



(12)发明专利申请



(10)申请公布号 CN 108366998 A

(43)申请公布日 2018.08.03

(21)申请号 201680071092.X

(22)申请日 2016.11.30

(30)优先权数据

62/262,620 2015.12.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.06.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/057208 2016.11.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/093905 EN 2017.06.08

(71)申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 E·迪 托玛索

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 杨昀 余颖

(51)Int.Cl.

A61K 31/4439(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

C12Q 1/6886(2018.01)

C12N 15/11(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书25页 附图7页

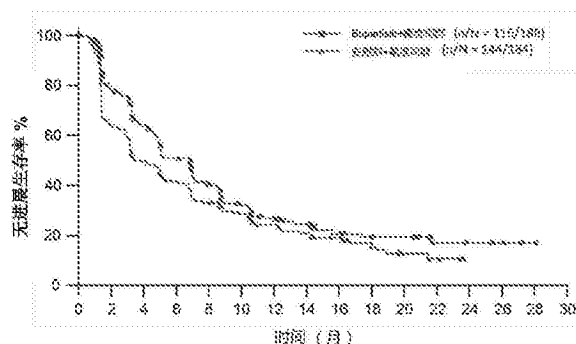
(54)发明名称

在CTDNA中具有PIK3CA突变的预选患者中用
PI3K抑制剂治疗癌症

(57)摘要

本发明部分地涉及基于来自癌症患者的血液或血清样品中是否存在PI3K突变的化验的选择性癌症治疗方案。所述癌症用5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐,或者(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)治疗。

携带组织 PIK3CA^{WT}和 PIK3CA^{MT}亚群中 PFS 的 Kaplan-Meier 图



1. 一种治疗癌症患者的方法,其包括根据该患者经确定其循环肿瘤DNA(ctDNA)中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的PI3K抑制剂,其选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

2. 一种治疗癌症患者的方法,其包括:

根据该患者经确定其ctDNA中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的PI3K抑制剂,其选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);或

根据该患者未确定出其ctDNA中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的除选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)的PI3K抑制剂以外的治疗剂。

3. 以上权利要求中任一项的方法,其中该除选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)的PI3K抑制剂以外的治疗剂选自氟维司群、曲妥单抗、拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼、紫杉醇、依维莫司、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿纳托唑、依西美坦、卡培他滨、环磷酰胺、来曲唑、托瑞米芬、吉西他滨盐酸盐、戈舍瑞林乙酸盐、帕博西尼、甲地孕酮乙酸盐、他莫昔芬、帕博西尼、帕妥珠单抗或长春碱及其组合。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述PI3K抑制剂是5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述PI3K抑制剂是(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

6. 如以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症选自以下的癌症:肺和支气管、前列腺、乳房、胰腺、结肠和直肠、甲状腺、肝和肝内胆管、肝细胞、胃、神经胶质瘤/成胶质细胞瘤、子宫内膜、黑素瘤、肾脏和肾盂、膀胱、子宫体、宫颈、卵巢、头颈部、多发性骨髓瘤、食道、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、脑部、口腔和咽、喉、小肠、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤和结肠绒毛腺瘤。

7. 如以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症选自乳癌和头颈部癌症。

8. 如以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症为乳癌。

9. 一种用选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)的PI3K抑制剂治疗癌症患者的方法,其包括:

根据该患者经确定其循环肿瘤DNA(ctDNA)中存在PIK3CA突变,选择用所述PI3K抑制剂进行治疗的患者;和

然后,向该患者给予治疗有效量的所述PI3K抑制剂。

10. 一种用选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐

酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)的PI3K抑制剂治疗癌症患者的方法,其包括:

a) 化验来自乳癌患者的含ctDNA的血液或血浆样品以确定ctDNA中PIK3CA突变的存在;和

b) 根据该患者经确定存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的所述PI3K抑制剂。

11. 如以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述PIK3CA突变包括PIK3CA基因中在外显子1、2、5、7、9和/或20中的突变。

12. 如权利要求11所述的方法,其中所述PIK3CA突变包括一个或多个以下突变:R263Q、R277W、R278W、K331E、K333N、K333N、G353D、E1093K、C1258R、E1624K、E1633K、E1634G、Q1636K、H3140K、H3140R、H3140L和/或H3139Y。

13. 如以上权利要求中任一项所述的方法,其中通过选自聚合酶链反应(PCR)、逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、基于TaqMan的化验、直接测序或Beaming的技术来检测ctDNA中PIK3CA突变的存在。

14. 如权利要求9至13中任一项所述的方法,其中所述PI3K抑制剂是5-(2,6-二-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

15. 如权利要求9至13中任一项所述的方法,其中所述PI3K抑制剂是(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

16. 如权利要求14所述的方法,其中给药步骤包括向每个所述患者口服给予约60mg至约120mg。

17. 5-(2,6-二-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐用于治疗癌症,其中根据该患者经确定其循环肿瘤DNA(ctDNA)中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的5-(2,6-二-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

18. 如权利要求13所述的5-(2,6-二-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐,其中根据所述患者的PIK3CA基因中存在R263Q、R277W、R278W、K331E、K333N、K333N、G353D、E1093K、C1258R、E1624K、E1633K、E1634G、Q1636K、H3140K、H3140R、H3140L、和/或H3139Y中的一个或多个突变,向该患者给予治疗有效量的5-(2,6-二-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

19. 一种预测癌症患者响应选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)的PI3K抑制剂治疗的似然性的方法,其包括化验来自患者的含肿瘤细胞的血液或血清样品以确定PIK3CA突变的存在,其中:

a) PIK3CA突变的存在指示该患者响应所述PI3K抑制剂治疗的似然性增大;和

b) 不存在PIK3CA突变指示该患者响应所述PI3K抑制剂治疗的似然性减小。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述肿瘤细胞是循环肿瘤细胞。

21. 如权利要求20所述的方法,其中所述样品包含循环肿瘤DNA(ctDNA)。

22. 如权利要求19至21中任一项所述的方法,其中所述PI3K抑制剂是5-(2,6-二-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

23. 如权利要求19至21中任一项所述的方法,其中所述PI3K抑制剂是(S)-吡咯烷-1,2-

二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

24. 如权利要求9至23中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自以下癌症: 肺和支气管、前列腺、乳房、胰腺、结肠和直肠、甲状腺、肝和肝内胆管、肝细胞、胃、神经胶质瘤/成胶质细胞瘤、子宫内膜、黑素瘤、肾脏和肾盂、膀胱、子宫体、宫颈、卵巢、头颈部、多发性骨髓瘤、食道、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、脑部、口腔和咽喉、小肠、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤和结肠绒毛腺瘤。

25. 如权利要求9至23中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自乳癌以及头颈部癌症。

26. 如权利要求9至23中任一项所述的方法, 其中所述癌症为乳癌。

27. 如任意权利要求所述的方法, 其中所述乳癌是HR+、HER2-阴性局部晚期或转移性乳癌。

在CTDNA中具有PIK3CA突变的预选患者中用PI3K抑制剂治疗 癌症

发明领域

[0001] 本发明涉及用于治疗癌症患者的新颖的个人化疗法、试剂盒、信息的可传送形式和方法。

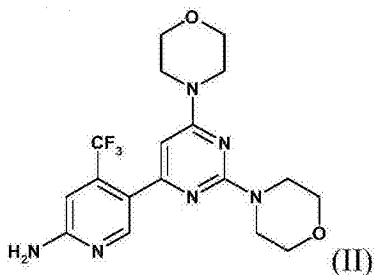
技术背景

[0002] 磷脂酰肌醇3-激酶 (PI-3激酶或PI3K) 包括一类脂质和丝氨酸/苏氨酸激酶, 该激酶催化磷酸转移到肌醇脂质的D-3'位置以生成磷酸肌醇-3-磷酸 (PIP)、磷酸肌醇-3,4-二磷酸 (PIP₂) 和磷酸肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP₃), 从而通过使包含普列克底物蛋白-同源物、FYVE、Phox和其他磷脂结合域的蛋白入坞到常位于原生质膜的多种信号络合物中来在信号级联中起第二信使作用 ((Vanhaesebroeck等, Annu. Rev. Biochem. 70:535 (2001); Katso等, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615 (2001))。在两种1型PI3K中, 1A型PI3K是p110催化亚基 (α 、 β 、 δ 同种型) 组成型缔合调节亚基 (可以是p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 或p55 γ) 组成的异二聚物。1B型亚型具有一个成员, p110 γ 催化亚基缔合两个调节亚基p101或p84其一组成的异二聚物 (Fruman等, Annu. Rev. Biochem. 67:481 (1998); Suire等, Curr. Biol. 15:566 (2005))。p85/55/50亚基的模块结构域包括Src同源物 (SH2) 域, 其结合活化受体和细胞质酪氨酸激酶上特定序列环境中的磷酸酪氨酸残基, 导致1A型PI3K活化和定位。1B型PI3K通过结合各种不同的肽和非肽配体的G蛋白偶连受体直接活化 (Stephens等, Cell 89:105 (1997)); Katso等, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615-675 (2001))。因此, 得到的1型PI3K的磷脂产物将上游受体与下游细胞活动相连, 所述细胞活动包括增殖、存活、趋化、细胞运输、运动、新陈代谢、发炎和过敏反应、转录和翻译 (Cantley等, Cell 64:281 (1991); Escobedo和Williams, Nature 335:85 (1988); Fantl等, Cell 69:413 (1992))。

[0003] PI-3激酶抑制剂是可用于治疗各种人类病症的治疗化合物。PI3K的异常调节经常通过Akt活化提高存活, 这是人类癌症中的最盛行事件之一, 并且已经显示以多种水平发生。在一些肿瘤中, p110 α 同种型PIK3CA的基因扩增并在若干人类癌症中证明了它们的基因产物的蛋白表达增大。在其他肿瘤中, PIK3CA中活化下游信号通路的体细胞错义突变已经在多种人类癌症中有相当多的描述 (Kang等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuels等, Science 304:554 (2004); Samuels等, Cancer Cell 7:561-573 (2005))。磷酸肌醇-3激酶的失调是一种与人类癌症和增殖性疾病相关的常见失调。

[0004] 式 (II) 的特定嘧啶衍生化合物

[0005]



[0006] 及其药物可接受盐是可用于治疗癌症的泛-PI3K抑制剂。式(II)化合物的化学名为5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺。这种化合物及其制备在W02007/084786中公开。已证明这种嘧啶衍生物是一种有效的PI3K抑制剂,例如W02007/084786和S.Maira等,Molecular Cancer Therapeutics 11:317-328(2012),其对大范围的培养的人类癌症细胞系显示广泛活性。

[0007] 越来越多证据提示患者的遗传情况对患者的治疗响应性可有决定性作用。已有可用于癌症个体的许多疗法,可使用影响例如对特定药物响应的遗传因素的确定来为患者提供个人化治疗方案。这些个人化治疗方案提供了使患者的治疗收益最大化同时使可能与其他且效果较差的治疗方案相关的副作用最小化的潜能。因此,需要鉴定可用于预测患者是否有可能响应特定治疗疗法的因素。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明基于以下发现,癌症患者的循环肿瘤DNA中存在PIK3CA突变可以预测这些患者更有可能响应PI3K抑制剂,该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺),尤其是5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

[0010] 在一个方面,本发明包括治疗癌症患者的方法,包括根据患者经确定在其循环肿瘤DNA(ctDNA)中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的PI3K抑制剂,其选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。在一个实例中,该方法可包括根据患者经确定在其ctDNA中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的PI3K抑制剂,该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);或者,根据患者未确定出其ctDNA中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的除选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)的PI3K抑制剂的以外的治疗剂。

[0011] 除选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)的PI3K抑制剂的以外的治疗剂的实例是氟维司群、曲妥单抗、拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼、紫杉醇、依维莫司、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿纳托唑、依西美坦、卡培他滨、环磷酰胺、来曲唑、托瑞米芬、吉西他滨盐酸盐、戈舍瑞林乙酸盐、帕博西尼、甲地孕酮乙酸盐、他莫昔芬、帕博西尼、帕妥珠单抗、或长春碱及其组合。

[0012] 本发明方法可用于治疗任何癌症,包括以下癌症:肺和支气管、前列腺、乳房、胰腺、结肠和直肠、甲状腺、肝和肝内胆管、肝细胞、胃、神经胶质瘤/成胶质细胞瘤、子宫内膜、黑素瘤、肾脏和肾盂、膀胱、子宫体、宫颈、卵巢、头部和颈部、多发性骨髓瘤、食道、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、脑部、口腔和咽、喉、小肠、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤、和结肠绒毛腺瘤。在一个实例中,癌症选自乳癌和头颈部癌

