(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044679
(43) 공개일자 2025년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7003850
(22) 출원일자(국제) 2023년07월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/068862
(87) 국제공개번호 WO 2024/008929
국제공개일자 2024년01월11일
(30) 우선권주장
63/367,949 2022년07월08일 미국(US)
63/370,501 2022년08월05일 미국(US)

(71) 출원인
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
하트마이어, 라이언
미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍턴, 콩코드 파이크 1800번지, P.O. 박스 15437, 아스트라제네카 제약
당젤로, 지나
미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍턴, 콩코드 파이크 1800번지, P.O. 박스 15437, 아스트라제네카 제약
(74) 대리인
장덕순, 류현경

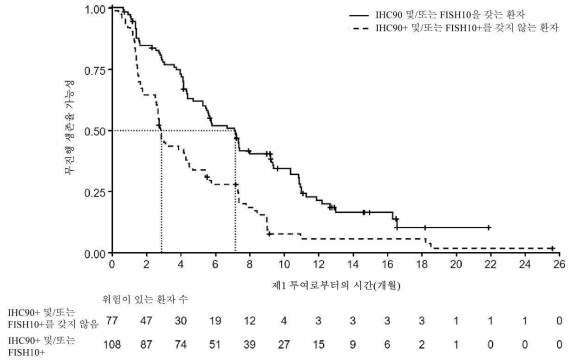
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료를 위한 HGF-수용체 억제제와 병용의 상피 성장 인자 수용체 티로신 키나아제 억제제**

(57) 요 약

본 명세서는 암 치료에서 사용하기 위한 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 티로신 키나아제 억제제(TKI)에 관한 것으로서, EGFR TKI는 c-MET의 억제제와 병용으로 투여된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI로서, c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 암은 c-MET의 억제제와 병용으로 EGFR TKI를 투여하기 전, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 것으로 판명되어 있는, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 암은 FISH6+, FISH7+, FISH8+, FISH9+ 또는 FISH10+ 및/또는 IHC60+, IHC70+, IHC80+ 또는 IHC90+에 의해 정의되는, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 4

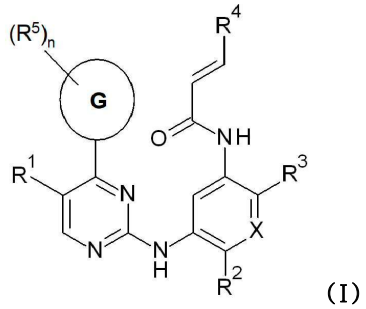
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, EGFR TKI 및 c-MET의 억제제의 투여는 개별적, 순차적, 또는 동시적인, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의되는, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI:



(I)

상기 식에서,

G는 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-일, 인돌-3-일, 인다졸-1-일, 3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]인돌-10-일, 6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-10-일, 5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일, 피롤로[3,2-b]피리딘-3-일 및 피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-일로부터 선택되고;

R^1은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고;

R^2는 메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 및 메틸로부터 선택되고;

R^3은 (3*R*)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일, (3*S*)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일, 3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일, [2-(디메틸아미노)에틸]-(메틸)아미노, [2-(메틸아미노)에틸](메틸)아미노, 2-(디메틸아미노)에톡시, 2-(메

틸아미노)에톡시, 5-메틸-2,5-디아자스피로[3.4]옥트-2-일, (3a*R*,6a*R*)-5-메틸헥사-히드로-피롤로[3,4-*b*]피롤-1(2*H*)-일, 1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일, 4-메틸피페리진-1-일, 4-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]피페라진-1-일, 메틸[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미노, 메틸[2-(모르폴린-4-일)에틸]아미노, 1-아미노-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 및 4-[(2*S*)-2-아미노프로파노일]피페라진-1-일로부터 선택되고;

R^4는 수소, 1-피페리디노메틸 및 N,N-디메틸아미노메틸로부터 선택되고;

R^5는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 플루오로, 클로로 및 시클로프로필로부터 선택되고;

X는 CH 또는 N이고;

n은 0, 1 또는 2임.

청구항 7

제6항에 있어서, G는 인돌-3-일 및 인다졸-1-일로부터 선택되고; R^1은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고; R^2는 메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 선택되고; R^3은 [2-(디메틸아미노)에틸]-(메틸)아미노, [2-(메틸아미노)에틸](메틸)아미노, 2-(디메틸아미노)에톡시 및 2-(메틸아미노)에톡시로부터 선택되고; R^4는 수소이고; R^5는 메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 시클로프로필로부터 선택되고; X는 CH 또는 N이고; n은 0 또는 1인, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, AZD3759 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 알플루티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, HS-10296 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 레이저티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 9

제8항에 있어서, 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙(Orpathys®; AZD6094; HMPL-504; 볼리티닙) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 캅마티닙(Tabrecta®) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 테포티닙(Tepmetko®) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 11

제10항에 있어서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙(Orpathys®; AZD6094; HMPL-504; 볼리티닙) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 12

제11항에 있어서, 사볼리티닙(Orpathys®; AZD6094; HMPL-504; 볼리티닙) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 약 600 mg 또는 하루에 2번 약 300 mg 또는 하루에 한 번 약 300 mg의 투여량으로 투여되는, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 EGFR 돌연변이-양성 비소세포 폐암인, 인간 환자의 암 치료에

서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 14

제13항에 있어서, EGFR 돌연변이-양성 비소세포 폐암은 엑손 19 결실 및 L858R 치환 돌연변이로부터 선택된 EGFR의 활성화 돌연변이를 포함하는, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자의 암은 오시메르티닙으로의 이전의 치료 중 또는 이후에 진행된, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI.

청구항 16

인간 환자의 암 치료를 위한 의약의 제조에서 EGFR TKI의 용도로서, EGFR TKI는 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 FISH6+, FISH7+, FISH8+, FISH9+ 또는 FISH10+ 및/또는 IHC60+, IHC70+, IHC80+ 또는 IHC90+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는, 용도.

청구항 17

치료적 유효량의 EGFR TKI를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법으로서, EGFR TKI는 치료적 유효량의 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 FISH6+, FISH7+, FISH8+, FISH9+ 또는 FISH10+ 및/또는 IHC60+, IHC70+, IHC80+ 또는 IHC90+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는, 암의 치료 방법.

청구항 18

제1 양의 EGFR TKI 및 제2 양의 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법으로서, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량을 구성하고, 상기 암은 FISH6+, FISH7+, FISH8+, FISH9+ 또는 FISH10+ 및/또는 IHC60+, IHC70+, IHC80+ 또는 IHC90+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는, 암의 치료 방법.

청구항 19

인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 c-MET의 억제제로서, EGFR TKI와 병용으로 투여되고, 상기 암은 FISH6+, FISH7+, FISH8+, FISH9+ 또는 FISH10+ 및/또는 IHC60+, IHC70+, IHC80+ 또는 IHC90+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 c-MET의 억제제.

청구항 20

제18항에 있어서, 암은 비소세포 폐암이고, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 c-MET의 억제제.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 암은 비소세포 폐암이고, c-MET의 억제제는 사볼리티닙(Orpathys®; AZD6094; HMPL-504; 볼리티닙) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 비소세포 폐암의 치료에서의 사용을 위한 c-MET의 억제제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 명세서는 암(예를 들어, 비소세포 폐암[NSCLC]) 치료에서 사용하기 위한 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 티로신 키나아제 억제제(TKI)에 관한 것으로서, EGFR TKI는 c-MET(HGF-수용체, 또는 중간엽 상피 전이 인자로도 알려짐)의 억제제와 병용으로 투여된다.

배 경 기 술

[0002] 상피 성장 인자 수용체(EGFR)의 활성화 돌연변이의 발견은 질환의 치료에 혁신을 가져왔다. 2004년에, EGFR의 엑손 18 내지 21에서의 활성화 돌연변이가 NSCLC에서 EGFR-TKI 치료법에 대한 반응과 상관관계가 있다고 보고되었고, 이러한 돌연변이는 미국과 유럽의 NSCLC 인간 환자의 대략 10 내지 16%, 아시아의 NSCLC 인간 환자의 대략 30 내지 50%에서 우세한 것으로 추정된다. 가장 중요한 EGFR 활성화 돌연변이 중 둘은 엑손 19 결실 및 엑손 21의 미스센스 돌연변이이다. 엑손 19 결실은 알려진 EGFR 돌연변이의 대략 45%를 차지한다. 엑손 21의 미스센스 돌연변이는 알려진 EGFR 돌연변이의 대략 39 내지 45%를 차지하고, 이 중 치환 돌연변이 L858R은 엑손 21의 총 돌연변이의 대략 39%를 차지한다.

[0003] EGFR TKI에는 다음의 3세대가 존재한다: 1세대 EGFR TKI(예컨대, 게피티닙, 엘로티닙)는 ATP-경쟁적 억제제이고; 2세대 EGFR TKI(예컨대, 아파티닙, 다코미티닙)는 EGFR에 공유결합하는 비가역적 억제제이고; 3세대 EGFR TKI(예컨대, 오시메르티닙)는 야생형 EGFR보다 T790M 내성 돌연변이 및 EGFR 감응성 돌연변이를 보다 선택적으로 표적화하도록 설계된다. 모든 이러한 TKI는 엑손 19의 인-프레임 결실 및/또는 엑손 21의 L858R 점 돌연변이를 갖는 종양을 갖는 NSCLC 환자에서 효과적이다. 이러한 두 돌연변이는 모든 EGFR 돌연변이의 대략 90%를 나타낸다. 대략 50%의 환자에서, 1세대 및 2세대 EGFR TKI에 대한 내성은 '게이트키퍼' 돌연변이 T790M의 획득에 의해 매개된다. 현재, 오시메르티닙은 T790M 돌연변이의 존재 여부와 무관하게, 엑손 19 결실 및 L858R 돌연변이에 대해 활성인 미국에서 승인된 유일한 3세대 EGFR TKI이다. 그러나, 오시메르티닙으로 치료된 환자에서도 결과적으로는 진행되는데, 이는 주로 다른 내성 메커니즘으로부터 발생한 획득된 내성의 발생으로 인한 것이다. 이에 따라, 특히 EGFR TKI를 이용한 치료 후 질환이 진행된 환자에 대해, NSCLC의 치료를 위한 신규한 치료법의 개발 필요성이 남아 있다.

