



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116870008 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 13

(21) 申请号 202310971255.1

A61K 31/555 (2006.01)

(22) 申请日 2019.02.11

A61K 45/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00 (2006.01)

62/629166 2018.02.12 US

(62) 分案原申请数据

201980012384.X 2019.02.11

(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 A.F.P.纳什

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 郭慧 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 33/243 (2019.01)

权利要求书1页 说明书17页

(54) 发明名称

用于治疗非小细胞肺癌的奥希替尼

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗非小细胞肺癌的奥希替尼。本说明书涉及用于治疗患有局部晚期不可切除的表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性非小细胞肺癌(III期)的患者的奥希替尼或其药学上可接受的盐,并且特别地涉及疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展的患者的治疗。

1. 奥希替尼或其药学上可接受的盐在制造用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC的患者的药物中的用途,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中该不可切除的EGFR突变阳性NSCLC被视为可通过化放疗疗法治愈。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的用途,其中该化放疗疗法包括同步化放疗疗法。

4. 根据任一项前述权利要求所述的用途,其中该化放疗疗法包括序贯化放疗疗法。

5. 根据任一项前述权利要求所述的用途,其中该化放疗疗法包括铂基双联化学疗法。

6. 根据任一项前述权利要求所述的用途,其中该化放疗疗法包括选自顺铂或卡铂的铂基药剂。

7. 根据任一项前述权利要求所述的用途,其中该化放疗疗法包括选自依托泊苷、长春瑞滨、长春花碱、培美曲塞、紫杉醇、多西紫杉醇或吉西他滨的非铂基药剂。

8. 根据任一项前述权利要求所述的用途,其中该EGFR突变阳性NSCLC包含EGFR中的活化突变,这些活化突变选自外显子19缺失或L858R取代突变。

9. 根据任一项前述权利要求所述的用途,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。

10. 根据任一项前述权利要求所述的用途,其中不将该奥希替尼或其药学上可接受的盐在该化放疗疗法完成之前施用于该患者。

11. 根据任一项前述权利要求所述的用途,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐是片剂形式。

12. 根据任一项前述权利要求所述的用途,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐是甲磺酸盐形式。

用于治疗非小细胞肺癌的奥希替尼

[0001] 本申请是申请日为2019年2月11日、申请号为201980012384.X、发明名称为“用于治疗非小细胞肺癌的奥希替尼”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本说明书描述了用于治疗患有局部晚期不可切除的表皮生长因子受体 (EGFR) 突变阳性非小细胞肺癌 (III期) 的患者的奥希替尼或其药学上可接受的盐。特别地,本说明书描述了在确定性铂基化放疗疗法之后疾病还未进展的患者中的这种治疗。

背景技术

[0003] 原发性肺癌是继非黑色素细胞皮肤癌之后最常见的癌症形式 (占全世界所有新癌症的12.9%), 并且在总体上仍然是导致癌症相关死亡的主要原因 (占所有癌症死亡的19.4%) (Ann.Oncol.[肿瘤学年鉴][2014], 第25卷 (增刊3), 27-39)。非小细胞肺癌 (NSCLC) 占所有肺癌的大约80%至85%。

[0004] 表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) (诸如吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼和阿法替尼) 典型地延长了患有转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的患者 (其肿瘤显示出EGFR基因中的一个或多个活化突变) 的无进展生存期。最常见的EGFR活化突变是L858R取代突变和外显子19缺失。然而, 大部分这类患者在治疗之后通常在9至13个月内对这些EGFR-TKI产生耐受性。获得性耐受性的一个重要机制是EGFR基因的外显子20中的T790M EGFR突变。这种获得性耐受性导致开发出另外的EGFR-TKI, 诸如奥希替尼 (TAGRISSO™), 奥希替尼已被批准用于治疗患有转移性EGFR T790M突变阳性NSCLC的患者, 这些患者在接受替代EGFR-TKI疗法时或之后已出现进展。

[0005] 然而, 尽管EGFR-TKI显著改善了处于转移性环境的NSCLC患者的预后, 但是这些药物并不代表对患有III期不可切除的NSCLC的患者的护理标准。据估计, 在2016年, III期NSCLC在G7国家 (美国、法国、德国、意大利、西班牙、英国和日本) 影响了大约100,000名患者, 这些患者中的大多数 (约70%) 患有不可切除的疾病 (Kantar Health Cancer Mpat[凯度健康癌症Mpat]2016)。根据1998年至2006年期间被诊断为患有NSCLC且具有可用分期信息的813,032名患者的美国国家癌症数据库 (US National Cancer Database), 被诊断为患有III期疾病的患者的比例大约为27% (J.Thorac.Oncol.[胸部肿瘤学杂志][2010], 29-33)。

[0006] 对患有不可切除的III期NSCLC的患者的当前护理标准是采用化放疗以治愈为目的的治疗。相同的护理标准也适用于EGFR突变阳性患者和EGFR野生型患者两者。同步化放疗 (CCRT) 被视为是对具有良好行为状态和最少并存病的年轻患者的护理标准。通常对于不太健壮的患者, 给予序贯化放疗 (SCRT)。然而, 功效水平的差异较小。

[0007] 对于EGFR未选择的患者, 对下列各项的改善使得患有不可切除的疾病的患者的结果具有一些改善: (i) 肿瘤分期 (导致期迁移); (ii) 放射疗法 (例如调强放射疗法 (IMRT)) 的计划和递送; 以及 (iii) 对与化放疗相关联的毒性的管理。与CCRT相关联的功效结果在20.6

至28.7个月的中位总生存期(OS)的范围内(Lancet Oncol.[柳叶刀肿瘤学][2015],第16卷(2),187-199,J.Clin.Oncol.[临床肿瘤学杂志][2016],第34卷(9),953-962,Ann.Oncol.[肿瘤学年鉴][2017],第28卷(4),777-783,J.Clin.Oncol.[临床肿瘤学杂志][2015],第33卷(24),2660-2666,Ann.Oncol.[肿瘤学年鉴][2015],第26卷(6),1134-1142)。

[0008] 对于患有不可切除的III期EGFR突变阳性NSCLC的患者,给予相同的以治愈为目的的化放疗护理标准。与患有EGFR野生型肿瘤的患者相比,化放疗之后的中位无进展生存期(PFS)相似或较低。然而在此范围内,局部区域控制更优,而远处转移控制(distant control)较差(J.Radiat.Res.[放疗研究杂志][2016],第57卷(5),449-459)。在患有EGFR突变阳性肿瘤的患者中,中位总生存期通常更长,这可能部分归因于在疾病进展时施用EGFR-TKI。在化放疗之后,护理标准是观察。将仅预期患有EGFR突变阳性NSCLC的患者在疾病进展之后接受EGFR-TKI。

