的、具有晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC的、根据基线脑扫描具有CNS转移的患者可以特别受益于改善的预后。

[0092] 因此,在实施例中,根据基线脑扫描具有CNS转移的患者受益于至少12个月,诸如至少14个月,诸如至少16个月,诸如至少18个月,诸如至少20个月,诸如至少22个月,诸如至少24个月,诸如至少26个月,诸如至少28个月,诸如至少30个月,诸如至少32个月,诸如至少34个月,诸如至少36个月的无进展生存期。

[0093] 本披露中,中枢神经系统无进展生存期(CNS PFS)意指从开始研究治疗直到现有CNS病变进展和/或新的CNS病变或在无CNS进展的情况下死亡的时间。

[0094] 与现有护理标准相比,基于CNS无进展生存期方面的改善,接受根据本说明书的EGFR TKI的、具有晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC的、根据基线脑扫描具有CNS转移的患者可以特别受益于改善的预后,该CNS无进展生存期方面的改善是经由以下方式实现的:(i)预防/延迟新的中枢神经系统转移出现,特别是脑转移和/或,(ii)预防/延迟先前存在的CNS转移的进展,特别是脑转移和/或(iii)在无CNS进展的情况下预防/延迟死亡。

[0095] 因此,在实施例中,根据基线脑扫描具有CNS转移的患者受益于诸如至少14个月,诸如至少16个月,诸如至少18个月,诸如至少20个月,诸如至少22个月,诸如至少24个月,诸如至少26个月,诸如至少28个月,诸如至少30个月,诸如至少32个月,诸如至少34个月,诸如至少36个月的CNS无进展生存期。

[0096] 因此,在实施例中,根据本说明书提供的EGFR TKI用于改善根据基线脑扫描具有CNS转移的患者的应答持续时间(DoR)和总生存期(OS)之一或两者。

[0097] 实例

[0098] 一项奥希替尼与化学疗法的组合作为局部晚期或转移性的EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗的III期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心、国际研究。

[0099] 该研究题目是,“A Phase III,Open-label,Randomized Study of Osimertinib with or without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy,as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR)Mutation-Positive,Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer[一项奥希替尼联合或不联合铂加培美曲塞化学疗法作为表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性、局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗的III期、开放标签、随机研究]”。

[0100] 进行后续研究以确认奥希替尼、培美曲塞和铂化学疗法的组合在治疗患有局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC患者中的益处。

[0101] 研究设计概述

[0102] 这将是在患有局部晚期或转移性EGFR突变阳性(Ex19del和/或L858R)NSCLC的患者中进行的全球III期、开放标签、随机研究,这些患者先前未接受过针对晚期疾病的任何疗法,并且具有的世界卫生组织(WHO)体能状态(PS)为0或1。在大约24个国家内,招募了556名患者。该研究将招募大约60%的亚洲患者和40%的非亚洲患者。

[0103] 在研究的III期随机部分开始之前,非随机的安全导入期将招募多达30名患者以评价奥希替尼与铂化学疗法(卡铂或顺铂)和培美曲塞组合的安全性和耐受性。

[0104] 所提出的研究将只允许招募具有以下任一情况的EGFR突变阳性NSCLC患者：(1)从临床实验室改进修正案(CLIA)认证的当地实验室(对于美国站点)或从认可的当地实验室(对于美国以外的站点)获得的预先存在的阳性(Ex19del或L858R)组织测定；或(2)具有基于在中心实验室前瞻性进行的COBAS™EGFR突变测试v2的阳性组织Ex19del或L858R EGFR突变测定。

[0105] 在研究的安全性导入部分，将以非随机方式对2个群组的患者(奥希替尼加顺铂/培美曲塞以及奥希替尼加卡铂/培美曲塞)进行研究。每个群组多达15名患者将接受奥希替尼(80mg每日一次)与顺铂(75mg/m^2)或卡铂(AUC 5)以及培美曲塞(500mg/m^2)的组合，均以Q3W施用持续4个周期，随后奥希替尼80mg每日一次加培美曲塞维持(500mg/m^2)Q3W直到满足RECIST v1.1所定义的进展或其他中止标准。