[0004] MET 유전자의 증폭은 EGFR TKI에 대한 내성을 획득하는, 5% 내지 22%의 EGFRm+ NSCLC에서의 2차 종양유발 사례로서 보고되었다. MET는 단백질 과발현, 이의 리간드 HGF의 증가된 발현, MET 돌연변이, 유전자 증폭, 및 엑손 14 스키핑에 의해 활성화될 수 있는 막관통 수용체 티로신 키나아제이다. 2개의 오시메르티닙 임상 연구(EGFR T790M+ 폐암 환자에서 오시메르티닙 또는 백금-페메트렉세드를 연구한 AURA3[NCT02151981], 및 치료되지 않은 EGFRm+ 진행성 NSCLC 환자에서 표준 EGFR TKI[게피티닙 또는 엘로티닙]에 대해 오시메르티닙을 연구한 FLAURA[NCT02296125])로부터의 ctDNA 데이터는 테스트된 환자의 15% 내지 19%에서 오시메르티닙에 대한 질환 진행 이후 획득된 MET 증폭을 보였다. 종양 조직에서 MET 과발현뿐만 아니라 증폭이 획득된 EGFR TKI 내성 환경에서 검출된다. 그러나, EGFR TKI와 병용된 MET TKI의 사용이 MET-유도 내성을 극복할 수 있다는 것을 시사하는 비임상 모델에도 불구하고, MET 증폭 및/또는 과발현에 대해 양성인 종양을 갖는 환자의 치료에 대해 특별히 제시된 승인된 치료법과 이전의 EGFR TKI 치료법(오시메르티닙 포함) 후 MET-유도 내성이 발생한 환자를 위한 특별한 확립된 표준 케어는 존재하지 않는다.

[0005] EGFR TKI를 이용한 이전의 치료 후 MET-유도 내성이 발생한 환자에 대한 치료법의 부재는 MET TKI와 EGFR TKI의 병용 치료법으로부터 이익을 얻을 가능성이 가장 높은 환자를 식별하는 방법에 대한 불확실성으로 인한 것일 수 있다. MET 증폭 및 과발현의 유병율은 사용된 샘플 유형, 검출법 및 어세이 컷오프에 따라 달라진다. 몇몇 임상 1b/2상 연구(예컨대, NCT02143466, NCT01610336 및 NCT01982955)는 MET-증폭 및/또는 과발현에서 EGFR TKI와 병용의 MET TKI의 효능을 연구하였다. 그러나, 이러한 연구 전반에 걸쳐, 상이한 증폭 또는 과발현 어세이 컷오프가 환자 선택을 위해 사용되었으며, 심지어 NCT01610336에서는, 연구 중 컷오프가 변경되었다. 나아가, 객관적 반응률(ORR)에 상당한 변동성이 존재하여, 임상적 이점의 예측인자로서 MET 증폭과 과발현의 적합성에 의문이 제기되었다. 따라서, MET TKI와 EGFR TKI의 병용 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 가장 높은 EGFRm+ NSCLC 환자를 식별하는 수단에 대한 상당한 미충족 의학적 요구가 남아 있다.

발명의 내용

[0006] 본 명세서는 정의된 MET 증폭 및/또는 과발현 어세이 컷오프를 사용하여 MET TKI와 EGFR TKI의 병용 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 가장 높은 EGFRm+ NSCLC 환자의 식별을 가능하게 한다. 이론에 구애됨 없이, 임상적 이점은 단순히 MET 증폭 및/또는 과발현의 존재에 의해 결정되는 것이 아니라, 상기 MET 증폭 및/또는 과발현이 존재하는 정도에 의해 결정된다는 것이 발견되었다. 구체적으로, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 임상적 이점의 예측 지표이다. 예상외로, 3세대 EGFR-TKI로 진행 후의 EGFRm NSCLC에서는, MET 증폭 및/또는 과발현의 수준이 높거나 매우 높다는 것이 판명되었으며, 이러한 바이오마커를 사용하여, MET TKI와 EGFR TKI의 병용 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 가장 높은 EGFRm+ NSCLC 환자를 선택할 수 있게 되었다.

[0007] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI가 제공되며, EGFR TKI는 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0008] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료에서 사용하기 위한 c-MET의 억제제가 제공되며, c-MET의 억제제는 EGFR TKI와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0009] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI가 제공되며, EGFR TKI는 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 EGFR TKI와 c-MET의 억제제의 병용 투여 전 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 것으로 판명되어 있는 것을 특징으로 한다.

[0010] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료에서 사용하기 위한 c-MET의 억제제가 제공되며, c-MET의 억제제는 EGFR TKI와 병용으로 투여되고, 상기 암은 EGFR TKI와 c-MET의 억제제의 병용 투여 전 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 것으로 판명되어 있는 것을 특징으로 한다.

[0011] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 EGFR TKI를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, EGFR TKI는 치료적 유효량의 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0012] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, c-MET의 억제제는 치료적 유효량의 EGFR TKI와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0013] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 EGFR TKI를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, EGFR TKI는 치료적 유효량의 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 EGFR TKI와 c-MET의 억제제의 병용 투여 전 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 것으로 판명되어 있는 특징으로 한다.

[0014] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, c-MET의 억제제는 치료적 유효량의 EGFR TKI와 병용으로 투여되고, 상기 암은 EGFR TKI와 c-MET의 억제제의 병용 투여 전 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 것으로 판명되어 있는 것을 특징으로 한다.

[0015] 일 실시형태에서, 다음을 포함하는 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법을 제공한다: i) 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 암 환자를 식별하는 것; 및 ii) 치료적 유효량의 EGFR TKI를 상기 식별된 환자에게 투여하는 것으로서, EGFR TKI는 치료적 유효량의 c-MET의 억제제와 병용 투여됨.

[0016] 일 실시형태에서, 다음을 포함하는 암 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법을 제공한다: i) 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 암 환자를 식별하는 것; 및 ii) 치료적 유효량의 c-MET의 억제제를 상기 식별된 환자에게 투여하는 것으로서, c-MET의 억제제는 치료적 유효량의 EGFR TKI와 병용 투여됨.

[0017] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료를 위한 의약의 제조에서 EGFR TKI의 용도가 제공되며, EGFR TKI는 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0018] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료를 위한 의약의 제조에서 c-MET의 억제제의 용도가 제공되며, c-MET의 억제제는 EGFR TKI와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0019] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료를 위한 의약의 제조에서 EGFR TKI의 용도가 제공되며, EGFR TKI는 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 EGFR TKI와 c-MET의 억제제의 병용 투여 전 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 것으로 판명되어 있는 것을 특징으로 한다.

[0020] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료를 위한 의약의 제조에서 c-MET의 억제제의 용도가 제공되며, c-MET의 억제제는 EGFR TKI와 병용으로 투여되고, 상기 암은 EGFR TKI와 c-MET의 억제제의 병용 투여 전 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 것으로 판명되어 있는 것을 특징으로 한다.

[0021] 일 실시형태에서, 암 환자에서 무진행 생존율(PFS)의 연장 방법이 제공되고, 방법은 치료적 유효량의 EGFR TKI를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하며, EGFR TKI는 치료적 유효량의 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0022] 일 실시형태에서, 암 환자에서 ORR의 증가 방법이 제공되고, 방법은 치료적 유효량의 EGFR TKI를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하며, EGFR TKI는 치료적 유효량의 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0023] 일 실시형태에서, 암 환자에서 무진행 생존율 중앙값(PFS)의 연장 방법이 제공되고, 방법은 치료적 유효량의 EGFR TKI를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하며, EGFR TKI는 치료적 유효량의 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0024] 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 폐암과 같은 병태, 장애, 또는 질환을 적어도 부분적으로 경감, 억제, 예방 및/또는 완화하는 것을 지칭한다. 용어 "암의 치료"는 인간과 같은 온혈 동물을 포함한 *시험관내* 및 *생체내* 치료 모두를 포함한다. 암의 치료의 효과는 암 세포 증식의 억제(암 성장의 역전 포함); 암 세포 사멸 촉진(예컨대, 아폽토시스 또는 다른 세포 사멸 메커니즘을 촉진함으로써); 증상의 개선; 치료에 대한 반응 지속기간; 질환의 진행 지연; 및 생존기간 연장을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 다양한 방식으로 평가될 수 있다. 치료는 또한 치료와 관련된 부작용의 성질과 정도에 관해 평가될 수 있다. 추가로, 특정 생물학적 현상과 관련된 것으로 알려진 단백질의 발현 수준 또는 포스포릴화와 같은 바이오마커에 관해 효과를 평가할 수 있다. 효과의 다른 평가는 당업자에게 알려져 있다.

[0025] 어구 "~와 병용하여" 및 유사 용어("~의 조합"을 포함함)는 둘 이상의 활성 약학적 성분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 별도의 조성물로 동시 투여, 별도의 조성물로 상이한 시점에 투여, 또는 둘 이상의 활성 약학적 성분이 존재하는 조성물로 투여하는 것을 포함한다.