症。在另一个实例中,癌症为乳癌,例如转移性乳癌。

[0013] 在另一个方面,本发明包括用PI3K抑制剂治疗癌症患者的方法,该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺),该方法包括根据患者经确定其循环肿瘤DNA(ctDNA)中存在PIK3CA突变来选择用所述PI3K抑制剂进行治疗的患者;然后向该患者给予治疗有效量的所述PI3K抑制剂。

[0014] 在另一个方面,本发明包括用PI3K抑制剂治疗癌症患者的方法,包括化验来自乳癌患者的含ctDNA的血液或血浆样品分析该ctDNA中PIK3CA突变的存在;根据患者经确定存在PIK3CA突变患者而向该患者给予治疗有效量的PI3K抑制剂,该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

[0015] 上述方法可包括确定任意PIK3CA突变的存在,例如PIK3CA基因中外显子1、2、5、7、9和/或20中的突变。在一个实例中,该PIK3CA突变包括以下一个或多个突变:R263Q、R277W、R278W、K331E、K333N、K333N、G353D、E1093K、C1258R、E1624K、E1633K、E1634G、Q1636K、H3140K、H3140R、H3140L和/或H3139Y。

[0016] 上述方法可通过采取聚合酶链反应(PCR)、逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、基于TaqMan的化验、直接测序或Beaming来检测ctDNA中PIK3CA突变的存在来进行。

[0017] 在一个实例中,每天向所述患者口服给予约60mg至约120mg的5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

[0018] 在另一个方面,本发明包括5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐用于治疗癌症,其中根据所述患者经确定其循环肿瘤DNA(ctDNA)中包含PIK3CA突变向该患者给予治疗有效量的5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。根据所述患者的PIK3CA基因中具有R263Q、R277W、R278W、K331E、K333N、K333N、G353D、E1093K、C1258R、E1624K、E1633K、E1634G、Q1636K、H3140K、H3140R、H3140L和H3139Y中一个或多个突变,向该患者给予治疗有效量的5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

[0019] 在另一个方面,本发明包括预测癌症患者将响应PI3K抑制剂治疗的似然性的方法,该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺),优选5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐,该方法包括化验来自患者的含肿瘤细胞的血液或血清样品分析PIK3CA突变的存在,其中:

[0020] a) 存在PIK3CA突变指示该患者响应所述PI3K抑制剂治疗的似然性增大;和

[0021] b) 不存在PIK3CA突变指示该患者响应所述PI3K抑制剂治疗的似然性减小。

[0022] 在一个实例中,肿瘤细胞是循环肿瘤细胞或循环肿瘤DNA。本发明方法可用于治疗任意癌症,例如肺和支气管、前列腺、乳房、胰腺、结肠和直肠、甲状腺、肝和肝内胆管、肝细胞、胃、神经胶质瘤/成胶质细胞瘤、子宫内膜、黑素瘤、肾脏和肾盂、膀胱、子宫体、宫颈、卵巢、头部和颈部、多发性骨髓瘤、食道、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、脑部、口腔和咽、喉、小肠、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤、和结肠绒毛腺

瘤。在一个实例中,癌症选自乳癌和头颈部癌症。在另一个实例中,癌症为乳癌例如HR+、HER2-阴性局部晚期或转移性乳癌。在另一个方面,本发明包括治疗转移性癌症患者的方法,包括根据该患者经确定在其循环肿瘤DNA(ctDNA)中存在一个或多个PIK3CA突变,所述突变包括R263Q、R277W、R278W、K331E、K333N、K333N、G353D、E1093K、C1258R、E1624K、E1633K、E1634G、Q1636K、H3140K、H3140R、H3140L和H3139Y,向该患者给予治疗有效量的PI3K抑制剂,该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺),优选5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

[0023] 术语“药物可接受”是指不干扰活性成分的生物活性有效性的非毒性材料。

[0024] 关于化合物的术语“给予”,例如用于表示通过任意途径将该化合物递送给患者。

[0025] 如本文所用,“治疗有效量”表示患者选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)的PI3K抑制剂的量,向患者(例如人类)单剂量或多剂量给予该量后能有效地治疗、预防、防止发作、治愈、延迟、减轻严重性、改善疾病或复发疾病的至少一种症状,或延长患者存活期超过不使用这种治疗的预期。当应用于单独给予的独立活性成分(例如,5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐)时,该术语指该单独成分。

[0026] 术语“治疗”是指预防性治疗和治愈性或疾病改善性治疗,包括对具有患病风险或疑似已罹患该疾病的患者以及已得病或诊断罹患疾病或医疗状况的患者的治疗,包括抑制临床复发。该治疗可给予具有医学病症或最终可能得病的患者,从而预防、治愈、延迟发作、减轻严重性、或改善疾病或复发疾病的一种或多种症状,或者从而延长患者的存活期超过不使用这种治疗的预期。应理解术语“治疗”或“处理”可用于特别仅指预防性治疗。

[0027] 短语“响应治疗”用于表示,患者在递送特定治疗剂例如5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐或(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)后,患者显示所述治疗产生有临床意义的益处。在乳癌的情况中,这种益处可通过多种标准测量,例如参见实施例1无进展生存率。所有此类标准都是对癌症患者是否响应给定治疗的可接受测量手段。短语“响应治疗”意在以比较意义理解,而非绝对性响应。例如,用5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐进行治疗时,与没有PIK3CA突变的患者相比,预测具有PIK3CA突变的患者得到较大的益处。

[0028] 短语“接收数据”用于表示通过任意可用的手段例如口述、电子(例如通过电子邮件、编码在磁盘或其他介质上)、书写等获得信息的拥有。

[0029] 如本文所用,关于患者的“选择”和“选定”用于表示根据(因为)特定患者具有预定标准患者而从较大的患者群中特别选出特定患者,所述标准例如在其ctDNA中该患者没有PIK3CA突变或该患者具有PIK3CA突变。类似地,“选择性治疗癌症患者”是指为癌症患者、优选是乳癌患者提供治疗,该患者根据(因为)特定患者具有预定标准患者而从较大的患者群中特别选出,所述标准例如该患者没有PIK3CA突变或该患者具有PIK3CA突变。类似地,“选择性给予”是指向癌症患者给予药物,所述患者根据(因为)特定患者具有预定标准例如

PIK3CA突变患者而从较大的患者群中特别选出患者。“选择”、“选择性治疗”和“选择性给予”表示,根据患者的生物学向患者递送针对特定癌症的个人化疗法,而不是仅根据罹患所述癌症来递送标准化的治疗方案。

[0030] 如本文所用,“预测”表示本文所述方法提供信息使健康护理提供者能确定特定癌症、优选是乳癌的个体响应或更有利响应PI3K抑制剂治疗的似然性。并不意味着能以100%准确度预测响应。而是,熟练技术人员将理解其表示增大的概率。

[0031] 如本文所用,“似然性”和“有可能”是对事件发生可能性的量度。其可与“概率”互换使用。似然性是指概率大于推测、但小于确定。因此,若一理智个人利用常识、训练或经验,就给定情况作出结论,某事件是可能的,则该事件是有可能的。在一些实施方式中,确定似然性后,可用PI3K抑制剂治疗(或治疗继续、或以剂量增量继续进行治疗)患者,该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺),或可能不用PI3K抑制剂治疗该患者(或停止治疗、或用降低的剂量继续进行治疗),该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

[0032] 短语“似然性增大”是指某事件发生的概率增大。例如,本文的一些方法允许根据患者的血液样品例如其ctDNA中经确定存在PIK3CA突变,来预测该患者是否将对用PI3K抑制剂进行治疗表现出增大响应的似然性,该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

[0033] 短语“似然性减小”是指某事件发生的概率减小。例如,本文的方法允许根据患者的血液样品例如其ctDNA中未确定出存在PIK3CA突变,来预测该患者是否对PI3K抑制剂治疗表现出减小响应的似然性,该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

[0034] 附图简要描述

[0035] 图1显示研究CBKM120F2302中按存档组织亚群的PIK3CA^{mut}和PIK3CA^{WT}中的无进展生存(PFS)的Kaplan-Meier图。

[0036] 图2显示根据研究CBKM120F2302中按ctDNA亚群PIK3CA^{mut}和PIK3CA^{WT}中的调查者的无进展生存(PFS)的Kaplan-Meier图。

[0037] 图3显示在CBKM120F2302中按ctDNA亚群PIK3CA^{mut}中对于(a) buparlisib联合氟维司群, (b) 安慰剂联合氟维司群的研究者的以最长直径之和所计相对于基线的最佳改变百分比。

[0038] 图4显示研究CBKM120F2302中按ctDNA亚群PIK3CA^{mut}和PIK3CA^{WT}中总体生存(OS)的Kaplan-Meier图。

[0039] 发明详述

[0040] 本发明基于以下发现,癌症、优选乳癌患者的循环DNA(ctDNA)中存在或不存在PIK3CA突变可用于确定该患者对PI3K抑制剂化合物疗法响应的似然性。具体来说,发明人

发现,ctDNA中的PIK3CA突变例如外显子9 (E545K) 或外显子20 (H1047R/L) 中的突变更有可能响应PI3K抑制剂5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐的治疗。相反,来自患者样品的核酸序列在其ctDNA中例如在位置545或1047没有编码变体的突变,则较小可能响应PI3K抑制剂5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐治疗。这样的患者应用其他的癌症疗法治疗,例如化疗或不同的PI3K抑制剂(如本文所用不同种类的PI3K抑制剂应当为非5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐的抑制剂),可用化疗或其他的PI3K抑制剂治疗,但并不限于此。

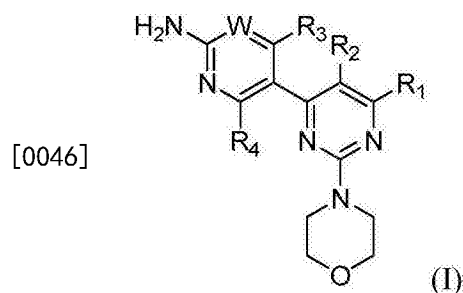
[0041] 在本发明方法的一些实施方式中,ctDNA中存在或不存在PIK3CA突变可通过化验基因组序列或核酸产物来检测。

[0042] PI3K抑制剂

[0043] 使用本文公开的方法进行评估的患者是被考虑用PI3K抑制剂进行治疗的患者。根据本发明,在ctDNA中存在PIK3CA突变的患者更可能响应PI3K抑制剂治疗,该抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺),尤其是PI3K抑制剂5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺(也称为BKM120或式(II)化合物或buparlisib)或其盐酸盐。

[0044] PI3激酶抑制剂可包括但并不限于4-[2-(1H-吡唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也称为GDC0941并见述于PCT公开W0 09/036082和W0 09/055730),2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(也称为BEZ235或NVP-BEZ235,并见述于PCT公开W0 06/122806),BKM120和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)(也称为BYL719)。

[0045] 在一种实施方式中,PI3K抑制剂选自下组式(I)化合物或其药物可接受盐,



[0047] 其中

[0048] 其中W是CR_w或N,其中

[0049] R_w选自下组:

[0050] (1) 氢,

[0051] (2) 氰基,

[0052] (3) 卤素,

[0053] (4) 甲基,

[0054] (5) 三氟甲基,

[0055] (6) 磺酰胺;

- [0056] R_1 选自下组：
- [0057] (1) 氢，
- [0058] (2) 氰基，
- [0059] (3) 硝基，
- [0060] (4) 卤素，
- [0061] (5) 取代和未取代的烷基，
- [0062] (6) 取代和未取代的烯基，
- [0063] (7) 取代和未取代的炔基，
- [0064] (8) 取代和未取代的芳基，
- [0065] (9) 取代和未取代的杂芳基，
- [0066] (10) 取代和未取代的杂环基，
- [0067] (11) 取代和未取代的环烷基，
- [0068] (12) $-\text{COR}_{1a}$ ，
- [0069] (13) $-\text{CO}_2\text{R}_{1a}$ ，
- [0070] (14) $-\text{CONR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ，
- [0071] (15) $-\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ，
- [0072] (16) $-\text{NR}_{1a}\text{COR}_{1b}$ ，
- [0073] (17) $-\text{NR}_{1a}\text{SO}_2\text{R}_{1b}$ ，
- [0074] (18) $-\text{OCOR}_{1a}$ ，
- [0075] (19) $-\text{OR}_{1a}$ ，
- [0076] (20) $-\text{SR}_{1a}$ ，
- [0077] (21) $-\text{SOR}_{1a}$ ，
- [0078] (23) $-\text{SO}_2\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$ 其中
- [0079] R_{1a} 和 R_{1b} 独立选自下组：
- [0080] (a) 氢，
- [0081] (b) 取代或未取代的烷基，
- [0082] (c) 取代和未取代的芳基，
- [0083] (d) 取代和未取代的杂芳基，
- [0084] (e) 取代和未取代的杂环基，和
- [0085] (f) 取代和未取代的环烷基；
- [0086] R_2 选自下组：
- [0087] (1) 氢，
- [0088] (2) 氰基，
- [0089] (3) 硝基，
- [0090] (4) 卤素，
- [0091] (5) 羟基，
- [0092] (6) 氨基，
- [0093] (7) 取代和未取代的烷基，
- [0094] (8) $-\text{COR}_{2a}$ ，和