[0106] 对于安全性导入中的每一个群组，来自至少12名已完成至少3个周期的铂/培美曲塞双联疗法与奥希替尼的组合的可评估患者的安全性数据将由安全审查委员会(SMC)审查。SRC将建议数据是否支持研究的随机部分的起始。

[0107] 安全性导入中纳入的患者将继续按照方案继续其已分配的治疗。将在所有服用至少1个剂量的奥希替尼并开始化学治疗周期的患者中审查来自研究的安全性导入部分的安全性和耐受性数据。数据将由SRC评估。研究的安全性导入组成部分中包括的患者将从III期随机组成部分的分析排除。

[0108] 安全性导入完成后，与SRC进行讨论，新的患者将按照1:1的比例随机化以接受单独的奥希替尼或奥希替尼与培美曲塞和顺铂或卡铂的组合。在随机分配之前，将按照种族(中国人/亚洲人相比于非中国人/亚洲人相比于非亚洲人，总共大约60％亚洲人和40％非亚洲人)、世界卫生组织(WHO)行体能状态(PS)(0或1)以及组织测定方法(中心相比于当地)对患者进行分层。研究人员将在随机分配之前决定患者将接受哪种化学疗法方案(卡铂/培美曲塞或顺铂/培美曲塞)以防患者被分配至奥希替尼加化学疗法组。

[0109] 这2种治疗方案将按如下进行：

[0110] a)奥希替尼80mg每日一次；或

[0111] b)奥希替尼80mg每日一次与培美曲塞(500mg/m^2)(与维生素补充剂一起)加顺铂(75mg/m^2)或卡铂(AUC5)的组合，均在21天周期的第1天施用持续4个周期，然后培美曲塞维持(500mg/m^2)Q3W。

[0112] 继续随机治疗直到满足RECIST v1.1所定义的进展或另一个中止标准。

[0113] 治疗中止后，后续的疗法将由研究者决定。将对患者进行后续治疗的第二次进展(根据当地实践定义)和生存期进行随访。

[0114] 研究随机期的安全性和耐受性的监督将仅仅由独立数据监察委员会(IDMC)提供，该委员会具有完全独立的成员。

[0115] 主要终点将是基于研究者使用RECIST v1.1评估的PFS。还将基于对所有随机化的患者的功效数据的盲法独立中心审查(BICR)进行敏感性分析。次要终点将包括OS，地标(Landmark)OS，PFS2，ORR，应答持续时间(DoR)，DCR，安全性和耐受性(基于AE、实验室测试(临床化学、血液学、尿液分析)、生命体征(脉搏和血压)、身体检查、体重、心电图(ECG)参数、左心室射血分数)，药代动力学和患者报告的结果。

[0116] 关键入选标准

[0117] a)病理学上证实的非鳞状NSCLC

[0118] b)新诊断的局部晚期(临床阶段IIIB,IIIC)或转移性NSCLC(临床阶段IVA或IVB)或复发性NSCLC(根据国际肺癌研究协会[IASLC]胸部肿瘤学分期手册第8版),不适合进行根治性手术或放射疗法。

[0119] c)肿瘤携带已知的与EGFR-TKI敏感性相关的2种常见的激活性EGFR突变(Ex19del或L858R)之一,单独或与其他EGFR突变组合,由CLIA认证的当地实验室(美国站点)或经认可的当地实验室(美国以外的站点)或通过中心前瞻性测试所评估。

