(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119654152 A
(43)申请公布日 2025.03.18

(21)申请号 202380057880.3

(22)申请日 2023.07.07

(30)优先权数据
63/367,949 2022.07.08 US
63/370,501 2022.08.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/068862 2023.07.07

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/008929 EN 2024.01.11

(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 R·哈特梅尔 G·丹吉洛

(74)专利代理机构 北京同立钧成知识产权代理有限公司 11205
专利代理师 马爽 臧建明

(51)Int.Cl.
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61K 31/53(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

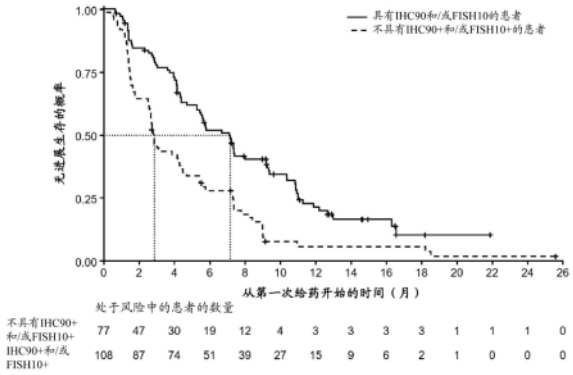
权利要求书3页 说明书22页 附图1页

(54)发明名称

与HGF-受体抑制剂组合用于治疗癌症的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

(57)摘要

本公开涉及在治疗癌症中使用的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI),其中该EGFR TKI与c-MET抑制剂组合施用。



CN 119654152 A

1.一种在治疗人类患者的癌症中使用的EGFR TKI,其中所述EGFRTKI与c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

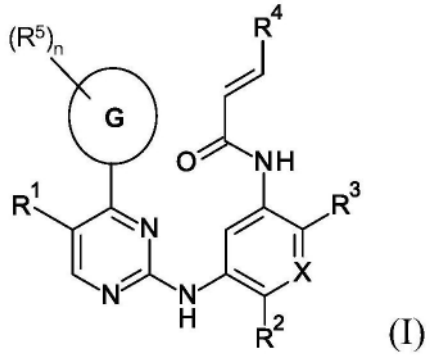
2.根据权利要求1所述使用的EGFRTKI,其中在与所述c-MET抑制剂组合施用所述EGFR TKI之前,已经发现所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

3.根据权利要求1或权利要求2所述使用的EGFR TKI,其中所述癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

4.根据权利要求1至3中任一项所述使用的EGFR TKI,其中所述EGFRTKI和所述c-MET抑制剂的施用是分开的、依次的或同时的。

5.根据权利要求1至4中任一项所述使用的EGFR TKI,其中所述高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

6.根据权利要求1至5中任一项所述使用的EGFR TKI,其中所述EGFRTKI是式(I)的化合物:



(I)

其中:

G选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、吲哚-3-基、吲唑-1-基、3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]吲哚-10-基、6,7,8,9-四氢吡啶并[1,2-a]吲哚-10-基、5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]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;

R^1选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

R^2选自甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和甲基;

R^3选自(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲基氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲基氨基)乙基](甲基)氨基、2-(二甲基氨基)乙氧基、2-(甲基氨基)乙氧基、5-甲基-2,5-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基和4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基;

R^4选自氢、1-哌啶子基甲基和N,N-二甲基氨基甲基;

R^5独立地选自甲基、乙基、丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟、氯和环丙基;

X是CH或N;并且

n是0、1或2;

或其药学上可接受的盐。

7.根据权利要求6所述使用的EGFRTKI,其中G选自吲哚-3-基和吲唑-1-基;R^1选自氢、氟、氯、甲基和氰基;R^2选自甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基;R^3选自[2-(二甲基氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲基氨基)乙基](甲基)氨基、2-(二甲基氨基)乙氧基和2-(甲基氨基)乙氧基;R^4是氢;R^5选自甲基、2,2,2-三氟乙基和环丙基;X是CH或N;并且n是0或1;或其药学上可接受的盐。

8.根据权利要求1至5中任一项所述使用的EGFR TKI,其中所述EGFRTKI选自由以下项组成的组: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、伏美替尼或其药学上可接受的盐、HS-10296或其药学上可接受的盐以及拉泽替尼或其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求8所述使用的EGFR TKI,其中所述EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。

10.根据前述权利要求中任一项所述使用的EGFR TKI,其中所述c-MET抑制剂选自由以下项组成的组:赛沃替尼(Orpathys®;AZD6094;HMPL-504;沃利替尼)或其药学上可接受的盐、卡马替尼(Tabrecta®)或其药学上可接受的盐以及特泊替尼(Tepmetko®)或其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求10所述使用的EGFR TKI,其中所述c-MET抑制剂是赛沃替尼(Orpathys®;AZD6094;HMPL-504;沃利替尼)或其药学上可接受的盐。

12.根据权利要求11所述使用的EGFR TKI,其中所述赛沃替尼(Orpathys®;AZD6094;HMPL-504;沃利替尼)或其药学上可接受的盐以每天一次约600mg或每天两次约300mg或每天一次约300mg的剂量施用。

13.根据前述权利要求中任一项所述使用的EGFR TKI,其中所述癌症是EGFR突变阳性非小细胞肺癌。

14.根据权利要求13所述使用的EGFR TKI,其中所述EGFR突变阳性非小细胞肺癌包括EGFR中的选自外显子19缺失和L858R取代突变的活化突变。

15.根据权利要求1至14中任一项所述使用的EGFR TKI,其中所述人类患者的癌症在先前用奥希替尼治疗期间或之后已经进展。

16.EGFR TKI在制备用于治疗人类患者的癌症的药物中的用途,其中所述EGFRTKI与c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

17.一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,所述方法包括向所述人类患者施用治疗有效量的EGFR TKI,其中所述EGFR TKI与治疗有效量的c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

18.一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,所述方法包括向所述人类患者施用第一量的EGFR TKI和第二量的c-MET抑制剂,其中所述第一量和所述第二量一起构成治疗有效量,并且其中所述癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

19.一种在治疗人类患者的癌症中使用的c-MET抑制剂,其中所述c-MET抑制剂与EGFR

TKI组合施用,并且其中所述癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

20.根据权利要求18所述的在治疗癌症中使用的c-MET抑制剂,其中所述癌症是非小细胞肺癌,并且其中所述EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。

21.根据权利要求19或权利要求20所述的在治疗非小细胞肺癌中使用的c-MET抑制剂,其中所述癌症是非小细胞肺癌,并且其中所述c-MET抑制剂是赛沃替尼(Orpathys®;AZD6094;HMPL-504;沃利替尼)或其药学上可接受的盐。

与HGF-受体抑制剂组合用于治疗癌症的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

技术领域

[0001] 本公开涉及在治疗癌症(例如非小细胞肺癌[NSCLC])中使用的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI),其中EGFR TKI与c-MET(也称为HGF-受体或间质表皮转化因子)抑制剂组合施用。

背景技术

[0002] 对表皮生长因子受体(EGFR)中的活化突变的发现使疾病的治疗已经发生了革命性变化。在2004年,报道了EGFR外显子18-21中的活化突变与NSCLC中对EGFR-TKI疗法的应答相关,并且据估计在美国和欧洲的大约10%-16%的NSCLC人类患者中以及在亚洲的大约30%-50%的NSCLC人类患者中普遍存在这些突变。两个最重要的EGFR活化突变是外显子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%。外显子21中的错义突变占已知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%。

[0003] 存在3代EGFR TKI:第一代EGFR TKI(例如,吉非替尼、埃罗替尼)是ATP竞争性抑制剂;第二代EGFR TKI(例如,阿法替尼、达可替尼)是与EGFR共价结合的不可逆性抑制剂;并且第三代EGFR TKI(例如,奥希替尼(osimertinib))被设计为相比野生型EGFR,更具选择性靶向T790M抗性突变和EGFR敏化突变。所有这些TKI在患有NSCLC的患者中是有效的,这些患者的肿瘤具有外显子19中的框内缺失和/或外显子21中的L858R点突变。这两个突变占所有EGFR突变的大约90%。在大约50%的患者中,对第一代EGFR TKI和第二代EGFR TKI的抗性是由“看门人”突变T790M的获得介导的。目前,奥希替尼是美国批准的唯一的第三代EGFR TKI,其具有抗外显子19缺失和L858R突变的活性,无论是否存在T790M突变。然而,甚至用奥希替尼治疗的患者最终也会发生进展,这主要是由于其他抗性机制导致的获得性抗性的发展。因此,仍然需要开发用于治疗NSCLC、特别是用于疾病在用EGFR TKI治疗后已经进展的患者的新疗法。

