(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115776889 A
(43)申请公布日 2023.03.10

(21)申请号 202180037402.7
(22)申请日 2021.05.26
(30)优先权数据
63/030372 2020.05.27 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/063992 2021.05.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/239786 EN 2021.12.02
(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 Y·鲁卡岑科夫 S·乔治乌 F·博雷利尼 H·曼
(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 王颖煜 张华
(51)Int.Cl.
A61K 31/4155(2006.01)

权利要求书2页 说明书18页 附图4页

(54)发明名称

用于治疗非小细胞肺癌的EGFR TKI

(57)摘要

本说明书涉及用于在肿瘤切除后对患有表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行辅助治疗中使用的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。

CN 115776889 A

1.一种用于在肿瘤切除后对患有表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行辅助治疗中使用的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI),其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

2.用于根据权利要求1所述使用的EGFR TKI,其中该患者已被分类为患有II期或IIIA期EGFRm NSCLC。

3.用于根据权利要求1或权利要求2所述使用的EGFR TKI,其中该患者接受过辅助化疗。

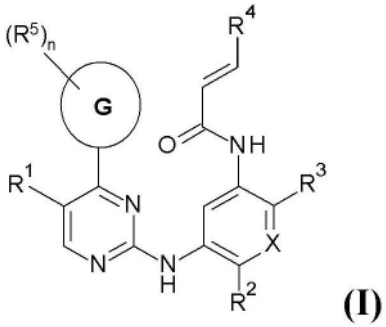
4.用于根据权利要求1至3中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该EGFRm NSCLC包含EGFR中的激活突变,这些激活突变选自外显子19缺失或外显子21L858R取代突变。

5.用于根据权利要求1至4中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该辅助EGFR TKI治疗提供提高的无病生存期(DFS)。

6.用于根据权利要求1至5中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该辅助EGFR TKI治疗在约24个月时提供约85%至约95%的DFS的概率。

7.用于根据权利要求1至6中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该EGFR TKI是第三代EGFR TKI。

8.用于根据权利要求1至7中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该EGFR TKI是具有式(I)的第三代EGFR TKI:



(I)

其中:

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

R^1选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

R^2选自甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和甲基;

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

R^4选自氢、1-哌啶基甲基和N,N-二甲基氨基甲基;

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

X是CH或N;并且

n是0、1或2;

或其药学上可接受的盐。

9.用于根据权利要求1至7中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该第三代EGFR TKI选自由以下组成的组:奥希替尼或其药学上可接受的盐、AZD3759或其药学上可接受的盐、拉泽替尼或其药学上可接受的盐、艾维替尼或其药学上可接受的盐、艾氟替尼或其药学上可接受的盐、CK-101或其药学上可接受的盐、HS-10296或其药学上可接受的盐和BPI-7711或其药学上可接受的盐。

10.用于根据权利要求1至9中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该第三代EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。

11.用于根据权利要求10所述使用的EGFR TKI,其中将该奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。

12.用于根据权利要求10或权利要求11所述使用的EGFR TKI,其中将该奥希替尼或其药学上可接受的盐以片剂形式施用。

13.用于根据权利要求10至12中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该奥希替尼或其药学上可接受的盐是甲磺酸奥希替尼。

14.用于根据权利要求1至6中任一项所述使用的EGFR TKI,其中该EGFR TKI是选自阿法替尼和达克替尼的第二代EGFR TKI。

15.EGFR TKI在制造用于在肿瘤切除后对患有表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行辅助治疗的药物中的用途,其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

16.一种对患有表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行治疗的方法,所述方法包括在肿瘤切除后用第二代或第三代EGFR TKI对该患者进行辅助治疗。

17.一种提高患有表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者的无病生存期(DFS)的方法,该方法包括在肿瘤切除后用第二代或第三代EGFR TKI对该患者进行辅助治疗。

用于治疗非小细胞肺癌的EGFR TKI

技术领域

[0001] 本说明书描述了用于在肿瘤切除后对患有表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行辅助治疗中使用的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。特别地,本说明书描述了在这种背景下第二代或第三代EGFR TKI作为辅助疗法的用途。

背景技术

[0002] 原发性肺癌是全世界最常见的癌症形式(在2018年占所有新癌症病例的大约13.5%),并且它仍然是全球癌症相关死亡的主要原因(占所有癌症死亡的25.3%)。非小细胞肺癌(NSCLC)占所有肺癌的大约80%至90%(针对NSCLC的国家综合癌症网络(NCCN)指南2019)。大约30%的所有NSCLC患者表现为早期(I-IIIA)疾病,并且以手术作为主要治疗手段。尽管用手术治疗的患者具有较好的预后,但仅用手术治疗的患者的5年生存率较低,范围从57%(IB期)至23%(IIIA期)。为了提高生存率,术后铂基辅助化疗已成为II期和III期NSCLC切除的患者以及IB期疾病切除的选定患者的标准护理。Pignon等人(J Clin Oncol[临床肿瘤学杂志]2008;26:3552-9)发现从手术和辅助化疗的5年绝对获益为5.4%,但是这些患者的复发率或死亡率仍然很高,其中5年总生存(OS)率范围从60%-74%(I期)至38%(IIIA期)。因此需要更有效的治疗。