[0120] d)强制提供基线血浆样本和未染色的存档肿瘤组织样本,这些样品的数量足以允许EGFR突变状态的中心确认。详情请参阅实验室手册。

[0121] e)患者必须患有未经治疗的、不适合进行治愈性手术或放射疗法的晚期NSCLC。只要在复发性疾病发展前至少12个月完成治疗,既往辅助疗法和新辅助疗法(化学疗法、放射疗法、免疫疗法、生物疗法、研究药剂)或决定性放射/放化疗(具有或不具有包括免疫疗法、生物疗法、研究药剂的方案)都允许。

[0122] f)筛选时WHO PS为0至1,在过去2周内没有临床上显著的恶化。

[0123] g)至少1个先前未经放射的病灶,其可以通过CT或MRI在基线时被准确测量,最长直径≥10mm(淋巴结除外,其短轴必须≥15mm),且适合于精确重复测量。如果只存在1个可测量的病灶,只要它先前未经放射并且在病灶活检后的14天内未进行基线肿瘤评估扫描,那么可以接受使用该病灶(作为靶病灶)。

[0124] 关键排除标准

[0125] a)脊髓受压;有症状和不稳定的脑转移,除了那些已经完成决定性疗法、没有使用类固醇、在完成确定性疗法和类固醇后有稳定的神经学状态持续至少2周的患者。如果研究者认为未指示立即决定性治疗,则可以招募无症状脑转移患者。

[0126] b)ILD、药物诱导的ILD、需要类固醇治疗的放射性肺炎的既往病史,或临床活动性ILD的任何证据。

[0127] c)严重或不受控制的全身性疾病的任何证据,包括不受控制的高血压和活动性出血素质(研究者认为这不利于患者参加试验或危及对方案的依从性),或包括乙型肝炎、丙型肝炎和人类免疫缺陷病毒(HIV)在内的活动性感染。不需要筛查慢性病

[0128] d)以下心脏标准中的任何一项:

[0129] •使用筛选诊所ECG机器导出的QTcF值从3个心电图(ECG)获得的平均静息校正QT间期(QTc)>470msec;

[0130] •任何临床上重要的静息ECG的节律、传导或形态的异常;例如完全性左束支传导阻滞、三度心脏传导阻滞、二度心脏传导阻滞;

[0131] •增加QTc延长风险或心律失常事件风险的任何因素,例如电解质异常(包括低于正常下限(LLN)的血清/血浆钾*、镁*和钙*),心力衰竭,先天性长QT综合征,长QT综合征家族史,或一级亲属40岁以下不明原因猝死,或已知延长QT间期并导致尖端扭转型室速的任何伴随服药。

[0132] *可以在筛查期间将电解质异常校正到正常范围内。

[0133] e)骨髓储备不足或器官功能不足,如任何以下化验值所展示的:

[0134] •嗜中性粒细胞绝对计数低于正常下限(<LLN)*

[0135] • 血小板计数低于LLN*

[0136] • 血红蛋白＜90g/L*

[0137] *不允许使用粒细胞集落刺激因子支持、血小板输注和输血来满足这些标准。

[0138] • 如果没有可证实的肝转移，ALT＞2.5x正常上限(ULN)，或在存在肝转移的情况下ALT＞5x ULN。

[0139] • 如果没有可证实的肝转移，AST＞2.5x ULN，或在存在肝转移的情况下AST＞5x ULN。

[0140] • 如果没有肝转移，总胆红素＞1.5x ULN，或在存在已记录的吉尔伯特综合征(未结合型高胆红素血症)或肝转移的情况下总胆红素＞3x ULN。

[0141] • 通过Cockcroft和Gault公式计算的肌酐清除率＜60mL/min。

[0142] f)对不适合进行治愈性手术或放射的晚期NSCLC的任何全身性抗癌疗法的先前治疗，包括化学疗法、生物疗法、免疫疗法或任何研究药物。只要在复发性疾病发展前至少12个月完成治疗，既往辅助疗法和新辅助疗法(化学疗法、放射疗法、免疫疗法、生物疗法、研究药剂)或决定性放射/放化疗(具有或不具有包括免疫疗法、生物疗法、研究药剂的方案)都允许。