[0004] MET基因的扩增已被报道为在5%至22%的具有对EGFR TKI的获得性抗性的EGFRm+NSCLC中的次级致癌事件。MET是一种跨膜受体酪氨酸激酶,其可通过蛋白质过表达、其配体HGF的表达增加、MET突变、基因扩增和外显子14跳跃而活化。来自两个奥希替尼临床研究(AURA3[NCT02151981],其在患有EGFR T790M+肺癌的患者中研究奥希替尼或铂-培美曲塞,以及FLAURA[NCT02296125],其在患有未经治疗的EGFRm+晚期NSCLC的患者中研究奥希替尼与标准EGFR TKI[吉非替尼或埃罗替尼])的ctDNA数据显示在15%至19%的测试患者中在用奥希替尼的疾病进展之后发生获得性MET扩增。在获得性EGFR TKI抗性背景中检测到肿瘤组织中的MET过表达以及扩增。然而,尽管非临床模型表明MET TKI与EGFR TKI的组合使用可以克服MET驱动的抗性,但是没有已批准的被特别指示用于患有对MET扩增和/或过表达呈阳性的肿瘤的患者的治疗的疗法,并且没有已建立的特别用于在先前EGFR TKI疗法(包括奥希替尼)之后已发展MET驱动的抗性的患者的护理标准。

[0005] 用于先前用EGFR TKI治疗后已发展MET驱动的抗性的患者的疗法的缺乏可能是由于对如何鉴定最可能受益于MET TKI和EGFR TKI组合疗法的患者的不确定性。MET扩增和过表达的普遍性取决于所用的样品类型、检测方法和测定截断值。若干临床1b/2期研究(例如NCT02143466、NCT01610336和NCT01982955)已经研究了MET TKI与EGFR TKI组合在MET扩增和/或过表达中的功效。然而,在这些研究中,不同的扩增或过表达测定截断值被用于患者选择,并且在NCT01610336中,甚至在研究期间改变了截断值。此外,客观缓解率(ORR)存在相当大的波动,因此对MET扩增和过表达作为临床益处的预测因子的适用性造成怀疑。因此,仍然存在对鉴定最可能受益于MET TKI和EGFR TKI组合疗法的EGFRm+NSCLC患者的手段的相当大的未满足的医疗需求。

发明内容

[0006] 本公开使得能够使用限定的MET扩增和/或过表达测定截断值鉴定最可能受益于MET TKI和EGFR TKI组合疗法的EGFRm+NSCLC患者。不受理论的约束,已发现临床益处不只是通过MET扩增和/或过表达的存在来确定,而是通过此类MET扩增和/或过表达存在的程度来确定。具体地,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达预示临床益处。出乎意料地,已经发现,在使用第三代EGFR-TKI的进展之后,在EGFRm NSCLC中高或非常高水平的MET扩增和/或过表达足够普遍,从而使得这些生物标志物能够用于选择最可能受益于MET TKI和EGFR TKI组合疗法的EGFRm+NSCLC患者。

[0007] 在一个实施方案中,提供了一种在治疗人类患者的癌症中使用的EGFR TKI,其中EGFR TKI与c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0008] 在一个实施方案中,提供了一种在治疗人类患者的癌症中使用的c-MET抑制剂,其中c-MET抑制剂与EGFR TKI组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0009] 在一个实施方案中,提供了一种在治疗人类患者的癌症中使用的EGFR TKI,其中EGFR TKI与c-MET抑制剂组合施用,其特征在于在与c-MET抑制剂组合施用EGFR TKI之前,已经发现所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0010] 在一个实施方案中,提供了一种在治疗人类患者的癌症中使用的c-MET抑制剂,其中c-MET抑制剂与EGFR TKI组合施用,其特征在于在与EGFR TKI组合施用c-MET抑制剂之前,已经发现所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0011] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的EGFR TKI,其中EGFR TKI与治疗有效量的c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0012] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的c-MET抑制剂,其中c-MET抑制剂与治疗有效量的EGFR TKI组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0013] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的EGFR TKI,其中EGFR TKI与治疗有效量的c-MET抑制剂组合施用,并且特征在于在与c-MET抑制剂组合施用EGFR TKI之前,已经发现所述癌症

具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0014] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的c-MET抑制剂,其中c-MET抑制剂与治疗有效量的EGFR TKI组合施用,并且特征在于在与EGFR TKI组合施用c-MET抑制剂之前,已经发现所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0015] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括:i)鉴定其癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达的患者;以及ii)向所述经鉴定的患者施用治疗有效量的EGFR TKI,其中EGFR TKI与治疗有效量的c-MET抑制剂组合施用。

[0016] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括:i)鉴定其癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达的患者;以及ii)向所述经鉴定的患者施用治疗有效量的c-MET抑制剂,其中c-MET抑制剂与治疗有效量的EGFR TKI组合施用。

[0017] 在一个实施方案中,提供了EGFRTKI在制备用于治疗人类患者的癌症的药物中的用途,其中EGFR TKI与c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0018] 在一个实施方案中,提供了c-MET抑制剂在制备用于治疗人类患者的癌症的药物中的用途,其中c-MET抑制剂与EGFR TKI组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0019] 在一个实施方案中,提供了EGFRTKI在制备用于治疗人类患者的癌症的药物中的用途,其中EGFR TKI与c-MET抑制剂组合施用,并且特征在于在与c-MET抑制剂组合施用EGFR TKI之前,已经发现所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0020] 在一个实施方案中,提供了c-MET抑制剂在制备用于治疗人类患者的癌症的药物中的用途,其中c-MET抑制剂与EGFR TKI组合施用,并且特征在于在与EGFR TKI组合施用c-MET抑制剂之前,已经发现所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0021] 在一个实施方案中,提供了一种在患有癌症的患者中延长无进展生存期(PFS)的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的EGFR TKI,其中EGFR TKI与治疗有效量的c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0022] 在一个实施方案中,提供了一种在患有癌症的患者中增加ORR的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的EGFR TKI,其中EGFR TKI与治疗有效量的c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0023] 在一个实施方案中,提供了一种在患有癌症的患者中延长中值无进展生存期(PFS)的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的EGFR TKI,其中EGFR TKI与治疗有效量的c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0024] 术语“治疗”是指至少部分地减轻、抑制、预防和/或改善病况、病症或疾病(诸如肺癌)。术语“癌症治疗”包括体外治疗和体内治疗两者,包括在温血动物(诸如人)中。癌症治疗的有效性可以多种方式评估,包括但不限于:抑制癌细胞增殖(包括癌症生长的逆转);促进癌细胞死亡(例如,通过促进细胞凋亡或另一种细胞死亡机制);症状的改善;对治疗的缓

解持续时间;对疾病进展的延迟;和延长生存期。还可以根据与治疗相关的副作用的性质和程度来评估治疗。此外,可以根据生物标志物来评估有效性,该生物标志物诸如已知与特定生物学现象相关联的蛋白质的表达或磷酸化水平。对有效性的其他评估是本领域技术人员已知的。

[0025] 短语“与……组合”和类似术语(包括“……的组合”)涵盖向受试者施用两种或更多种活性药物成分并且包括以分开的组合物同时施用、以分开的组合物在不同时间施用、或以其中存在两种或更多种活性药物成分的组合物施用。

[0026] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指如本文所述的化合物或化合物组合的足以实现预期应用(包括但不限于疾病治疗)的量。治疗有效量可根据预期应用(体外或体内)、或待治疗的受试者和疾病状况(例如,受试者的体重、年龄和性别)、疾病状况的严重程度、施用方式等而变化,这可由本领域普通技术人员容易地确定。该术语还适用于将在靶细胞中诱导特定应答的剂量(例如细胞凋亡的量)。具体剂量将根据所选择的特定化合物、待遵循的给药方案、化合物是否与其他化合物组合施用、施用时间、所施用的组织以及携带化合物的物理递送系统而变化。

[0027] 在另一个实施方案中,提供了一种包含EGFR TKI、c-MET抑制剂和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0028] 术语“药学上可接受的”用于指出对象(例如盐、剂型或赋形剂[诸如稀释剂或载体])适用于患者。药学上可接受的盐的示例列表可见于“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use”,P.H.Stahl和C.G.Wermuth编辑,Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VFiCA,2002或后续的版本。

[0029] 药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成。可由其衍生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。可由其衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。可由其衍生盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝。可由其衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂。示例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。

附图说明

[0030] 图1:显示基于MET扩增和/或过表达状态的患者无进展生存期(PFS)的Kaplan-Meier图。

[0031] 图2:显示具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达的患者中靶病灶的最佳百分比变化的瀑布图。

具体实施方式

[0032] EGFR突变阳性NSCLC、患者选择、给药和诊断方法

[0033] 在实施方案中,癌症是肺癌,诸如非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0034] 在实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。

[0035] 在实施方案中,EGFR突变阳性NSCLC包括EGFR中的活化突变。在进一步的实施方案

中,EGFR突变阳性NSCLC包括非抗性突变。在进一步的实施方案中,EGFR中的活化突变包括外显子18-21中的活化突变。在进一步的实施方案中,EGFR中的活化突变包括外显子19缺失或外显子21中的错义突变。在进一步的实施方案中,EGFR中的活化突变包括外显子19缺失或L858R取代突变。在进一步的实施方案中,EGFR中的突变包括T790M突变。