[0026] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 질환 치료제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 의도된 적용을 실시하기에 충분한 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 화합물의 조합의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 의도된 적용(*시험관내* 또는 *생체내*), 또는 치료되는 대상체 및 질환 상태(예컨대, 대상체의 체중, 연령 및 성별), 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 변경될 수 있고, 이는 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응을 유도할 용량(예컨대, 아폽토시스의 양)에도 적용된다. 특정 용량은 선택된 특정 화합물, 이어지는 투여 레지먼, 화합물이 다른 화합물과 병용 투여되는지 여부, 투여 시점, 투여되는 조직, 및 화합물이 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0027] 추가의 실시형태에서, EGFR TKI, c-MET의 억제제 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0028] 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 대상(예를 들어, 염, 투여 형태 또는 부형제[예컨대, 희석제 또는 담체])이 환자에서 사용하기에 적합하다는 것을 명시하기 위해 사용된다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예시 목록은 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VFiCA, 2002] 또는 후속 에디션에서 확인될 수 있다.

[0029] 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 무기 산과 유기 산에 의해 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 산은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 살리실산을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 무기 염기와 유기 염기에 의해 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는 예를 들어 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 예를 들어 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 포함한다. 예는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0030] **도 1:** MET 증폭 및/또는 과발현 상태를 기반으로 한 환자에서 무진행 생존율(PFS)을 보여주는 카플란-마이어 플롯.

도 2: 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 환자의 표적 병변에서 최상의 백분율 변화를 보여주는 워터폴 플롯.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] ***EGFR 돌연변이 양성 NSCLC, 환자 선택, 투여량 및 진단 방법***

[0032] 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 비소세포 폐암(NSCLC)이다.

[0033] 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다.

[0034] 실시형태에서, EGFR 돌연변이-양성 NSCLC는 EGFR의 활성화 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시형태에서, EGFR 돌연변이-양성 NSCLC는 비-내성 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시형태에서, EGFR의 활성화 돌연변이는 엑손 18 내지 21의 활성화 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시형태에서, EGFR의 활성화 돌연변이는 엑손 19 결실 또는 엑손 21의 미스센스 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시형태에서, EGFR의 활성화 돌연변이는 엑손 19 결실 또는 L858R 치환 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시형태에서, EGFR의 돌연변이는 T790M 돌연변이를 포함한다.

[0035] 실시형태에서, EGFR 돌연변이-양성 NSCLC는 국소 진행형 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다.

[0036] 실시형태에서, EGFR 돌연변이-양성 NSCLC는 전이성 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다.

[0037] 실시형태에서, EGFR 돌연변이-양성 NSCLC는 치료적 수술 또는 방사선요법에 적합하지 않다.

[0038] 당업자가 인식하고 있는 EGFR 활성화 돌연변이를 검출하는 다수의 방법이 존재한다. 임상검사 개선 수정법(CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments) 인증 실험실에서 제공된 테스트 및/또는 US Food and Drug Administration(FDA), European Medicines Agency(EMA) 또는 Chinese National Medical Products Administration(NMPA)과 같은 규제 기관에서 승인된 테스트가, 이러한 방법에서 사용하기에 적합하다. 이는 종양 조직 및 혈장 기반 진단 방법을 모두 포함한다. 일반적으로, EGFR 돌연변이 상태는 먼저 인간 환자로부터 유래한 종양 조직 생검 샘플을 사용하여 평가된다. 종양 샘플이 이용불가하거나, 종양 샘플이 음성인 경우, EGFR 돌연변이 상태는 혈장 샘플을 사용하여 평가될 수 있다. EGFR 돌연변이를 검출하고, 특히 엑손 19 결실, L858R 치환 돌연변이 및 T790M 돌연변이를 검출하는 데 적합한 진단 테스트의 특정 예는 Cobas™ EGFR 돌연변이 테스트 v2(Roche Molecular Diagnostics)이다. 적합한 진단 테스트의 다른 예는 조직 샘플에서 활성화 및 내성 돌연변이를 검출할 수 있는 FoundationOne CDx(Foundation Medicine); 혈장 샘플에서 활성화 및 내성 돌연변이를 검출할 수 있는 Guardant360 CDx(Guardant Health); 및 혈장 샘플에서 활성화 돌연변이를 검출할 수 있는 FoundationOne Liquid CDx(Foundation Medicine)를 포함한다.

[0039] 따라서, 실시형태에서, EGFR 돌연변이-양성 NSCLC는 EGFR의 활성화 돌연변이(예컨대, 엑손 18 내지 21의 활성화 돌연변이, 예를 들어 엑손 19 결실, 엑손 21의 미스센스 돌연변이, 및 L858R 치환 돌연변이; 및 T790M 돌연변이와 같은 내성 돌연변이)를 포함하며, 인간 환자의 EGFR 돌연변이 상태는 적절한 진단 테스트를 사용하여 결정되었다. 추가의 실시형태에서, EGFR 돌연변이 상태는 종양 조직 샘플을 사용하여 결정되었다. 추가의 실시형태에서, EGFR 돌연변이 상태는 혈장 샘플을 사용하여 결정되었다. 추가의 실시형태에서, 진단 방법은 FDA-승인 테스트 및/또는 CLIA 인증 실험실에서 제공된 테스트를 사용한다. 추가의 실시형태에서, 진단 방법은 Cobas™ EGFR 돌연변이 테스트(v1 또는 v2) 또는 FoundationOne CDx 또는 Guardant360 CDx 또는 FoundationOne Liquid CDx를 사용한다.

[0040] 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 3세대 EGFR TKI로 치료되었다. 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료되었다. 실시형태에서, 인간 환자에서 EGFR T790M 돌연변이-양성 NSCLC가 발병되었다.

[0041] 종양에서 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 당업자에게 알려진 다양한 기술을 사용하여 검출될 수 있다. 예를 들어, 종양 조직 샘플에 형광 인시츄 혼성화 어세이(FISH) 및/또는 면역조직화학 어세이(IHC)를 적용한다. MET 증폭은 차세대 시퀀싱(NGS)을 혈장 및/또는 종양 샘플에 적용함으로써 검출될 수도 있다.

[0042] 실시형태에서, 암은 NGS에 의해 결정된 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭을 갖는다. 실시형태에서, 암은 NGS에 의한 종양 배수성을 넘는 MET의 카피가 5개 이상(NGS5+)으로 정의되는, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭을 갖는다. 실시형태에서, 암은 FISH 및/또는 IHC에 의해 결정된 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 규제 기관에서 승인된 테스트 및/또는 CLIA 인증 실험실에 의해 제공된 테스트를 사용하여 FISH 및/또는 IHC에 의해 결정된 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 관련 규제 기관은 EMA, FDA 및 NMPA를 포함한다. 실시형태에서, 암은 FDA-승인된 테스트 및/또는 CLIA 인증 실험실에 의해 제공된 테스트를 사용하여, FISH 및/또는 IHC에 의해 결정된 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및

/또는 과발현을 갖는다.

[0043] 실시형태에서, 암은 FISH에 의한 6 이상의 MET 유전자 카피 수(FISH6+) 및/또는 IHC에 의한 강한(3+) 막 및/또는 세포질 염색 강도를 갖는 60% 이상의 종양 세포(IHC60+); 또는 FISH에 의한 7 이상의 MET 유전자 카피 수(FISH7+) 및/또는 IHC에 의한 강한(3+) 막 및/또는 세포질 염색 강도를 갖는 70% 이상의 종양 세포(IHC70+); 또는 FISH에 의한 8 이상의 MET 유전자 카피 수(FISH8+) 및/또는 IHC에 의한 강한(3+) 막 및/또는 세포질 염색 강도를 갖는 80% 이상의 종양 세포(IHC80+); 또는 FISH에 의한 9 이상의 MET 유전자 카피 수(FISH9+) 및/또는 IHC에 의한 강한(3+) 막 및/또는 세포질 염색 강도를 갖는 90% 이상의 종양 세포(IHC90+); 또는 FISH에 의한 10 이상의 MET 유전자 카피 수(FISH10+) 및/또는 IHC에 의한 강한(3+) 막 및/또는 세포질 염색 강도를 갖는 90% 이상의 종양 세포(IHC90+)에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 FISH6+, FISH7+, FISH8+, FISH9+ 또는 FISH10+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 FISH10+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 IHC60+, IHC70+, IHC80+ 또는 IHC90+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 IHC90+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0044] 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이고, FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이고, FISH10+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이고, IHC90+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0045] 실시형태에서, 암은 EGFR TKI 및 c-MET의 억제제의 병용 투여 전 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는 것으로 판명되었다. 당업자가 인식하고 있는 MET 증폭 및/또는 과발현을 검출하기 위해 이용 가능한 다수의 FISH 및/또는 IHC 어세이가 존재한다. 실시형태에서, 어세이는 FDA-승인된 것 및/또는 CLIA 인증 실험실에서 제공된 것일 수 있다. 적합한 FISH 어세이의 일 예는 Vysis MET FISH 프로브 키트(미국 일리노이스주 데스플레인즈 소재 Abbott Molecular Inc.)이고, 적합한 IHC 어세이의 일 예는 VENTANA MET(SP44) RxDx 어세이(미국 아리조나주 투손 소재 Ventana Medical Systems, Inc.)이다. 적합한 NGS 어세이의 일 예는 F1CDx(미국 매사추세츠주, 캠브리지 소재 Foundation Medicine)이다.

