I868714

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I868714 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112120315 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 02 月 11 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/506 (2006.01)* *A61K31/337 (2006.01)*
A61K31/475 (2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/555 (2006.01) *A61K31/7048 (2006.01)*
A61K31/7068 (2006.01) *A61K33/24 (2019.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/12 美國 62/629,166

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

(72)發明人：納許 安東尼 法蘭西斯 派翠克 NASH, ANTHONY FRANCIS PATRICK (GB)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

(56)參考文獻：

TW I583386B

期刊 Soria et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 378 2018 113-125

期刊 Yoon et al. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer 3. WORLD JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 8(1) 2017 1-20

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 35 頁

(54)名稱

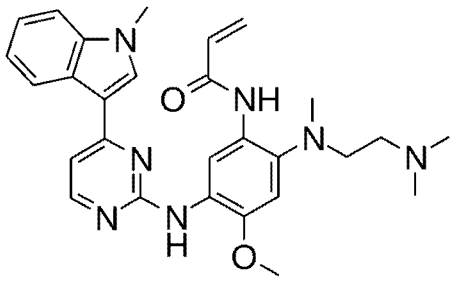
用於治療非小細胞肺癌之奧希替尼

(57)摘要

本說明書涉及用於治療患有局部晚期不可切除的表皮生長因子受體（EGFR）突變陽性非小細胞肺癌（III 期）的患者的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，並且具體涉及疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展的患者的治療。

The specification relates to osimertinib or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of patients with locally advanced unresectable epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (Stage III)), and in particular to the treatment of patients whose disease has not progressed following definitive platinum-based chemoradiation therapy.

特徵化學式：


N
O
NH
N
N
N
N
H
O

專利案號：112120315
原申請案號：108104348
公告本
I868714

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療非小細胞肺癌之奧希替尼

【英文發明名稱】

OSIMERTINIB FOR USE IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

【中文】

本說明書涉及用於治療患有局部晚期不可切除的表皮生長因子受體（EGFR）突變陽性非小細胞肺癌（III期）的患者的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，並且具體涉及疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展的患者的治療。

【英文】

The specification relates to osimertinib or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of patients with locally advanced unresectable epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (Stage III)), and in particular to the treatment of patients whose disease has not progressed following definitive platinum-based chemoradiation therapy.

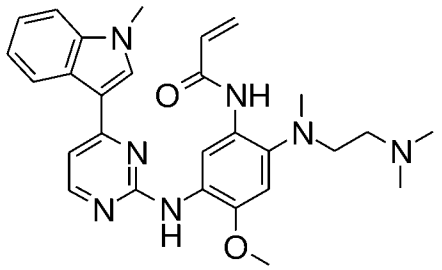
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療非小細胞肺癌之奧希替尼

【英文發明名稱】

OSIMERTINIB FOR USE IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

【技術領域】

【0001】 本說明書描述了用於治療患有局部晚期不可切除的表皮生長因子受體（EGFR）突變陽性非小細胞肺癌（III期）的患者的奧希替尼（osimertinib）或其藥學上可接受的鹽。具體地講，本說明書描述了疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展的患者中的這種治療。

【先前技術】

【0002】 原發性肺癌係繼非黑色素細胞皮膚癌之後最常見的癌症形式（占全世界所有新癌症的12.9%），並且在總體上仍然係導致癌症相關死亡的主要原因（占所有癌症死亡的19.4%）（*Ann. Oncol.* [腫瘤學年鑒] [2014], 第25卷（增刊3）, 27-39）。非小細胞肺癌（NSCLC）占所有肺癌的大約80%至85%。

【0003】 表皮生長因子受體（EGFR）酪胺酸激酶抑制劑（TKI）（諸如吉非替尼（gefitinib）、厄洛替尼（erlotinib）、拉帕替尼（lapatinib）和阿法替尼（afatinib））典型地延長了患有轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）的患者（其腫瘤顯示出EGFR基因中的一個或多個活化突變）的無進展生存期。最常見的EGFR活化突變係L858R取代突變和外顯子19缺失。然而，大部分這類患者在治療之後通常在9至13個月內對這

些EGFR-TKI產生耐受性。獲得性耐受性的一個重要機制係EGFR基因的外顯子20中的T790M EGFR突變。這種獲得性耐受性導致開發出另外的EGFR-TKI，諸如奧希替尼（TAGRISSO™），奧希替尼已被批准用於治療患有轉移性EGFR T790M突變陽性NSCLC的患者，這些患者在接受替代EGFR-TKI療法時或之後已出現進展。

【0004】 然而，儘管EGFR-TKI顯著改善了處於轉移性環境的NSCLC患者的預後，但係這些藥物並不代表對患有III期不可切除的NSCLC的患者的護理標準。據估計，在2016年，III期NSCLC在G7國家（美國、法國、德國、義大利、西班牙、英國和日本）影響了大約100,000名患者，這些患者中的大多數（約70%）患有不可切除的疾病（Kantar Health Cancer Mpact [凱度健康癌症Mpact] 2016）。根據1998年至2006年期間被診斷為患有NSCLC且具有可用分期資訊的813,032名患者的美國國家癌症資料庫（US National Cancer Database），被診斷為患有患有III期疾病的患者的比例為大約27%（*J. Thorac. Oncol.* [胸部腫瘤學雜誌] [2010], 29-33）。

【0005】 對患有不可切除的III期NSCLC的患者的當前護理標準係採用化放療以治癒為目的的治療。相同的護理標準也適用於EGFR突變陽性患者和EGFR野生型患者兩者。同步化放療（CCRT）被視為係對具有良好行為狀態和最少並存病的年輕患者的護理標準。通常對於不太健壯的患者，給予序貫化放療（SCRT）。然而，功效水平的差異較小。

【0006】 對於EGFR未選擇的患者，對下列各項的改善使得患有不可切除的疾病的患者的結果具有一些改善：（i）腫瘤分期（導致期遷移）；（ii）放射療法（例如調強放射療法（IMRT））的計畫和遞送；

以及（iii）對與化放療相關聯的毒性的管理。與CCRT相關聯的功效結果在20.6至28.7個月的中位總生存期（OS）的範圍內（*Lancet Oncol.* [柳葉刀腫瘤學] [2015], 第16卷（2）, 187-199, *J. Clin. Oncol.* [臨床腫瘤學雜誌] [2016], 第34卷（9）, 953-962, *Ann. Oncol.* [腫瘤學年鑒] [2017], 第28卷（4）, 777-783, *J. Clin. Oncol.* [臨床腫瘤學雜誌] [2015], 第33卷（24）, 2660-2666, *Ann. Oncol.* [腫瘤學年鑒] [2015], 第26卷（6）, 1134-1142）。