[0009] 虽然确定性化放疗疗法作为治愈目的的治疗给予,但遗憾的是大多数患者会复发。因此,对于患有不可切除的III期NSCLC的患者,仍然存在大量尚未满足的医疗需求。

[0010] 尽管许多先前临床试验已经研究了第一代EGFR-TKI(诸如厄洛替尼、吉非替尼和阿法替尼)用于治疗III期NSCLC的用途,但结果参差不齐。这些试验通常是小规模的,并且就基线处的疾病特征、所采用的现有化放疗方案、EGFR-TKI治疗的时间安排以及是否允许另外的治疗策略(诸如外科手术)而言存在显著的不统一性(J Clin Oncol[临床肿瘤学杂志][2008],第26卷(15),2450-2456;J Thorac Oncol[胸部肿瘤学杂志][2010]第5卷(9),1382-1390;Int J Radiat Oncol Biol Phys[国际放疗肿瘤学、生物学、物理学杂志][2015],第92卷(2),317-324;Int J Radiat Oncol Biol Phys[国际放疗肿瘤学、生物学、物理学杂志][2016]第96卷(2),E455;J Clin Oncol[临床肿瘤学杂志][2017],第35卷(增刊15),8531;以及Cancer Res Treat[癌症研究和治疗][2017],第49卷(4),981-989)。

[0011] 目前尚未报道研究患有EGFR突变阳性NSCLC的患者的化放疗结果的III期试验。当前国际指南(Current International Guidelines)表明,EGFR-TKI在III期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC的管理中不起作用。鉴于对这些患者的不良预后,处于这种环境的患者显然需要替代治疗选项。我们已经发现,在接受确定性铂基化放疗疗法后的这类患者中使用奥希替尼可以获得改善的预后,例如下列中一项或多项的改善:改善的无进展生存期(PFS)、或改善的反应持续时间(DoR)、或改善的总生存期(OS)。

发明内容

[0012] 本说明书描述了用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的患者的奥希替尼或其药学上可接受的盐,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展。

[0013] 本说明书还描述了这种治疗,其中奥希替尼仅在确定性铂基化放疗疗法完成之后施用于患者。

[0014] 本说明书还描述了这种治疗,其中该治疗获得下列中的一项或多项:改善的无进展生存期(PFS);改善的反应持续时间(DoR);或改善的总生存期(OS)。

具体实施方式

[0015] 在第一实施例中,提供了用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC (III期)的患者的奥希替尼或其药学上可接受的盐,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展。

[0016] 在另一个实施例中,提供了一种治疗人类患者的局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC (III期)的方法,该方法包括将奥希替尼或其药学上可接受的盐施用于患者,其中该疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展。

[0017] 在另一个实施例中,提供了奥希替尼或其药学上可接受的盐在制造用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC (III期)的患者的药物中的用途,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展。

[0018] 如本文所用,当提及任何给定数值时,术语“约”意指在该值的 $\pm 10\%$ 之内。

[0019] 局部晚期(III期)不可切除的NSCLC

[0020] 局部晚期(III期)NSCLC代表具有宽泛预后范围的有差异性的患者群组(参见例如欧洲医学肿瘤学会(European Society of Medical Oncology)关于局部晚期III期非小细胞肺癌的指南(Annals of Oncology[肿瘤学年鉴][2015],第26卷,1573-1588,2015),以及国际肺癌研究学会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control)第8版:肿瘤/结节/转移(TNM)分期分类(J.Thorac.Oncol.[胸部肿瘤学杂志][2016],第11卷,39-51))。一方面,患有T3和N1疾病的患者通常被视为是可切除的(即,可见肿瘤可以通过外科手术移除)。另一方面,患有T4疾病(即侵袭重要中央结构(隔膜、纵隔、心脏、大血管、气管、喉返神经、食管、椎体和隆凸)的疾病)的患者和/或患有同侧纵隔结受累(N2)、同侧远端结疾病或对侧结受累(N3)的患者通常被视为是不可切除的。T期和结状态的各种组合确定是否将疾病分类为与逐渐变差的结果相关联的IIIA期、IIIB期或IIIC期。将给定患者的局部晚期NSCLC分类为IIIA期、IIIB期或IIIC期的方法,以及将给定患者的局部晚期NSCLC评估为可切除或不可切除的方法将是本领域的技术人员已知的。

[0021] 因此,在一个实施例中,局部晚期不可切除的NSCLC包括被视为可通过化放疗疗法治愈的不可切除的NSCLC。

[0022] 在另一个实施例中,局部晚期不可切除的NSCLC包括局部晚期非转移性NSCLC。

[0023] 在另一个实施例中,局部晚期不可切除的NSCLC包括IIIC期不可切除的NSCLC。

[0024] 在另一个实施例中,局部晚期不可切除的NSCLC包括IIIB期不可切除的NSCLC。

[0025] 在另一个实施例中,局部晚期不可切除的NSCLC包括IIIA期不可切除的NSCLC。

[0026] 在另一个实施例中,局部晚期不可切除的NSCLC包括IIIB期和IIIC期不可切除的NSCLC。

[0027] EGFR突变阳性NSCLC和诊断方法

[0028] 在2004年,报道了EGFR的外显子18-21中的活化突变与NSCLC中对EGFR-TKI疗法的反应相关(Science[科学][2004],第304卷,1497-1500;New England Journal of Medicine[新英格兰医学杂志][2004],第350卷,2129-2139)。据估计,这些突变在美国和欧洲大约10%-16%的NSCLC患者以及亚洲大约30%-50%的NSCLC患者中普遍存在。其中两个最显著的EGFR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%。在外显子19中检测到导致三至七个氨基酸缺失的十一个不同突变,并且所有这些突变均以氨基酸747-749的一致缺失的密码子为中心。最显著的外显子19缺失是E746-A750。外显子21中的错义突变占已知的EGFR突变的大约39%-45%,其中取代突变L858R占外显子21中总突变的大约39%(J.Thorac.Oncol.[胸部肿瘤学杂志][2010],1551-1558)。技术人员将认识到与对EGFR-TKI疗法的改善反应相关的EGFR中的突变。