[0046] 본 명세서는 EGFR TKI 및 c-MET의 억제제의 조합을 1차(1L) 치료로서(즉, EGFR TKI-나이브 환자에서); 2차(2L) 치료로서(즉, EGFR TKI 치료 중 1차 치료를 이전에 받았던 환자에서); 및 3차 또는 4차(3 내지 4L) 치료로서(즉, 후속 화학요법으로의 EGFR TKI 치료 중 하나의 차수를 이전에 받았던 환자 또는 후속 화학요법을 받거나 받지 않으면서 EGFR TKI 치료 중 둘 이상의 차수를 이전에 받았던 환자에서) 개시한다.

[0047] 실시형태에서, 환자는 1, 2 또는 3개의 차수의 이전의 치료를 받았을 수 있고, 이는 이전 차수의 치료법 중 하나로서 EGFR TKI를 포함해야 하지만, 또한 다른 EGFR TKI, 화학요법, 또는 전이 환경에서 면역 종양학(IO) 약제와 병용된 화학요법을 포함할 수도 있다. 실시형태에서, 환자는 이전 차수의 치료법 중 하나로 3세대 EGFR TKI를 받았다. 실시형태에서, 환자는 이전 차수의 치료법 중 하나로서 오시메르티닙을 받았다. 실시형태에서, 환자는 가장 최근의 이전 차수의 치료법으로서 3세대 EGFR TKI를 받았다. 실시형태에서, 환자는 가장 최근의 이전 차수의 치료법으로서 오시메르티닙을 받았다.

[0048] 실시형태에서, EGFR TKI 및 c-MET의 억제제는 모두 하루에 한 번(QD) 투여된다. 실시형태에서, EGFR TKI는 하루에 한 번(QD) 투여되고, c-MET의 억제제는 하루에 두 번(BID) 투여된다.

[0049] 실시형태에서, 치료는 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55% 또는 적어도 60%의 ORR을 제공한다.

[0050] 실시형태에서, 치료는 적어도 5.5개월, 적어도 6개월, 적어도 6.5개월, 적어도 7개월 또는 적어도 7.5개월의 PFS 중앙값을 제공한다.

[0051] ***EGFR TKI***

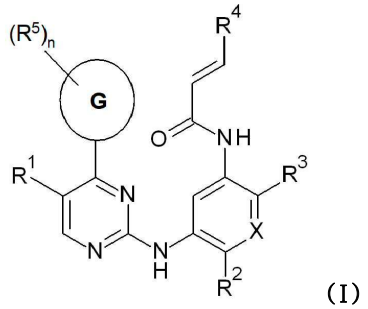
[0052] 3세대 EGFR TKI는 또한 T790M 돌연변이를 갖는 EGFR을 유의하게 억제하고, 야생형 EGFR을 유의하게 억제하지 않는 활성화 돌연변이를 갖는 EGFR의 억제제이다. 3세대 TKI의 예는 화학식 (I)의 화합물, 오시메르티닙, AZD3759(조리페르티닙), 레이저티닙, 나자르티닙(EGF816), CO1686(로실레티닙), HM61713(올무티닙), ASP8273(나퀴티닙), PF-06747775(마벨레르티닙), 아비티닙(아비베르티닙), 알플루티닙(AST2818), CX-101(올라페르티닙;

RX-518), 아우몰레르티닙(HS-10296; 알모네르티닙) 및 BPI-7711(레지베르티닙)을 포함한다.

[0053] 일 실시형태에서, EGFR TKI는 3세대 EGFR TKI이다. 추가의 일 실시형태에서, 3세대 EGFR TKI는 하기 정의된 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 일 실시형태에서, 3세대 EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, AZD3759 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 레이저티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 아비베르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 알플루티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, CX-101 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, HS-10296 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 BPI-7711 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가의 일 실시형태에서, 3세대 EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0054] *화학식 (I)의 화합물*

[0055] 일 실시형태에서, EGFR TKI는 화학식 **(I)**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0056] 

(I)

[0057] 상기 식에서,

[0058] **G**는 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-일, 인돌-3-일, 인다졸-1-일, 3,4-디히드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]인돌-10-일, 6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-10-일, 5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일, 피롤로[3,2-b]피리딘-3-일 및 피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-일로부터 선택되고;

[0059] R^1은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고;

[0060] R^2는 메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 및 메틸로부터 선택되고;

[0061] R^3은 (3*R*)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일, (3*S*)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일, 3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일, [2-(디메틸아미노)에틸]-(메틸)아미노, [2-(메틸아미노)에틸](메틸)아미노, 2-(디메틸아미노)에톡시, 2-(메틸아미노)에톡시, 5-메틸-2,5-디아자스피로[3.4]옥트-2-일, (3a*R*,6a*R*)-5-메틸헥사-히드로-피롤로[3,4-*b*]피롤-1(2*H*)-일, 1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일, 4-메틸피페리진-1-일, 4-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]피페라진-1-일, 메틸[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미노, 메틸[2-(모르폴린-4-일)에틸]아미노, 1-아미노-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 및 4-[(2*S*)-2-아미노프로파노일]피페라진-1-일로부터 선택되고;

[0062] R^4는 수소, 1-피페리디노메틸 및 N,N-디메틸아미노메틸로부터 선택되고;

[0063] R^5는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 플루오로, 클로로 및 시클로프로필로부터 선택되고;

[0064] **X**는 CH 또는 N이고;

[0065] **n**은 0, 1 또는 2임.

[0066] 추가의 일 실시형태에서, 상기 정의된 화학식 **(I)**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되고, 상기 식에서 **G**는 인돌-3-일 및 인다졸-1-일로부터 선택되고; R^1은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고; R^2는 메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시로부터 선택되고; R^3은 [2-(디메틸아미노)에틸]-(메틸)아미노, [2-(메틸아미노)에틸](메틸)아미노, 2-(디메틸아미노)에톡시 및 2-(메틸아미노)에톡시로부터 선택되고; R^4는 수소이고; R^5는 메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 시클로프로필로부터 선택되고; **X**는 CH 또는 N이고; **n**은 0 또는 1이다.

[0067] 화학식 (I)의 화합물의 예는 국제공개 WO 2013/014448호, WO 2015/175632호, WO 2016/054987호, WO 2016/015453호, WO 2016/094821호, WO 2016/070816호 및 WO 2016/173438호에 기재된 것을 포함한다.

[0068] *오시메르티닙 및 이의 약학 조성물*

[0069] 오시메르티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:

[0070] 

[0071] 오시메르티닙의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: *N*-(2-{2-디메틸아미노 에틸-메틸아미노}-4-메톡시-5-{[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐) 프로프-2-에나미드. 오시메르티닙은 국제공개 WO 2013/014448호에 기재되어 있다. 오시메르티닙은 AZD9291로도 알려져 있다.

[0072] 오시메르티닙은 메실레이트 염의 형태로 확인될 수 있다: *N*-(2-{2-디메틸아미노 에틸-메틸아미노}-4-메톡시-5-{[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐) 프로프-2-에나미드 메실레이트 염. 오시메르티닙 메실레이트는 TAGRISSO™로도 알려져 있다.

[0073] 오시메르티닙 메실레이트는 현재 전이성 EGFR T790M 돌연변이 양성 NSCLC 환자의 치료를 위해, 80 mg의 용량(유리 염기로 표현됨, 95.4 mg 오시메르티닙 메실레이트와 동등함)으로, 경구 1일 1회 정제 제형으로 승인되어 있다. 용량 수정이 요구되는 경우 40 mg의 경구 1일 1회 정제 제형(유리 염기로 표현됨, 47.7 mg 오시메르티닙 메실레이트와 동등함)이 이용 가능하다. 정제 코어는 약학적 희석제(예컨대, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로오스), 붕해제(예컨대, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스) 및 윤활제(예컨대, 소듐 스테아릴 푸마레이트)를 포함한다. 정제 제형은 국제공개 WO 2015/101791호에 기재되어 있다.

[0074] 따라서, 일 실시형태에서, 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 메실레이트 염의 형태, 즉 *N*-(2-{2-디메틸아미노 에틸-메틸아미노}-4-메톡시-5-{[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐) 프로프-2-에나미드 메실레이트 염이다.

[0075] 일 실시형태에서, 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 투여된다. 추가의 일 실시형태에서, 오시메르티닙 메실레이트는 하루에 한 번 투여된다.

[0076] 일 실시형태에서, 오시메르티닙의 일일 총 용량은 약 80 mg이다. 추가의 일 실시형태에서, 오시메르티닙 메실레이트의 일일 총 용량은 약 95.4 mg이다.

[0077] 일 실시형태에서, 오시메르티닙의 일일 총 용량은 약 40 mg이다. 추가의 일 실시형태에서, 오시메르티닙 메실레이트의 일일 총 용량은 약 47.7 mg이다.

[0078] 일 실시형태에서, 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 정제 형태이다.

[0079] 일 실시형태에서, 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제(예를 들어, 희석제 또는 담체)를 포함하는 약학 조성물 형태로 투여된다. 추가의 일 실시형태에서, 조성물은 하나 이상의 약학적 희석제(예컨대, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로오스), 하나 이상의 약학적 붕해제(예컨대, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스) 또는 하나 이상의 약학적 윤활제(예컨대, 소듐 스테아릴 푸마레이트)를 포함한다.

[0080] 일 실시형태에서, 조성물은 정제 형태이며, 정제 코어는 (a) 2 내지 70부의 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (b) 5 내지 96부의 둘 이상의 약학적 희석제; (c) 2 내지 15부의 하나 이상의 약학적 붕해제; 및 (d) 0.5 내지 3부의 하나 이상의 약학적 윤활제를 포함하고; 모든 부는 중량 기준이고, 부의 합은 (a)+(b)+(c)+(d)=100이다.