【0007】 對於患有不可切除的III期EGFR突變陽性NSCLC的患者，給予相同的以治癒為目的的化放療護理標準。與患有EGFR野生型腫瘤的患者相比，化放療之後的中位無進展生存期（PFS）相似或較低。然而在此範圍內，局部區域控制更優，而遠處轉移控制（distant control）較差（*J. Radiat. Res.* [放療研究雜誌] [2016], 第57卷（5）, 449-459）。在患有EGFR突變陽性腫瘤的患者中，中位總生存期通常更長，這可能部分歸因於在疾病進展時施用EGFR-TKI。在化放療之後，護理標準係觀察。將僅預期患有EGFR突變陽性NSCLC的患者在疾病進展之後接受EGFR-TKI。

【0008】 雖然確定性化放療療法作為治癒目的的治療給予，但遺憾的是大多數患者會復發。因此，對於患有不可切除的III期NSCLC的患者，仍然存在大量尚未滿足的醫療需求。

【0009】 儘管許多先前臨床試驗已經研究了第一代EGFR-TKI（諸如厄洛替尼、吉非替尼和阿法替尼）用於治療III期NSCLC的用途，但結果參差不齊。這些試驗通常是小規模的，並且就基線處的疾病特徵、所採用的現有化放療方案、EGFR-TKI治療的時間安排以及是否允許另外的治

療策略（諸如外科手術）而言存在顯著的不統一性（*J Clin Oncol* [臨床腫瘤學雜誌] [2008], 第26卷（15）, 2450-2456; *J Thorac Oncol* [胸部腫瘤學雜誌] [2010] 第5卷（9）, 1382-1390; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [國際放療腫瘤學、生物學、物理學雜誌] [2015], 第92卷（2）, 317-324; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [國際放療腫瘤學、生物學、物理學雜誌] [2016] 第96卷（2）, E455; *J Clin Oncol* [臨床腫瘤學雜誌] [2017], 第35卷（增刊15）, 8531; 以及*Cancer Res Treat* [癌症研究和治療] [2017], 第49卷（4）, 981-989）。

【0010】 目前尚未報導研究患有EGFR突變陽性NSCLC的患者的化放療結果的III期試驗。當前國際指南（Current International Guidelines）表明，EGFR-TKI在III期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC的管理中不起作用。鑒於對這些患者的不良預後，處於這種環境的患者顯然需要替代治療選項。我們已經發現，在接受確定性鉑基化放療療法後的這類患者中使用奧希替尼可以獲得改善的預後，例如下列中一項或多項的改善：改善的無進展生存期（PFS）、或改善的反應持續時間（DoR）、或改善的總生存期（OS）。

【發明內容】

【0011】 本說明書描述了用於治療患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展。

【0012】 本說明書還描述了這種治療，其中奧希替尼僅在確定性鉑基化放療療法完成之後施用於患者。

【0013】 本說明書還描述了這種治療，其中該治療獲得下列中的一

項或多項：改善的無進展生存期（PFS）；改善的反應持續時間（DoR）；或改善的總生存期（OS）。

【實施方式】

【0014】在第一實施方式中，提供了用於治療患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展。

【0015】在另一個實施方式中，提供了一種治療人類患者的局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）之方法，該方法包括將奧希替尼或其藥學上可接受的鹽施用於患者，其中該疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展。

【0016】在另一個實施方式中，提供了奧希替尼或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的藥物中之用途，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展。

【0017】如本文所用，當提及任何給定數值時，術語“約”意指在該值的 ± 10%之內。

局部晚期（III期）不可切除的NSCLC

【0018】局部晚期（III期）NSCLC代表具有寬泛預後範圍的有差異性的患者群組（參見例如歐洲醫學腫瘤學會（European Society of Medical Oncology）關於局部晚期III期非小細胞肺癌的指南（*Annals of Oncology* [腫瘤學年鑒] [2015], 第26卷, 1573-1588, 2015），以及國際肺癌研究學會（International Association for the Study of Lung Cancer，IASLC）/國際抗癌聯盟（Union for International Cancer Control）第8

版：腫瘤/結節/轉移（TNM）分期分類（*J. Thorac. Oncol.* [胸部腫瘤學雜誌] [2016], 第11卷, 39-51））。一方面，患有T3和N1疾病的患者通常被視為係可切除的（即，可見腫瘤可以藉由外科手術移除）。另一方面，患有T4疾病（即侵襲重要中央結構（隔膜、縱隔、心臟、大血管、氣管、喉返神經、食管、椎體和隆凸）的疾病）的患者和/或患有同側縱隔結受累（N2）、同側遠端結疾病或對側結受累（N3）的患者通常被視為係不可切除的。T期和結狀態的各種組合確定是否將疾病分類為與逐漸變差的結果相關聯的IIIA期、IIIB期或IIIC期。將給定患者的局部晚期NSCLC分類為IIIA期、IIIB期或IIIC期的方法，以及將給定患者的局部晚期NSCLC評估為可切除或不可切除的方法將係熟悉該項技術者已知的。

【0019】 因此，在一個實施方式中，局部晚期不可切除的NSCLC包括被視為可藉由化放療療法治癒的不可切除的NSCLC。

【0020】 在另一個實施方式中，局部晚期不可切除的NSCLC包括局部晚期非轉移性NSCLC。

【0021】 在另一個實施方式中，局部晚期不可切除的NSCLC包括IIIC期不可切除的NSCLC。

【0022】 在另一個實施方式中，局部晚期不可切除的NSCLC包括IIIB期不可切除的NSCLC。

【0023】 在另一個實施方式中，局部晚期不可切除的NSCLC包括IIIA期不可切除的NSCLC。

【0024】 在另一個實施方式中，局部晚期不可切除的NSCLC包括IIIB期和IIIC期不可切除的NSCLC。

EGFR突變陽性NSCLC和診斷方法

【0025】 在2004年，報導了EGFR的外顯子18-21中的活化突變與NSCLC中對EGFR-TKI療法的反應相關（*Science* [科學] [2004], 第304卷, 1497-1500; *New England Journal of Medicine* [新英格蘭醫學雜誌] [2004], 第350卷, 2129-2139）。據估計，這些突變在美國和歐洲大約10%-16%的NSCLC患者以及亞洲大約30%-50%的NSCLC患者中普遍存在。其中兩個最顯著的EGFR活化突變係外顯子19缺失和外顯子21中的誤義突變。外顯子19缺失占已知EGFR突變的大約45%。在外顯子19中檢測到導致三至七個胺基酸缺失的十一個不同突變，並且所有這些突變均以胺基酸747-749的一致缺失的密碼子為中心。最顯著的外顯子19缺失係E746-A750。外顯子21中的誤義突變占已知的EGFR突變的大約39%-45%，其中取代突變L858R占外顯子21中總突變的大約39%（*J. Thorac. Oncol.* [胸部腫瘤學雜誌] [2010], 1551-1558）。熟悉該項技術者將認識到與對EGFR-TKI療法的改善反應相關的EGFR中的突變。