[0036] 在实施方案中,EGFR突变阳性NSCLC是局部晚期EGFR突变阳性NSCLC。

[0037] 在实施方案中,EGFR突变阳性NSCLC是转移性EGFR突变阳性NSCLC。

[0038] 在实施方案中,EGFR突变阳性NSCLC不适于治愈性手术或放射疗法。

[0039] 存在许多本领域技术人员将意识到的检测EGFR活化突变的方法。由临床实验室改进修正案(Clinical Laboratory Improvement Amendments,CLIA)认证的实验室提供的测试和/或由监管机构(诸如美国食品和药物管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)或中国国家药品监督管理局(NMPA)批准的测试适用于这些方法。这些方法包括基于肿瘤组织和血浆两者的诊断方法。通常,首先使用得自人类患者的肿瘤组织活体检查样品来评估EGFR突变状态。如果肿瘤样品不可用,或者如果肿瘤样品是阴性的,则可以使用血浆样品来评估EGFR突变状态。用以检测EGFR突变且特别是检测外显子19缺失、L858R取代突变和T790M突变的合适的诊断测试的特定示例是Cobas™ EGFR突变测试v2(Roche Molecular Diagnostics)。合适的诊断测试的其他示例包括FoundationOne CDx(Foundation Medicine),其可以检测组织样品中的活化突变和抗性突变;Guardant360CDx(Guardant Health),其可以检测血浆样品中的活化突变和抗性突变;以及FoundationOne Liquid CDx(Foundation Medicine),其可以检测血浆样品中的活化突变。

[0040] 因此,在实施方案中,EGFR突变阳性NSCLC包括EGFR中的活化突变(诸如外显子18-21中的活化突变,例如外显子19缺失、外显子21中的错义突变、和L858R取代突变;以及抗性突变(诸如T790M突变),其中已经使用合适的诊断测试确定了人类患者的EGFR突变状态。在进一步的实施方案中,已经使用肿瘤组织样品确定了EGFR突变状态。在进一步的实施方案中,已经使用血浆样品确定了EGFR突变状态。在进一步的实施方案中,诊断方法使用FDA批准的测试和/或由CLIA认证的实验室提供的测试。在进一步的实施方案中,诊断方法使用Cobas™ EGFR突变测试(v1或v2)或FoundationOne CDx或Guardant360 CDx或FoundationOne Liquid CDx。

[0041] 在实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在实施方案中,人类患者先前已经用第三代EGFR TKI治疗。在实施方案中,人类患者先前已经用奥希替尼或其药学上可接受的盐治疗。在实施方案中,人类患者已经发展EGFR T790M突变阳性NSCLC。

[0042] 可以使用本领域技术人员已知的各种技术来检测肿瘤中高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。例如,通过对肿瘤组织样品应用荧光原位杂交测定(FISH)和/或免疫组织化学测定(IHC)。还可以通过对血浆和/或肿瘤样品应用下一代测序(NGS)来检测MET扩增。

[0043] 在实施方案中,癌症具有通过NGS确定的高或非常高水平的MET扩增。在实施方案中,癌症具有高或非常高水平的MET扩增,该高或非常高水平的MET扩增由通过NGS的在肿瘤倍性上≥5个MET拷贝(NGS5+)定义。

[0044] 在实施方案中,癌症具有通过FISH和/或IHC确定的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,癌症具有使用由监管机构批准的测试和/或由CLIA认证的实验室

提供的测试通过FISH和/或IHC确定的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。相关监管机构包括EMA、FDA和NMPA。在实施方案中,癌症具有使用FDA批准的测试和/或由CLIA认证的实验室提供的测试通过FISH和/或IHC确定的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0045] 在实施方案中,癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达,该高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由通过FISH的MET基因拷贝数≥6(FISH6+)以及/或者通过IHC的≥60%肿瘤细胞具有强(3+)膜和/或细胞质染色强度(IHC60+)定义;或者由通过FISH的MET基因拷贝数≥7(FISH7+)以及/或者通过IHC的≥70%肿瘤细胞具有强(3+)膜和/或细胞质染色强度(IHC70+)定义;或者由通过FISH的MET基因拷贝数≥8(FISH8+)以及/或者通过IHC的≥80%肿瘤细胞具有强(3+)膜和/或细胞质染色强度(IHC80+)定义;或者由通过FISH的MET基因拷贝数≥9(FISH9+)以及/或者通过IHC的≥90%肿瘤细胞具有强(3+)膜和/或细胞质染色强度(IHC90+)定义;或者由通过FISH的MET基因拷贝数≥10(FISH10+)以及/或者通过IHC的≥90%肿瘤细胞具有强(3+)膜和/或细胞质染色强度(IHC90+)定义。在实施方案中,癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,癌症具有由FISH10+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,癌症具有由IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,癌症具有由IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0046] 在实施方案中,癌症是EGFR突变阳性NSCLC并且具有由FISH10+和/或IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,癌症是EGFR突变阳性NSCLC,并且具有由FISH10+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,癌症是EGFR突变阳性NSCLC并且具有由IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0047] 在实施方案中,在施用EGFR TKI和c-MET抑制剂的组合之前,已经发现癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0048] 存在许多本领域技术人员将意识到的可用于检测MET扩增和/或过表达的FISH和/或IHC测定。在实施方案中,测定可以是FDA批准的和/或由CLIA认证的实验室提供。合适的FISH测定的示例是Vysis MET FISH探针试剂盒(Abbott Molecular Inc.,Des Plaines,IL),并且合适的IHC测定的示例是VENTANA MET(SP44)RxDx测定(Ventana Medical Systems,Inc.,Tucson,Arizona)。合适的NGS测定的示例是F1CDx(Foundation Medicine,Cambridge,MA)。

[0049] 本公开公开了EGFR TKI和c-MET抑制剂的组合作为一线(1L)治疗(即,在EGFR TKI初治患者中);作为二线(2L)治疗(即,在先前已经接受一个线数的EGFR TKI治疗的患者中);作为三线或四线(3L-4L)治疗(即,在先前已经接受一个线数的EGFR TKI治疗并随后进行化学疗法的患者中,或在先前已经接受两个或更多个线数的EGFR TKI治疗并随后进行或不进行化学疗法的患者中)。

[0050] 在实施方案中,患者可能已经接受1个、2个或3个线数的既往疗法,这些既往疗法必须包括EGFR TKI作为既往线数的疗法中的一个,但还可以包括其他EGFR TKI、化学疗法或在转移背景中与免疫肿瘤学(IO)药剂组合的化学疗法。在实施方案中,患者已经接受第三代EGFR TKI作为既往线数的疗法中的一个。在实施方案中,患者已经接受奥希替尼作为既往线数的疗法中的一个。在实施方案中,患者已经接受第三代EGFR TKI作为最近线数的

既往疗法。在实施方案中,患者已经接受奥希替尼作为最近线数的既往疗法。

[0051] 在实施方案中,EGFR TKI和c-MET抑制剂两者均每天一次(QD)施用。在实施方案中,EGFR TKI每天一次(QD)施用,并且c-MET抑制剂每天两次(BID)施用。

[0052] 在实施方案中,治疗提供至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%或至少60%的ORR。

[0053] 在实施方案中,治疗提供至少5.5个月、至少6个月、至少6.5个月、至少7个月或至少7.5个月的中值PFS。

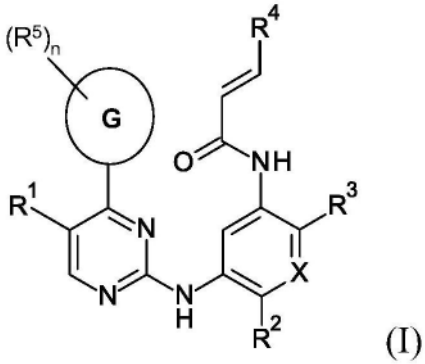
[0054] EGFR TKI

[0055] 第三代EGFR TKI是携带活化突变的EGFR的抑制剂,其也显著抑制携带T790M突变的EGFR,并且不显著抑制野生型EGFR。第三代TKI的示例包括式(I)的化合物、奥希替尼、AZD3759(佐利替尼(zorifertinib))、拉泽替尼(lazertinib)、纳扎替尼(nazartinib)(EGF816)、CO1686(洛昔替尼(rociletinib))、HM61713(奥莫替尼(olmutinib))、ASP8273(那考替尼(naquotinib))、PF-06747775(马维替尼(mavelertinib))、艾维替尼(avitinib)(阿维替尼(abivertinib))、伏美替尼(alflutinib)(AST2818)、CX-101(奥拉夫替尼(olafertinib);RX-518)、阿美替尼(HS-10296;aumolertinib/almonertinib)和BPI-7711(瑞齐替尼(rezivertinib))。

[0056] 在一个实施方案中,EGFR TKI是第三代EGFR TKI。在另一个实施方案中,第三代EGFR TKI是如下定义的式(I)的化合物。在另一个实施方案中,第三代EGFR TKI选自由以下项组成的组: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、拉泽替尼或其药学上可接受的盐、阿维替尼或其药学上可接受的盐、伏美替尼或其药学上可接受的盐、CX-101或其药学上可接受的盐、HS-10296或其药学上可接受的盐和BPI-7711或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,第三代EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。