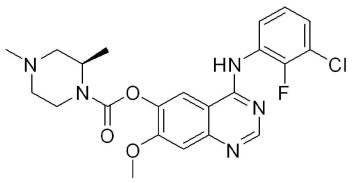
[0081] 일 실시형태에서, 조성물은 정제 형태이며, 정제 코어는 (a) 7 내지 25부의 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (b) 55 내지 85부의 둘 이상의 약학적 희석제로서, 미세결정질 셀룰로오스 및 만니톨을 포함하는 약학적 희석제; (c) 2 내지 8부의 하나 이상의 약학적 붕해제로서, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함하는 약학적 붕해제; (d) 1.5 내지 2.5부의 약학적 윤활제로서, 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 약학

적 윤활제를 포함하고; 모든 부는 중량 기준이고, 부의 합은 (a)+(b)+(c)+(d)=100이다.

[0082] 일 실시형태에서, 조성물은 정제 형태이며, 정제 코어는 (a) 약 19부의 오시메르티닙 메실레이트; (b) 약 59부의 만니톨; (c) 약 15부의 미세결정질 셀룰로오스; (d) 약 5부의 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스; 및 (e) 약 2부의 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함하고; 모든 부는 중량 기준이고, 부의 합은 (a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100이다.

[0083] *AZD3759(조리페르티닙)*

[0084] AZD3759는 하기 화학 구조를 갖는다:



[0085]

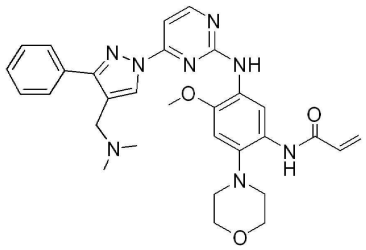
[0086] AZD3759의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: 4-[(3-클로로-2-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시-6-퀴나졸리닐 (2*R*)-2,4-디메틸-1-피페라진카르복실레이트. AZD3759는 국제공개 WO 2014/135876호에 기재되어 있다.

[0087] 일 실시형태에서, AZD3759, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 두 번 투여된다. 추가의 일 실시형태에서, AZD3759는 하루에 두 번 투여된다.

[0088] 일 실시형태에서, AZD3759의 일일 총 용량은 약 400 mg이다. 추가의 일 실시형태에서, 약 200 mg의 AZD3759는 하루에 두 번 투여된다.

[0089] *레이저티닙*

[0090] 레이저티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0091]

[0092] 레이저티닙의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: *N*-{5-[(4-{4-[(디메틸아미노)메틸]-3-페닐-1H-피라졸-1-일}-2-피리미디닐)아미노]-4-메톡시-2-(4-모르폴리닐)페닐}아크릴아미드. 레이저티닙은 국제공개 WO 2016/060443호에 기재되어 있다. 레이저티닙은 명칭 YH25448 및 GNS-1480으로도 알려져 있다.

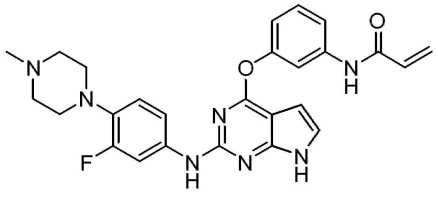
[0093] 일 실시형태에서, 레이저티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 투여된다. 추가의 일 실시형태에서, 레이저티닙은 하루에 한 번 투여된다.

[0094] 일 실시형태에서, 레이저티닙의 일일 총 용량은 약 20 내지 320 mg이다.

[0095] 일 실시형태에서, 레이저티닙의 일일 총 용량은 약 240 mg이다.

[0096] *아비티닙*

[0097] 아비티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0098]

[0099] 아비티닙의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: N-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로(2,3-d)피리미딘-4-일)옥시)페닐)프로프-2-에나미드. 아비티닙은 미국 특허출원공개 US

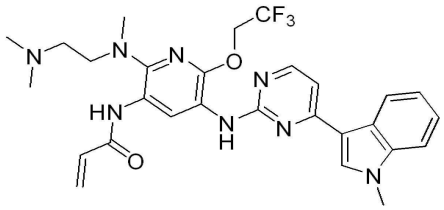
2014038940호에 개시되어 있다. 아비티닙은 아비베르티닙으로도 알려져 있다.

[0100] 일 실시형태에서, 아비티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 두 번 투여된다. 추가의 일 실시형태에서, 아비티닙 말레에이트는 하루에 두 번 투여된다.

[0101] 일 실시형태에서, 아비티닙 말레에이트의 일일 총 용량은 약 600 mg이다.

[0102] *알플루티닙*

[0103] 알플루티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0104]

[0105] 알플루티닙의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다:

[0106] N-{2-{[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노}-6-(2,2,2-트리플루오로에톡실)-5-{[4-(1-메틸-1H -인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노}피리딘-3-일}아크릴아미드. 알플루티닙은 국제공개 WO 2016/15453호에 개시되어 있다. 알플루티닙은 AST2818로도 알려져 있다.

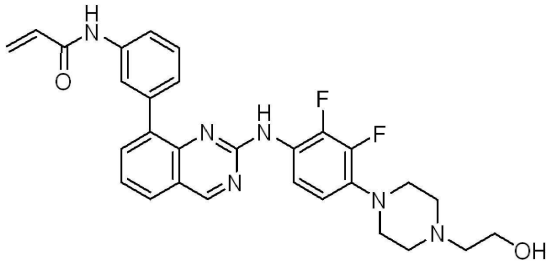
[0107] 일 실시형태에서, 알플루티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 투여된다. 추가의 일 실시형태에서, 알플루티닙 메실레이트는 하루에 한 번 투여된다.

[0108] 일 실시형태에서, 알플루티닙 메실레이트의 일일 총 용량은 약 80 mg이다.

[0109] 일 실시형태에서, 알플루티닙 메실레이트의 일일 총 용량은 약 40 mg이다.

[0110] *CX-101(올라페르티닙; RX-518)*

[0111] CX-101은 하기 화학 구조를 갖는다:

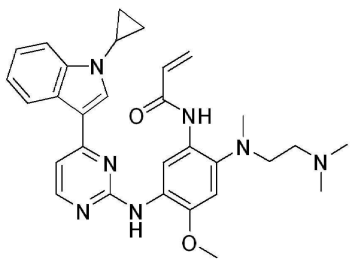


[0112]

[0113] CX-101의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: N-(3-(2-((2,3-디플루오로-4-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)퀴나졸린-8-일)페닐)아크릴아미드. CX-101은 국제공개 WO 2015/027222호에 개시되어 있다. CX-101은 RX-518 및 올라페르티닙으로도 알려져 있다.

[0114] *HS-10296(알모네르티닙; 오몰레르티닙)*

[0115] HS-10296(알모네르티닙; 오몰레르티닙)은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0116]

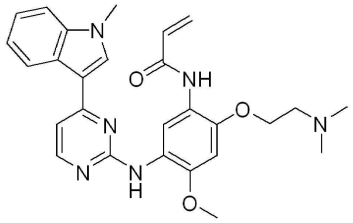
[0117] HS-10296의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: N-[5-[[4-(1-시클로프로필인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미

노]-2-[2-(디메틸아미노)에틸-메틸-아미노]-4-메톡시-페닐]프로프-2-엔아미드. HS-10296은 국제공개 WO 2016/054987호에 개시되어 있다.

[0118] 일 실시형태에서, HS-10296의 일일 총 용량은 약 110 mg이다.

[0119] *BPI-7711(레지베르티닙)*

[0120] BPI-7711은 하기 화학 구조를 갖는다:

[0121] 

[0122] BPI-7711의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: N-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-메톡시-5-[[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노]페닐]프로프-2-엔아미드. BPI-7711은 국제공개 WO 2016/94821호에 개시되어 있다.

[0123] 일 실시형태에서, BPI-7711의 일일 총 용량은 약 180 mg이다.

[0124] ***c-MET의 억제제***

[0125] 실시형태에서, c-MET의 억제제는 하나 이상의 c-MET(중배엽 상피 전이 인자로도 알려짐) 이소폼에 결합하고, 이의 활성을 억제하는 임의의 분자이다.

[0126] 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙(Orpathys®; AZD6094; HMPL-504; 볼리티닙) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 캅마티닙(Tabrecta®) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 테포티닙(Tepmetko®) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 글루메티닙(SCC224) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 카보잔티닙(Cometriq®, Cabometyx®) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

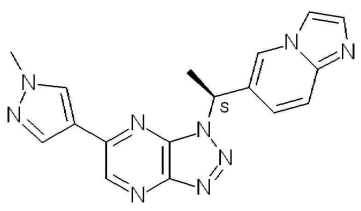
[0127] 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙(Orpathys®; AZD6094; HMPL-504; 볼리티닙) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 캅마티닙(Tabrecta®) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 테포티닙(Tepmetko®) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0128] 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙(Orpathys®; AZD6094; HMPL-504; 볼리티닙) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0129] 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙(Orpathys®; AZD6094; HMPL-504; 볼리티닙)이다.

[0130] *사볼리티닙(Orpathys®; AZD6094; HMPL-504; 볼리티닙)*

[0131] 사볼리티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:

[0132] 

[0133] 사볼리티닙의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: 3-[(1S)-1-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일에틸]-5-(1-메틸피롤-3-일)트리아졸로[4,5-b]피라진. 사볼리티닙은 국제공개 WO 2011079804호(화합물 270)에 기재되어 있다.