【0026】 因此，在一個實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的活化突變。在另一個實施方式中，EGFR中的活化突變包括外顯子18-21中的活化突變。在另一個實施方式中，EGFR中的活化突變包括外顯子19缺失或外顯子21中的誤義突變。在另一個實施方式中，EGFR中的活化突變包括外顯子19缺失或L858R取代突變。

【0027】 熟悉該項技術者將認識到存在許多用於檢測EGFR活化突變的方法。這些方法包括基於腫瘤組織的診斷方法和基於血漿的診斷方法。通常，首先使用來源於患者的腫瘤組織生檢樣品來評估EGFR突變狀態。如果腫瘤樣品不可用，或如果腫瘤樣品為陰性，則可以使用血漿樣品來評估EGFR突變狀態。用於檢測EGFR活化突變（特別是檢測外顯子19

缺失或L858R取代突變）的合適診斷方法的具體實例係Cobas™ EGFR突變測試v2（羅氏分子系統（Roche Molecular System））。

【0028】 因此，在一個實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的活化突變（諸如外顯子18-21中的活化突變，例如外顯子19缺失和外顯子21中的誤義突變，例如外顯子19缺失或L858R取代突變），其中使用適當的診斷方法來確定患者的EGFR突變狀態。在另一個實施方式中，使用腫瘤組織樣品來確定EGFR突變狀態。在另一個實施方式中，使用血漿樣品來確定EGFR突變狀態。在另一個實施方式中，診斷方法使用Cobas™ EGFR突變測試（v1或v2）。

確定性鉑基化放療療法

【0029】 對患有局部晚期不可切除的NSCLC（III期）的患者的當前護理標準係確定性化放療療法（CRT），即，使用治癒目的而非緩解目的的CRT，特別是確定性鉑基化放療療法。

【0030】 因此，在一個實施方式中，患者包括患有不可切除的NSCLC的患者，這些患者的疾病被視為可藉由化放療療法治癒。

【0031】 在CRT中可施用的最大放療劑量取決於靶向腫瘤體積以及使得對健康組織的暴露（尤其是對正常健康器官的暴露）最小化的能力。放射治療的改善（諸如引入三維適形計畫、四維計畫CT掃描、調強放射療法（IMRT）和圖像引導放射療法（IGRT）技術）改善了對腫瘤體積的靶向，從而允許更高的放療劑量。目前可以安全地施用高達約100 Gy的總放療劑量（*Curr. Opin. Oncol.* [當前腫瘤學觀點] [2011], 第23卷, 140-149）。熟悉該項技術者將認識到用於任何給定NSCLC患者的適當總放療劑量和適當給藥頻率。

【0032】 很多不同的化療劑適用於鉑基CRT用途。護理標準係給予鉑基雙聯化學療法，其中鉑基藥劑（諸如順鉑或卡鉑）與第二化療劑組或另外的化療劑組合施用。第二化療劑組或另外的化療劑可以是非鉑基化療劑（諸如依託泊苷（etoposide）、長春瑞濱（vinorelbine）、培美曲塞（pemetrexed）、紫杉烷（taxane）（諸如紫杉醇（paclitaxel）或多西紫杉醇（docetaxel））、長春花鹼（vinblastine）、多柔比星（doxorubicin）或吉西他濱（gemcitabine））。熟悉該項技術者將認識到用於任何給定的III期不可切除的NSCLC患者的適當化學療法方案。

【0033】 CRT中放射治療和化學療法治療的排序有很多選擇。治療可以是序貫治療，其中CRT在歷經兩個單獨階段的期間提供，即，其中施用化學療法的第一階段，然後是其中施用放射療法的第二階段（序貫化放療療法或SCRT）。治療也可以是同步治療，其中放射療法和化學療法在單一階段期間同步施用（例如同時（同一天）施用）（同步化放療療法或CCRT）。這種同步治療還可以包括：（i）同步階段之前的附加階段，其中化學療法在誘導階段進一步施用；或（ii）同步階段之後的附加階段，其中化學療法在鞏固階段進一步施用；或（iii）同步階段之前和之後的附加階段，其中化學療法在誘導階段和鞏固階段進一步施用。CCRT被視為係對具有良好行為狀態和最少並存病的年輕患者的護理標準。SCRT通常給予不太健壯的患者。如上文所述的治療的每個階段可以包括多個單獨治療週期中的一個，如下文進一步描述。

【0034】 化學療法治療和放射治療的類型以及化學療法治療和放射治療的排序順序可為給定患者如何對EGFR-TKI治療作出反應的重要因素。

【0035】 因此，在一個實施方式中，化放療療法包括同步化放療療法（CCRT）。

【0036】 在另一個實施方式中，化放療療法包括序貫化放療療法（SCRT）。

【0037】 在另一個實施方式中，最終化學療法週期在最終放療劑量之前結束，或與最終放療劑量同步結束。

【0038】 在另一個實施方式中，化放療療法包括誘導階段。

【0039】 在另一個實施方式中，化放療療法包括鞏固階段。

【0040】 在另一個實施方式中，同步化放療療法包括下列中的任一項：（i）包括至少2個治療週期的治療期，其中化學療法與放療同步施用（諸如同時（同一天）施用）；或（ii）包括至少5個週劑量的化放療療法的治療期，其中化學療法與放療同步施用（諸如同時（同一天）施用）。

【0041】 在另一個實施方式中，序貫化放療療法包括在放射治療之前的至少2個治療週期的化學療法治療。

【0042】 在另一個實施方式中，作為化放療療法的一部分，施用於患者的總放療劑量高達約100 Gy。在另一個實施方式中，施用於患者的總放療劑量高達約90 Gy。在另一個實施方式中，施用於患者的總放療劑量高達約80 Gy。在另一個實施方式中，施用於患者的總放療劑量高達約70 Gy。在另一個實施方式中，施用於患者的總放療劑量高達約60 Gy。

【0043】 在一個實施方式中，施用於患者的鉑基化學療法包括單一鉑基藥劑（諸如順鉑或卡鉑）。

【0044】 在另一個實施方式中，鉑基化學療法包括鉑基雙聯化學療

法。

【0045】 在另一個實施方式中，雙聯化學療法包括順鉑和第二化學療法，該第二化學療法選自依託泊苷、長春瑞濱、長春花鹼、培美曲塞、紫杉烷（諸如紫杉醇或多西紫杉醇）或吉西他濱。在另一個實施方式中，雙聯化學療法包括順鉑和第二化學療法，該第二化學療法選自依託泊苷、長春瑞濱、長春花鹼、培美曲塞或紫杉烷（諸如紫杉醇或多西紫杉醇）。在另一個實施方式中，雙聯化學療法包括順鉑聯合依託泊苷、或順鉑聯合長春瑞濱、或順鉑聯合長春花鹼、或順鉑聯合培美曲塞、或順鉑聯合紫杉烷（諸如順鉑聯合紫杉醇、或順鉑聯合多西紫杉醇）、或順鉑聯合吉西他濱。