[0029] 因此,在一个实施例中,EGFR突变阳性NSCLC包含EGFR中的活化突变。在另一个实施例中,EGFR中的活化突变包括外显子18-21中的活化突变。在另一个实施例中,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。在另一个实施例中,EGFR中的活化突变包括外显子19缺失或L858R取代突变。

[0030] 技术人员将认识到存在许多用于检测EGFR活化突变的方法。这些方法包括基于肿瘤组织的诊断方法和基于血浆的诊断方法。通常,首先使用来源于患者的肿瘤组织活检样品来评估EGFR突变状态。如果肿瘤样品不可用,或如果肿瘤样品为阴性,则可以使用血浆样品来评估EGFR突变状态。用于检测EGFR活化突变(特别是检测外显子19缺失或L858R取代突变)的合适诊断方法的具体实例是CobasTM EGFR突变测试v2(罗氏分子系统(Roche Molecular System))。

[0031] 因此,在一个实施例中,EGFR突变阳性NSCLC包含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缺失和外显子21中的错义突变,例如外显子19缺失或L858R取代突变),其中使用适当的诊断方法来确定患者的EGFR突变状态。在另一个实施例中,使用肿瘤组织样品来确定EGFR突变状态。在另一个实施例中,使用血浆样品来确定EGFR突变状态。在另一个实施例中,诊断方法使用CobasTMEGFR突变测试(v1或v2)。

[0032] 确定性铂基化放疗疗法

[0033] 对患有局部晚期不可切除的NSCLC(III期)的患者的当前护理标准是确定性化放疗疗法(CRT),即,使用治愈目的而非缓解目的的CRT,特别是确定性铂基化放疗疗法。

[0034] 因此,在一个实施例中,患者包括患有不可切除的NSCLC的患者,这些患者的疾病被视为可通过化放疗疗法治愈。

[0035] 在CRT中可施用的最大放疗剂量取决于靶向肿瘤体积以及使得对健康组织的暴露(尤其是对正常健康器官的暴露)最小化的能力。放射治疗的改善(诸如引入三维适形计划、四维计划CT扫描、调强放射疗法(IMRT)和图像引导放射疗法(IGRT)技术)改善了对肿瘤体积的靶向,从而允许更高的放疗剂量。目前可以安全地施用高达约100Gy的总放疗剂量(Curr.Opin.Oncol.[当前肿瘤学观点][2011],第23卷,140-149)。技术人员将认识到用于任何给定NSCLC患者的适当总放疗剂量和适当给药频率。

[0036] 很多不同的化疗剂适用于铂基CRT用途。护理标准是给予铂基双联化学疗法,其中铂基药剂(诸如顺铂或卡铂)与第二化疗剂组或另外的化疗剂组合施用。第二化疗剂组或另外的化疗剂可以是非铂基化疗剂(诸如依托泊苷、长春瑞滨、培美曲塞、紫杉烷(诸如紫杉醇或多西紫杉醇)、长春花碱、多柔比星或吉西他滨)。技术人员将认识到用于任何给定的III期不可切除的NSCLC患者的适当化学疗法方案。

[0037] CRT中放射治疗和化学疗法治疗的排序有很多选择。治疗可以是序贯治疗,其中CRT在历经两个单独阶段的期间提供,即,其中施用化学疗法的第一阶段,然后是其中施用放射疗法的第二阶段(序贯化放疗疗法或SCRT)。治疗也可以是同步治疗,其中放射疗法和

化学疗法在单一阶段期间同步施用(例如同时(同一天)施用)(同步化放疗疗法或CCRT)。这种同步治疗还可以包括:(i)同步阶段之前的附加阶段,其中化学疗法在诱导阶段进一步施用;或(ii)同步阶段之后的附加阶段,其中化学疗法在巩固阶段进一步施用;或(iii)同步阶段之前和之后的附加阶段,其中化学疗法在诱导阶段和巩固阶段进一步施用。CCRT被视为是对具有良好行为状态和最少并存病的年轻患者的护理标准。SCRT通常给予不太健壮的患者。如上文所述的治疗的每个阶段可以包括多个单独治疗周期中的一个,如下文进一步描述。

[0038] 化学疗法治疗和放射治疗的类型以及化学疗法治疗和放射治疗的排序顺序可为给定患者如何对EGFR-TKI治疗作出反应的重要因素。

[0039] 因此,在一个实施例中,化放疗疗法包括同步化放疗疗法(CCRT)。

[0040] 在另一个实施例中,化放疗疗法包括序贯化放疗疗法(SCRT)。

[0041] 在另一个实施例中,最终化学疗法周期在最终放疗剂量之前结束,或与最终放疗剂量同步结束。

[0042] 在另一个实施例中,化放疗疗法包括诱导阶段。

[0043] 在另一个实施例中,化放疗疗法包括巩固阶段。

[0044] 在另一个实施例中,同步化放疗疗法包括下列中的任一项:(i)包括至少2个治疗周期的治疗期,其中化学疗法与放疗同步施用(诸如同时(同一天)施用);或(ii)包括至少5个周剂量的化放疗疗法的治疗期,其中化学疗法与放疗同步施用(诸如同时(同一天)施用)。

[0045] 在另一个实施例中,序贯化放疗疗法包括在放射治疗之前的至少2个治疗周期的化学疗法治疗。

[0046] 在另一个实施例中,作为化放疗疗法的一部分,施用于患者的总放疗剂量高达约100Gy。在另一个实施例中,施用于患者的总放疗剂量高达约90Gy。在另一个实施例中,施用于患者的总放疗剂量高达约80Gy。在另一个实施例中,施用于患者的总放疗剂量高达约70Gy。在另一个实施例中,施用于患者的总放疗剂量高达约60Gy。

[0047] 在一个实施例中,施用于患者的铂基化学疗法包括单一铂基药剂(诸如顺铂或卡铂)。

[0048] 在另一个实施例中,铂基化学疗法包括铂基双联化学疗法。

[0049] 在另一个实施例中,双联化学疗法包括顺铂和第二化学疗法,该第二化学疗法选自依托泊苷、长春瑞滨、长春花碱、培美曲塞、紫杉烷(诸如紫杉醇或多西紫杉醇)或吉西他滨。在另一个实施例中,双联化学疗法包括顺铂和第二化学疗法,该第二化学疗法选自依托泊苷、长春瑞滨、长春花碱、培美曲塞或紫杉烷(诸如紫杉醇或多西紫杉醇)。在另一个实施例中,双联化学疗法包括顺铂联合依托泊苷、或顺铂联合长春瑞滨、或顺铂联合长春花碱、或顺铂联合培美曲塞、或顺铂联合紫杉烷(诸如顺铂联合紫杉醇、或顺铂联合多西紫杉醇)、或顺铂联合吉西他滨。