[0134] 일 실시형태에서, 사볼리티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부

형제를 포함하는 약학 조성물 형태로 투여된다. 추가의 일 실시형태에서, 조성물은 하나 이상의 약학적 희석제(예컨대, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로오스), 하나 이상의 약학적 붕해제(예컨대, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스) 또는 하나 이상의 약학적 윤활제(예컨대, 마그네슘 스테아레이트)를 포함한다.

[0135] 일 실시형태에서, 조성물은 정제 형태이다.

[0136] EGFR TKI, 예컨대 오시메르티닙과 병용하여, 사볼리티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 일반적으로 약 100 mg 내지 약 1200 mg의 일일 투여량으로 대상체에게 투여된다.

[0137] 일부 실시형태에서, 사볼리티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 200 mg 내지 약 800 mg의 일일 투여량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 사볼리티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 300 mg 내지 약 600 mg의 일일 투여량으로 투여된다.

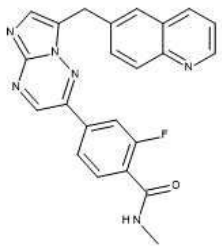
[0138] 일부 실시형태에서, 사볼리티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번(QD) 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 사볼리티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 두 번(BID) 대상체에게 투여된다.

[0139] 일 실시형태에서, 사볼리티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 약 300 mg 내지 약 600 mg의 투여량으로 투여된다.

[0140] 다른 실시형태에서, 사볼리티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 약 300 mg의 투여량으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 사볼리티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 약 600 mg의 투여량으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 사볼리티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 두 번 약 300 mg의 투여량으로 투여된다.

[0141] *캅마티닙(Tabrecta®)*

[0142] 캅마티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:

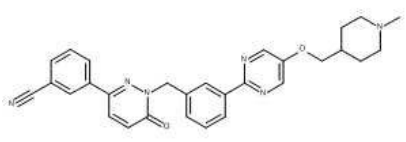
[0143] 

[0144] 캅마티닙은 하기 화학명으로 알려져 있다: 2-플루오로-N-메틸-4-[7-(퀴놀린-6-일메틸)이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-2-일]벤즈아미드. 캅마티닙은 미국 특허 제7767675호에 개시되어 있다. 실시형태에서, 캅마티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 또는 두 번 투여된다. 추가의 실시형태에서, 캅마티닙 히드로클로라이드는 하루에 두 번 투여된다.

[0145] 실시형태에서, 캅마티닙의 일일 총 용량은 약 800 mg(즉, 하루에 두 번 400 mg)이다. 실시형태에서, 캅마티닙의 일일 총 용량은 약 600 mg(즉, 하루에 두 번 300 mg)이다. 실시형태에서, 캅마티닙의 일일 총 용량은 약 400 mg(즉, 하루에 두 번 200 mg)이다.

[0146] *테포티닙(Tepmetko®)*

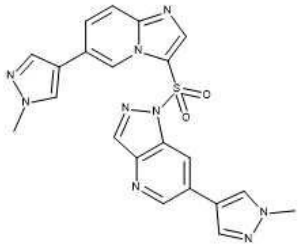
[0147] 테포티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:

[0148] 

[0149] 테포티닙의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: 3-[1-[[3-[5-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]피리미딘-2-일]페닐]메틸]-6-옥소피리다진-3-일]벤조니트릴. 테포티닙은 미국 특허 제8329692호에 개시되어 있다. 실시형태에서, 테포티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 또는 두 번 투여된다. 추가의 실시형태에서, 테포티닙 히드로클로라이드 수화물은 하루에 한 번 투여된다. 실시형태에서, 테포티닙의 일일 총 용량은 약 450 mg이다.

[0150] *글루메티닙(SCC224)*

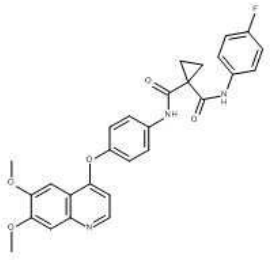
[0151] 글루메티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:

[0152] 

[0153] 글루메티닙의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조(1,2-a)피리딘-3-일)설포닐)-1H-피라졸로(4,3-b)피리딘. 글루메티닙은 국제공개 WO 2014201857호에 개시되어 있다. 실시형태에서, 글루메티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 또는 두 번 투여된다. 추가의 실시형태에서, 글루메티닙은 하루에 한 번 투여된다. 실시형태에서, 글루메티닙의 일일 총 용량은 약 400 mg이다. 실시형태에서, 글루메티닙의 일일 총 용량은 약 300 mg이다.

[0154] *카보잔티닙(Cometriq®, Cabometyx®)*

[0155] 카보잔티닙은 하기 화학 구조를 갖는다:

[0156] .

[0157] 카보잔티닙의 유리 염기는 하기 화학명으로 알려져 있다: N-(4-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복사미드, (2S)-히드록시부탄디오에이트. 카보잔티닙은 미국 특허 제7579473호에 개시되어 있다. 실시형태에서, 카보잔티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하루에 한 번 또는 두 번 투여된다. 추가의 실시형태에서, 카보잔티닙 (S)-말레이트는 하루에 한 번 투여된다. 실시형태에서, 카보잔티닙의 일일 총 용량은 약 60 mg이다.

[0158] **추가의 실시형태**

[0159] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI가 제공되며, EGFR TKI는 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0160] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 EGFR TKI를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, EGFR TKI는 치료적 유효량의 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0161] 일 실시형태에서, 제1 양의 EGFR TKI 및 제2 양의 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량을 구

성하고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0162] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료를 위한 의약의 제조에서 EGFR TKI의 용도가 제공되며, EGFR TKI는 c-MET의 억제제와 병용으로 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0163] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료에서 사용하기 위한 EGFR TKI 및 c-MET의 억제제의 조합이 제공되며, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 받았다. 또한 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0164] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 EGFR TKI 및 치료적 유효량의 c-MET의 억제제의 조합을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 받았다. 또한 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0165] 일 실시형태에서, 제1 양의 EGFR TKI 및 제2 양의 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량을 구성하고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 받았다. 또한 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0166] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료를 위한 의약의 제조에서 EGFR TKI 및 c-MET의 억제제의 조합의 용도가 제공되며, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 받았다. 또한 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0167] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료에서 사용하기 위한 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 c-MET의 억제제의 조합이 제공되며, 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 투여하기 전 인간 환자에게 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는

IHC90+에 의해 정의된다.

[0168] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 치료적 유효량의 c-MET의 억제제의 조합을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, 치료적 유효량의 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 투여하기 전 인간 환자에게 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0169] 일 실시형태에서, 제1 양의 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 제2 양의 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량을 구성하고, 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 투여하기 전 인간 환자에게 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0170] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료용 의약의 제조를 위한 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 c-MET의 억제제의 조합의 용도가 제공되며, 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 투여하기 전 인간 환자에게 투여되고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0171] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료에서의 사용을 위한 EGFR TKI가 제공되며, 치료는 i) EGFR TKI 및 ii) c-MET의 억제제를 인간 환자에게 개별적, 순차적, 또는 동시적 투여하는 것을 포함하고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 치료가 개별적 또는 순차적인 경우, EGFR TKI의 용량과 c-MET의 억제제의 용량 사이의 간격은 병용 치료 효과 생성을 보장하도록 선택될 수 있다.

[0172] "치료 효과"는 치료 이익 및/또는 예방 이익을 포함한다. 예방 효과는 질환 또는 병태의 출현을 지연 또는 제거하는 것, 질환 또는 병태의 증상의 발병을 지연 또는 제거하는 것, 질환 또는 병태의 진행을 늦추거나, 멈추거나, 역전시키는 것, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0173] 실시형태에서, EGFR TKI 및 c-MET의 억제제의 투여는 순차적이고, EGFR TKI는 c-MET의 억제제 전에 투여된다.

[0174] 실시형태에서, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 받았다. 또한 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0175] 일 실시형태에서, i) 치료적 유효량의 EGFR TKI 및 ii) 치료적 유효량의 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 개별적, 순차적, 또는 동시적 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 받았다. 또한 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서,

높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0176] 일 실시형태에서, i) 제1 양의 EGFR TKI 및 ii) 제2 양의 c-MET의 억제제를 인간 환자에게 개별적, 순차적, 또는 동시적 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 암의 치료 방법이 제공되며, 제1 양과 제2 양은 함께 치료적 유효량을 구성하고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 받았다. 또한 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0177] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료를 위한 의약의 제조에서 EGFR TKI의 용도가 제공되며, 치료는 i) EGFR TKI 및 ii) c-MET의 억제제를 인간 환자에게 개별적, 순차적, 또는 동시적 투여하는 것을 포함하고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 받았다. 또한 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0178] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료에서 사용하기 위한 c-MET의 억제제가 제공되며, c-MET의 억제제는 EGFR TKI와 병용으로 투여되며, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

[0179] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료에서 사용하기 위한 c-MET의 억제제가 제공되며, 치료는 i) c-MET의 억제제 및 ii) EGFR TKI를 인간 환자에게 개별적, 순차적, 또는 동시적 투여하는 것을 포함하고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 받았다. 또한 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0180] 일 실시형태에서, 인간 환자의 암 치료를 위한 의약의 제조에서 c-MET의 억제제의 용도가 제공되며, 치료는 i) EGFR TKI 및 ii) c-MET의 억제제를 인간 환자에게 개별적, 순차적, 또는 동시적 투여하는 것을 포함하고, 상기 암은 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖는다. 실시형태에서, EGFR TKI는 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, c-MET의 억제제는 사볼리티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 EGFR TKI-나이브 인간 환자이다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 EGFR TKI 치료를 받았다. 추가의 실시형태에서, 인간 환자는 이전에 오시메르티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 받았다. 또한 추가의 실시형태에서, 암은 폐암, 예컨대 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이-양성 NSCLC이다. 또한 추가의 실시형태에서, 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현은 FISH10+ 및/또는 IHC90+에 의해 정의된다.