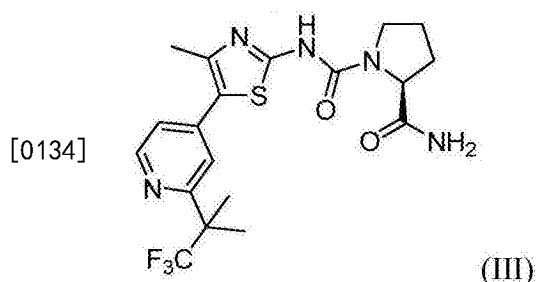
- [0095] (9) $-NR_{2a}COR_{2b}$, 其中
- [0096] R_{2a} 和 R_{2b} 独立选自下组:
- [0097] (a) 氢, 和
- [0098] (b) 取代或未取代的烷基;
- [0099] R_3 选自下组:
- [0100] (1) 氢,
- [0101] (2) 氰基,
- [0102] (3) 硝基,
- [0103] (4) 卤素,
- [0104] (5) 取代和未取代的烷基,
- [0105] (6) 取代和未取代的烯基,
- [0106] (7) 取代和未取代的炔基,
- [0107] (8) 取代和未取代的芳基,
- [0108] (9) 取代和未取代的杂芳基,
- [0109] (10) 取代和未取代的杂环基,
- [0110] (11) 取代和未取代的环烷基,
- [0111] (12) $-COR_{3a}$,
- [0112] (14) $-NR_{3a}R_{3b}$,
- [0113] (13) $-NR_{3a}COR_{3b}$,
- [0114] (15) $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$,
- [0115] (16) $-OR_{3a}$,
- [0116] (17) $-SR_{3a}$,
- [0117] (18) $-SOR_{3a}$,
- [0118] (19) $-SO_2R_{3a}$, 其中
- [0119] R_{3a} 和 R_{3b} 独立选自下组:
- [0120] (a) 氢,
- [0121] (b) 取代或未取代的烷基,
- [0122] (c) 取代和未取代的芳基,
- [0123] (d) 取代和未取代的杂芳基,
- [0124] (e) 取代和未取代的杂环基, 和
- [0125] (f) 取代和未取代的环烷基; 和
- [0126] R_4 选自下组
- [0127] (1) 氢, 和
- [0128] (2) 卤素。
- [0129] 在式(I)化合物的定义中使用的基团和符号具有W0 07/084786中公开的含义, 该公开通过参考全文结合于本申请中。
- [0130] 式(I)的PI3K抑制剂化合物可以游离碱或其药物可接受盐的形式存在。式(I)化合物的合适盐包括但并不限于以下: 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十

二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡糖庚酸盐、丙三基磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。而且,碱性含氮基团可与试剂季铵化,所述试剂如烷基卤化物,例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;二烷基硫酸盐如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐,长链卤化物例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物,芳烷基卤化物如苄基和苯乙基溴化物,和其他。

[0131] 式(I)化合物的合适盐还包括但不限于基于碱金属和碱土金属的阳离子,例如钠、锂、钾、钙、镁、铝盐等,以及非毒性的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙基胺等。可用于形成碱加成盐的其他代表性有机胺包括二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、吡啶、甲基吡啶、三乙醇胺等,以及碱性氨基酸例如精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸。

[0132] 本发明的优选式(I)化合物是PI3K抑制剂5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺(也称为BKM120)或其盐酸盐。这种化合物的合成见述于W02007/084786实施例10,其内容通过参考结合于此。

[0133] 在另一种实施方式中,可使用W02010/029082中公开的其他PI3K抑制剂。W02010/029082描述了特定的2-氨基甲酰环氨基脲衍生物,其被发现对磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)的 α -同种型具有高选择性抑制活性。适用于本发明的PI3K抑制剂是一种具有下式(III)的化合物:



[0135] (以下“式(III)化合物”及其药物可接受盐。式(III)化合物也称为化合物(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。式(III)化合物、其药物可接受盐和合适制剂见述于PCT申请第W02010/029082号,其通过参考全文结合于此,其制备方法例如在该申请的实施例15中描述。式(III)化合物可以游离碱或其任意药物可接受盐的形式存在。优选式(III)化合物为其游离碱的形式。

[0136] 本发明的PI3K抑制剂选自5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺及其盐酸盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

[0137] 在一种优选的实施方式中,本发明的PI3K抑制剂是PI3K抑制剂5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺(也称为BKM120)或其盐酸盐。

[0138] PI3K突变

[0139] 本发明包括检测或确定来自患者的流体样品例如血液样品(例如血清或血浆)中

存在PIK3CA突变的方法。PIK3CA突变是本领域中已知的 (Mukohara, PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications, Breast Cancer: Targets and Therapy (乳癌中的PI3K突变: 预兆和治疗含义, 乳癌: 目标和疗法), 2015: 7 111-123; 特定突变在美国专利8,026,053中公开)。在一种实施方式中, 本发明方法可包括检测或确定PIK3CA基因中在外显子1、2、5、7、9和/或20中存在任何PIK3CA突变。例如, PIK3CA突变可包括一个或多个以下突变: R263Q、R277W、R278W、K331E、K333N、K333N、G353D、E1093K、C1258R、E1624K、E1633K、E1634G、Q1636K、H3140K、H3140R、H3140L和/或H3139Y。

[0140] 在一个实例中, 可检测表1中所示的一个或多个突变。

	基因	外显子	核苷位置	核苷变化	密码子位置	氨基酸变化
[0141]	PIK3CA	1	263	G>A	88	R>Q
	PIK3CA	1	277	C>T	93	R>W
	PIK3CA	1	277	C>G	93	R>W
	PIK3CA	1	278	G>A	93	R>Q
	PIK3CA	1	331	A>G	111	K>E
	PIK3CA	1	333	G>C	111	K>N
	PIK3CA	1	333	G>T	111	K>N
	PIK3CA	2	353	G>A	118	G>D
	PIK3CA	5	1093	G>A	365	E>K
	PIK3CA	7	1258	T>C	420	C>R
	PIK3CA	9	1624	G>A	542	E>K
	PIK3CA	9	1633	G>A	545	E>K
	PIK3CA	9	1634	A>G	545	E>G
	PIK3CA	9	1636	C>A	546	Q>K
	PIK3CA	20	3140	A>G	1047	H>R
	PIK3CA	20	3140	A>T	1047	H>L
	PIK3CA	20	3139	C>T	1047	H>Y

[0142] 表1

[0143] 样品制备

[0144] 本发明方法包括检测来自患者的包含肿瘤细胞的体液中的PIK3CA突变, 所述体液例如血液 (例如血清或血浆)。如本文所用, “患者”是指人类或动物, 包括所有哺乳动物例如灵长类 (尤其是高等灵长类)。在一种优选的实施方式中, 患者是人类。体液样品可使用本领域中已知的任意方法从对象获得。从体液样品中提取细胞DNA的方法也是本领域中众所周知的。通常用去污剂裂解细胞。细胞裂解之后, 使用各种蛋白酶从DNA中除去蛋白。

[0145] 检测

[0146] 样品中的ctDNA量非常小, 所以需要高度敏感的测量手段来确定ctDNA中PIK3CA突变的存在。可通过聚合酶链反应 (PCR)、逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)、基于TaqMan的化验、直接测序或Beaming来检测ctDNA中PIK3CA突变的存在从而进行本发明方法。

[0147] 在一个实例中, 采用称为BEAMing的测量方法在乳液中的珠上进行扩增。BEAMing以其组分命名, 珠、乳液、扩增和磁性, 基本上将单一的DNA模板分子转化成包含几万该模板确切拷贝的单一珠 (Dressman等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003; 100: 8817-22; 美国序列第

10/562840号;Diehl等,NATURE METHODS,第3卷第7期,2006年7月;和Li等,NATURE METHODS,第3卷第2期,2006年2月)。具体来说,Beaming方法包括在油乳液中进行PCR反应从而将来自一个分子的PCR产物固定到一个纳米颗粒上。正常和突变的碱基在某位点用荧光染料标记然后检测。然后可使用流式细胞计对血浆或血清中存在的突变PIK3CA DNA水平进行定量(参见例如Higgins等(2012)Clin Cancer Res 18:3462-3469)。

[0148] 在本发明的方法中可使用任何定量分析,只要其能定量检测每个分子的DNA。例如,可使用多种分子生物学技术包括实时PCR或下一代测序仪。可使用任意种类的下一代测序仪,只要其能使用一个DNA分子作为模板用DNA聚合酶进行DNA合成,并对每次碱基反应检测荧光、发射光等从而实时确定碱基顺序,而且可对下一代测序仪也可使用任意碱基识别方法、前导长度、试剂等。

[0149] 给药和药物组合物

[0150] 根据本发明,本发明的PI3K抑制剂可用于治疗在ctDNA中存在PIK3CA突变的患者的癌症。术语“癌症”是指可通过抑制PI3K进行有益治疗的癌症疾病,包括例如肺和支气管、前列腺、乳房、胰腺、结肠和直肠、甲状腺、肝和肝内胆管、肝细胞、胃、神经胶质瘤/成胶质细胞瘤、子宫内膜、黑素瘤、肾脏和肾盂、膀胱、子宫体、宫颈、卵巢、头部和颈部、多发性骨髓瘤、食道、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、脑部、口腔和咽、喉、小肠、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤和结肠绒毛腺瘤。

[0151] 在一种实施方式中,式(I)化合物或其药物可接受盐可用于治疗的癌症,所述癌症选自乳癌和头颈部癌症。

[0152] 在一种优选的实施方式中,式(I)化合物或其药物可接受盐可用于治疗乳癌。

[0153] 在另一种优选的实施方式中,式(I)化合物或其药物可接受盐可用于治疗癌症,所述癌症为乳癌,其中该乳癌为HR+、HER2-阴性局部晚期或转移性乳癌。

[0154] 式(I)的PI3K抑制剂化合物或其药物可接受盐优选以每天约0.001至1000mg/kg体重范围的剂量口服每天给予,更优选为1.0至30mg/kg体重。在一种实施方式中,式(I)化合物的剂量在每天每人约10mg至约2000mg范围内。在一个实例中,为1.0至30mg/kg体重。在一种优选的实施方式中,式(I)化合物的剂量在约60mg/天至约120mg/天范围内,尤其是若该温血动物为成年人。对成年人,优选式(I)化合物的剂量在约60mg/天至约100mg/天范围内。本发明的PI3K抑制剂可以合适剂量每天一次连续(每天)或间歇(例如7天中的5天)向成年人口服给予。例如,磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐以约60mg/天至约120mg/天范围内的剂量向成年人口服给予。

[0155] 在一种实施方式中,式(III)化合物或其药物可接受盐可用于治疗选自乳癌癌症。

[0156] 在一种优选的实施方式中,式(III)化合物或其药物可接受盐可用于治疗为乳癌癌症。

[0157] 在另一种优选的实施方式中,式(III)化合物或其药物可接受盐可用于治疗为乳癌癌症,其中该乳癌是HR+、HER2-阴性局部晚期或转移性乳癌。

[0158] 式(III)的PI3K抑制剂化合物或其药物可接受盐优选以约1至6.5mg/kg的有效每天剂量向成年人或儿童口服给予。对70kg体重的成年患者,式(III)化合物或其药物可接受盐以约70mg至455mg的每天剂量口服给予。

[0159] 对特定患者的治疗剂的有效量可根据一些因素变化,例如治疗的病症,该疾病的发展程度,患者的总体健康、年龄、体重、性别和饮食,给药的方法途径和剂量以及副作用的严重程度(参见,例如,Maynard等,(1996) A Handbook SOPs for Good Clinical Practice (优秀临床实践SOP手册),Interpharm出版社,Boca Raton,Fla.;Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice (优秀实验室和优秀临床实践),Urch出版社,伦敦,英国)。可使用本领域中众所周知的常规测试和程序建立最佳的有效剂量。