[0057] 式(I)的化合物

[0058] 在一个实施方案中,EGFR TKI是式(I)的化合物:

[0059] 

(I)

[0060] 其中:

[0061] G选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、吲哚-3-基、吲唑-1-基、3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]吲哚-10-基、6,7,8,9-四氢吡啶并[1,2-a]吲哚-10-基、5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]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;

[0062] R^1选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0063] R^2选自甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和甲基;

[0064] R^3选自(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基、

3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲基氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲基氨基)乙基](甲基)氨基、2-(二甲基氨基)乙氧基、2-(甲基氨基)乙氧基、5-甲基-2,5-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基和4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基;

[0065] R^4选自氢、1-哌啶子基甲基和N,N-二甲基氨基甲基;

[0066] R^5独立地选自甲基、乙基、丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟、氯和环丙基;

[0067] X是CH或N;并且

[0068] n是0、1或2;

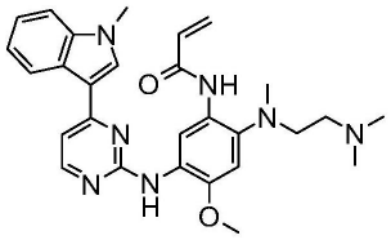
[0069] 或其药学上可接受的盐。

[0070] 在另一个实施方案中,提供了一种如上定义的式(I)的化合物,其中G选自吲哚-3-基和吲唑-1-基;R^1选自氢、氟、氯、甲基和氰基;R^2选自甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基;R^3选自[2-(二甲基氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲基氨基)乙基](甲基)氨基、2-(二甲基氨基)乙氧基和2-(甲基氨基)乙氧基;R^4是氢;R^5选自甲基、2,2,2-三氟乙基和环丙基;X是CH或N;并且n是0或1;或其药学上可接受的盐。

[0071] 式(I)的化合物的示例包括在WO 2013/014448、WO 2015/175632、WO 2016/054987、WO 2016/015453、WO 2016/094821、WO 2016/070816和WO 2016/173438中描述的那些化合物。

[0072] 奥希替尼及其药物组合物

[0073] 奥希替尼具有以下化学结构:

[0074] 

[0075] 已知奥希替尼的游离碱的化学名称为: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。

[0076] 奥希替尼可以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。甲磺酸奥希替尼也称为TAGRISSO™。

[0077] 甲磺酸奥希替尼目前被批准为剂量为80mg(以游离碱表示,相当于95.4mg甲磺酸奥希替尼)的每天一次口服片剂制剂,用于治疗转移性EGFR T790M突变阳性NSCLC患者。如果需要剂量调整,则40mg每天一次口服片剂制剂(以游离碱表示,相当于47.7mg甲磺酸奥希替尼)是可用的。片剂芯包含药物稀释剂(诸如甘露醇和微晶纤维素)、崩解剂(诸如低取代的羟丙基纤维素)和润滑剂(诸如硬脂富马酸钠)。片剂制剂描述于WO 2015/101791中。

[0078] 因此,在一个实施方案中,奥希替尼或其药学上可接受的盐呈甲磺酸盐的形式,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。

[0079] 在一个实施方案中,奥希替尼或其药学上可接受的盐每天一次施用。在另一个实施方案中,甲磺酸奥希替尼每天一次施用。

[0080] 在一个实施方案中,奥希替尼的总日剂量为约80mg。在另一个实施方案中,甲磺酸奥希替尼的总日剂量为约95.4mg。

[0081] 在一个实施方案中,奥希替尼的总日剂量为约40mg。在另一个实施方案中,甲磺酸奥希替尼的总日剂量为约47.7mg。

[0082] 在一个实施方案中,奥希替尼或其药学上可接受的盐呈片剂形式。

[0083] 在一个实施方案中,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(例如稀释剂或载体)的药物组合物的形式施用。在另一个实施方案中,组合物包含一种或多种药物稀释剂(诸如甘露醇和微晶纤维素)、一种或多种药物崩解剂(诸如低取代的羟丙基纤维素)或一种或多种药物润滑剂(诸如硬脂富马酸钠)。

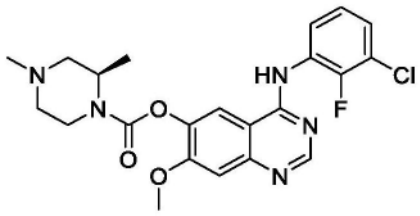
[0084] 在一个实施方案中,组合物呈片剂的形式,其中片剂芯包含:(a)2份至70份的奥希替尼或其药学上可接受的盐;(b)5份至96份的两种或更多种药物稀释剂;(c)2份至15份的一种或多种药物崩解剂;和(d)0.5份至3份的一种或多种药物润滑剂;并且其中所有份数均按重量计且份数之和(a)+(b)+(c)+(d)=100。

[0085] 在一个实施方案中,组合物呈片剂的形式,其中片剂芯包含:(a)7份至25份的奥希替尼或其药学上可接受的盐;(b)55份至85份的两种或更多种药物稀释剂,其中药物稀释剂包括微晶纤维素和甘露醇;(c)2份至8份的药物崩解剂,其中药物崩解剂包括低取代的羟丙基纤维素;(d)1.5份至2.5份的药物润滑剂,其中药物润滑剂包括硬脂富马酸钠;并且其中所有份数均按重量计且份数之和(a)+(b)+(c)+(d)=100。

[0086] 在一个实施方案中,组合物呈片剂的形式,其中片剂芯包含:(a)约19份的甲磺酸奥希替尼;(b)约59份的甘露醇;(c)约15份的微晶纤维素;(d)约5份的低取代的羟丙基纤维素;和(e)约2份的硬脂富马酸钠;并且其中所有份数均按重量计且份数之和(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100。

[0087] AZD3759(佐利替尼)

[0088] AZD3759具有以下化学结构:

[0089] 

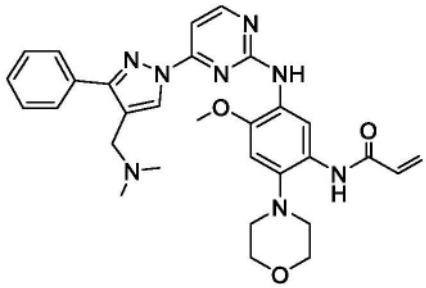
[0090] 已知AZD3759的游离碱的化学名称为:4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基(2R)-2,4-二甲基-1-哌嗪羧酸酯。AZD3759描述于WO 2014/135876中。

[0091] 在一个实施方案中,AZD3759或其药学上可接受的盐每天两次施用。在另一个实施方案中,AZD3759每天两次施用。

[0092] 在一个实施方案中,AZD3759的总日剂量为约400mg。在另一个实施方案中,每天两次施用约200mg的AZD3759。

[0093] 拉泽替尼

[0094] 拉泽替尼具有以下化学结构：

[0095] 

[0096] 已知拉泽替尼的游离碱的化学名称为: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。拉泽替尼也以名称YH25448和GNS-1480已知。

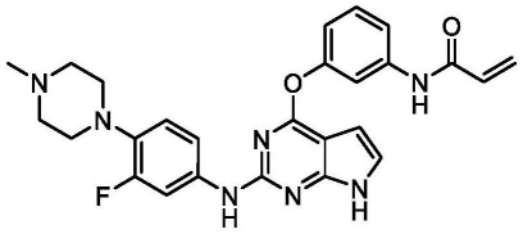
[0097] 在一个实施方案中,拉泽替尼或其药学上可接受的盐每天一次施用。在另一个实施方案中,拉泽替尼每天一次施用。

[0098] 在一个实施方案中,拉泽替尼的总日剂量为约20mg至320mg。

[0099] 在一个实施方案中,拉泽替尼的总日剂量为约240mg。

[0100] 艾维替尼

[0101] 艾维替尼具有以下化学结构：

[0102] 

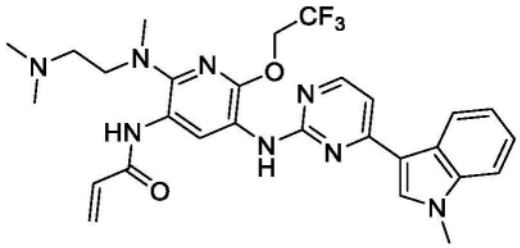
[0103] 已知艾维替尼的游离碱的化学名称为:N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙-2-烯酰胺。艾维替尼公开于US2014038940中。艾维替尼也被称为阿维替尼。

[0104] 在一个实施方案中,艾维替尼或其药学上可接受的盐每天两次施用。在另一个实施方案中,马来酸艾维替尼每天两次施用。

[0105] 在一个实施方案中,马来酸艾维替尼的总日剂量为约600mg。

[0106] 伏美替尼

[0107] 伏美替尼具有以下化学结构：

[0108] 