【0046】 在另一個實施方式中，雙聯化學療法包括卡鉑和第二化學療法，該第二化學療法選自依託泊苷、長春瑞濱、長春花鹼、培美曲塞、紫杉烷（諸如紫杉醇或多西紫杉醇）或吉西他濱。在另一個實施方式中，雙聯化學療法包括卡鉑和第二化學療法，該第二化學療法選自依託泊苷、長春瑞濱、長春花鹼、培美曲塞或紫杉烷（諸如紫杉醇或多西紫杉醇）。在另一個實施方式中，雙聯化學療法包括卡鉑聯合依託泊苷、或卡鉑聯合長春瑞濱、或卡鉑聯合長春花鹼、或卡鉑聯合培美曲塞、或卡鉑聯合紫杉烷（諸如卡鉑聯合紫杉醇、或卡鉑聯合多西紫杉醇）、或卡鉑聯合吉西他濱。

【0047】 順鉑的總日劑量通常參考體表面積（BSA）進行計算，並且日劑量通常在約50 mg/m^2至約100 mg/m^2的範圍內。因此，在一個實施方式中，順鉑的最大日劑量高達約150 mg/m^2，諸如高達約120 mg/m^2，諸如高達約100 mg/m^2，諸如高達約90 mg/m^2，諸如高達約80 mg/m^2，諸

如高達約70 mg/m^2，諸如高達約60 mg/m^2，諸如高達約50 mg/m^2。

【0048】 歷經順鉑CRT的患者通常不會每日接受順鉑，並且順鉑通常在治療週期中施用。在一個實施方式中，治療週期最多42天，諸如最多35天，諸如最多28天，諸如最多21天。在一個實施方式中，順鉑在每個治療週期的第1天施用。在一個實施方式中，順鉑在持續21天的治療週期的僅第1天施用。在一個實施方式中，順鉑在持續28天的治療週期的僅第1天施用。在一個實施方式中，順鉑在持續28天的治療週期的第1天和第8天施用。在一個實施方式中，順鉑在持續35天的治療週期的第1天和第29天施用。在一個實施方式中，順鉑在持續42天的治療週期的第1天、第8天、第29天和第36天施用。

【0049】 對於給定患者，卡鉑的總日劑量通常使用熟悉該項技術者已知的公式（諸如Calvert公式）參考曲線下面積（AUC）進行計算。典型的日劑量在AUC 2至AUC 6的範圍內。在一個實施方式中，卡鉑的最大日劑量高達AUC 6，諸如高達AUC 5，諸如高達AUC 4，諸如高達AUC 3，諸如高達AUC 2。

【0050】 歷經卡鉑CRT的患者通常不會每日接受卡鉑，並且卡鉑通常在治療週期中施用。在一個實施方式中，治療週期最多21天，諸如最多14天，諸如最多7天。在一個實施方式中，順鉑在每個治療週期的第1天施用。在一個實施方式中，順鉑在持續7天的治療週期的僅第1天施用。在一個實施方式中，順鉑在持續21天的治療週期的僅第1天施用。

【0051】 非鉑基化療劑的總日劑量通常參考體表面積（BSA）進行計算。

【0052】 在一個實施方式中，依託泊苷的總日劑量為約50 mg/m^{2}至

約100 mg/m^2，諸如高達約100 mg/m^2，諸如高達約90 mg/m^2，諸如高達約80 mg/m^2，諸如高達約70 mg/m^2，諸如高達約60 mg/m^2，諸如高達約50 mg/m^2。在另一個實施方式中，依託泊苷在持續21天的治療週期的第1天、第2天和第3天施用。在另一個實施方式中，依託泊苷在持續42天的治療週期的第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第29天、第20天、第31天、第32天和第33天施用。

【0053】 在一個實施方式中，長春花鹼的總日劑量為約3 mg/m^{2}至約20 mg/m^2，諸如高達約20 mg/m^2，諸如高達約15 mg/m^2，諸如高達約10 mg/m^2，諸如高達約5 mg/m^2，諸如高達約4 mg/m^2，諸如高達約3 mg/m^2。在另一個實施方式中，長春花鹼每週一次施用，諸如在持續5週的治療週期中每週一次施用。

【0054】 在一個實施方式中，培美曲塞的總日劑量高達約500 mg/m^2，諸如約500 mg/m^2。在另一個實施方式中，培美曲塞在持續21天的治療週期的第1天施用。

【0055】 在一個實施方式中，紫杉醇的總日劑量為約45 mg/m^{2}至約200 mg/m^2，諸如高達約200 mg/m^2，諸如高達約150 mg/m^2，諸如高達約100 mg/m^2，諸如高達約50 mg/m^2，諸如高達約45 mg/m^2。在另一個實施方式中，紫杉醇每週一次施用，諸如在持續21天的治療週期中每週一次施用。在另一個實施方式中，紫杉醇在持續21天的治療週期的僅第1天施用。

【0056】 在一個實施方式中，長春瑞濱的總日劑量為約25 mg/m^{2}至約30 mg/m^2，諸如高達約30 mg/m^2，諸如高達約25 mg/m^2。在另一個實施方式中，長春瑞濱在每個治療週期的第1天施用。在另一個實施方式

中，長春瑞濱在持續21天的治療週期的第1天和第8天施用。在另一個實施方式中，長春瑞濱在持續28天的治療週期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。

【0057】 在一個實施方式中，吉西他濱的總日劑量為約1000 mg/m^{2}至約1500 mg/m^2，諸如高達約1500 mg/m^2，諸如高達約1250 mg/m^2，諸如高達約1000 mg/m^2。在另一個實施方式中，吉西他濱在每個治療週期的第1天施用。在另一個實施方式中，吉西他濱在持續21天的治療週期的第1天和第8天施用。

【0058】 在一個實施方式中，多西紫杉醇的總日劑量高達約75 mg/m^2，諸如約75 mg/m^2。在另一個實施方式中，多西紫杉醇在每個治療週期的第1天施用。在另一個實施方式中，多西紫杉醇在持續21天的治療週期的第1天施用。

【0059】 接受CRT的患者可以歷經一個或多個治療週期。因此，在一個實施方式中，鉑基化學療法可以以最多6個治療週期、或最多5個治療週期、或最多4個治療週期、或最多3個治療週期、或最多2個治療週期施用，或在單個治療週期中施用。