[0160] 数据

[0161] 在进行本文所述的任意方法时,需要确定是否存在PIK3CA核酸突变,并可将该结果告知内科医师或遗传顾问或患者或其他研究者。具体来说,可将该结果投入能通知或传送给其他研究者或内科医师或遗传顾问或患者的可传送信息形式中。该形式可各不相同,可以是有形或无形的。该结果可体现在描述性声明、图表、照片、图片、图象或任意其他可视形式中。例如,PCR产物的凝胶电泳图象可用于解释该结果。显示变体是否存在的图表也可用于指示测试结果。这些声明和可视形式可记录在有形介质上,例如纸、计算机可读介质如软盘、CD等,或记录在无形介质上,例如电子邮件形式的电子介质或者广域网或局域网上的网页。另外,该结果还可以声音形式记录并通过任意合适的介质传送,例如模拟或数字缆线、光纤线缆等,经由电话、传真、无线移动电话、广域网电话等。所有这些形式(有形和无形的)组成“信息的可传送形式”。因此,关于测试结果的信息和数据可以在世界各地产生并传送到不同地方。例如,在海外进行基因分型化验时,可产生关于测试结果的信息和数据并投入上述可传送形式中。然后将可传送形式的测试结果输入美国。因此,本发明还包括产生包含关于个体中是否存在突变的数据的信息的可传送形式的方法。这种信息形式可用于预测患者对PI3K抑制剂治疗的响应性,用于根据该信息选择治疗过程,并用于根据该信息选择性治疗患者。

[0162] 试剂盒

[0163] 本发明还提供了用于确定在表1所示PIK3CA基因的特定位置是否存在突变的试剂盒。在一种优选的实施方式中,该试剂盒适用于选择将特别得益于PI3K抑制剂5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐治疗的患者。试剂盒可包括用于检测PIK3CA基因突变的引物和/或探针。试剂盒还可包括核酸对照、缓冲剂和使用说明。

[0164] 在一另种实施方式中,试剂盒适用于选择将特别得益于PI3K抑制剂化合物(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药物可接受盐治疗的患者。

[0165] 通过说明书和附图以及权利要求和以下列举的实施方式,本发明的其他特性、目标和优点将是显而易见的。具体来说,本发明分别单独或组合提供以下方面、有利特性以及具体实施方式,如以下列举的实施方式中所列:

[0166] 1. 一种治疗癌症患者的方法,其包括根据该患者经确定循环肿瘤DNA(ctDNA)中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

[0167] 2. 一种治疗癌症患者的方法,其包括:

[0168] 根据该患者经确定在其ctDNA中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的5-

(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐;或

[0169] 根据该患者未确定出其ctDNA中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的除5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐以外的治疗剂。

[0170] 3.根据任意以上列举的实施方式的方法,其中该除5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐以外的治疗剂选自氟维司群、曲妥单抗、拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼、紫杉醇、依维莫司、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿纳托唑、依西美坦、卡培他滨、环磷酰胺、来曲唑、托瑞米芬、吉西他滨盐酸盐、戈舍瑞林乙酸盐、帕博西尼、甲地孕酮乙酸盐、他莫昔芬、帕博西尼、帕妥珠单抗或长春碱及其组合。

[0171] 4.根据任意以上列举的实施方式的方法,其中该癌症选自以下癌症:肺和支气管、前列腺、乳房、胰腺、结肠和直肠、甲状腺、肝和肝内胆管、肝细胞、胃、神经胶质瘤/成胶质细胞瘤、子宫内膜、黑素瘤、肾脏和肾盂、膀胱、子宫体、宫颈、卵巢、头颈部、多发性骨髓瘤、食道、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、脑部、口腔和咽、喉、小肠、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤、和结肠绒毛腺瘤。

[0172] 5.根据任意以上列举的实施方式的方法,其中该癌症选自乳癌和头颈部癌症。

[0173] 6.根据任意以上列举的实施方式的方法,其中该癌症为乳癌。

[0174] 7.用PI3K抑制剂治疗癌症患者的方法,其包括:

[0175] 根据该患者经确定其循环肿瘤DNA(ctDNA)中存在PIK3CA突变,选择用5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐进行治疗的患者;和

[0176] 然后,向该患者给予治疗有效量的5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

[0177] 8.一种用PI3K抑制剂治疗癌症患者的方法,其包括:

[0178] a)化验来自乳癌患者的含ctDNA的血液或血浆样品以分析ctDNA中PIK3CA突变的存在;和

[0179] b)根据该患者经确定其存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

[0180] 9.任意以上列举的实施方式的方法,其中该PIK3CA突变包括PIK3CA基因中在外显子1、2、5、7、9和/或20中的突变。

[0181] 10.列举的实施方式9的方法,其中该PIK3CA突变包括一个或多个以下突变R263Q、R277W、R278W、K331E、K333N、K333N、G353D、E1093K、C1258R、E1624K、E1633K、E1634G、Q1636K、H3140K、H3140R、H3140L和/或H3139Y。

[0182] 11.任意以上列举的实施方式的方法,其中通过选自聚合酶链反应(PCR)、逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、基于TaqMan的化验、直接测序或Beaming的技术来检测ctDNA中PIK3CA突变的存在。

[0183] 12.根据列举的实施方式8的方法,其中的给药步骤包括向每个所述患者口服给予约60mg至约120mg。

[0184] 13.5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐用于治疗癌症,其中根据该患者经确定其循环肿瘤DNA(ctDNA)中存在PIK3CA突变,向该患者给予治疗有效量的5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

[0185] 14. 根据列举的实施方式10的5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐,其中根据所述患者的PIK3CA基因中存在R263Q、R277W、R278W、K331E、K333N、K333N、G353D、E1093K、C1258R、E1624K、E1633K、E1634G、Q1636K、H3140K、H3140R、H3140L和/或H3139Y中的一个或多个突变,向该患者给予治疗有效量的5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐。

[0186] 15. 预测癌症患者将响应5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐治疗的似然性的方法,包括化验来自患者的含肿瘤细胞的血液或血清样品以分析PIK3CA突变的存在,其中:

[0187] a) PIK3CA突变的存在指示该患者响应5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐治疗的似然性增大;和

[0188] b) 不存在PIK3CA突变指示该患者响应5-(2,6-二-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺或其盐酸盐治疗的似然性减小。

[0189] 16. 列举的实施方式15的方法,其中该肿瘤细胞是循环肿瘤细胞。

[0190] 17. 列举的实施方式16的方法,其中该样品包含循环肿瘤DNA(ctDNA)。

[0191] 18. 根据列举的实施方式7至17中任一项的方法,其中该癌症选自以下癌症:肺和支气管、前列腺、乳房、胰腺、结肠和直肠、甲状腺、肝和肝内胆管、肝细胞、胃、神经胶质瘤/成胶质细胞瘤、子宫内膜、黑素瘤、肾脏和肾盂、膀胱、子宫体、宫颈、卵巢、头部和颈部、多发性骨髓瘤、食道、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、脑部、口腔和咽、喉、小肠、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤和结肠绒毛腺瘤。

[0192] 19. 根据列举的实施方式7至17中任一项的方法,其中该癌症选自乳癌以及头颈部癌症。

[0193] 20. 根据列举的实施方式7至17中任一项的方法,其中该癌症为乳癌。

[0194] 21. 根据任意以上列举的实施方式的方法,其中该乳癌是HR+、HER2-阴性局部晚期或转移性乳癌。

[0195] 本领域技术人员将认识到,可使用与本文所述类似或等价的许多方法和材料来实施本发明。事实上,本发明不以任何方式限制于所述的方法和材料。为了本发明的目的,以下术语定义如下。

实施例

[0196] 实施例1

[0197] 研究CBKM120F2302是一种多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期试验,设计用于确定在罹患HR+、HER2-阴性局部晚期或转移性乳癌的绝经后妇女(其疾病在AI治疗时或治疗后有进展)中buparlisib联合氟维司群治疗相对于安慰剂联合氟维司群治疗的功效和安全性。

[0198] 对于该研究,根据以下纳入和排除标准选择患者:

[0199] 纳入标准:

[0200] ●局部晚期或转移性乳癌

[0201] ●HER-2阴性和荷尔蒙受体-阳性状态(普通乳癌分级测试)

[0202] ●绝经后妇女

- [0203] ●肿瘤样品必须运送至Novartis指定的实验室鉴定生物标记物 (PI3K活化状态)
- [0204] ●芳香酶抑制剂治疗时或治疗后有乳癌进展或复发
- [0205] ●按实体肿瘤响应评价标准1.1版有可测疾病,或非可测疾病时有非可测疾病的骨损伤
- [0206] ●由实验值定义的充分骨髓和器官功能
- [0207] 排除标准:
- [0208] ●在先用PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂或氟维司群进行过治疗
- [0209] ●对转移性疾病有超过一个在先化疗系列
- [0210] ●有症状的脑转移
- [0211] ●用皮质类固醇或另一种免疫抑制剂进行过递进或慢性治疗(>5天)
- [0212] ●如规程中定义的活跃性心脏病
- [0213] ●焦虑(不良事件等级普通术语标准>3)或者抑郁或其他情绪紊乱的病史/迹象
- [0214] ●GAD-7(7项综合焦虑紊乱)情绪标尺评分 ≥ 15 , PHQ-9(9项患者健康问卷)评分 ≥ 12 ,或对关于自杀构想的PHQ-9问题9的答复为阳性。
- [0215] 大约1200名患者以1:1被随机化。持续入组直到有最少842名患者随机化到主群组中,包括 ≥ 334 名患者为活化PI3K通路状态。将随机化的患者纳入两个群组之一:
- [0216] ●主群组:包括具有已知的PI3K通路活化状态(活化或非活化的)的患者
- [0217] ●PI3K未知群组:包括具有未知的PI3K通路状态的患者
- [0218] 根据规程的修正2,在2013年6月在研究入口实施强制采血作为该规程修正2的一部分。ctDNA测试被设计成使用Beads、乳化、扩大和磁性(BEAMing)技术评估在外显子1、5、7、9和20中的PIK3CA热点突变的存在。另外,在统计分析计划中详细给出根据ctDNA中PIK3CA突变状态的预定探索性PFS分析。
- [0219] 根据规程的修正3,全部人群定义为包括主群组和PI3K未知群组,是总体HR+、HER2-阴性乳癌人群的代表。
- [0220] 由第1周期第1天单独给予氟维司群500mg构成14天准备治疗期,之后在第1周期第15天将患者随机(1:1)分至两个治疗组之一:buparlisib加氟维司群或安慰剂加氟维司群。根据PI3K通路活化状态(活化的、非活化的或未知的)和内脏疾病状态(有或没有)对随机分组进行分层。没有内脏疾病定义为只有骨和/或皮肤、和/或结节、和/或乳房、和/或软组织损伤;有内脏疾病定义为任意其他位置损伤。
- [0221] 试验的主要目的是确定,用buparlisib加氟维司群治疗是否相对于安慰剂加氟维司群延长了以下人群的依据当地放射学评估的无进程生存率:
- [0222] ●全部人群:不考虑PI3K通路活化状态(即,活化的、非活化的、或未知的)的全部随机分组患者
- [0223] ●主群组:具有已知的PI3K通路活化状态(活化的或非活化的)的全部随机分组患者
- [0224] ●活化PI3K通路亚群:具有活化PI3K通路状态的全部随机分组患者
- [0225] PI3K通路活化状态根据存档肿瘤样品的分析定义,如:
- [0226] ●通过Sanger测序评估的在外显子1、7、9或20的一个或多个中PIK3CA基因突变,和/或

[0227] ●磷酸酶-张力蛋白 (phosphatase) 同源物 (PTEN) 表达缺失 (通过免疫组织化学 [IHC] 确定 <10% 的肿瘤细胞在 1+ 水平表达 PTEN 并且没有强度 >1+ 的肿瘤细胞染色)

[0228] 研究入组在 2012 年 9 月开始并在 2014 年 7 月完成。共有 1147 名患者被随机指派 (1:1) 接受 buparlisib (100mg 每天) 加氟维司群 (500mg) (n=576) 或安慰剂加氟维司群 (500mg) (n=571) 治疗。有 851 名患者被随机分到主群组 [buparlisib 加氟维司群: n=427; 安慰剂加氟维司群: n=424] [活化的: n=372 (43.7%) 和非活化的: n=479 (56.2%)]。这个主分析的截止日期为 2015 年 4 月 29 日。

[0229] 在随机分组日期之后 6 周并随后每 8 周进行肿瘤评估直到疾病进展。集中采集治疗阶段内和随访期的用于肿瘤评估的图象数据并预期由盲性独立评论委员会进行预测评论。

[0230] 全部患者都每 3 个月跟踪生存状态, 不论其中断治疗的原因 (除非撤回同意、患者拒绝生存随访或患者随访失败)。若需要生存更新以符合安全性或监管要求, 则准许 3 个月跟踪进度以外的额外生存评估。

[0231] 独立的数据监视委员会 (IDMC) 负责监视研究参与者的安全性、buparlisib PK 和功效 (评估因基于 PFS 的无益情况而早期停止的标准), 确保试验以最高科学性和伦理标准进行, 并根据报告的数据给予适当建议。