[0109] 已知伏美替尼的游离碱的化学名称为：

[0110] N-{2-{[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基}-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-{[4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}吡啶-3-基}丙烯酰胺。伏美替尼公开于WO 2016/15453中。伏美替尼也被称为AST2818。

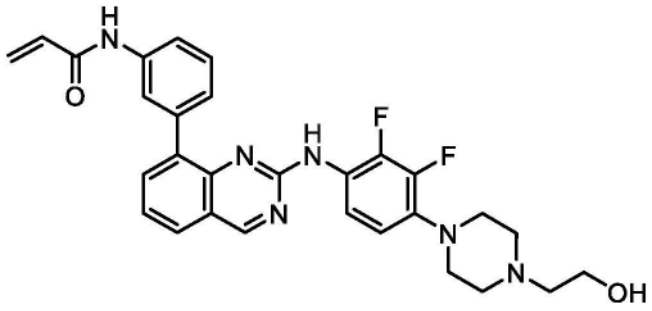
[0111] 在一个实施方案中,伏美替尼或其药学上可接受的盐每天一次施用。在另一个实施方案中,甲磺酸伏美替尼每天一次施用。

[0112] 在一个实施方案中,甲磺酸伏美替尼的总日剂量为约80mg。

[0113] 在一个实施方案中,甲磺酸伏美替尼的总日剂量为约40mg。

[0114] CX-101(奥拉夫替尼;RX-518)

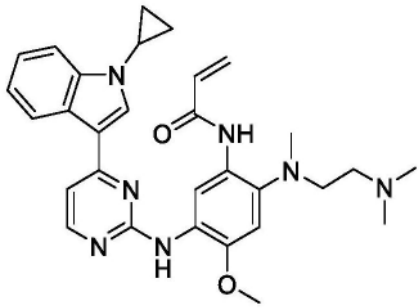
[0115] CX-101具有以下化学结构:

[0116] 

[0117] 已知CX-101的游离碱的化学名称为:N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺。CX-101公开于WO 2015/027222中。CX-101也称为RX-518和奥拉夫替尼。

[0118] HS-10296(阿美替尼(almonertinib;aumolertinib)

[0119] HS-10296(阿美替尼(almonertinib;aumolertinib)具有以下化学结构:

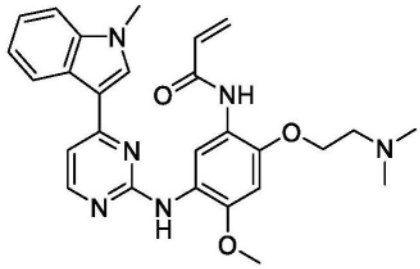
[0120] 

[0121] 已知HS-10296的游离碱的化学名称为:N-[5-[[4-(1-环丙基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基-甲基-氨基]-4-甲氧基-苯基]丙-2-烯酰胺。HS-10296公开于WO 2016/054987中。

[0122] 在一个实施方案中,HS-10296的总日剂量为约110mg。

[0123] BPI-7711(瑞齐替尼)

[0124] BPI-7711具有以下化学结构:

[0125] 

[0126] 已知BPI-7711的游离碱的化学名称为:N-[2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-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。BPI-7711公开于WO

2016/94821中。

[0127] 在一个实施方案中,BPI-7711的总日剂量为约180mg。

[0128] c-MET抑制剂

[0129] 在实施方案中,c-MET抑制剂是结合至一种或多种c-MET(也称为间质表皮转化因子)亚型并抑制其活性的任何分子。

[0130] 在实施方案中,c-MET抑制剂选自由以下项组成的组:赛沃替尼(savolitinib)(Orpathys®;AZD6094;HMPL-504;沃利替尼(volitinib))或其药学上可接受的盐、卡马替尼(capmatinib)(Tabrecta®)或其药学上可接受的盐、特泊替尼(tepotinib)(Tepmetko®)或其药学上可接受的盐、谷美替尼(glumetinib)(SCC224)或其药学上可接受的盐和卡博替尼(cabozantinib)(Cometriq®, Cabometyx®)或其药学上可接受的盐。

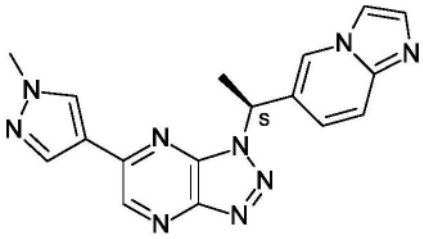
[0131] 在实施方案中,c-MET抑制剂选自由以下项组成的组:赛沃替尼(Orpathys®;AZD6094;HMPL-504;沃利替尼)或其药学上可接受的盐、卡马替尼(Tabrecta®)或其药学上可接受的盐和特泊替尼(Tepmetko®)或其药学上可接受的盐。

[0132] 在实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼(Orpathys®;AZD6094;HMPL-504;沃利替尼)或其药学上可接受的盐。

[0133] 在实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼(Orpathys®;AZD6094;HMPL-504;沃利替尼)。

[0134] 赛沃替尼(*Orpathys®*;AZD6094;HMPL-504;沃利替尼)

[0135] 赛沃替尼具有以下化学结构:

[0136] 

。

[0137] 已知赛沃替尼的游离碱的化学名称为:3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡咯-3-基)三唑并[4,5-b]吡嗪。赛沃替尼描述于WO2011079804(化合物270)中。

[0138] 在一个实施方案中,赛沃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。在另一个实施方案中,组合物包含一种或多种药物稀释剂(诸如甘露醇和微晶纤维素)、一种或多种药物崩解剂(诸如低取代的羟丙基纤维素)或一种或多种药物润滑剂(诸如硬脂酸镁)。

[0139] 在一个实施方案中,组合物呈片剂的形式。

[0140] 在与EGFR TKI(诸如奥希替尼、赛沃替尼或它们的药学上可接受的盐)的组合中,通常以约100mg至约1200mg的日剂量向受试者施用。

[0141] 在一些实施方案中,赛沃替尼或其药学上可接受的盐以约200mg至约800mg的日剂

量施用。在一个实施方案中,赛沃替尼或其药学上可接受的盐以约300mg至约600mg的日剂量施用。

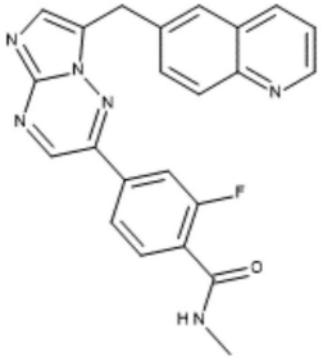
[0142] 在一些实施方案中,赛沃替尼或其药学上可接受的盐每天一次(QD)向受试者施用。在一些实施方案中,赛沃替尼或其药学上可接受的盐每天两次(BID)向受试者施用。

[0143] 在一个实施方案中,赛沃替尼或其药学上可接受的盐以约300mg至约600mg的剂量每天一次施用。

[0144] 在另一个实施方案中,赛沃替尼或其药学上可接受的盐以约300mg的剂量每天一次施用。在另一个实施方案中,赛沃替尼或其药学上可接受的盐以约600mg的剂量每天一次施用。在另一个实施方案中,赛沃替尼或其药学上可接受的盐以约300mg的剂量每天两次施用。

[0145] 卡马替尼(*Tabrecta*®)

[0146] 卡马替尼具有以下化学结构:

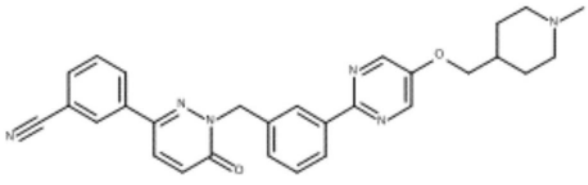
[0147] 

[0148] 已知卡马替尼的化学名称为:2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺。卡马替尼公开于US7767675中。在实施方案中,卡马替尼或其药学上可接受的盐每天一次或两次施用。在进一步的实施方案中,盐酸卡马替尼每天两次施用。

[0149] 在实施方案中,卡马替尼的总日剂量为约800mg(即400mg,每天两次)。在实施方案中,卡马替尼的总日剂量为约600mg(即300mg,每天两次)。在实施方案中,卡马替尼的总日剂量为约400mg(即200mg,每天两次)。

[0150] 特泊替尼(*Tepmetko*®)

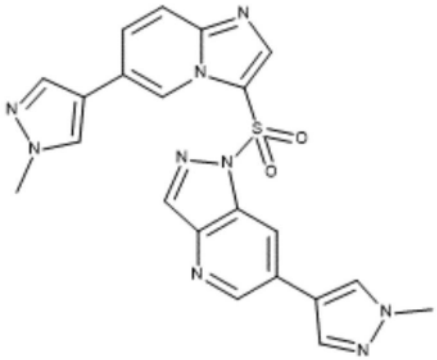
[0151] 特泊替尼具有以下化学结构:

[0152] 。

[0153] 已知特泊替尼的游离碱的化学名称为:3-[1-[[3-[5-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]嘧啶-2-基]苯]甲基]-6-氧代哒嗪-3-基]苄腈。特泊替尼公开于US 8329692中。在实施方案中,特泊替尼或其药学上可接受的盐每天一次或两次施用。在进一步的实施方案中,盐酸特泊替尼水合物每天一次施用。在实施方案中,特泊替尼的总日剂量为约450mg。

[0154] 谷美替尼(SCC224)

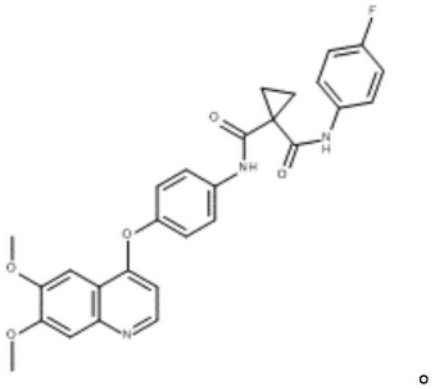
[0155] 谷美替尼具有以下化学结构：

[0156] 

[0157] 已知谷美替尼的游离碱的化学名称为:6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并(1,2-a)吡啶-3-基)磺酰基)-1H-吡唑并(4,3-b)吡啶。谷美替尼公开于WO2014201857中。在实施方案中,谷美替尼或其药学上可接受的盐每天一次或两次施用。在进一步的实施方案中,谷美替尼每天一次施用。在实施方案中,谷美替尼的总日剂量为约400mg。在实施方案中,谷美替尼的总日剂量为约300mg。

[0158] 卡博替尼(*Cometriq®, Cabometyx®*)

[0159] 卡博替尼具有以下化学结构：

[0160] 

[0161] 已知卡博替尼的游离碱的化学名称为:N-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺,(2S)-羟基丁二酸酯。卡博替尼公开于US7579473中。在实施方案中,卡博替尼或其药学上可接受的盐每天一次或两次施用。在进一步的实施方案中,(S)-苹果酸卡博替尼每天一次施用。在实施方案中,卡博替尼的总日剂量为约60mg。

[0162] 进一步的实施方案

[0163] 在一个实施方案中,提供了一种在治疗人类患者的癌症中使用的EGFR TKI,其中EGFR TKI与c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0164] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的EGFR TKI,其中EGFR TKI与治疗有效量的c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方

案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0165] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者施用第一量的EGFR TKI和第二量的c-MET抑制剂,其中第一量和第二量一起构成治疗有效量,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0166] 在一个实施方案中,提供了EGFR TKI在制备用于治疗人类患者的癌症的药物中的用途,其中EGFR TKI与c-MET抑制剂组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0167] 在一个实施方案中,提供了一种在治疗人类患者的癌症中使用的EGFR TKI和c-MET抑制剂的组合,其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受奥希替尼或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0168] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的EGFR TKI和治疗有效量的c-MET抑制剂的组合,其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受奥希替尼或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0169] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者施用第一量的EGFR TKI和第二量的c-MET抑制剂,其中第一量和第二量一起构成治疗有效量,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受奥希替尼或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性

NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0170] 在一个实施方案中,提供了EGFR TKI和c-MET抑制剂的组合在制备用于治疗人类患者的癌症的药物中的用途,其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受奥希替尼或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0171] 在一个实施方案中,提供了一种在治疗人类患者的癌症中使用的奥希替尼或其药学上可接受的盐和c-MET抑制剂的组合,其中在向人类患者施用c-MET抑制剂施之前向人类患者施用奥希替尼或其药学上可接受的盐,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0172] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的奥希替尼或其药学上可接受的奥希替尼和治疗有效量的c-MET抑制剂的组合,其中在向人类患者施用c-MET抑制剂施之前向人类患者施用奥希替尼或其药学上可接受的盐,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0173] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者施用第一量的奥希替尼或其药学上可接受的盐和第二量的c-MET抑制剂,其中第一量和第二量一起构成治疗有效量,其中在向人类患者施用c-MET抑制剂施之前向人类患者施用奥希替尼或其药学上可接受的盐,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0174] 在一个实施方案中,提供了奥希替尼或其药学上可接受的盐和c-MET抑制剂的组合在制备用于治疗人类患者的癌症的药物中的用途,其中在向人类患者施用c-MET抑制剂施之前向人类患者施用奥希替尼或其药学上可接受的盐,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是

EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0175] 在一个实施方案中,提供了一种在治疗人类患者的癌症中使用的EGFR TKI,其中治疗包括向人类患者分开地、依次地或同时地施用i)EGFR TKI和ii)c-MET抑制剂,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。当治疗是分开的或依次的时,可以选择EGFR TKI的剂量与c-MET抑制剂的剂量之间的间隔以确保产生组合的治疗效果。

[0176] "治疗效果"涵盖治疗益处和/或预防益处。预防效果包括延迟或消除疾病或病况的出现,延迟或消除疾病或病况的症状的发作,减缓、停止或逆转疾病或病况的进展,或它们的任何组合。

[0177] 在实施方案中,EGFR TKI和c-MET抑制剂的施用是依次的,并且在c-MET抑制剂之前施用EGFR TKI。

[0178] 在实施方案中,EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受奥希替尼或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0179] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者分开地、依次地或同时地施用i)治疗有效量的EGFR TKI和ii)治疗有效量的c-MET抑制剂,其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受奥希替尼或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0180] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的癌症的方法,该方法包括向人类患者分开地、依次地或同时地施用i)第一量的EGFR TKI和ii)第二量的c-MET抑制剂,其中第一量和第二量一起构成治疗有效量,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受奥希替尼或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0181] 在一个实施方案中,提供了EGFR TKI在制备用于治疗人类患者的癌症的药物中的用途,其中治疗包括向人类患者分开地、依次地或同时地施用i)EGFR TKI和ii)c-MET抑制

剂,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受奥希替尼或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0182] 在一个实施方案中,提供了一种在治疗人类患者的癌症中使用的c-MET抑制剂,其中c-MET抑制剂与EGFR TKI组合施用,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。

[0183] 在一个实施方案中,提供了一种在治疗人类患者的癌症中使用的c-MET抑制剂,其中治疗包括向人类患者分开地、依次地或同时地施用i)c-MET抑制剂和ii)EGFR TKI,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受奥希替尼或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0184] 在一个实施方案中,提供了c-MET抑制剂在制备用于治疗人类患者的癌症的药物中的用途,其中治疗包括向人类患者分开地、依次地或同时地施用i)EGFR TKI和ii)c-MET抑制剂,并且其中所述癌症具有高或非常高水平的MET扩增和/或过表达。在实施方案中,EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,c-MET抑制剂是赛沃替尼或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,人类患者是EGFR TKI初治人类患者。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受EGFR TKI治疗。在进一步的实施方案中,人类患者先前已经接受奥希替尼或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,癌症是肺癌,诸如NSCLC。在又进一步的实施方案中,NSCLC是EGFR突变阳性NSCLC。在又进一步的实施方案中,高或非常高水平的MET扩增和/或过表达由FISH10+和/或IHC90+定义。

[0185] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的局部晚期或转移性NSCLC的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的奥希替尼或其药学上可接受的盐,其中奥希替尼或其药学上可接受的盐与赛沃替尼组合施用,其中所述局部晚期或转移性NSCLC具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达,并且其中所述人类患者的局部晚期或转移性NSCLC在先前用奥希替尼或其药学上可接受的盐治疗期间或之后已经进展。

[0186] 在一个实施方案中,提供了一种治疗需要此类治疗的人类患者的局部晚期或转移性NSCLC的方法,该方法包括向人类患者施用治疗有效量的赛沃替尼,其中赛沃替尼与奥希替尼或其药学上可接受的盐组合施用,其中所述局部晚期或转移性NSCLC具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定义的高或非常高水平的MET扩增和/或过表达,并且其中所述人类患者的局部晚期或转移性NSCLC在先前

用奥希替尼或其药学上可接受的盐治疗期间或之后已经进展。

[0187] 在一个实施方案中,提供了一种试剂盒,该试剂盒包含:

[0188] -包含EGFR TKI和药学上可接受的赋形剂的第一药物组合物;和

[0189] -包含c-MET抑制剂和药学上可接受的赋形剂的第二药物组合物。

[0190] 实施例

[0191] 以下参照附图的具体实施例仅出于说明性目的而提供,并且不应被解释为限制本文的教导。

[0192] 研究D5084C00007(SAVANNAH)

[0193] 在正在进行的2期研究D5084C00007(SAVANNAH)中研究奥希替尼(80mg QD)与赛沃替尼(300mg QD、300mg BID或600mg QD)的组合,以了解该组合克服局部晚期或转移性EGFRm+NSCLC患者中作为抗性机制的MET扩增和/或MET过表达,该患者在奥希替尼疗法后已经经历病情进展。