【0060】 在一個實施方式中，CCRT方案可以選自：

a） 42天治療週期，在第1天、第8天、第29天和第36天順鉑的總日劑量為約50 mg/m^2；在第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第29天、第30天、第31天、第32天和第33天依託泊苷的總日劑量為約50 mg/m^2；以及同步放射療法；

b） 35天治療週期，在第1天和第29天順鉑的總日劑量為約100 mg/m^2；長春花鹼的總日劑量為約5 mg/m^2，每週施用；以及同步放射療

法；

c） 21天治療週期，在第1天卡鉑的總日劑量為AUC 5；在第1天培美曲塞的總日劑量為約500 mg/m^2；以及同步放射療法；並且治療週期總數可為最多4個週期；

d） 21天治療週期，在第1天順鉑的總日劑量為約75 mg/m^2；在第1天培美曲塞的總日劑量為約500 mg/m^2；以及同步放射療法；治療週期總數可為最多3個週期；並且單獨的培美曲塞可視情況以約500 mg/m^{2}施用另外4個週期；

e） 7天治療週期，卡鉑的總週劑量為AUC 2；紫杉醇的總週劑量為約45 mg/m^2-50 mg/m^2；以及同步放射療法；以及視情況的另外2個週期，其中卡鉑的總週劑量為AUC 6，並且紫杉醇的總週劑量為約200 mg/m^2。

【0061】 在一個實施方式中，SCRT方案可以選自：

a） 28天治療週期，在第1天和第8天順鉑的總日劑量為約50 mg/m^2；在第1天、第8天、第15天和第22天長春瑞濱的總日劑量為約25 mg/m^2；治療週期總數可為最多4個週期；然後是放射療法；

b） 28天治療週期，在第1天順鉑的總日劑量為約100 mg/m^2；在第1天、第8天、第15天和第22天長春瑞濱的總日劑量為約30 mg/m^2；治療週期總數可為最多4個週期；然後是放射療法；

c） 21天治療週期，在第1天順鉑的總日劑量為約75 mg/m^2-80 mg/m^2；在第1天和第8天長春瑞濱的總日劑量為約25 mg/m^2-30 mg/m^2；治療週期總數可為最多4個週期；然後是放射療法；

d） 28天治療週期，在第1天順鉑的總日劑量為約100 mg/m^2；在第1

天、第2天和第3天依託泊苷的總日劑量為約100 mg/m^2；治療週期總數可為最多4個週期；然後是放射療法；

e） 21天治療週期，在第1天順鉑的總日劑量為約75 mg/m^2；在第1天和第8天吉西他濱的總日劑量為約1250 mg/m^2；治療週期總數可為最多4個週期；然後是放射療法；

f） 21天治療週期，在第1天順鉑的總日劑量為約75 mg/m^2；在第1天多西紫杉醇的總日劑量為約75 mg/m^2；治療週期總數可為最多4個週期；然後是放射療法；

g） 21天治療週期，在第1天順鉑的總日劑量為約75 mg/m^2；在第1天培美曲塞的總日劑量為約500 mg/m^2；治療週期總數可為最多4個週期；然後是放射療法；

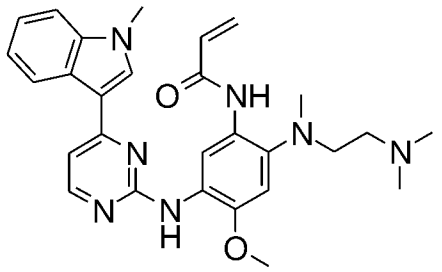
h） 21天治療週期，在第1天卡鉑的總日劑量為AUC 6；在第1天紫杉醇的總日劑量為約200 mg/m^2；治療週期總數可為最多4個週期；然後是放射療法；

i） 21天治療週期，在第1天卡鉑的總日劑量為AUC 5；在第1天和第8天吉西他濱的總日劑量為約1000 mg/m^2；治療週期總數可為最多4個週期；然後是放射療法；以及

j） 21天治療週期，在第1天卡鉑的總日劑量為AUC 5；在第1天培美曲塞的總日劑量為約500 mg/m^2；治療週期總數可為最多4個週期；然後是放射療法。

奧希替尼及其藥物組成物

奧希替尼具有以下化學結構：



。

【0062】 已知奧希替尼的游離鹼的化學名為：*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺。奧希替尼在WO 2013/014448中有所描述。奧希替尼也被稱為AZD9291。

【0063】 奧希替尼可以下面甲磺酸鹽的形式存在：*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽。甲磺酸奧希替尼也被稱為TAGRISSO™。

【0064】 甲磺酸奧希替尼目前被批准為每日一次口服片劑製劑，劑量為80 mg（以游離鹼表示，相當於95.4 mg甲磺酸奧希替尼），用於治療轉移性EGFR T790M突變陽性NSCLC患者。如果需要改變劑量，則可用40 mg每日一次口服片劑製劑（以游離鹼表示，相當於47.7 mg甲磺酸奧希替尼）。片芯包含藥物稀釋劑（諸如甘露糖醇和微晶纖維素）、崩散劑（諸如低取代羥丙基纖維素）和潤滑劑（諸如硬脂醯富馬酸鈉）。片劑製劑在WO 2015/101791中有所描述。

【0065】 因此，在一個實施方式中，奧希替尼係甲磺酸鹽的形式：*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽。

【0066】 在另一個實施方式中，奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日施用一次。在另一個實施方式中，甲磺酸奧希替尼每日施用一次。

【0067】 在另一個實施方式中，奧希替尼的總日劑量為約80 mg。

在另一個實施方式中，甲磺酸奧希替尼的總日劑量為約95.4 mg。

【0068】 在另一個實施方式中，奧希替尼的總日劑量為約40 mg。在另一個實施方式中，甲磺酸奧希替尼的總日劑量為約47.7 mg。

【0069】 在另一個實施方式中，奧希替尼以包含一種或多種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物的形式施用。在另一個實施方式中，該組成物包含一種或多種藥物稀釋劑（諸如甘露糖醇和微晶纖維素）、一種或多種藥物崩散劑（諸如低取代羥丙基纖維素）或一種或多種藥物潤滑劑（諸如硬脂醯富馬酸鈉）。

【0070】 在另一個實施方式中，該組成物係片劑的形式，其中片芯包含：（a）2份至70份奧希替尼或其藥學上可接受的鹽；（b）5份至96份兩種或多種藥物稀釋劑；（c）2份至15份一種或多種藥物崩散劑；以及（d）0.5份至3份一種或多種藥物潤滑劑；並且其中所有份數以重量計，份數的總和（a）+（b）+（c）+（d）= 100。