[0232] 建立研究指导委员会 (SSC) 以确保按照协议对试验进行透明管理。

[0233] 在达到预定的事件数量 (对应于 2015 年 4 月 29 日截止日期) 之后在 2015 年 6 月进行最终的 PFS 分析。

[0234] 全部人群的结果

[0235] 在全部人群中, 主要发现如下:

[0236] ●全部人群的基线特征一般在两个治疗组之间平衡优良并与在先治疗 (包括 AI) 失败之后具有晚期 HR+ 乳癌的患者人群一致,

[0237] ●患者移出 (disposition): 疾病进展是治疗中断的最常见原因 (buparlisib 加氟维司群组患者中的 54.3%, 安慰剂加氟维司群组患者中的 73% 的患者)。据报告, 不良事件 (AE) 是 buparlisib 加氟维司群组中 13.2% 患者中断治疗的主要原因, 而安慰剂加氟维司群组中为 1.8% (表 1-1 患者移除 = 出 (全套分析-全部人群)):

[0238]

移出原因	Buparlisib 加氟 维司群 N=576 n (%)	安慰剂加氟维 司群 N=571 n (%)	全部患者 N=1147 n (%)
随机分组的患者			
未治疗	2 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.3)
接受治疗	574 (99.7)	569 (99.6)	1143 (99.7)
接受治疗的患者			
治疗期进行中 ¹	93 (16.1)	94 (16.5)	187 (16.3)
治疗结束	481 (83.5)	475 (83.2)	956 (83.3)
不进行治疗的原因			
医师决定	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
不良事件	1 (0.2)	0	1 (0.1)
死亡	0	1 (0.2)	1 (0.1)
治疗结束的主要原因			
疾病发展	313 (54.3)	417 (73.0)	730 (63.6)
不良事件	76 (13.2)	10 (1.8)	86 (7.5)
对象/监护人决定	51 (8.9)	18 (3.2)	69 (6.0)
医师决定	23 (4.0)	21 (3.7)	44 (3.8)
死亡	7 (1.2)	5 (0.9)	12 (1.0)
不依从研究治疗	8 (1.4)	1 (0.2)	9 (0.8)
协议背离	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)
随访失败	1 (0.2)	0	1 (0.1)

¹ 在 2015 年 4 月 29 日截止日期时正在进行中的患者

[0239] 该研究在全部人群和主群组都达到其主要PFS目标,根据存档肿瘤组织在活化PI3K通路亚群中就延长PFS而言趋势偏向buparlisib加氟维司群组,不过这个趋势并没有达到统计学显著性(表1-2)。

[0240] 表1-2根据本地成像评估的无进展生存 (FAS)

[0241]

	全部人群		主群组		活化 PI3K 通路	
	Buparlisib 加氟维司群	安慰剂 加氟维司群	Buparlisib 加氟维司群	安慰剂 加氟维司群	Buparlisib 加氟维司群	安慰剂 加氟维司群
	N=576	N=571	N=427	N=424	N=188	N=184
PFS 事件数- n (%)	349(60.6)	435(76.2)	271(63.5)	324(76.4)	116(61.7)	144(78.3)
截尾(censored)数- n (%)	227(39.4)	136(23.8)	156(36.5)	100(23.6)	72(38.3)	40(21.7)
PFS 中值 (mo)	6.9	5.0	6.8	4.5	6.8	4.0
95% CI	6.8, 7.8	4.0, 5.2	5.0, 7.0	3.3, 5.0	4.9, 7.1	3.1, 5.2
PFS 中值改善 (mo)	1.9		2.3		2.8	
风险比	0.78		0.80		0.76	
(分层的 Cox 模型)						
95% CI	0.67, 0.89		0.68, 0.94		0.60, 0.97	
单尾 p 值 ¹	<0.001		0.003		0.014	
(分层的 log 秩和检验)						

CI – 置信区间; mo – 月; PFS – 无进展生存

¹如守门程序管理,控制总体 2.5%的 1 类误差,以单尾 2%显著性水平检验主群组的 PFS。PI3K 通路活化亚群中的 PFS 以单尾 1%的显著性水平检验,因为主群组中的 PFS 在单尾 2%显著性水平是统计学显著的。全部人群中的 PFS 以单尾 1.4%的显著性水平检验,因为主群组中的 PFS 在单尾 2%的显著性水平是统计学显著的。Log 秩和检验和 Cox 模型都通过 PI3K 通路活化状态和内脏疾病状态分层。在活化 PI3K 通路状态内,分层的 log 秩和检验和 Cox 回归模型通过内脏疾病状态分层。

[0242] 根据单尾p值,活化PI3K通路亚群中的PFS增大不是统计学显著的。在筛选时提供的存档肿瘤组织中评估PI3K通路活化情况,由通过Sanger测序确定的PIK3CA突变(在外显子1、7、9或20中的指定突变)和/或通过免疫组织化学确定的PTEN表达缺失(在<10%的细胞中的≤1+表达)定义。图1显示对于PI3K活化组(存档组织),buparlisib加氟维司群组相对于安慰剂加氟维司群组的PFS生存概率(%)。

[0243] 对于全部人群和主群组,都观察到buparlisib加氟维司群组的PFS中值相对于安慰剂加氟维司群组有大约2个月的一致性改善。在活化PI3K通路亚群中观察到2.8个月的改善。本地和独立集中成像评估之间的PFS改善是一致的。

[0244] 总体响应率 (ORR) 和临床受益率 (CBR) 都提示偏向buparlisib加氟维司群的改善 (表1-3)

[0245] 表1-3客观响应率和临床受益率(全套分析-全部人群)

[0246]

	Buparlisib 加氟维司群		安慰剂加氟维司群	
	N=576		N=571	
	(%)	95% CI	n (%)	95% CI
客观响应率 (ORR: CR+PR)	11.8	(9.3, 14.7)	7.7	(5.7, 10.2)
响应持续时间中值 (月)	7.4		7.5	

[0247]

	Buparlisib 加氟维司群 N=576		安慰剂加氟维司群 N=571	
	(%)	95% CI	n (%)	95% CI
临床受益率 (CR+PR 和 SD+无 -CR/无-PD >24 周)	43.8	(39.7, 47.9)	42.0	(37.9, 46.2)

[0248] ●buparlisib的总体安全性和耐受性曲线与之前在单组和组合研究以及PI3K抑制剂的分类效果中经验一致;据报告,不良事件(AE)一般是可管理的(根据方案中提供的指导)。

[0249] 在PIK3CA ctDNA人群中的结果

[0250] 在基于循环肿瘤DNA(ctDNA)的预测性定义分析中观察到临床相关性治疗效果。在1147名随机分组治疗的587名患者(51.2%)中成功采集循环肿瘤DNA并分析(表1-4)。采集的全部587个血浆样品具有匹配的存档肿瘤组织样品。ctDNA分析是预先计划的,在研究数据库锁定之前产生数据。恰当采集样品并制备以运输和储存供提取ctDNA并分析的特殊目的,使用BEAMing技术分析覆盖外显子1、7、9和20中的功能热点的15个热点PIK3CA突变,该技术能检测有PIK3CA突变的另外18.5%样品。

[0251] 这些587名患者中,有200名经ctDNA确定为PIK3CA^{mut},有387名经ctDNA确定为PIK3CA^{WT}。在经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}的200名患者中,有87名(43.5%)接受了buparlisib加氟维司群的治疗,有113名(56.5%)接受了安慰剂加氟维司群的治疗。在387名经ctDNA确定为PIK3CA^{WT}的患者中,有199名(51.4%)接受了buparlisib加氟维司群的治疗,有188名(48.6%)接受了安慰剂加氟维司群的治疗。在2015年4月29日截止日期时,大约20%具有可用ctDNA数据的患者还在参与该研究。

[0252] 表1-4分析套组

[0253]

分析套组	Buparlisib 加氟 维司群 N=576 n (%)	安慰剂加氟维 司群 N=571 n (%)	全部患者 N=1147 n (%)
全套分析	576 (100.0)	571 (100.0)	1147 (100.0)
无 ctDNA 患者	290 (50.3)	270 (47.3)	560 (48.8)
有 ctDNA 患者	286 (49.7)	301 (52.7)	587 (51.2)
ctDNA 突变(PIK3CA ^{mut})	87 (15.1)	113 (19.8)	200 (17.4)
ctDNA 野生型(PIK3CA ^{WT})	199 (34.5)	188 (32.9)	387 (33.7)
安全性套组(safety set)	573 (99.5)	570 (99.8)	1143 (99.7)
无 ctDNA 患者	288 (50.3)	269 (47.2)	557 (48.7)
有 ctDNA 患者	285 (49.7)	301 (52.8)	586 (51.3)

[0254]

分析套组	Buparlisib 加氟 维司群 N=576 n (%)	安慰剂加氟维 司群 N=571 n (%)	全部患者 N=1147 n (%)
ctDNA 突变(<i>PIK3CA^{mut}</i>)	87 (15.2)	112 (19.6)	199 (17.4)
ctDNA 野生类型(<i>PIK3CA^{WT}</i>)	198 (34.6)	189 (33.2)	387 (33.9)
ctDNA – 循环肿瘤 DNA			

[0255] ctDNA亚群中的基线人口统计和疾病特征与全部人群一致,反映出AI疗法难治的HR+、HER2-阴性乳癌患者人群。

[0256] 患者移出:在数据截止日期时,大约20%的具有可用ctDNA数据的患者还在参与该研究,在*PIK3CA^{mut}*人群中较大比例的患者继续接受buparlisib治疗。在*PIK3CA^{mut}*人群中,疾病进展是中断治疗的最常见原因(buparlisib加氟维司群组中有49.4%的患者,在安慰剂加氟维司群组中有73.5%) (表1-5)。

[0257] 表1-5有ctDNA患者中的患者移除

[0258]

	经 ctDNA 确定为 <i>PIK3CA^{mut}</i> N=200		经 ctDNA 确定为 <i>PIK3CA^{WT}</i> N=387	
	Buparlisib 加氟维司群 N=87 n (%)	安慰剂加氟 维司群 N=113 n (%)	Buparlisib 加氟维司群 N=199 n (%)	安慰剂加氟 维司群 N=188 n (%)
随机分组的患者				
未治疗	0	1 (0.9)	0	0
受治疗	87(100.0)	112 (99.1)	199(100.0)	188(100.0)
受治疗的患者				
正进行的治疗期	17 (19.5)	13 (11.5)	37 (18.6)	51 (27.1)
治疗结束	70 (80.5)	99 (87.6)	162 (81.4)	137 (72.9)
治疗结束的主要原因				
进展性疾病	43 (49.4)	83 (73.5)	107 (53.8)	122 (64.9)
不良事件	9 (10.3)	3 (2.7)	26 (13.1)	1 (0.5)
对象/监护人决定	8 (9.2)	3 (2.7)	13 (6.5)	6 (3.2)
医师决定	6 (6.9)	4 (3.5)	11 (5.5)	7 (3.7)
死亡	1 (1.1)	3 (2.7)	3 (1.5)	1 (0.5)
不依从研究治疗	2 (2.3)	1 (0.9)	1 (0.5)	0
背离方案	1 (1.1)	2 (1.8)	0	0
随访失败	0	0	1 (0.5)	0
ctDNA – 循环肿瘤 DNA				

[0259] 对经ctDNA确定为*PIK3CA^{mut}*的亚群进行的功效分析显示:

[0260] ●在buparlisib加氟维司群治疗组中进展或死亡风险有临床意义地下降44% (HR 0.56;95%CI:0.39,0.80),与安慰剂加氟维司群组相比PFS中值从3.2至7.0个月延长了3.8

个月(表1-6)。在经ctDNA确定为PIK3CA^{WT}的亚群中没有注意到这样的PFS益处(HR 1.05; 95%CI:0.82,1.34),两个治疗组的PFS中值都为6.8个月。

[0261] 表1-6根据本地成像分析在有ctDNA的患者中进行的无进展生存分析(FAS)

[0262]

	经ctDNA 确定为PIK3CA ^{mut}		经ctDNA 确定为PIK3CA ^{WT}	
	Buparlisib 加 氟维司群 N=87	安慰剂加氟 维司群 N=113	Buparlisib 加 氟维司群 N=199	安慰剂加氟 维司群 N=188
PFS 中值(mo)	7.0	3.2	6.8	6.8
95% CI	5.0, 10.0	2.0, 5.1	4.7, 8.5	4.7, 8.6
PFS 中值改善 (mo)	3.8		0	
风险比 (不分层的)	0.56		1.05	
95% CI	0.39, 0.80		0.82, 1.34	
CI – 置信区间; ctDNA – 循环肿瘤 DNA; mo – 月; PFS – 无进展生存				