[0194] SAVANNAH研究中对MET扩增和/或过表达状态的鉴定主要基于使用2种测定:MET FISH(Vysis MET FISH探针试剂盒)和MET IHC(VENTANA MET(SP44)RxDx测定)对在用奥希替尼的既往治疗进展后收集的肿瘤活组织检查的前瞻性中心测试。两种测定中的任一者或两者的阳性MET结果使患者有资格进行筛选以入组试验。根据纳入标准,允许患者接受过至多3个线数的既往疗法,这些既往疗法必须包括奥希替尼作为既往线数的疗法中的一个,但还可以包括其他EGFR TKI、化学疗法或在转移背景中与IO药剂组合的化学疗法。该研究的主要目的是确定功效。

[0195] 在该研究中,计划入组大约259名患者,并用奥希替尼80mg QD与赛沃替尼300mg QD(大约n=196)、赛沃替尼300mg BID(大约n=33)或赛沃替尼600mg QD(大约n=33)任一者组合进行治疗。尽管SAVANNAH目前正在进行中,但已完成将患者招募到300mg QD给药群组中。

[0196] 截至2021年6月的数据截断日(DCO),总共253名患者在SAVANNAH中已经接受至少一个剂量的研究治疗。在这253名患者中,196名患者(87名2L患者[44.4%]和109名≥3L患者[55.6%])已经接受用300mg QD的起始剂量与奥希替尼(80mg QD)组合进行的治疗。三十六名患者(18.4%)接受过既往的基于铂的化学疗法,并且12名患者(6%)接受过既往的PD-(L)1疗法。此外,在该DCO,27名患者(17名2L患者和10名≥3L患者)和30名患者(8名2L患者和22名≥3L患者)已经接受分别用300mg BID和600mg QD起始剂量的赛沃替尼与奥希替尼(80mg QD)组合进行的治疗。

[0197] 总共108名患者已经接受至少一个剂量的赛沃替尼300mg QD加上奥希替尼80mg QD并且具有高MET水平状态(IHC90+和/或FISH10+)。在研究开始时,三十五名患者(32%)患有复发性疾病,并且38名患者(35%)患有脑转移。五十名患者(46%)接受了2L治疗,37名患者(34%)在转移背景中接受了≥3L治疗但未接受过既往的化学疗法,并且21名患者(19.4%)在转移背景中接受了≥3L治疗且接受过既往的化学疗法。五十五名患者(50.9%)接受过一个既往线数的EGFR TKI,并且51名患者(47.2%)接受过两个既往线数的EGFR TKI。在研究开始时,九十九名患者(92%)接受过奥希替尼作为其最近线数的既往疗法。

[0198] 在第二次期中分析(DCO为2020年10月)时,137名患者(33名2L患者和104名≥3L患者)已经接受用300mg QD的起始剂量与奥希替尼组合进行的治疗,并且有机会进行至少2次

基线后实体瘤缓解评估标准(RECIST)扫描。来自这些患者的经确认的客观缓解率(ORR)和缓解持续时间(DoR)结果总结在表1中。

[0199]

	2L 患者（N=33）	≥3L 患者（N=104）	所有（N=137）
ORR，%（95% CI）	36 (20.4, 54.9)	26 (17.9, 35.5)	29 (21.1, 36.8)
中值 DoR（月）	NC	6.08	6.41

[0200] 生物标志物截断值是FISH5+和/或IHC50+;CI是置信区间

[0201] 表1

[0202] 在于奥希替尼期间或之后发生进展的这137名患者中进行了探索性分析,以更好地理解MET扩增和/或过表达的水平与功效之间的关系。基于如通过中心MET IHC和FISH测定检测的MET过表达水平的ORR和中值无进展生存期(PFS)的分析(表2和表3)显示随着MET过表达和扩增的水平增加而朝向改善的缓解率的趋势。因此,选择≥10个MET基因的拷贝(称为FISH10+)和≥90％肿瘤细胞在3+强度下染色(称为IHC90+)作为MET FISH和MET IHC的临时最佳截断值。

[0203]

用作截断值的具有 3+染色强度的肿瘤细胞的百分比（N=132）[a]	MET 过表达状态满足截断值的患者			MET 过表达状态不满足截断值的患者		
	N	中值 PFS(95% CI)（事件）	ORR,%(n)	N	中值 PFS(95% CI)（事件）	ORR,%(n)
IHC50+[b]	118	5.5(4.0, 7.2) (69/118)	29 (34/118)	14	2.6(1.4, NA) (10/14)	7 (1/14)
60	99	5.8(4.2, 7.3) (54/99)	32 (32/99)	33	2.6(1.5, 4.7) (25/33)	9 (3/33)
70	86	5.8(4.2, 7.3) (47/86)	36 (31/86)	46	2.9(1.5, 5.8) (32/46)	9 (4/46)
80	74	5.8(4.4, NA) (40/74)	41 (30/74)	58	2.9(1.7, 4.5) (39/58)	9 (5/58)
90	64	5.8(4.4, NA) (35/64)	42 (27/64)	68	3.0(2.6, 4.7) (44/68)	12 (8/68)
100	52	5.8(4.4, NA) (27/52)	44 (23/52)	80	3.9(2.7, 5.8) (52/80)	15 (12/80)

[0204] [a] 132名患者具有可用于分析的有效中心实验室MET IHC结果

[0205] [b] IHC50+指示≥50％肿瘤细胞具有强3+强度染色的截断值,用于选择患者进入SAVANNAH研究

[0206] 表2

[0207]

用作截断值的MET基因拷贝数（N=130）[a]	MET扩增状态满足截断值的患者			MET扩增状态不满足截断值的患者		
	N	中值PFS (95% CI) (事件)	ORR,%(n)	N	中值PFS (95% CI) (事件)	ORR,%(n)
FISH5+[b]	88	5.5(4.1, 7.2) (48/88)	35 (31/88)	42	4.2(2.7, 9.0) (29/42)	17 (7/42)
6	76	5.6(4.3, 7.3) (41/76)	38 (29/76)	54	4.2(2.7, 7.3) (36/54)	17 (9/54)
7	68	5.6(4.3, 7.2) (37/68)	41 (28/68)	62	4.2(2.7, 7.3) (40/62)	16 (10/62)
8	59	5.6(4.2, 7.2) (33/59)	42 (25/59)	71	4.2(2.8, 7.3) (44/71)	18 (13/71)
9	49	5.6(4.4, 7.3) (27/49)	45 (22/49)	81	4.2(2.7, 7.3) (50/81)	20 (16/81)
10	41	5.8(5.5, NA) (20/41)	49 (20/41)	89	4.1(2.8, 6.7) (57/89)	20 (18/89)
11	37	5.8(4.4, NA) (19/37)	49 (18/37)	93	4.2(2.9, 6.7) (58/93)	22 (20/93)

[0208]

12	33	5.6(4.3, NA) (18/33)	45 (15/33)	97	4.5(2.9, 7.3) (59/97)	24 (23/97)
13	29	5.6(4.3, NA) (17/29)	45 (13/29)	101	4.5(3.0, 7.3) (60/101)	25 (25/101)

[0209] [a] 130名患者具有可用于分析的有效中心实验室MET FISH结果

[0210] [b] FISH5+指示MET基因拷贝数≥5或MET:CEP7比例≥2(%)的截断值,用于选择患者进入SAVANNAH研究中[CEP7是着丝粒7]

[0211] 表3

[0212] 随后,在具有更长随访期的大量患者中进一步评估在高生物标志物组(FISH10+和/或IHC90+)中的功效,这些患者已经接受用300mg赛沃替尼QD的起始剂量与奥希替尼组合进行的治疗,并且有机会进行至少2次基线后RECIST扫描(DCO为2021年6月;N=193)。在该群体中,108名患者符合FISH10+和/或IHC90+状态的标准。如表4中所总结,在具有FISH10+和/或IHC90+阳性状态的患者中的功效(ORR 49.1%、DoR 9.6个月、PFS 7.1个月)与所有患者(ORR 32.1%、DoR 8.3个月、PFS 5.3个月)相比有所改善,并且特别是与不具有FISH10+且不具有IHC90+状态的亚组(ORR 9.1%、DoR 6.9个月、PFS2.8个月)相比有所改善。

[0213]

	所有患者[a] (N=193)	具有FISH10+和/或IHC90+状态的群体[b] (N=108)	不具有FISH10+和不具有IHC90+状态的群体[c] (N=77)
ORR，%（n）（95% CI）	32.1(62) (25.6, 39.2)	49.1(53) (39.3, 58.9)	9.1(7) (3.7, 17.8)
中值DoR，月（95% CI）	8.3 (6.9, 10.6)	9.6 (6.6, 10.6)	6.9 (4.1, 16.9)
在DCO仍有缓解的缓解者的百分比（n）	46.8%(29)	50.9%(27)	14.3%(1)
中值PFS，月（95% CI）	5.3 (4.2, 5.8)	7.1 (5.3, 9.2)	2.8 (2.6, 4.3)

[0214] [a]具有FISH5+和/或IHC50+状态的患者,这些患者已经接受用300mg QD的起始剂量与奥希替尼组合进行的治疗,并且有机会进行至少2次基线后RECIST扫描。包括由于无效或缺失测试结果而在[b]和[c]中被排除的8名患者