【0071】 在另一個實施方式中，該組成物係片劑的形式，其中片芯包含：（a）7份至25份奧希替尼或其藥學上可接受的鹽；（b）55份至85份兩種或多種藥物稀釋劑，其中藥物稀釋劑包括微晶纖維素和甘露糖醇；（c）2份至8份藥物崩散劑，其中藥物崩散劑包括低取代羥丙基纖維素；（d）1.5份至2.5份藥物潤滑劑，其中藥物潤滑劑包括硬脂醯富馬酸鈉；並且其中所有份數以重量計，份數的總和（a）+（b）+（c）+（d）= 100。

【0072】 在另一個實施方式中，該組成物係片劑的形式，其中片芯包含：（a）約19份甲磺酸奧希替尼；（b）約59份甘露糖醇；（c）約15份微晶纖維素；（d）約5份低取代羥丙基纖維素；以及（e）約2份硬脂醯

富馬酸鈉；並且其中所有份數以重量計，份數的總和（a）+（b）+（c）+（d）+（e）= 100。

給藥方案

【0073】 奧希替尼或其藥學上可接受的鹽將施用於患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展。進展可以根據RECIST標準進行評估。熟悉該項技術者將認識到RECIST標準以及在化放療療法之後評估疾病進展的證據的合適方法（*Eur. J. Cancer* [歐洲癌症雜誌] [2009], 第45卷（2）, 228-247）。

【0074】 化放療療法和用奧希替尼治療的排序順序可為給定患者如何反應的重要因素。具體地講，可為重要的是，將奧希替尼在化放療療法完成之後施用於患者，並且避免在這種化放療療法之前或與這種化放療療法同步使用奧希替尼。

【0075】 因此，在一個實施方式中，將奧希替尼在確定性鉑基化放療療法完成之後施用於患者。在另一個實施方式中，不將奧希替尼在確定性鉑基化放療療法完成之前施用於患者。在另一個實施方式中，不將奧希替尼與確定性鉑基化放療療法同步施用於患者。在另一個實施方式中，不將奧希替尼在確定性鉑基化放療療法之前或與確定性鉑基化放療療法同步施用於患者。

【0076】 在另一個實施方式中，患者在確定性鉑基化放療療法之後將完全反應。在另一個實施方式中，患者在確定性鉑基化放療療法之後將部分反應。在另一個實施方式中，患者在確定性鉑基化放療療法之後將具有穩定疾病。

【0077】 可較佳的是，化放療療法的完成與奧希替尼的首次施用之間不具有顯著的時間段。

【0078】 因此，在一個實施方式中，奧希替尼或其藥學上可接受的鹽的第一劑量不晚於化放療療法完成之後12週，諸如不晚於10週，諸如不晚於8週，諸如不晚於6週，諸如不晚於4週，諸如不晚於2週，諸如不晚於1週施用。

【0079】 在另一個實施方式中，將奧希替尼或其藥學上可接受的鹽施用於患者直到疾病進展之時。在另一個實施方式中，將奧希替尼或其藥學上可接受的鹽施用於患者長達化放療療法完成之後五年的時間，諸如長達4年的時間，諸如長達3年的時間，諸如長達30個月的時間，諸如長達24個月的時間，諸如長達18個月的時間，諸如長達12個月的時間。

【0080】 根據本說明書，接受奧希替尼或其藥學上可接受的鹽的患有局部晚期不可切除的NSCLC（III期）的患者可受益於與現有護理標準相比改善的預後。具體地講，這類患者可以受益於改善的無進展生存期（PFS）；提高的客觀反應率；改善的反應持續時間（DoR）；或改善的總生存期（OS）中的一者或多者。

【0081】 因此，在一個實施方式中，患者受益於至少12個月，諸如至少14個月，諸如至少16個月，諸如至少18個月，諸如至少20個月，諸如至少22個月，諸如至少24個月，諸如至少26個月，諸如至少28個月，諸如至少30個月，諸如至少32個月，諸如至少34個月，諸如至少36個月的無進展生存期。在另一個實施方式中，患者受益於至少15個月，諸如至少20個月，諸如至少25個月，諸如至少30個月，諸如至少35個月的反應持續時間。在另一個實施方式中，患者受益於至少30個月，諸如至少35

個月，諸如至少40個月，諸如至少45個月，諸如至少50個月，諸如至少55個月，諸如至少60個月的總生存期。

【0082】 根據本說明書，接受奧希替尼或其藥學上可接受的鹽的患有局部晚期不可切除的NSCLC（III期）的患者，在中樞神經系統轉移（特別是腦轉移）的發生和/或進展方面，可特別受益於與現有護理標準相比改善的預後。

【0083】 因此，在一個實施方式中，被選擇用根據本說明書的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽治療的患者具有產生中樞神經系統轉移（諸如腦轉移）的風險。

【0084】 在另一個實施方式中，提供了奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，用於減少患者的中樞神經系統轉移（諸如腦轉移）的發生。

【0085】 在另一個實施方式中，提供了奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，用於改善具有產生中樞神經系統轉移（諸如腦轉移）的風險的患者的無進展生存期（PFS）；反應持續時間（DoR）；或總生存期（OS）中的一者或多者。

【0086】 在另一個實施方式中，提供了奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，用於改善產生中樞神經系統轉移（諸如腦轉移）的患者的無進展生存期（PFS）；反應持續時間（DoR）；或總生存期（OS）中的一者或多者。

【0087】 在另一個實施方式中，患者受益於至少12個月，諸如至少14個月，諸如至少16個月，諸如至少18個月，諸如至少20個月，諸如至少22個月，諸如至少24個月，諸如至少26個月，諸如至少28個月，諸如至少30個月，諸如至少32個月，諸如至少34個月，諸如至少36個月的中

樞神經系統無進展生存期。

另外的實施方式

【0088】在一個實施方式中，提供了用於治療患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日施用一次。

【0089】在另一個實施方式中，提供了一種治療人類患者的局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）之方法，該方法包括將奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次施用於患者，其中該疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展。

【0090】在另一個實施方式中，提供了奧希替尼或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的藥物中之用途，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日施用一次。

【0091】在一個實施方式中，提供了用於治療患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日施用一次，並且其中鉑基化放療療法包括鉑基雙聯化學療法。

【0092】在另一個實施方式中，提供了一種治療人類患者的局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）之方法，該方法包括將奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次施用於患者，其中該疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，並且其中鉑基化放療療法包括鉑基雙聯化學

療法。

【0093】 在另一個實施方式中，提供了奧希替尼或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的藥物中之用途，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日施用一次，並且其中鉑基化放療療法包括鉑基雙聯化學療法。

【0094】 在一個實施方式中，提供了用於治療患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日施用一次，並且其中作為化放療療法的一部分，施用於患者的總放療劑量高達約100 Gy。

【0095】 在另一個實施方式中，提供了一種治療人類患者的局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）之方法，該方法包括將奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次施用於患者，其中該疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，並且其中作為化放療療法的一部分，施用於患者的總放療劑量高達約100 Gy。