[0050] 在另一个实施例中,双联化学疗法包括卡铂和第二化学疗法,该第二化学疗法选自依托泊苷、长春瑞滨、长春花碱、培美曲塞、紫杉烷(诸如紫杉醇或多西紫杉醇)或吉西他滨。在另一个实施例中,双联化学疗法包括卡铂和第二化学疗法,该第二化学疗法选自依托泊苷、长春瑞滨、长春花碱、培美曲塞或紫杉烷(诸如紫杉醇或多西紫杉醇)。在另一个实施

例中,双联化学疗法包括卡铂联合依托泊苷、或卡铂联合长春瑞滨、或卡铂联合长春花碱、或卡铂联合培美曲塞、或卡铂联合紫杉醇(诸如卡铂联合紫杉醇、或卡铂联合多西紫杉醇)、或卡铂联合吉西他滨。

[0051] 顺铂的总日剂量通常参考体表面积(BSA)进行计算,并且日剂量通常在约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。因此,在一个实施例中,顺铂的最大日剂量高达约 $150\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $120\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $90\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $80\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $70\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $60\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0052] 历经顺铂CRT的患者通常不会每日接受顺铂,并且顺铂通常在治疗周期中施用。在一个实施例中,治疗周期最多42天,诸如最多35天,诸如最多28天,诸如最多21天。在一个实施例中,顺铂在每个治疗周期的第1天施用。在一个实施例中,顺铂在持续21天的治疗周期的仅第1天施用。在一个实施例中,顺铂在持续28天的治疗周期的仅第1天施用。在一个实施例中,顺铂在持续28天的治疗周期的第1天和第8天施用。在一个实施例中,顺铂在持续35天的治疗周期的第1天和第29天施用。在一个实施例中,顺铂在持续42天的治疗周期的第1天、第8天、第29天和第36天施用。

[0053] 对于给定患者,卡铂的总日剂量通常使用本领域的技术人员已知的公式(诸如Calvert公式)参考曲线下面积(AUC)进行计算。典型的日剂量在AUC2至AUC6的范围内。在一个实施例中,卡铂的最大日剂量高达AUC6,诸如高达AUC5,诸如高达AUC4,诸如高达AUC3,诸如高达AUC2。

[0054] 历经卡铂CRT的患者通常不会每日接受卡铂,并且卡铂通常在治疗周期中施用。在一个实施例中,治疗周期最多21天,诸如最多14天,诸如最多7天。在一个实施例中,顺铂在每个治疗周期的第1天施用。在一个实施例中,顺铂在持续7天的治疗周期的仅第1天施用。在一个实施例中,顺铂在持续21天的治疗周期的仅第1天施用。

[0055] 非铂基化疗剂的总日剂量通常参考体表面积(BSA)进行计算。

[0056] 在一个实施例中,依托泊苷的总日剂量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $90\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $80\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $70\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $60\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。在另一个实施例中,依托泊苷在持续21天的治疗周期的第1天、第2天和第3天施用。在另一个实施例中,依托泊苷在持续42天的治疗周期的第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。

[0057] 在一个实施例中,长春花碱的总日剂量为约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $20\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $20\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $15\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $10\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $5\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $4\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 。在另一个实施例中,长春花碱每周一次施用,诸如在持续5周的治疗周期中每周一次施用。

[0058] 在一个实施例中,培美曲塞的总日剂量高达约 $500\text{mg}/\text{m}^2$,诸如约 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 。在另一个实施例中,培美曲塞在持续21天的治疗周期的第1天施用。

[0059] 在一个实施例中,紫杉醇的总日剂量为约 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $200\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $150\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $50\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 。在另一个实施例中,紫杉醇每周一次施用,诸如在持续21天的治疗周期中每周一次施用。在另一个实施例中,紫杉醇在持续21天的治疗周期的仅第1天施用。

[0060] 在一个实施例中,长春瑞滨的总日剂量为约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $30\text{mg}/\text{m}^2$,诸如高达约

30mg/m², 诸如高达约25mg/m²。在另一个实施例中, 长春瑞滨在每个治疗周期的第1天施用。在另一个实施例中, 长春瑞滨在持续21天的治疗周期的第1天和第8天施用。在另一个实施例中, 长春瑞滨在持续28天的治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。

[0061] 在一个实施例中, 吉西他滨的总日剂量为约1000mg/m²至约1500mg/m², 诸如高达约1500mg/m², 诸如高达约1250mg/m², 诸如高达约1000mg/m²。在另一个实施例中, 吉西他滨在每个治疗周期的第1天施用。在另一个实施例中, 吉西他滨在持续21天的治疗周期的第1天和第8天施用。

[0062] 在一个实施例中, 多西紫杉醇的总日剂量高达约75mg/m², 诸如约75mg/m²。在另一个实施例中, 多西紫杉醇在每个治疗周期的第1天施用。在另一个实施例中, 多西紫杉醇在持续21天的治疗周期的第1天施用。

[0063] 接受CRT的患者可以历经一个或多个治疗周期。因此, 在一个实施例中, 铂基化学疗法可以以最多6个治疗周期、或最多5个治疗周期、或最多4个治疗周期、或最多3个治疗周期、或最多2个治疗周期施用, 或在单个治疗周期中施用。

[0064] 在一个实施例中, CCRT方案可以选自:

[0065] a) 42天治疗周期, 在第1天、第8天、第29天和第36天顺铂的总日剂量为约50mg/m²; 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天依托泊苷的总日剂量为约50mg/m²; 以及同步放射疗法;

[0066] b) 35天治疗周期, 在第1天和第29天顺铂的总日剂量为约100mg/m²; 长春花碱的总日剂量为约5mg/m², 每周施用; 以及同步放射疗法;

[0067] c) 21天治疗周期, 在第1天卡铂的总日剂量为AUC5; 在第1天培美曲塞的总日剂量为约500mg/m²; 以及同步放射疗法; 并且治疗周期总数可为最多4个周期;

[0068] d) 21天治疗周期, 在第1天顺铂的总日剂量为约75mg/m²; 在第1天培美曲塞的总日剂量为约500mg/m²; 以及同步放射疗法; 治疗周期总数可为最多3个周期; 并且单独的培美曲塞可任选地以约500mg/m²施用另外4个周期;