[0181] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 국소 진행형 또는 전이성 NSCLC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 이의 치료 방법이 제공되며, 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 사볼리티닙과 병용으로 투여되고, 상기 국소 진행형 또는 전이성 NSCLC는 FISH6+, FISH7+, FISH8+, FISH9+ 또는 FISH10+ 및/또는 IHC60+, IHC70+, IHC80+ 또는 IHC90+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖고, 상기 인간 환자의 국소 진행형 또는 전이성 NSCLC는 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로의 이전의 치료 중 또는 이후에 진행되었다.

[0182] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 사볼리티닙을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 국소 진행형 또는 전이

성 NSCLC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 이의 치료 방법이 제공되며, 사볼리티닙은 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 병용으로 투여되고, 상기 국소 진행형 또는 전이성 NSCLC는 FISH6+, FISH7+, FISH8+, FISH9+ 또는 FISH10+ 및/또는 IHC60+, IHC70+, IHC80+ 또는 IHC90+에 의해 정의되는 높거나 매우 높은 수준의 MET 증폭 및/또는 과발현을 갖고, 상기 인간 환자의 국소 진행형 또는 전이성 NSCLC는 오시메르티닙, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로의 이전의 치료 중 또는 이후에 진행되었다.

[0183] 일 실시형태에서, 다음을 포함하는 키트가 제공된다:

[0184] - EGFR TKI 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제1 약학 조성물; 및

[0185] - c-MET의 억제제 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제2 약학 조성물.

[0186] **실시예**

[0187] 첨부된 도면에 관한 하기의 특정 실시예는 예시적 목적으로만 제공되며, 본원의 교시를 제한하려는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0188] *연구 D5084C00007(SAVANNAH)*

[0189] 사볼리티닙(300 mg QD, 300 mg BID, 또는 600 mg QD)과 오시메르티닙(80 mg QD)의 조합은, 오시메르티닙 치료법 후 질환 진행을 경험한 국소 진행형 또는 전이성 EGFRm+ NSCLC를 갖는 환자에서 내성 메커니즘으로서 MET 증폭 및/또는 MET 과발현을 극복하기 위한 병용 능력을 이해하기 위한 진행 중인 2상 연구 D5084C00007(SAVANNAH)에서 연구되고 있다.

[0190] SAVANNAH 연구에서 MET 증폭 및/또는 과발현 상태의 식별은 주로 2개의 어세이: MET FISH(Vysis MET FISH 프로브 키트) 및 MET IHC(VENTANA MET(SP44) RxDx 어세이)를 사용하는 오시메르티닙으로의 이전의 치료 진행 후 수집된 종양 생검의 전향적 중앙 검사를 기반으로 한다. 2개의 어세이 중 어느 하나 또는 둘 모두에 의해 MET 결과가 양성인 경우, 환자는 시험 등록의 스크리닝에 적격이다. 포함 기준에 따라, 환자는 이전 차수의 치료법 중 하나로서 오시메르티닙을 포함해야 하지만, 다른 EGFR TKI, 화학요법, 또는 전이 환경에서 IO 약제와 병용된 화학요법을 포함할 수도 있는 최대 3차의 이전의 치료법을 받도록 허용된다. 본 연구의 주요 목적은 효능을 결정하기 위한 것이다.

[0191] 본 연구에서 대략 259명의 환자가 등록될 계획이고, 사볼리티닙 300 mg QD(대략 n = 196), 사볼리티닙 300 mg BID(대략 n = 33), 또는 사볼리티닙 600 mg QD(대략 n = 33)와 병용하여 오시메르티닙 80 mg QD로 치료될 계획이다. SAVANNAH가 현재 진행 중이지만, 300 mg QD 투여 코호트에 대한 환자 모집은 완료되었다.

[0192] 2021년 6월의 데이터 컷오프(DCO) 기준으로, 총 253명의 환자가 SAVANNAH의 연구 치료를 적어도 1회 받았다. 상기 253명의 환자 중에서, 196명의 환자(87명의 2L 환자[44.4%] 및 3L 이상의 109명의 환자[55.6%])는 오시메르티닙(80 mg QD)과 병용하여 300 mg QD의 개시 용량으로 치료를 받았다. 36명의 환자(18.4%)는 이전의 백금-기반 화학요법을 받았고, 12명의 환자(6%)는 이전의 PD-(L)1 치료법을 받았다. 추가로, 본 DCO에서, 27명의 환자(17명의 2L 환자 및 3L 이상의 10명의 환자), 및 30명의 환자(8명의 2L 환자 및 3L 이상의 22명의 환자)는 오시메르티닙(80 mg QD)과 병용하여 각각 300 mg BID 및 600 mg QD 사볼리티닙의 개시 용량으로 치료를 받았다. 총 108명의 환자는, 사볼리티닙 300 mg QD와 오시메르티닙 80 mg QD의 투여를 적어도 1회 받았으며, 높은 MET 수준 상태(IHC90+ 및/또는 FISH10+)를 가졌다. 연구 참여 시 35명의 환자(32%)는 질환이 재발하였고, 38명의 환자(35%)는 뇌 전이를 가졌다. 50명의 환자(46%)는 2L 치료를 받았고, 37명의 환자(34%)는 전이성 환경에서 이전의 화학요법을 받지 않으면서 3L 이상의 치료를 받았고, 21명의 환자(19.4%)는 전이성 환경에서 이전의 화학요법과 3L 이상의 치료를 받았다. 55명의 환자(50.9%)는 1개의 이전 차수의 EGFR TKI를 받았고, 51명의 환자(47.2%)는 2개의 이전 차수의 EGFR TKI를 받았다. 연구 참여 시 99명의 환자(92%)는 바로 직전 차수의 치료법으로서 오시메르티닙을 받았다.

[0193] 2차 중간 분석(2020년 10월 DCO)에서, 137명의 환자(33명의 2L 환자 및 3L 이상의 104명의 환자)는 오시메르티닙과 병용하여 300 mg QD의 개시 용량으로 치료를 받았고 베이스라인 후 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) 스캔을 적어도 2회 받을 기회를 가졌다. 이러한 환자로부터의 확인된 객관적 반응률(ORR) 및 반응 지속기간(DoR) 결과는 표 1에 요약되어 있다.

[0194] [표 1]

	2L 환자 (N=33)	3L 이상의 환자 (N=104)	전체 (N=137)
ORR, % (95% CI)	36 (20.4, 54.9)	26 (17.9, 35.5)	29 (21.1, 36.8)
월별 DoR 중앙값	NC	6.08	6.41

[0195] 바이오마커 컷오프는 FISH5+ 및/또는 IHC50+였고; CI 는 신뢰 구간임

[0196] 오시메르티닙 중 또는 이후에 질환이 진행된 상기 137명의 환자에서 MET 증폭 및/또는 과발현 및 효능의 수준 사이의 관계를 더 잘 이해하기 위해 탐색적 분석을 수행하였다. 중앙 MET IHC 및 FISH 어세이(표 2 및 3)에서 검출된 MET 과발현 수준을 기반으로 한 ORR과 무진행 생존율 중앙값(PFS)의 분석은 MET 과발현 및 증폭의 수준이 증가함에 따라 개선된 반응률 추세를 보였다. 따라서, MET FISH 및 MET IHC에 대한 잠정적인 최적 컷오프로서, MET 유전자의 카피가 10개 이상임(FISH10+로 지칭됨) 및 종양 세포의 90% 이상이 3+ 강도로 염색됨(IHC90+로 지칭됨)을 선택하였다.

[0197] [표 2]

컷오프로서 사용된 3+ 염색 강도를 갖는 종양 세포% (N=132)[a]	컷오프를 충족하는 MET 과발현 상태를 갖는 환자			컷오프를 충족하는 MET 과발현 상태를 갖지 않는 환자		
	N	PFS 중앙값 (95% CI) (사례)	ORR, % (n)	N	PFS 중앙값 (95% CI) (사례)	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)

[a] 132 명의 환자는 분석에 이용 가능한 유효한 중앙 실험실 MET IHC 결과를 가짐

[b] IHC50+는 SAVANNAH 연구에 환자 선택을 위해 사용된 강한 3+ 강도의 50% 이상의 종양 세포 염색

[0198] 컷오프를 나타냄

[0199] [표 3]

컷오프로서 사용된 MET 유전자 카피 수(N=130)[a]	컷오프를 충족하는 MET 증폭 상태를 갖는 환자			컷오프를 충족하는 MET 증폭 상태를 갖지 않는 환자		
	N	PFS 중앙값 (95% CI) (사례)	ORR, % (n)	N	PFS 중앙값 (95% CI) (사례)	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)
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)

[a] 130 명의 환자는 분석에 이용 가능한 유효한 중앙 실험실 MET FISH 결과를 가짐
[b] FISH5+는 SAVANNAH 연구에 환자 선택을 위해 사용된 5 개 이상의 MET 유전자 카피 수 또는 2 이상의 MET:CEP7 비(%) 컷오프를 나타냄[CEP7 은 중심절 7 임]

[0200]

[0201] 후속적으로, 높은 바이오마커 그룹(FISH10+ 및/또는 IHC90+)의 효능을 팔로업을 보다 연장하여 더 많은 수의 환자에서 추가로 평가하였으며, 이들은 오시메르티닙과 병용하여 300 mg 사볼리티닙 QD의 개시 용량으로 치료를 받았으며, 베이스라인 후 RECIST 스캔(2021년 6월 DCO; N = 193)을 적어도 2회 받을 기회를 가졌다. 상기 집단 내에서, 108명의 환자가 FISH10+ 및/또는 IHC90+ 상태 기준을 충족하였다. 표 4에 요약된 것과 같이, FISH10+ 및/또는 IHC90+ 양성 상태를 갖는 환자의 효능(ORR 49.1%, DoR 9.6개월, PFS 7.1개월)은 모든 환자에 비해 개선되었고(ORR 32.1%, DoR 8.3개월, PFS 5.3개월), 특히 FISH10+ 및 IHC90+ 상태를 갖지 않는 하위그룹에 비해 개선되었다(ORR 9.1%, DoR 6.9개월, PFS 2.8개월).