【0096】 在另一個實施方式中，提供了奧希替尼或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的藥物中之用途，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日施用一次，並且其中作為化放療療法的一部分，施用於患者的總放療劑量高達約100 Gy。

【0097】 在一個實施方式中，提供了用於治療患有局部晚期不可切

除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日施用一次，並且其中該EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的活化突變，這些活化突變選自外顯子19缺失或L858R取代突變。

【0098】 在另一個實施方式中，提供了一種治療人類患者的局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）之方法，該方法包括將奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次施用於患者，其中該疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，並且其中該EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的活化突變，這些活化突變選自外顯子19缺失或L858R取代突變。

【0099】 在另一個實施方式中，提供了奧希替尼或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的藥物中之用途，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日施用一次，並且其中該EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的活化突變，這些活化突變選自外顯子19缺失或L858R取代突變。

實例

作為患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者的維持療法的奧希替尼的II期、隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心、國際研究，其中這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展。

【0100】 進行以下研究以確認奧希替尼在患有局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC（III期）的患者中的益處，這些患者的疾病在確定

性鉑基化放療療法之後還未進展。

計畫的研究中心和患者數量

【0101】 研究中心：約70個。大約200名患者將被隨機分組（在確定性鉑基化放療療法之後，患者將完全反應[CR]、部分反應[PR]或具有穩定疾病[SD]）。

研究設計

【0102】 III期、隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心國際研究，該研究評估奧希替尼與安慰劑相比作為患有局部晚期不可切除的表皮生長因子受體突變陽性非小細胞肺癌（III期）的患者的維持療法的功效和安全性，這些患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展。

研究產品、劑量和施用模式

【0103】 奧希替尼80 mg或相匹配的安慰劑將每日一次口服施用。

研究目的

主要目的	**結果指標**
就PFS評估奧希替尼治療與安慰劑相比的功效。	根據RECIST v1.1使用BICR評估獲得的PFS。 根據RECIST v1.1使用研究者評估進行PFS的靈敏度分析
次要目的	**結果指標**
就以下各項進一步評估奧希替尼與安慰劑相比的功效： ● OS； ● ORR； ● DoR； ● DCR； ● 腫瘤收縮； ● 死亡或遠處轉移的時間（TTDM）	根據RECIST v1.1使用BICR評估獲得的OS ORR、DoR、DCR和腫瘤收縮、TTDM

藉由評估患者的PFS來評估奧希替尼與安慰劑相比的功效，這些患者具有： - 陽性（或陰性）預處理T790M（EGFR中位置790處的胺基酸取代，從蘇胺酸取代為甲硫胺酸）突變。 - EGFR Ex19del或L858R突變。 - EGFRm+ Ex19del或L858R，可在血漿來源的循環腫瘤去氧核糖核酸（ctDNA）中檢測到	根據RECIST v1.1使用BICR評估獲得的PFS。 根據RECIST v1.1使用研究者評估進行PFS的靈敏度分析。
針對PFS CNS，評估奧希替尼與安慰劑相比的功效	根據RECIST v1.1使用BICR評估獲得的到PFS CNS的時間（到CNS進展或死亡中最早發生者的時間）。 在12個月和24個月藉由BICR獲得的PFS CNS的累積發生率。
進一步評估進展後奧希替尼與安慰劑相比的功效。	第二無進展生存期（PFS2）。 到第一後續療法的時間（TFST） 到第二後續療法的時間（TSST）
使用EORTC QLQC30和EORTC QLQ-LC13評估使用奧希替尼與安慰劑相比所治療的患者的疾病相關症狀和健康相關QoL。	患者報告的症狀、功能和整體健康狀態/QoL的變化
評估奧希替尼與安慰劑相比的安全性和耐受性特徵。	● AE（藉由CTCAE v4評級）； ● 臨床化學、血液學和尿分析； ● 生命體征（脈搏和血壓）、體格檢查、體重； ● 集中觀察的數字ECG； ● 超音波心動圖/MUGA掃描（對於左心室射血分數）； ● WHO行為狀態。
評估奧希替尼的PK。	奧希替尼及其代謝物AZ5104的穀血漿濃度。 如果進行，則PK參數（$CL_{ss/F}$、$C_{ss,min}$和$C_{ss,max}$、AUC_{ss}）可以使用群體PK分析推導並單獨報告給CSR。來自該研究的數據可與來自其他研究的數據形成匯總分析的一部分。奧希替尼及其代謝物AZ5104的穀血漿濃度。

篩選

【0104】 研究將包括2部分篩選過程。在第I部分，在簽署第I部分篩選同意書之後，將在中心實驗室測試患者的存檔腫瘤樣品的EGFR突變狀態，以確定患者合格性。此外，收集針對回溯式測試的用於評估EGFR突變的血漿樣品。在第I部分不執行其他篩選評估。第1部分篩選可在化放療之前、期間或之後進行。如果組織EGFR突變測試對於Ex19Del或L858R突變為陽性，則患者將進入篩選的第II部分，在完成化放療之後並且簽署主同意書之後，當確認患者符合考慮因素之後將開始完成訪視1評估。

【0105】 具有預先存在的EGFR突變陽性測試結果的患者可直接進入第II部分篩選，該突變陽性測試結果係藉由在臨床驗室改進修正案（Clinical Laboratory Improvement Amendments，CLIA）認證的（對於美國中心）或認可的實驗室（美國境外）中進行cobas® EGFR突變測試v2而獲得的。

目標患者群體

關鍵入選標準

【0106】 男性患者和女性患者的年齡必須為至少18歲。來自日本的患者的年齡為至少20歲。

【0107】 患有組織學記錄的主要為非鱗狀病變的NSCLC的患者，這些患者存在局部晚期不可切除的NSCLC（III期）（根據國際肺癌研究學會[International Association for the Study of Lung Cancer，IASLC]胸部腫瘤學分期手冊2016第8版），這些患者的腫瘤具有EGFR外顯子19缺失或外顯子21（L858R）取代突變（單獨或與其他EGFR突變組合），如藉由對組織的cobas® EGFR突變測試v2（羅氏診斷（Roche

Diagnostics））所檢測。

【0108】 除明顯的cT4疾病之外，結狀態N2或N3應已藉由生檢、經由支氣管內超音波、縱隔鏡檢查或胸腔鏡檢查得以證實。在不進行生檢的情況下，應使用全身^{18}F-氟-去氧葡萄糖正電子發射斷層攝影術（PET）聯合造影劑增強性電腦斷層攝影術（CT）作為對PET的補充或與PET進行組合來確認結狀態。