[0069] e) 7天治疗周期, 卡铂的总周剂量为AUC2; 紫杉醇的总周剂量为约45mg/m²-50mg/m²; 以及同步放射疗法; 以及任选的另外2个周期, 其中卡铂的总周剂量为AUC6, 并且紫杉醇的总周剂量为约200mg/m²。

[0070] 在一个实施例中, SCRT方案可以选自:

[0071] a) 28天治疗周期, 在第1天和第8天顺铂的总日剂量为约50mg/m²; 在第1天、第8天、第15天和第22天长春瑞滨的总日剂量为约25mg/m²; 治疗周期总数可为最多4个周期; 然后是放射疗法;

[0072] b) 28天治疗周期, 在第1天顺铂的总日剂量为约100mg/m²; 在第1天、第8天、第15天和第22天长春瑞滨的总日剂量为约30mg/m²; 治疗周期总数可为最多4个周期; 然后是放射疗法;

[0073] c) 21天治疗周期, 在第1天顺铂的总日剂量为约75mg/m²-80mg/m²; 在第1天和第8天长春瑞滨的总日剂量为约25mg/m²-30mg/m²; 治疗周期总数可为最多4个周期; 然后是放射疗法;

[0074] d) 28天治疗周期, 在第1天顺铂的总日剂量为约100mg/m²; 在第1天、第2天和第3天依托泊苷的总日剂量为约100mg/m²; 治疗周期总数可为最多4个周期; 然后是放射疗法;

[0075] e) 21天治疗周期,在第1天顺铂的总日剂量为约75mg/m²;在第1天和第8天吉西他滨的总日剂量为约1250mg/m²;治疗周期总数可为最多4个周期;然后是放射疗法;

[0076] f) 21天治疗周期,在第1天顺铂的总日剂量为约75mg/m²;在第1天多西紫杉醇的总日剂量为约75mg/m²;治疗周期总数可为最多4个周期;然后是放射疗法;

[0077] g) 21天治疗周期,在第1天顺铂的总日剂量为约75mg/m²;在第1天培美曲塞的总日剂量为约500mg/m²;治疗周期总数可为最多4个周期;然后是放射疗法;

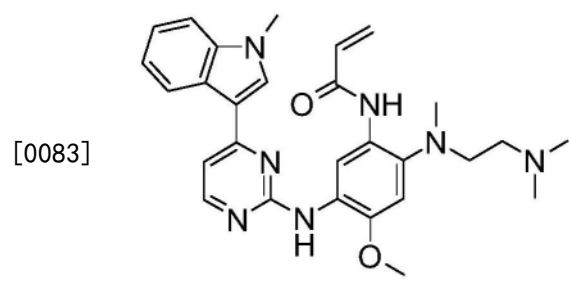
[0078] h) 21天治疗周期,在第1天卡铂的总日剂量为AUC6;在第1天紫杉醇的总日剂量为约200mg/m²;治疗周期总数可为最多4个周期;然后是放射疗法;

[0079] i) 21天治疗周期,在第1天卡铂的总日剂量为AUC5;在第1天和第8天吉西他滨的总日剂量为约1000mg/m²;治疗周期总数可为最多4个周期;然后是放射疗法;以及

[0080] j) 21天治疗周期,在第1天卡铂的总日剂量为AUC5;在第1天培美曲塞的总日剂量为约500mg/m²;治疗周期总数可为最多4个周期;然后是放射疗法。

[0081] 奥希替尼及其药物组合物

[0082] 奥希替尼具有以下化学结构:



[0084] 已知奥希替尼的游离碱的化学名为:N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。奥希替尼在W02013/014448中有所描述。奥希替尼也被称为AZD9291。

[0085] 奥希替尼可以下面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-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐。甲磺酸奥希替尼也被称为TAGRISSO™。

[0086] 甲磺酸奥希替尼目前被批准为每日一次口服片剂制剂,剂量为80mg (以游离碱表示,相当于95.4mg甲磺酸奥希替尼),用于治疗转移性EGFR T790M突变阳性NSCLC患者。如果需要改变剂量,则可用40mg每日一次口服片剂制剂(以游离碱表示,相当于47.7mg甲磺酸奥希替尼)。片芯包含药物稀释剂(诸如甘露糖醇和微晶纤维素)、崩解剂(诸如低取代羟丙基纤维素)和润滑剂(诸如硬脂酰富马酸钠)。片剂制剂在W02015/101791中有所描述。

[0087] 因此,在一个实施例中,奥希替尼是甲磺酸盐的形式:N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐。

[0088] 在另一个实施例中,奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。在另一个实施例中,甲磺酸奥希替尼每日施用一次。

[0089] 在另一个实施例中,奥希替尼的总日剂量为约80mg。在另一个实施例中,甲磺酸奥希替尼的总日剂量为约95.4mg。

[0090] 在另一个实施例中,奥希替尼的总日剂量为约40mg。在另一个实施例中,甲磺酸奥

希替尼的总日剂量为约47.7mg。

[0091] 在另一个实施例中,奥希替尼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。在另一个实施例中,该组合物包含一种或多种药物稀释剂(诸如甘露糖醇和微晶纤维素)、一种或多种药物崩解剂(诸如低取代羟丙基纤维素)或一种或多种药物润滑剂(诸如硬脂酰富马酸钠)。

[0092] 在另一个实施例中,该组合物是片剂的形式,其中片芯包含:(a)2份至70份奥希替尼或其药学上可接受的盐;(b)5份至96份两种或多种药物稀释剂;(c)2份至15份一种或多种药物崩解剂;以及(d)0.5份至3份一种或多种药物润滑剂;并且其中所有份数以重量计,份数的总和(a)+(b)+(c)+(d)=100。

[0093] 在另一个实施例中,该组合物是片剂的形式,其中片芯包含:(a)7份至25份奥希替尼或其药学上可接受的盐;(b)55份至85份两种或多种药物稀释剂,其中药物稀释剂包括微晶纤维素和甘露糖醇;(c)2份至8份药物崩解剂,其中药物崩解剂包括低取代羟丙基纤维素;(d)1.5份至2.5份药物润滑剂,其中药物润滑剂包括硬脂酰富马酸钠;并且其中所有份数以重量计,份数的总和(a)+(b)+(c)+(d)=100。