[0202] [표 4]

	모든 환자[a] (N=193)	FISH10+ 및/또는 IHC90+ 상태를 갖는 집단[b] (N=108)	FISH10+ 및 IHC90+ 상태를 갖지 않는 집단[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)
DoR 중앙값, 개월(95% CI)	8.3 (6.9, 10.6)	9.6 (6.6, 10.6)	6.9 (4.1, 16.9)
DCO에서 아직 반응 중인 반응자 백분율(n)	46.8% (29)	50.9% (27)	14.3% (1)
PFS 중앙값, 개월(95% CI)	5.3 (4.2, 5.8)	7.1 (5.3, 9.2)	2.8 (2.6, 4.3)

[a] 오시메르티닙과 병용하여 300 mg QD 의 개시 용량으로 치료를 받았으며, 베이스라인 후 RECIST 스캔을 적어도 2 회 받을 기회를 가진, FISH5+ 및/또는 IHC50+ 상태를 갖는 환자. 유효하지 않거나 누락된 테스트 결과로 인해 [b] 및 [c]에서 제외된 8 명의 환자를 포함함
[b] 중앙 실험실 데이터의 탐색적 분석 기반으로 한 FISH10+ 및/또는 IHC90+ 상태를 갖는 환자의 하위그룹.
[c] 중앙 실험실 데이터의 탐색적 분석 기반으로 한 FISH10+ 및 IHC90+ 상태를 갖지 않지만 적격 컷오프에 대해 양성인 환자

[0203]

[0204] 추가로, PFS의 측면에서, 도 1은 FISH10+ 및/또는 IHC90+ 상태를 갖는 환자와, FISH10+ 및/또는 IHC90+를 갖지 않는 환자 사이의 카플란-마이어 곡선의 양호한 구분을 보여주며, 이는 추가로 치료될 집단을 식별하기 위한 최

적 컷오프를 지지한다.

[0205] 표 5에 나타난 것과 같이, FISH10+ 및/또는 IHC90+ 집단 내에서, 2L 환자(N = 50)에서 관찰된 ORR은 60.0%(95% CI 45.2, 73.6)였고, 이전의 화학요법을 받지 않은 3L 이상의 환자(N = 37)에서는 40.5%의 ORR(95% CI 24.8, 57.9)이 관찰되었고, 이전의 화학요법을 받은 3L 이상의 환자(N = 21)에서는 38.1%의 ORR(95% CI 18.1, 61.6)이 관찰되었다. 2L 환자에서 DoR 중앙값은 9.6개월이었고, 이전의 화학요법을 받지 않은 3L 이상의 환자에서는 10.6개월이었으며, 화학요법을 받은 3L 이상의 환자에서는 7.2개월이었다.

[0206] **[표 5]**

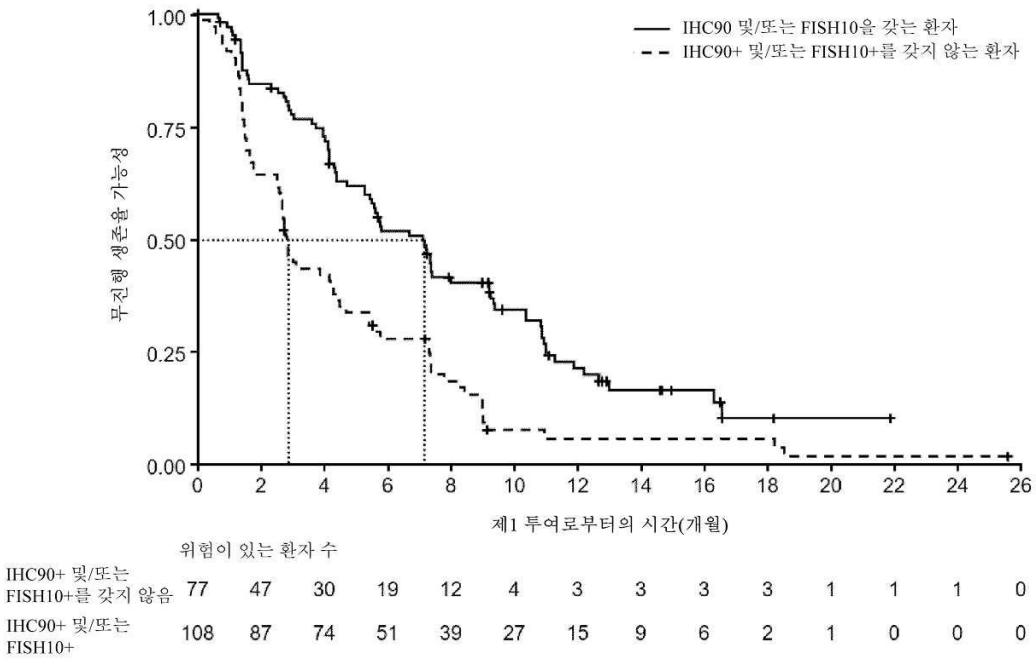
	모든 환자 N=108	2L 환자 N=50	3L 이상 (화학요법 없음) N = 37	3L 이상 (화학요법) N=21
ORR, % (n) (95% CI)	49.1 (53) (39.3, 58.9)	60.0 (30) (45.2, 73.6)	40.5 (15) (24.8, 57.9)	38.1 (8) (18.1, 61.6)
DoR 중앙값, 개월 (95% CI)	9.6 (6.6, 10.6)	9.6 (6.0, NC)	10.6 (5.8, NC)	7.2 (2.8, 9.3)
DCO에서 아직 반응 중인 반응자 비율(n)	50.9% (27)	66.7% (20)	46.7% (7)	0
PFS 중앙값, 개월 (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)

[0207]

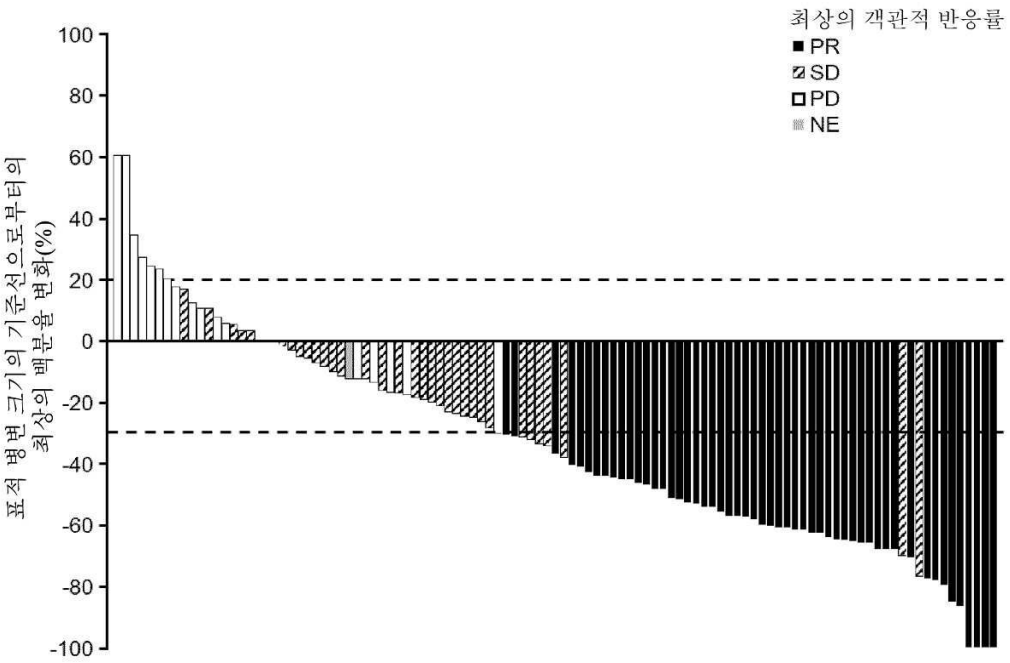
[0208] 종양 반응은 FISH10+ 및/또는 IHC90+를 갖는 환자에서 표적 병변의 최상의 백분율 변화를 보여주는 워터폴 플롯인 도 2에 도시되어 있다. 효능에 대해 평가 가능한 세트를 베이스라인에서 측정 가능한 질환을 갖고, 치료 중에 RECIST 스캔을 2회 이상 받은 투약 환자로 정의하였다. FISH10+, 형광 인시츄 혼성화(MET 카피 수 ≥10); IHC90+, 90% 이상의 종양 세포에서 3+ 면역조직화학 과발현; NE, 평가불가; PD, 진행성 질환; PR, 부분 반응; SD, 안정한 질환.

도면

도면1



도면2


최상의 객관적 반응률
PR
SD
PD
NE
표적 병변 크기의 기준선으로부터의 최상의 백분율 변화(%)
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100