【0109】 患者在確定性鉑基化放療療法期間或之後不應發生疾病進展。允許進行下文定義的同步化放療（CCRT）方案和序貫化放療（SCRT）：

CCRT - 患者必須與放射療法同步接受至少2個週期的鉑基化學療法（或5個劑量的每週鉑基雙聯方案），該療法必須在研究中第一劑量IP前的6週內完成。允許在CCRT之前施用化學療法。最終化學療法週期必須在最終放療劑量之前或與最終放療劑量同步結束。不允許在放療之後施用鞏固化學療法，但允許在CCRT之前施用化學療法。

【0110】 SCRT - SCRT被定義為在化學療法之後進行放射療法，而不是在放射療法之後進行化學療法。患者必須在放射治療之前接受至少2個週期的鉑基化學療法（或5個劑量的每週鉑基雙聯方案），該療法必須在研究中第一劑量IP前的6週內完成。不允許在放療後施用鞏固化學療法。

【0111】 如果患者已接受至少2個週期的鉑基化學療法（或5個劑量的每週鉑基化學療法），並且隨後與放射療法同步接受一個週期的鉑基化學療法或<5個劑量的每週鉑基化學療法，則這將被視為SCRT。

【0112】 如果患者已接受1個週期的鉑基化學療法（或 < 5個劑量的

每週鉑基化學療法），並且隨後與放射療法同步接受一個週期的鉑基化學療法或＜5個劑量的每週鉑基雙聯方案，則這將不被視為CCRT或SCRT，並且患者將不合格。

【0113】 根據當地護理標準方案，鉑基雙聯化學療法方案必須含有下列藥劑中的一種：依託泊苷、長春花鹼、長春瑞濱、紫杉烷（紫杉醇或多西紫杉醇）或培美曲塞。允許在放療之前使用吉西他濱，但不與放療一起使用。

【0114】 患者的最終化學療法週期必須在最終放療劑量之前或與最終放療劑量同步結束。

【0115】 作為化放療療法的一部分，患者必須接受60 Gy ± 10%（54 Gy至66 Gy）的總放療劑量。推薦但不要求符合隨機分組資格的患者：

- 平均肺劑量＜20 Gy和/或V20＜35%
- 平均食管劑量＜34 Gy
- 心臟V50 ≤ 25%、V30＜50%，並且V45 ≤ 35

在入選和隨機分組時，患者必須具有0或1的世界衛生組織（World Health Organization，WHO）PS。

適當的器官功能

關鍵排除標準

在化放療之前，患者具有症狀性ILD病史。

患者在化放療之後具有症狀性肺炎。

【0116】 藉由現有的化放療療法，患者的所有未緩解的毒性的不良事件常用術語標準（Common Terminology Criteria for Adverse Event，

CTCAE）> 2級。在諮詢阿斯利康公司（AstraZeneca）的醫學監查員之後，可納入具有未被合理地預期會由研究藥物加劇的不可逆毒性（例如聽力喪失）的患者。

研究評估和患者隨訪

【0117】 隨機分組必須在放療完成後6週內進行，並且篩選期將在研究治療開始後28天內執行。在隨機分組之後，在第2週、第4週以及每4週直到第24週、每8週直到第48週，然後每12週對患者進行訪視，直到中斷研究藥物。

【0118】 根據隨機分組方案，將每日一次口服施用奧希替尼（80 mg口服，每日一次）或相匹配的安慰劑。

【0119】 所有受試者應繼續接受隨機化研究治療，直至藉由BICR評估所得到的客觀放射照相疾病進展，或直至滿足治療中斷標準。將使用（i）胸部和腹部（包括肝臟和腎上腺）造影劑增強性電腦斷層攝影術（CT）來執行腫瘤評估。然而，如果受試者對CT造影劑有禁忌，則非增強CT或MRI將係可接受的，這時使用（ii）對腦部的造影劑增強性T1w磁共振成像（MRI）。然而在對基於釓-二伸乙基三胺五乙酸（Gd-DTPA）的造影劑有禁忌的那些受試者中，非增強MRI將是足夠的。胸部/腹部的CT和腦部的MRI將在所有腫瘤成像訪視時執行。基線評估係篩選程序的一部分。每8週（相對於隨機分組的日期）進行客觀腫瘤評估，直至48週，其後每12週進行評估，直至如實體腫瘤反應評估標準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RECIST）v1.1所定義和BICR所確認出現客觀放射疾病進展（無論是停止研究藥物和/或停止後續療法的原因）。如果出現臨床指征，即如果懷疑疾病進展，則應執行另外的掃描。

如果執行計畫外的評估並且患者的疾病還未進展，則應在計畫訪視時儘量嘗試執行後續評估。

【0120】 安全性監測包括在所有訪視時收集不良事件、體格檢查評估、生命體征、臨床化學、血液學、尿分析和ECG。將定期進行左心室射血分數（經由ECHO或MUGA）。

患者報告結果

【0121】 在研究藥物施用期間和疾病進展後將定期評估患者報告症狀、功能和整體健康狀態/QoL。

藥物動力學評估

在第4週、第12週和第24週採集穀PK樣品。

【0122】 除了對患者的適當管理需要獲知治療隨機分組的緊急醫療情況之外，不應洩露治療代碼。另外，應研究者的要求，在BICR確認疾病進展時，如果認為對患者的未來管理至關重要，則患者可以不設盲。對於隨機分配到安慰劑組的那些患者，不允許與奧希替尼組正式交叉（formal cross-over）。患者在復發後接受的治療將由醫師確定。將記錄復發後癌症治療和程序。

【0123】 在試驗療法中斷之後，將對患者進行隨訪，直至死亡或撤回進展後結果評估（PFS2、TFST、TSST）和總生存期評估的同意書。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種奧希替尼(osimertinib)或其藥學上可接受的鹽之用途，其係用於製備治療患有局部晚期不可切除的表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)突變陽性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的患者的藥物，其中該等患者的疾病在確定性鉑基化放療療法之後還未進展。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該不可切除的EGFR突變陽性NSCLC被視為可藉由化放療療法治癒。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該化放療療法包括同步化放療療法。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該化放療療法包括序貫(sequential)化放療療法。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該化放療療法包括鉑基雙聯化學療法。

【請求項6】

如請求項1之用途，其中該化放療療法包括選自順鉑或卡鉑的鉑基藥劑。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中該化放療療法包括選自依託泊苷(etoposide)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春花鹼(vinblastine)、培美曲塞

(pemetrexed)、紫杉醇(paclitaxel)、多西紫杉醇(docetaxel)或吉西他濱(gemcitabine)的非鉑基藥劑。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的活化突變，這些活化突變選自外顯子19缺失或L858R取代突變。

【請求項9】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日施用一次。

【請求項10】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽不在該化放療療法完成之前施用於該患者。

【請求項11】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽係片劑形式。

【請求項12】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽係甲磺酸鹽形式。

【請求項13】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該局部晚期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC為局部晚期III期不可切除的EGFR突變陽性NSCLC。