[0143] g)先前接受过EGFR-TKI治疗。

[0144] 分析

[0145] 该研究的III期组成部分只有在审查了来自该研究的安全性导入组成部分中包括的多达30名患者的数据后才开始进行。多达15名患者(最少12名患者)将用奥希替尼与2种化学疗法方案中的每一种的组合进行治疗，持续至少3个周期。

[0146] 将在所有服用至少1个剂量的奥希替尼并开始化学治疗周期的患者中审查来自研究的安全性导入部分的安全性和耐受性数据。数据将由SRC评估，其将仅针对安全性导入就位。

[0147] 研究的安全性导入组成部分中包括的患者将从III期随机组成部分的分析排除。

[0148] 对于III期组成部分，大约556名患者将全局地以1:1的比例随机化到这项研究中。研究的主要终点是基于研究者评估的PFS(根据RECIST v1.1)。

[0149] 无进展生存期将被定义为从随机化直到客观疾病进展或死亡(通过在不存在进展的情况下的任何原因)的时间，无论患者是否退出随机疗法或在进展前接受另一种抗癌疗法。将在最后评估日期时从其最后的可评估的RECIST评估删掉在分析时未出现进展或死亡的患者。

[0150] 当在556名随机化的患者中观察到大约278例PFS事件(约50％成熟度)时，将进行基于研究者评估(根据RECIST 1.1)的PFS主要分析。这预计在第一名患者被随机化之后的大约33个月发生(在假设的15个月的指数招募下)。如果奥希替尼与化学疗法相比于奥希替尼单一疗法比较的真实PFS HR为0.68，那么280例进展事件将提供90％的功效来证明PFS在5％双侧显著性水平上的统计学显著差异。假设指数分布和比例危险，这转换为中位PFS从19个月到28个月的大致改善。最低临界HR为0.79，这转换为中位PFS从19个月到24个月的大致改善。

[0151] 将使用按种族(中国人/亚洲人相比于非中国人/亚洲人相比于非亚洲人)分层的时序检验、WHO PS(0相比于1)以及用于生成p值的组织测定方法(中心相比于当地)并使用

用于处理结点的Breslow方法来分析无进展生存期。将评估比例性假设。将根据盲法独立中心审查(BICR)评估的数据对所有患者进行PFS的敏感性分析。将在具有通过COBAS™组织或COBAS™血浆测试进行中心确认的EGFR突变状态的患者中进行预定的亚组分析,针对纳入研究的资格使用或如果资格按照当地认可的测试则回顾性地使用。

[0152] 在PFS分析时和主要PFS分析之后,当OS数据大约60%成熟(两个组大约334例死亡事件)时,将在分级程序中测试OS的关键次要终点。α将跨2个OS分析控制;即,在主要PFS分析和最终OS分析时,总1型错误被严格控制在5%(双侧)以在O'Brien和Fleming支出规则下对OS进行测试。假设奥希替尼单一疗法和奥希替尼与化学疗法的中位数分别为40个月和52个月(HR=0.77),预期在主要PFS分析时观察到170例事件(信息分数为0.51),其中双侧α为0.0034,其余的α分配给最终的OS分析(0.0490)。

[0153] 将包括其他功效终点,例如ORR和至第二次进展或死亡的时间(PFS2)。

[0154] 如果患者在随机化之前被随机化到组合组,那么研究人员将鉴定要使用的化学疗法方案(顺铂/培美曲塞或卡铂/培美曲塞)。将以患者水平进行化学疗法方案的选择。进展后,后续疗法的选择将取决于研究人员的选择。

[0155] 将召集由完全独立的成员组成的IDMC并定期开会以审查安全性数据,并将根据发现结果给出继续、修改或停止研究的建议。

[0156] 将审查严重AE、AE和其他安全性数据,并且将由IDMC评估个体和汇总安全性数据。