[0263] 这些内容如图2中所示。

[0264] ●在200个被认为是经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}的样品中注意到不一致,通过Sanger测序,就存档组织中的PIK3CA状态而言,有99个为突变,有64个为野生型,有36个未知。在经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}亚群的的全部3个Sanger子组中保持了PFS益处,不论其Sanger测序突变状态。在64名为Sanger PIK3CA野生型的患者中,PFS中值4.6月与1.5个月相比,存在临床上有意义的约3个月的改善(HR=0.58),偏向buparlisib组(表1-7)。

[0265]

表 1-7 根据本地成像评估的 ctDNA PIK3CA 突变和 WT 子组以及 Sanger 测序 PIK3CA 突变状态的无进展生存						
	N (%)	事件/N (%)		PFS 中值 (mo) (95% CI)		不分层的 HR (95% CI)
		Buparlisib 加氟维司群	安慰剂加氟维司群	Buparlisib 加氟维司群	安慰剂加氟维司群	
PIK3CA ^{mut}	200 (17.4)	48/87 (55.2)	90/113 (79.6)	7.0 (5.0, 10.0)	3.2 (2.0, 5.1)	0.56 (0.39, 0.80)
Sanger 突变的	99 (8.6)	23/42 (54.8)	46/57 (80.7)	7.1 (4.6, 10.0)	3.4 (2.0, 5.3)	0.58 (0.35, 0.96)
Sanger 野生型	64 (5.6)	17/27 (63.0)	29/37 (78.4)	4.6 (3.3, 15.1)	1.5 (1.4, 5.1)	0.58 (0.32, 1.05)
Sanger 未知的	36 (3.1)	7/17 (41.2)	15/19 (78.9)	7.0 (5.0, NE)	5.1 (1.4, 14.2)	0.44 (0.18, 1.10)
PIK3CA ^{wild}	387 (33.7)	124/199 (62.3)	126/188 (67.0)	6.8 (4.7, 8.5)	6.8 (4.7, 8.6)	1.05 (0.82, 1.34)
Sanger 突变的	40 (3.5)	10/21 (47.6)	10/19 (52.6)	4.4 (1.6, NE)	10.7 (3.0, NE)	1.18 (0.49, 2.85)
Sanger 野生型	243 (21.2)	82/123 (66.7)	84/120 (70.0)	5.1 (3.5, 8.5)	4.7 (3.3, 8.5)	0.98 (0.72, 1.32)
Sanger 未知的	100 (8.7)	31/54 (57.4)	29/46 (63.0)	8.5 (5.7, 8.9)	6.9 (5.1, 14.2)	1.15 (0.69, 1.91)
CI – 置信区间; ctDNA – 循环肿瘤 DNA; HR – 风险比; mo – 月; NE – 不可估计的; PFS – 无进展生存						

[0266] ● 总体响应率和临床受益率:buparlisib加氟维司群治疗组的ORR为18.4%，而安慰剂加氟维司群组为3.5%，对应的CBR分别为47.1%和31.9%。在经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}

的亚群中,buparlisib的响应持续时间中值为7.5个月,而对照组为4.5个月(表1-8)。

[0267] 表1-8 ctDNA亚群中的客观响应率和临床受益率

[0268]

	经ctDNA 确定为PIK3CA ^{mut}		经ctDNA 确定为PIK3CA ^{WT}	
	Buparlisib 加 氟维司群 N=87	安慰剂加氟 维司群 N=113	Buparlisib 加 氟维司群 N=199	安慰剂加氟 维司群 N=188
客观响应率(%)	18.4	3.5	11.6	10.6
95% CI	10.9, 28.1	1.0, 8.8	7.5, 16.8	6.6, 16.0
响应者的响应持续时间中 值(月)	7.5	4.5	7.4	11.1
临床受益率 ¹ (%)	47.1	31.9	42.7	50.0
95% CI	36.3, 58.1	23.4, 41.3	35.7, 49.9	42.6, 57.4

¹ 临床受益率 = 完全响应、部分响应或疾病稳定≥24 周的最佳响应

CI – 置信区间; ctDNA – 循环肿瘤 DNA

[0269] ●基于经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}状态的瀑布图显示,与接受安慰剂加氟维司群治疗的患者相比,有更多的接受buparlisib加氟维司群治疗的患者经历肿瘤收缩(图3)

[0270] ●对于PIK3CA^{mut}亚群,在OS方面存在偏向buparlisib加氟维司群组的趋势(HR 0.62;95%CI:0.36,1.05)(图4),不过这些数据在当前是不成熟的(对于buparlisib加氟维司群和安慰剂加氟维司群组,在截止日期时报告的死亡分别为21和37)。

[0271] 在经ctDNA确定为PIK3CA^{WT}亚群中的功效分析显示:

[0272] ●对于分类为经ctDNA确定为PIK3CA^{WT}的患者,没有PFS益处(两个组的PFS中值均为6.8个月)(HR 1.05;95%CI:0.82,1.34)(表1-6)

[0273] ●当基于276名使用Sanger测序在存档肿瘤组织中经Sanger测序确定为具有PIK3CA突变的患者分析PFS时,没有观察到PFS中值的3.8个月的延长;对buparlisib加氟维司群组,PFS中值为5.3个月,对安慰剂加氟维司群组为4.7个月(HR 0.81;95%CI:0.60,1.08)

[0274] ●对于经ctDNA确定为PIK3CA^{WT}的亚群,在两个治疗组之间当前没有观察到OS的差异(图4)。

[0275] ●在经ctDNA评估为PIK3CA突变状态和在肿瘤组织中进行Sanger测序之间观察到不一致。如表1-7中所示,在经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}的200个样品中,就存档肿瘤组织中的PIK3CA状态而言99个具有突变,64个为野生型PIK3CA,36个被认定为未知。对于387个经ctDNA认定为PIK3CA^{WT}的样品也注意到不一致,按Sanger测序确定,就存档肿瘤组织中的PIK3CA状态而言,243个为野生型,40个为突变,100个为未知。

[0276] ●在经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}亚群中保持了PFS益处,不论其Sanger测序突变状态(表1-7)

[0277] 以下表1-9提供了该研究中基于存档肿瘤组织中PIK3CA突变状态的治疗方案功效比较。

[0278] 表1-9基于存档肿瘤组织和基线ctDNA样品中的PIK3CA突变状态的研究方案功效

[0279]

PIK3CA 状态	治疗剂	基于通过 Sanger 测序分析的存档肿瘤样品的数据		基于通过 BEAMing 化验分析的血浆样品的 ctDNA 中 PIK3CA 情况的数据	
		mPFS (95% CI) 月 事件 n/N	HR (95%CI)	mPFS (95% CI) 月 事件 n/N	HR (95%CI)
PIK3CA 突变的	安慰剂	4.7 (3.2, 6.3) n/N=106/140	0.80 (0.6-1.08)	3.2 (2-5.1) n/N=90/113	0.56 (0.39-0.80)
	调查组	5.3 (4.6, 7.1) n/N=81/136		7 (5-10) n/N=48/87	
外显子 9 突变的	安慰剂	3.7 (1.9, 9.4) n/N=45/57	0.80 (0.5-1.28)	3.2 (1.4-5.1) n/N=41/52	0.6 (0.36-0.99)
	调查组	7.9 (4.2, 10.0) n/N=29/51		7.9 (4.6-10.5) n/N=25/43	
外显子 20 突变的	安慰剂	5.0 (3.1, 5.8) n/N=53/71	0.83 (0.56-1.24)	3.2 (1.4-5.2) n/N=46/55	0.46 (0.26-0.80)
	调查组	5.1 (4.2, 6.8) n/N=45/72		7.1 (4.6-NA) n/N=18/36	
野生型	安慰剂	4.2 (3.2, 5.0) n/N=224/292	0.79 (0.65-0.96)	6.8 (4.7-8.6) n/N=126/188	1.02 (0.79-1.30)
	调查组	6.9 (4.6, 7.7) n/N=187/292		6.8 (4.7-8.5) n/N=124/199	

[0280] 数据的稳健性

[0281] 总体来说,在患者和疾病特征、以及在先疗法方面,ctDNA亚群与全部人群一致。但是,在两个治疗组之间注意到一些潜在的不平衡,据推测可能影响治疗益处的评估。

[0282] 为了进一步探索在经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}亚群中观察到的相对于经ctDNA确定为PIK3CA^{WT}亚群的治疗效果的稳健性,进行了另外的支持性分析。

[0283] 多元分析

[0284] 对经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}亚群和经ctDNA确定为PIK3CA^{WT}亚群的基线特征的回顾性评估确定了以下潜在相对不平衡:

[0285] ●在经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}的亚群中 (buparlisib加氟维司群相对于安慰剂加氟维司群):

[0286] ●从初始诊断至研究入口的时间中值分别为73.8和51.3个月

[0287] ●内脏疾病: 分别有60.9%和68.1%的患者 (主要由具有肺转移的患者比例的差异 [分别为27.6%和37.2%] 造成, 因为报告有肝转移的患者百分比类似 [分别为3%和36.3%])

[0288] ●在经ctDNA确定为PIK3CA^{WT}的亚群中:

[0289] ●从初始诊断至研究入口的时间中值分别为78.5和63.7个月

[0290] ●转移套组中的化疗分别为20.1%和29.8%

[0291] 对于PIK3CA^{mut}和PIK3CA^{WT}亚群,buparlisib加氟维司群治疗组都具有更长的初始诊断后至进展的时间中值(因此可指示潜在的更惰性的疾病)。但是,所观察到的从初始诊断至研究入口的时间中的差异大部分被以下因素抵消:

[0292] a.在全部人群和全部亚群中都注意到类似的差异,但这些并没有转化成相同量级的临床益处

[0293] b.这种差异几乎完全由从初始诊断至第一次复发的时间引起;对随后的治疗结果的疾病预后(或疾病病程)似乎对全部患者而言在其第一次复发之后看来都类似

[0294] c.两个治疗组的最近疗法至进展的时间中值是类似的,这暗示,对于经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}的亚群,在研究入口时间具有可比的疾病状态(在PIK3CA^{mut}人群中略有差异,即分别为15.9和13.6个月)。

[0295] 由于存在这些不平衡,进行多元Cox回归分析以获得协变量调整的治疗效果估计,即经调整风险比。这些经调整风险比允许评估主风险比的稳健性及其对ctDNA亚群中不平衡的潜在基线预后性因素的灵敏度。该方法如下进行:

[0296] ●由以下因素获得基于多元Cox回归模型的协变量调整的治疗效果估计:治疗剂,协变量:内脏疾病,从诊断直到第一次复发的时间 ≥ 24 个月,从最后治疗直到进展的时间 ≥ 6 个月

[0297] ●就以下因素探索就协变量相互作用的治疗:内脏疾病,从诊断直到第一次复发的时间 ≥ 24 个月,从最后治疗直到进展的时间 ≥ 6 个月。对于各协变量,考虑包括治疗剂、协变量、和就协变量相互作用的治疗的模型。

[0298] 来自多元Cox分析的结果没有显示治疗剂和内脏疾病、从最后治疗直到进展的时间、或从诊断直到第一次复发的时间之间相互作用的证据,因为治疗-协变量相互作用并非统计学显著的。在经ctDNA确定为PIK3CA^{mut}的亚群中,协变量调整的治疗效果与未调整风险比一致(HR 0.56;95%CI:0.39,0.81)。