[0094] 在另一个实施例中,该组合物是片剂的形式,其中片芯包含:(a)约19份甲磺酸奥希替尼;(b)约59份甘露糖醇;(c)约15份微晶纤维素;(d)约5份低取代羟丙基纤维素;以及(e)约2份硬脂酰富马酸钠;并且其中所有份数以重量计,份数的总和(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100。

[0095] 给药方案

[0096] 奥希替尼或其药学上可接受的盐将施用于患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的患者,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展。进展可以根据RECIST标准进行评估。技术人员将认识到RECIST标准以及在化放疗疗法之后评估疾病进展的证据的合适方法(Eur.J.Cancer[欧洲癌症杂志][2009],第45卷(2),228-247)。

[0097] 化放疗疗法和用奥希替尼治疗的排序顺序可为给定患者如何反应的重要因素。特别地,可为重要的是,将奥希替尼在化放疗疗法完成之后施用于患者,并且避免在这种化放疗疗法之前或与这种化放疗疗法同步使用奥希替尼。

[0098] 因此,在一个实施例中,将奥希替尼在确定性铂基化放疗疗法完成之后施用于患者。在另一个实施例中,不将奥希替尼在确定性铂基化放疗疗法完成之前施用于患者。在另一个实施例中,不将奥希替尼与确定性铂基化放疗疗法同步施用于患者。在另一个实施例中,不将奥希替尼在确定性铂基化放疗疗法之前或与确定性铂基化放疗疗法同步施用于患者。

[0099] 在另一个实施例中,患者在确定性铂基化放疗疗法之后将完全反应。在另一个实施例中,患者在确定性铂基化放疗疗法之后将部分反应。在另一个实施例中,患者在确定性铂基化放疗疗法之后将具有稳定疾病。

[0100] 可优选的是,化放疗疗法的完成与奥希替尼的首次施用之间不具有显著的时间段。

[0101] 因此,在一个实施例中,奥希替尼或其药学上可接受的盐的第一剂量不晚于化放疗疗法完成之后12周,诸如不晚于10周,诸如不晚于8周,诸如不晚于6周,诸如不晚于4周,诸如不晚于2周,诸如不晚于1周施用。

[0102] 在另一个实施例中,将奥希替尼或其药学上可接受的盐施用于患者直到疾病进展之时。在另一个实施例中,将奥希替尼或其药学上可接受的盐施用于患者长达化放疗疗法完成之后五年的时间,诸如长达4年的时间,诸如长达3年的时间,诸如长达30个月的时间,诸如长达24个月的时间,诸如长达18个月的时间,诸如长达12个月的时间。

[0103] 根据本说明书,接受奥希替尼或其药学上可接受的盐的患有局部晚期不可切除的NSCLC(III期)的患者可受益于与现有护理标准相比改善的预后。特别地,这类患者可以受益于改善的无进展生存期(PFS);提高的客观反应率;改善的反应持续时间(DoR);或改善的总生存期(OS)中的一者或多者。

[0104] 因此,在一个实施例中,患者受益于至少12个月,诸如至少14个月,诸如至少16个月,诸如至少18个月,诸如至少20个月,诸如至少22个月,诸如至少24个月,诸如至少26个月,诸如至少28个月,诸如至少30个月,诸如至少32个月,诸如至少34个月,诸如至少36个月的无进展生存期。在另一个实施例中,患者受益于至少15个月,诸如至少20个月,诸如至少25个月,诸如至少30个月,诸如至少35个月的反应持续时间。在另一个实施例中,患者受益于至少30个月,诸如至少35个月,诸如至少40个月,诸如至少45个月,诸如至少50个月,诸如至少55个月,诸如至少60个月的总生存期。

[0105] 根据本说明书,接受奥希替尼或其药学上可接受的盐的患有局部晚期不可切除的NSCLC(III期)的患者,在中枢神经系统转移(特别是脑转移)的发生和/或进展方面,可特别受益于与现有护理标准相比改善的预后。

[0106] 因此,在一个实施例中,被选择用根据本说明书的奥希替尼或其药学上可接受的盐治疗的患者具有产生中枢神经系统转移(诸如脑转移)的风险。

[0107] 在另一个实施例中,提供了奥希替尼或其药学上可接受的盐,用于减少患者的中枢神经系统转移(诸如脑转移)的发生。

[0108] 在另一个实施例中,提供了奥希替尼或其药学上可接受的盐,用于改善具有产生中枢神经系统转移(诸如脑转移)的风险的患者的无进展生存期(PFS);反应持续时间(DoR);或总生存期(OS)中的一者或多者。

[0109] 在另一个实施例中,提供了奥希替尼或其药学上可接受的盐,用于改善产生中枢神经系统转移(诸如脑转移)的患者的无进展生存期(PFS);反应持续时间(DoR);或总生存期(OS)中的一者或多者。

[0110] 在另一个实施例中,患者受益于至少12个月,诸如至少14个月,诸如至少16个月,诸如至少18个月,诸如至少20个月,诸如至少22个月,诸如至少24个月,诸如至少26个月,诸如至少28个月,诸如至少30个月,诸如至少32个月,诸如至少34个月,诸如至少36个月的中枢神经系统无进展生存期。

[0111] 另外的实施例

[0112] 在一个实施例中,提供了用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的患者的奥希替尼或其药学上可接受的盐,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。

[0113] 在另一个实施例中,提供了一种治疗人类患者的局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的方法,该方法包括将奥希替尼或其药学上可接受的盐每日一次施用于患者,其中该疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展。

[0114] 在另一个实施例中,提供了奥希替尼或其药学上可接受的盐在制造用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的患者的药物中的用途,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。

[0115] 在一个实施例中,提供了用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的患者的奥希替尼或其药学上可接受的盐,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次,并且其中铂基化放疗疗法包括铂基双联化学疗法。

[0116] 在另一个实施例中,提供了一种治疗人类患者的局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的方法,该方法包括将奥希替尼或其药学上可接受的盐每日一次施用于患者,其中该疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,并且其中铂基化放疗疗法包括铂基双联化学疗法。

[0117] 在另一个实施例中,提供了奥希替尼或其药学上可接受的盐在制造用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的患者的药物中的用途,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次,并且其中铂基化放疗疗法包括铂基双联化学疗法。

[0118] 在一个实施例中,提供了用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的患者的奥希替尼或其药学上可接受的盐,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次,并且其中作为化放疗疗法的一部分,施用于患者的总放疗剂量高达约100Gy。