[0215] [b]具有基于中心实验室数据的探索性分析的FISH10+和/或IHC90+状态的患者亚组。[c]针对合格截断值呈阳性但不具有基于中心实验室数据的探索性分析的FISH10+和IHC90+状态的患者

[0216] 表4

[0217] 此外,就PFS而言,图1显示具有FISH10+和/或IHC90+状态的患者与不具有FISH10+和/或IHC90+状态的患者之间的Kaplan-Meier曲线的良好分离,从而进一步支持最佳截断值用以鉴定待治疗的群体。

[0218] 如表5所示,在FISH10+和/或IHC90+群体中,在2L患者(N=50)中观察到60.0%的ORR(95% CI 45.2,73.6),在未接受过先前化学疗法的≥3L患者(N=37)中观察到40.5%的ORR(95% CI 24.8,57.9),并且在接受过先前化学疗法的≥3L患者(N=21)中观察到38.1%的ORR(95% CI 18.1,61.6)。中值DoR在2L患者中为9.6个月,在未接受过先前化学疗法的≥3L患者中为10.6个月,并且在接受过化学疗法的≥3L患者中为7.2个月。

[0219]

	所有患者 N=108	2L 患者 N=50	≥3L（无化学疗法）N=37	≥3L（化学疗法）N=21
ORR，%（n）（95% CI）	49.1(53) (39.3, 58.9)	60.0(30) (45.2, 73.6)	40.5(15) (24.8, 57.9)	38.1(8) (18.1, 61.6)
中值 DoR，月（95% CI）	9.6 (6.6, 10.6)	9.6 (6.0, NC)	10.6 (5.8, NC)	7.2 (2.8, 9.3)
在 DCO 仍有缓解的缓解者的百分比（n）	50.9%(27)	66.7%(20)	46.7%(7)	0
中值 PFS，月（95% CI）	7.1 (5.3, 9.2)	7.4 (4.7, 11.0)	6.7 (3.8, 9.2)	5.8 (4.2, 10.9)

[0220] 表5

[0221] 肿瘤缓解显示在图2中,该图是显示具有FISH10+和/或IHC90+的患者中靶病灶的最佳百分比变化的瀑布图。功效可评估集定义为在基线时患有可测量疾病的给药患者,该患者接受过≥2次治疗中RECIST扫描。FISH10+,荧光原位杂交(MET拷贝数≥10);IHC90+,≥90%的肿瘤细胞中的3+免疫组织化学过表达;NE,不可评估;PD,疾病进展;PR,部分缓解;SD,疾病稳定。

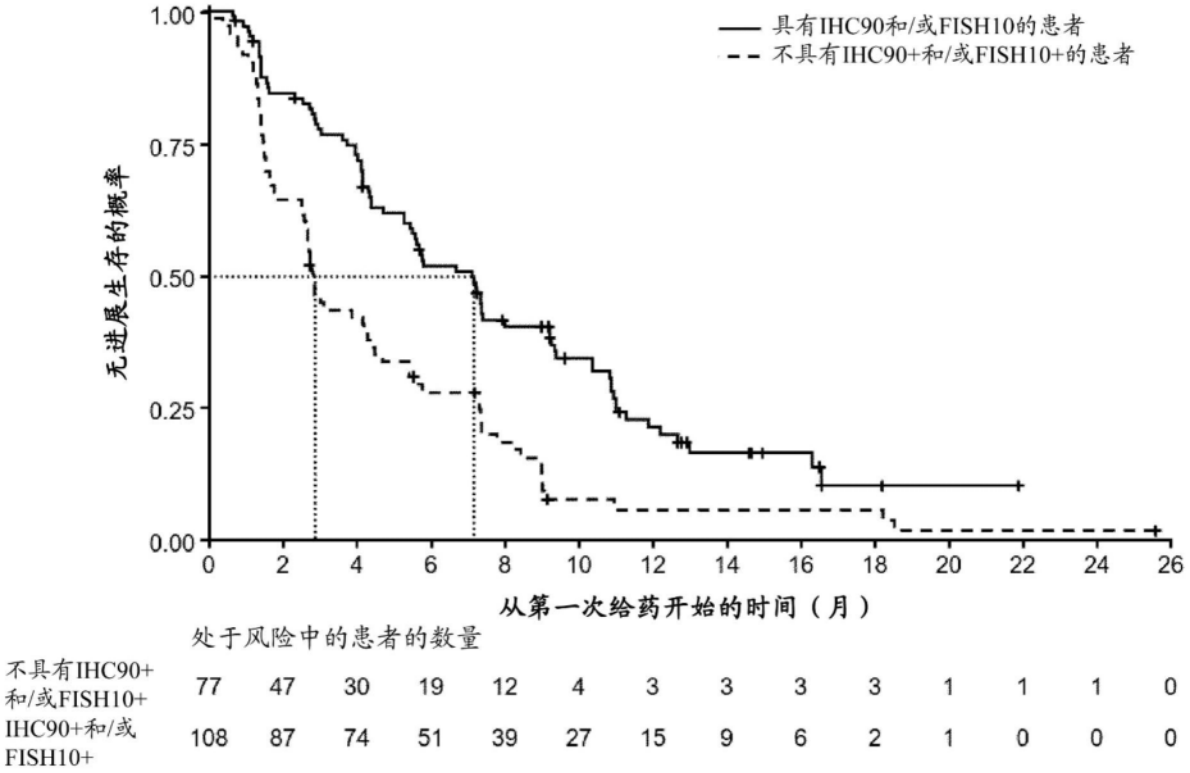

具有IHC90和/或FISH10的患者
不具有IHC90+和/或FISH10+的患者
无进展生存的概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
从第一次给药开始的时间（月）
处于风险中的患者的数量
不具有IHC90+和/或FISH10+ 77 47 30 19 12 4 3 3 3 3 1 1 1 0
IHC90+和/或FISH10+ 108 87 74 51 39 27 15 9 6 2 1 0 0 0

图1

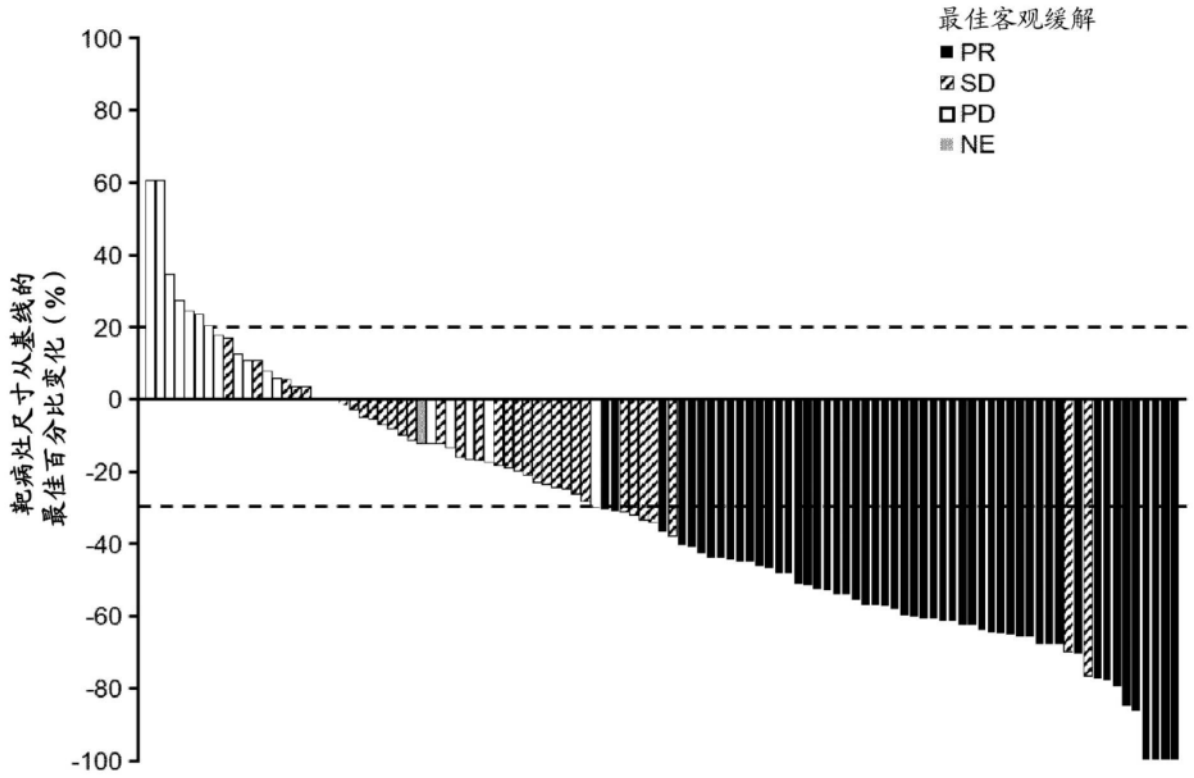

最佳客观缓解
PR
SD
PD
NE
靶病灶尺寸从基线的最佳百分比变化（%）
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100

图2