[0299] 总之,这些数据提示,在基线特征中观察到的不平衡没有影响治疗效果估计。

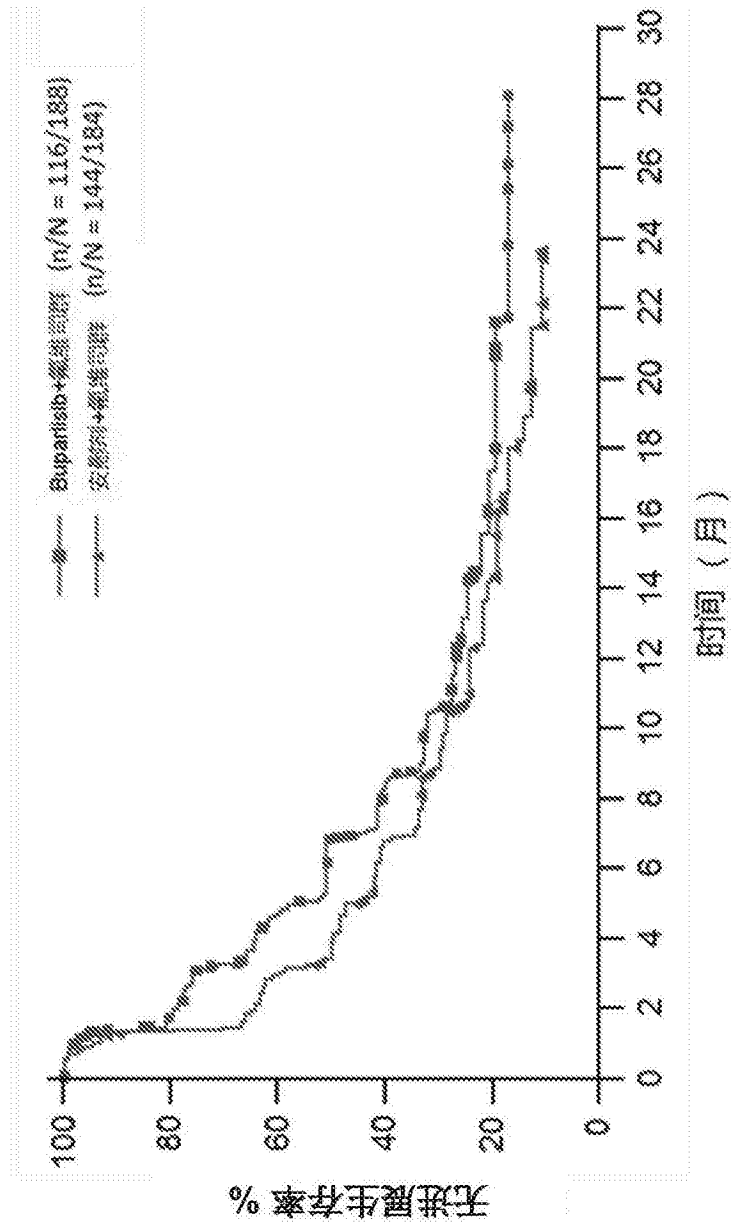
存档组织 PIK3CA^{mut} 和 PIK3CA^{WT} 亚群中 PFS 的 Kaplan-Meier 图

图1

根据经 ctDNA 确定为 $PIK3CA^{mut}$ 亚群中的调查者的 PFS 的 Kaplan-Meier 图

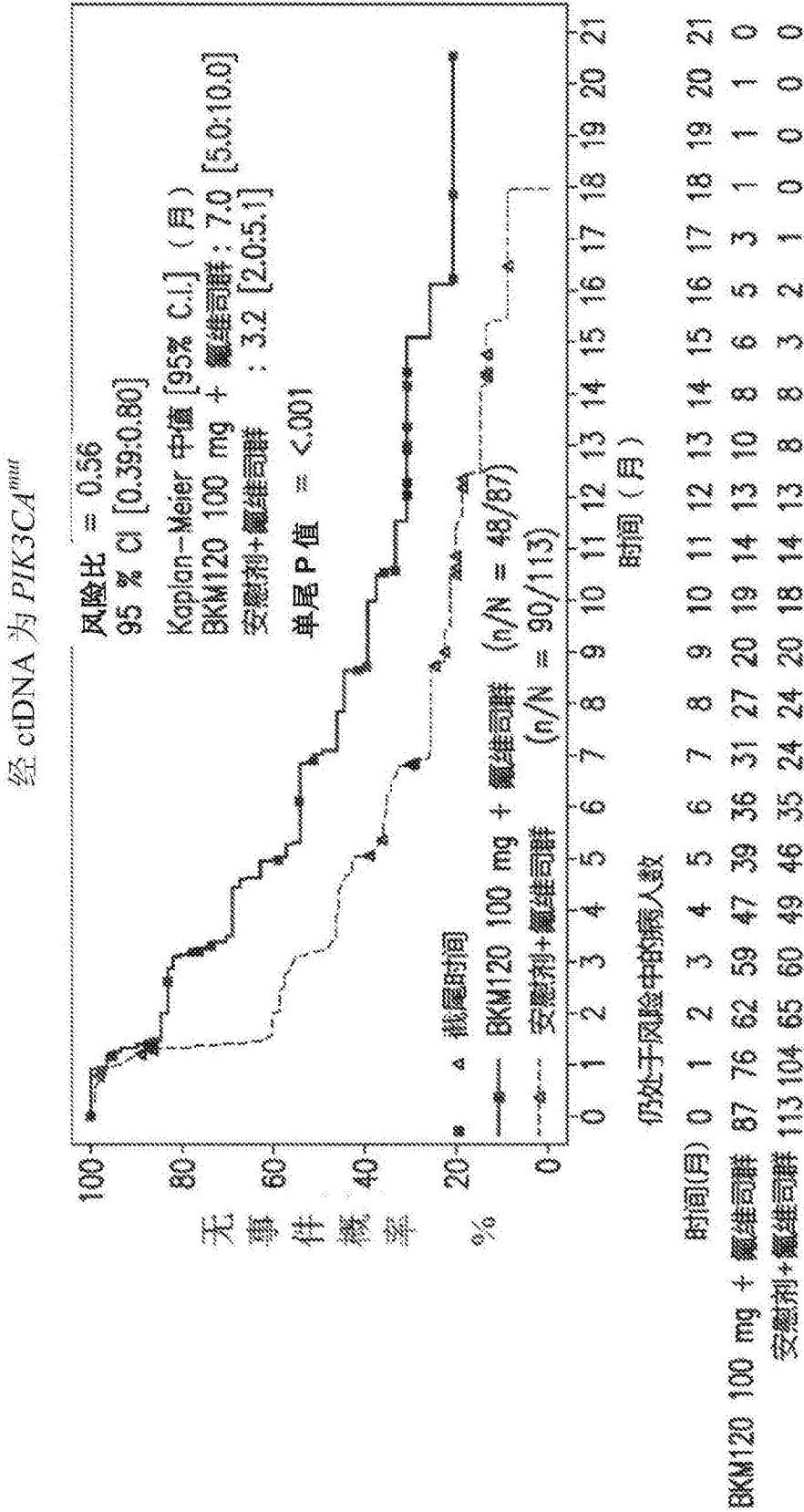


图2a

根据经 ctDNA 确定为 $PIK3CA^{mut}$ 亚群中的调查者的 PFS 的 Kaplan-Meier 图

经 ctDNA 为 $PIK3CA^{mut}$

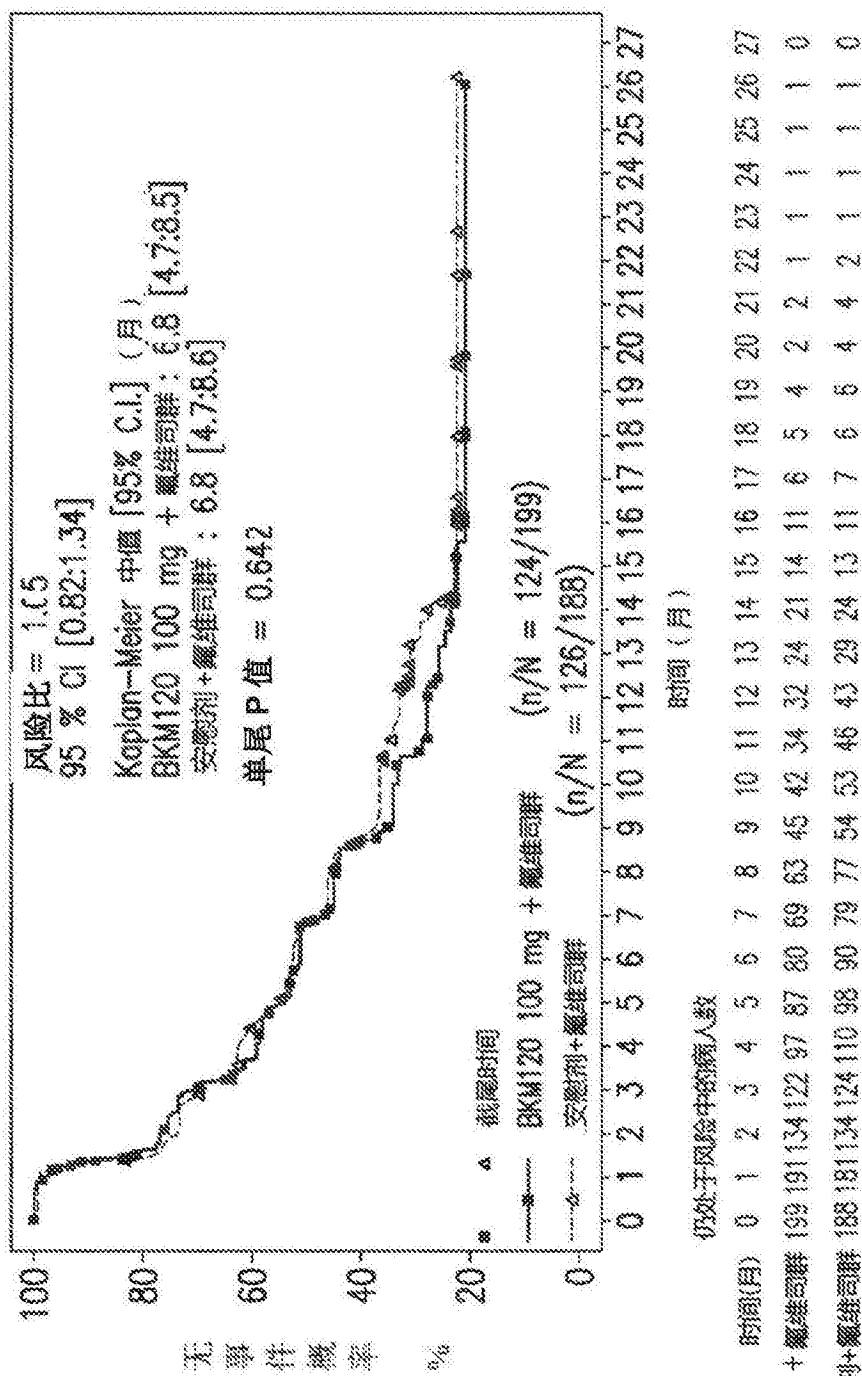


图2b

肿瘤缩小：根据经 ctDNA 确定为 *PIK3CA*^{mut} 亚群中的调查者的以最长直径之和所计
相对于基线的最佳改变百分比
Buparlisib 加氟维司群
全套分析 - ctDNA *PIK3CA* 突变