[0119] 在另一个实施例中,提供了一种治疗人类患者的局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的方法,该方法包括将奥希替尼或其药学上可接受的盐每日一次施用于患者,其中该疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,并且其中作为化放疗疗法的一部分,施用于患者的总放疗剂量高达约100Gy。

[0120] 在另一个实施例中,提供了奥希替尼或其药学上可接受的盐在制造用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的患者的药物中的用途,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次,并且其中作为化放疗疗法的一部分,施用于患者的总放疗剂量高达约100Gy。

[0121] 在一个实施例中,提供了用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的患者的奥希替尼或其药学上可接受的盐,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次,并且其中该EGFR突变阳性NSCLC包含EGFR中的活化突变,这些活化突变选自外显子19缺失或L858R取代突变。

[0122] 在另一个实施例中,提供了一种治疗人类患者的局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的方法,该方法包括将奥希替尼或其药学上可接受的盐每日一次施用于患者,其中该疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,并且其中该EGFR突变阳性NSCLC包含EGFR中的活化突变,这些活化突变选自外显子19缺失或L858R取代突变。

[0123] 在另一个实施例中,提供了奥希替尼或其药学上可接受的盐在制造用于治疗患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC(III期)的患者的药物中的用途,这些患者的疾病

在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次,并且其中该EGFR突变阳性NSCLC包含EGFR中的活化突变,这些活化突变选自外显子19缺失或L858R取代突变。

[0124] 实例

[0125] 作为患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC (III期) 的患者的维持疗法的奥希替尼的II期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心、国际研究,其中这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展。

[0126] 进行以下研究以确认奥希替尼在患有局部晚期不可切除的EGFR突变阳性NSCLC (III期) 的患者中的益处,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展。

[0127] 计划的研究中心和患者数量

[0128] 研究中心:约70个。大约200名患者将被随机分组(在确定性铂基化放疗疗法之后,患者将完全反应[CR]、部分反应[PR]或具有稳定疾病[SD])。

[0129] 研究设计

[0130] III期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心国际研究,该研究评估奥希替尼与安慰剂相比作为患有局部晚期不可切除的表皮生长因子受体突变阳性非小细胞肺癌(III期)的患者的维持疗法的功效和安全性,这些患者的疾病在确定性铂基化放疗疗法之后还未进展。

[0131] 研究产品、剂量和施用模式

[0132] 奥希替尼80mg或相匹配的安慰剂将每日一次口服施用。

[0133] 研究目的

[0134]

主要目的	结果指标
就PFS评估奥希替尼治疗与安慰剂相比的功效。	根据RECIST v1.1使用BICR评估获得的PFS。 根据RECIST v1.1使用研究者评估进行PFS的灵敏度分析
次要目的	结果指标

[0135]

就以下各项进一步评估奥希替尼与安慰剂相比的功效： ● OS； ● ORR； ● DoR； ● DCR； ● 肿瘤收缩； ● 死亡或远处转移的时间（TTDM）	根据RECIST v1.1使用BICR评估获得的OS ORR、DoR、DCR和肿瘤收缩、TTDM
通过评估患者的PFS来评估奥希替尼与安慰剂相比的功效，这些患者具有： - 阳性（或阴性）预处理T790M（EGFR中位置790处的氨基酸取代，从苏氨酸取代为甲硫氨酸）突变。 - EGFR Ex19del或L858R突变。 - EGFRm+ Ex19del或L858R， 可在血浆来源的循环肿瘤脱氧核糖核酸（ctDNA）中检测到	根据RECIST v1.1使用BICR评估获得的PFS。 根据RECIST v1.1使用研究者评估进行PFS的灵敏度分析。

[0136]

针对PFS CNS，评估奥希替尼与安慰剂相比的功效	根据RECIST v1.1使用BICR评估获得的到PFS CNS的时间（到CNS进展或死亡中最早发生者的时间）。 在12个月和24个月通过BICR获得的PFS CNS的累积发生率。
进一步评估进展后奥希替尼与安慰剂相比的功效。	第二无进展生存期（PFS2）。 到第一后续疗法的时间（TFST） 到第二后续疗法的时间（TSST）
使用EORTC QLQC30和EORTC QLQ-LC13评估使用奥希替尼与安慰剂相比所治疗的患者的疾病相关症状和健康相关QoL。	患者报告的症状、功能和整体健康状态/QoL的变化
评估奥希替尼与安慰剂相比的安全性和耐受性特征。	● AE（通过CTCAE v4评级）； ● 临床化学、血液学和尿分析； ● 生命体征（脉搏和血压）、体格检查、体重； ● 集中观察的数字ECG； ● 超声心动图/MUGA扫描（对于左心室射血分数）； ● WHO行为状态。

[0137]

评估奥希替尼的PK。	奥希替尼及其代谢物AZ5104的谷血浆浓度。 如果进行，则PK参数（$CL_{ss/F}$、$C_{ss, min}$和$C_{ss, max}$、AUC_{ss}）可以使用群体PK分析推导并单独报告给CSR。来自该研究的数据可与来自其他研究的数据形成汇总分析的一部分。奥希替尼及其代谢物AZ5104的谷血浆浓度。
------------	---

[0138] 筛选

[0139] 研究将包括2部分筛选过程。在第I部分,在签署第I部分筛选同意书之后,将在中心实验室测试患者的存档肿瘤样品的EGFR突变状态,以确定患者合格性。此外,收集针对回溯式测试的用于评估EGFR突变的血浆样品。在第I部分不执行其他筛选评估。第1部分筛选可在化放疗之前、期间或之后进行。如果组织EGFR突变测试对于Ex19Del或L858R突变为阳性,则患者将进入筛选的第II部分,在完成化放疗之后并且签署主同意书之后,当确认患者符合考虑因素之后将开始完成访视1评估。

[0140] 具有预先存在的EGFR突变阳性测试结果的患者可直接进入第II部分筛选,该突变阳性测试结果是通过在临床实验室改进修正案(Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA)认证的(对于美国中心)或认可的实验室(美国境外)中进行cobas® EGFR突变测试v2而获得的。

[0141] 目标患者群体**[0142] 关键入选标准**

[0143] 男性患者和女性患者的年龄必须为至少18岁。来自日本的患者的年龄为至少20岁。

[0144] 患有组织学记录的主要为非鳞状病变的NSCLC的患者,这些患者存在局部晚期不可切除的NSCLC (III期) (根据国际肺癌研究学会[International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC]胸部肿瘤学分期手册2016第8版),这些患者的肿瘤具有EGFR外显子19缺失或外显子21 (L858R)取代突变(单独与其他EGFR突变组合),如通过对组织的cobas® EGFR突变测试v2(罗氏诊断(Roche Diagnostics))所检测。

[0145] 除明显的cT4疾病之外,结状态N2或N3应已通过活检、经由支气管内超声、纵隔镜检查或胸腔镜检查得以证实。在不进行活检的情况下,应使用全身¹⁸F-氟-脱氧葡萄糖正电子发射断层摄影术(PET)联合造影剂增强性计算机断层摄影术(CT)作为对PET的补充或与PET进行组合来确认结状态。

[0146] 患者在确定性铂基化放疗疗法期间或之后不应发生疾病进展。允许进行下文定义的不同步化放疗(CCRT)方案和序贯化放疗(SCRT):

[0147] CCRT-患者必须与放射疗法同步接受至少2个周期的铂基化学疗法(或5个剂量的每周铂基双联方案),该疗法必须在研究中第一剂量IP前的6周内完成。允许在CCRT之前施用化学疗法。最终化学疗法周期必须在最终放疗剂量之前或与最终放疗剂量同步结束。不允许在放疗之后施用巩固化学疗法,但允许在CCRT之前施用化学疗法。

[0148] SCRT-SCRT被定义为在化学疗法之后进行放射疗法,而不是在放射疗法之后进行化学疗法。患者必须在放射治疗之前接受至少2个周期的铂基化学疗法(或5个剂量的每周铂基双联方案),该疗法必须在研究中第一剂量IP前的6周内完成。不允许在放疗后施用巩固化学疗法。

[0149] 如果患者已接受至少2个周期的铂基化学疗法(或5个剂量的每周铂基化学疗法),并且随后与放射疗法同步接受一个周期的铂基化学疗法或<5个剂量的每周铂基化学疗法,则这将被视为SCRT。

[0150] 如果患者已接受1个周期的铂基化学疗法(或<5个剂量的每周铂基化学疗法),并且随后与放射疗法同步接受一个周期的铂基化学疗法或<5个剂量的每周铂基双联方案,则

这将被视为CCRT或SCRT,并且患者将不合格。

[0151] 根据当地护理标准方案,铂基双联化学疗法方案必须含有下列药剂中的一种:依托泊苷、长春花碱、长春瑞滨、紫杉烷(紫杉醇或多西紫杉醇)或培美曲塞。允许在放疗之前使用吉西他滨,但不与放疗一起使用。

[0152] 患者的最终化学疗法周期必须在最终放疗剂量之前或与最终放疗剂量同步结束。

[0153] 作为化放疗疗法的一部分,患者必须接受 $60\text{Gy} \pm 10\%$ (54Gy至66Gy)的总放疗剂量。推荐但不要求符合随机分组资格的患者:

[0154] -平均肺剂量 $<20\text{Gy}$ 和/或 $V20 < 35\%$

[0155] -平均食管剂量 $<34\text{Gy}$

[0156] -心脏 $V50 \leq 25\%$ 、 $V30 \leq 50\%$,并且 $V45 \leq 35$

[0157] 在入选和随机分组时,患者必须具有0或1的世界卫生组织(WorldHealthOrganization,WHO)PS。

[0158] 适当的器官功能

[0159] 关键排除标准

[0160] 在化放疗之前,患者具有症状性ILD病史。

[0161] 患者在化放疗之后具有症状性肺炎。

[0162] 通过现有的化放疗疗法,患者的所有未缓解的毒性的不良事件常用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Event,CTCAE) >2 级。在咨询阿斯利康公司(AstraZeneca)的医学监查员之后,可纳入具有未被合理地预期会由研究药物加剧的不可逆毒性(例如听力丧失)的患者。

[0163] 研究评估和患者随访

[0164] 随机分组必须在放疗完成后6周内进行,并且筛选期将在研究治疗开始后28天内执行。在随机分组之后,在第2周、第4周以及每4周直到第24周、每8周直到第48周,然后每12周对患者进行访视,直到中断研究药物。

[0165] 根据随机分组方案,将每日一次口服施用奥希替尼(80mg口服,每日一次)或相匹配的安慰剂。

[0166] 所有受试者应继续接受随机化研究治疗,直至通过BICR评估所得到的客观放射照相疾病进展,或直至满足治疗中断标准。将使用(i)胸部和腹部(包括肝脏和肾上腺)造影剂增强性计算机断层摄影术(CT)来执行肿瘤评估。然而,如果受试者对CT造影剂有禁忌,则非增强CT或MRI将是可接受的,这时使用(ii)对脑部的造影剂增强性T1w磁共振成像(MRI)。然而在对基于钆-二亚乙基三胺五乙酸(Gd-DTPA)的造影剂有禁忌的那些受试者中,非增强MRI将是足够的。胸部/腹部的CT和脑部的MRI将在所有肿瘤成像访视时执行。基线评估是筛选程序的一部分。每8周(相对于随机分组的日期)进行客观肿瘤评估,直至48周,其后每12周进行评估,直至如实体肿瘤反应评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST) v1.1所定义和BICR所确认出现客观放射疾病进展(无论是停止研究药物和/或停止后续疗法的原因)。如果出现临床指征,即如果怀疑疾病进展,则应执行额外的扫描。如果执行计划外的评估并且患者的疾病还未进展,则应在计划访视时尽量尝试执行后续评估。

[0167] 安全性监测包括在所有访视时收集不良事件、体格检查评估、生命体征、临床化

学、血液学、尿分析和ECG。将定期进行左心室射血分数(经由ECHO或MUGA)。

[0168] 患者报告结果

[0169] 在研究药物施用期间和疾病进展后将定期评估患者报告症状、功能和整体健康状况/QoL。

[0170] 药代动力学评估

[0171] 在第4周、第12周和第24周采集谷PK样品。

[0172] 除了对患者的适当管理需要获知治疗随机分组的紧急医疗情况之外,不应泄露治疗代码。另外,应研究者的要求,在BICR确认疾病进展时,如果认为对患者的未来管理至关重要,则患者可以不设盲。对于随机分配到安慰剂组的那些患者,不允许与奥希替尼组正式交叉(formal cross-over)。患者在复发后接受的治疗将由医师确定。将记录复发后癌症治疗和程序。

[0173] 在试验疗法中断之后,将对患者进行随访,直至死亡或撤回进展后结果评估(PFS2、TFST、TSST)和总生存期评估的同意书。