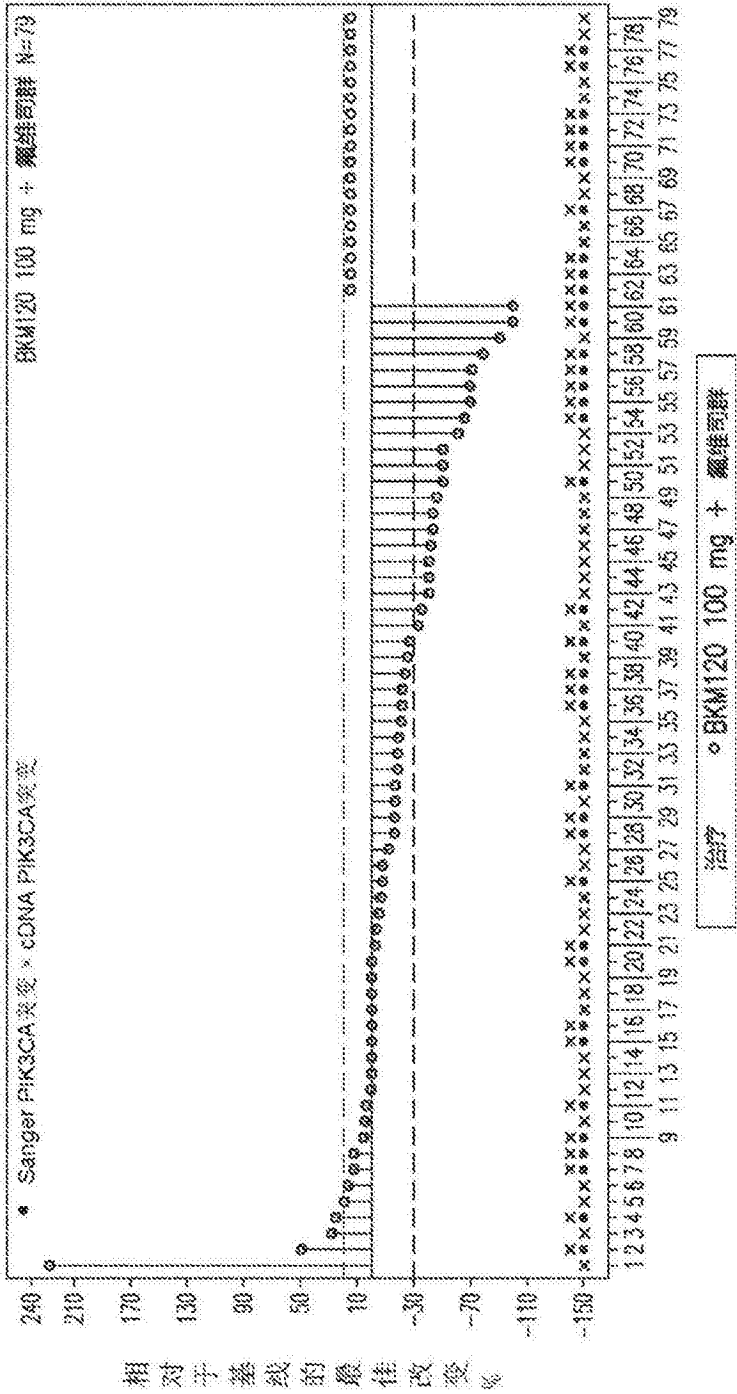


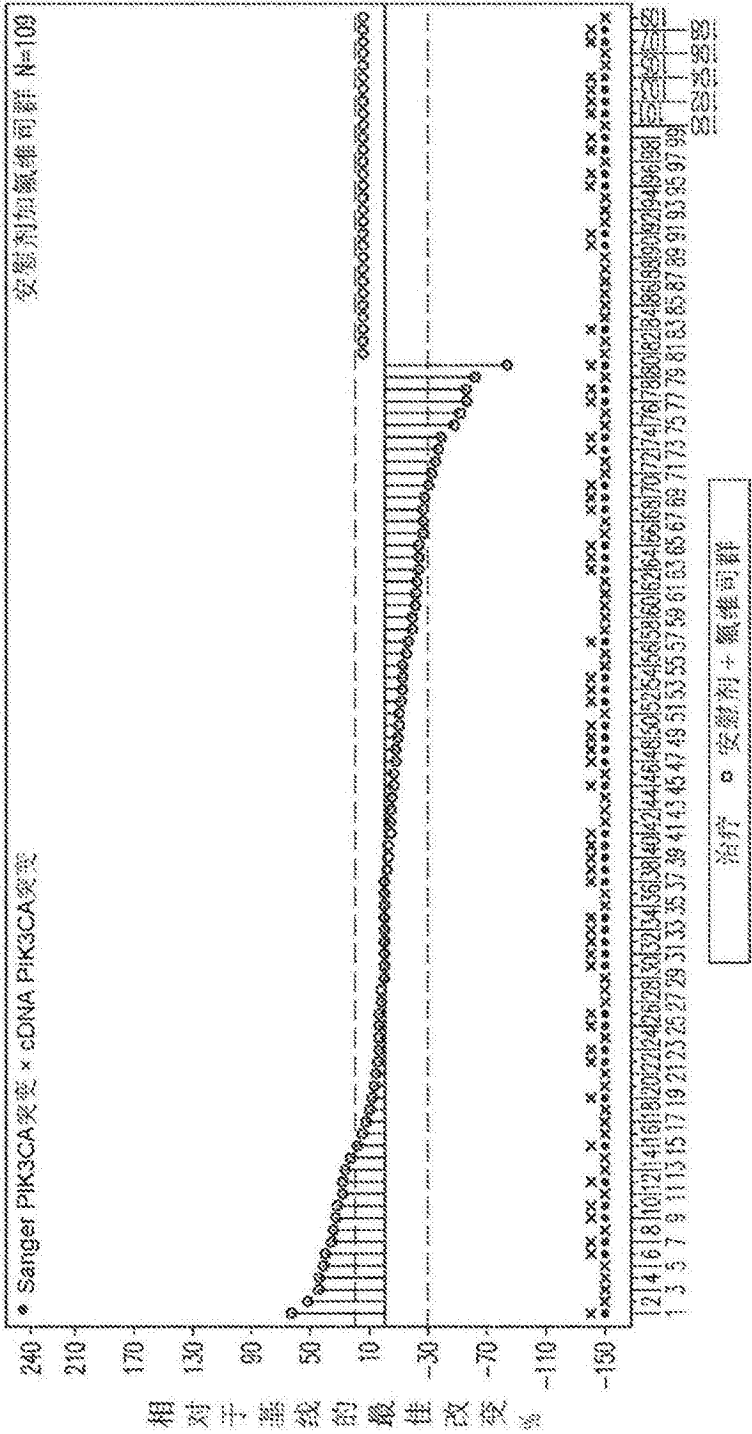
图3a

- 不包括没有相对于基线的最佳改变百分比和未知总体响应的病人。
- 缺少线条代表没有相对于基线的最佳改变百分比。

肿瘤缩小：根据经 ctDNA 确定为 *PIK3CA*^{mut} 亚群中的调查者的以最长直径之和所计
相对于基线的最佳改变百分比

安慰剂加氟维司群

全套分析 - ctDNA *PIK3CA* 突变



- 不包括没有相对于基线的最佳改变百分比和未知总体响应的病人。
- 缺少线条代表没有相对于基线的最佳改变百分比。

图3b

根据经 ctDNA 确定为 $PIK3CA^{mut}$ 亚群中的 OS 的 Kaplan-Meier 图

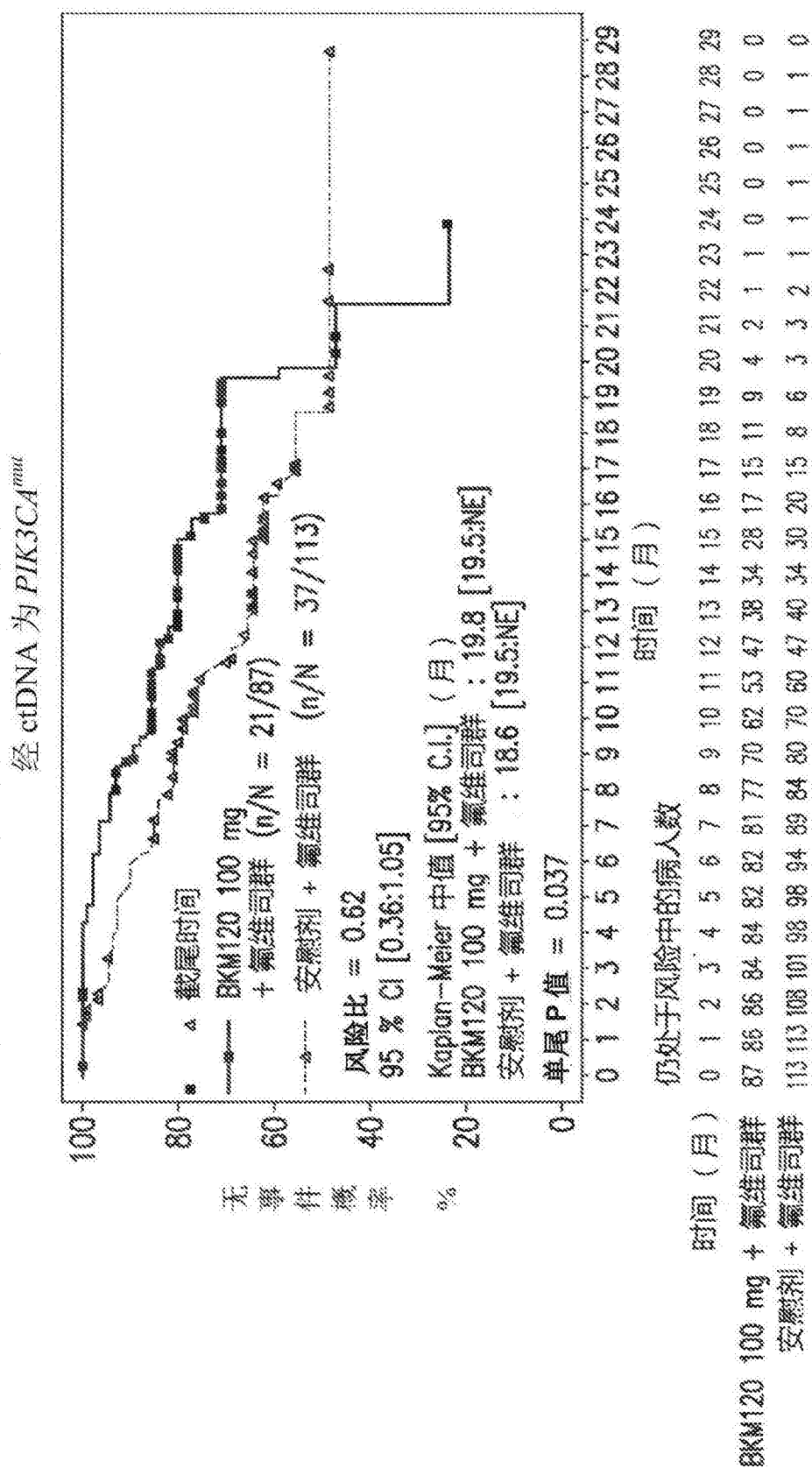


图4a

根据经 *ctDNA* 确定为 *PIK3CA^{WT}* 亚群中的 OS 的 Kaplan-Meier 图

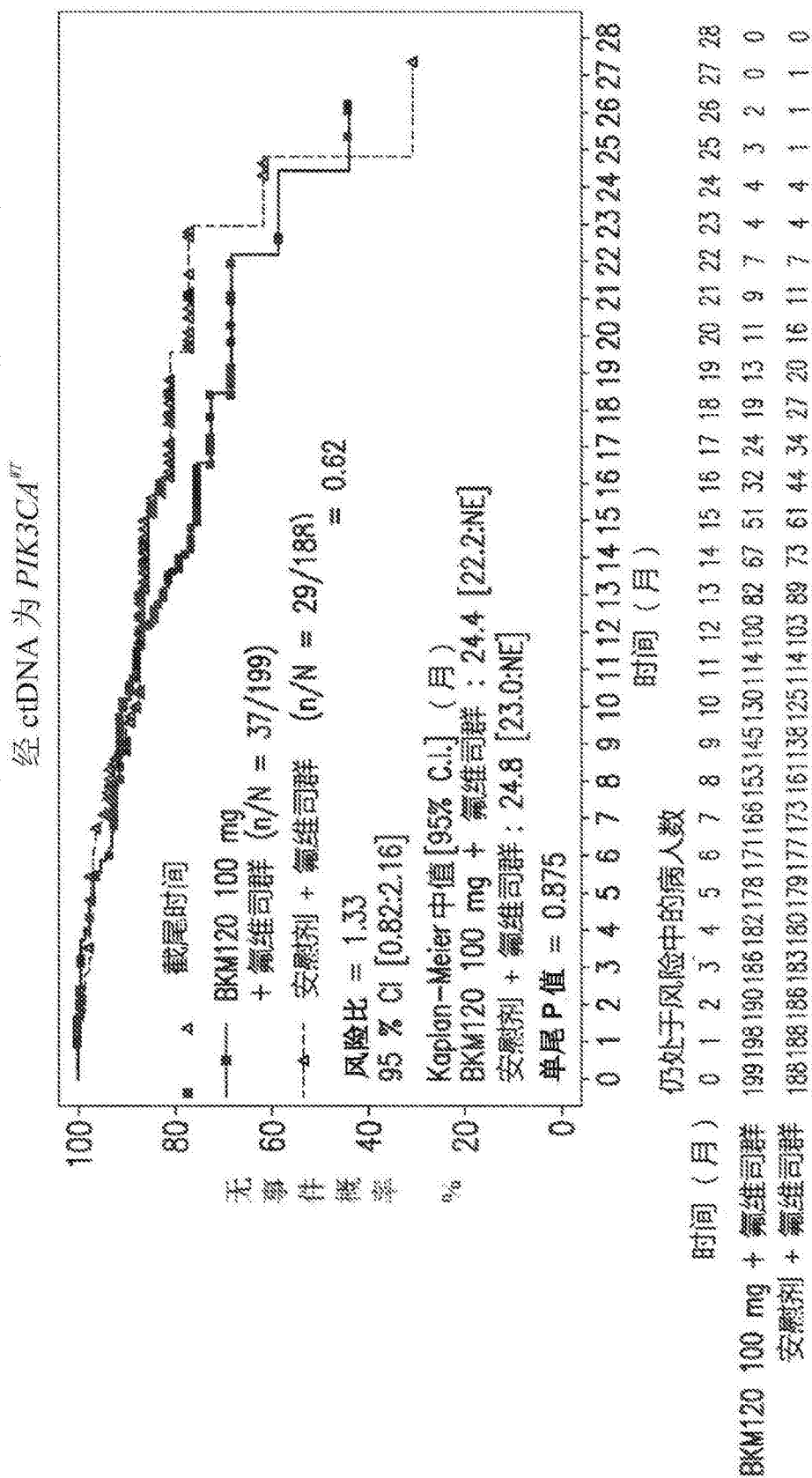


图4b