[0003] 在2004年,报道了EGFR的外显子18-21中的激活突变与NSCLC中对EGFR-TKI疗法的反应相关(Science[科学][2004],第304卷,1497-1500;New England dournal of Medicine[新英格兰医学杂志][2004],第350卷,2129-2139)。据估计,这些突变在大约10%-16%的美国和欧洲NSCLC人类患者以及大约30%-50%的亚洲NSCLC人类患者中普遍存在。其中两个最显著的EGFR激活突变是外显子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中已检测到导致三至七个氨基酸缺失的十一个不同突变,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)。

[0004] 目前有两种第一代(埃罗替尼和吉非替尼)、两种第二代(阿法替尼和达克替尼)和一种第三代(奥希替尼)表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)可用于治疗晚期(转移性)EGFR突变阳性NSCLC。所有这些TKI在NSCLC患者中均有效,这些患者的肿瘤携带外显子19中的框内缺失和外显子21中的L858R点突变。这两种突变占所有EGFR突变的大约90%。在大约50%的患者中,对第一代和第二代EGFR TKI的抗性是由获得“看门人(gatekeeper)”突变T790M而介导的。目前,奥希替尼是唯一对外显子19缺失和L858R突变具有活性(无论是否存在T790M突变)的注册EGFR TKI。

[0005] 尽管已进行了在辅助背景下第一代EGFR TKI的研究(Cheng等人Lung Cancer[肺癌]2019;137:7-13;Zhong等人Lancet Oncol[柳叶刀肿瘤学]2018),但在肿瘤完全手术切

除后,EGFR TKI在辅助疗法中的作用仍在研究中。在这种背景下,第二代和第三代EGFR TKI的效用仍有待探索。

[0006] 奥希替尼是第三代EGFR TKI,其在EGFRm晚期NSCLC中的功效优于第一代EGFR TKI。比较作为一线疗法施用的奥希替尼相比于(versus/vs.)吉非替尼或埃罗替尼对患有晚期突变阳性EGFR(Ex19del或L858R)NSCLC的患者的功效和安全性的III期FLAURA研究(N.Engl.J Med.[新英格兰医学杂志]2018,378,113-25;N Engl J Med.[新英格兰医学杂志]2020,382(1):41-50)显示,与埃罗替尼或吉非替尼(10.2个月[95%置信区间[CI]:9.6,11.1])相比,奥希替尼组的中值无进展生存期(PFS)(18.9个月[95%CI:15.2,21.4])显著提高,其中危险比(HR)为0.46(95%CI:0.37,0.57;p<0.0001)。奥希替尼组的中值总生存期为38.6个月(95%置信区间[CI],34.5至41.8),而比较组为31.8个月(95%CI,26.6至36.0)(死亡危险比,0.80;95.05%CI,0.64至1.00;P=0.046)。根据FLAURA研究的结果,NCCN专家小组推荐奥希替尼作为这些患者的首选一线疗法。值得注意的是,在FLAURA研究中,无论在试验开始时关于已知或治疗的中枢神经系统(CNS)转移的状态如何,在奥希替尼组的6%的患者和标准EGFR TKI组的15%的患者中均观察到CNS进展事件。此外,在根据基线脑扫描患有CNS转移的患者中,奥希替尼在CNS PFS方面展示出相对于标准EGFR-TKI在名义上有统计学意义和临床意义的提高,其中CNS进展的风险降低52%(HR 0.48;95%CI 0.26-0.86p=0.014;未达到中值CNS PFS(95%CI 16.5,NC(即无法计算))相比于13.9个月(95%CI 8.3至NC);J Clin Oncol.[临床肿瘤学杂志][2018],第36卷(33),3290-7)。

[0007] ADAURA(NCT02511106;Clinical Lung Cancer[临床肺癌][2018],第19卷,第4期,e533-36)是评估在完全手术切除和辅助化疗后(当指示时)奥希替尼相比于安慰剂在被分类为患有IB-IIIA期EGFRm NSCLC的患者中的功效和安全性的3期、双盲、随机研究。出乎意料的是,根据独立数据监察委员会的建议,由于压倒性的功效,ADAURA早期被解盲了。我们已发现,在辅助背景下,奥希替尼在被分类为患有IB/II/IIIA期EGFRm NSCLC的患者中在无病生存期(DFS)方面展示出有统计学意义和临床意义的提高。

发明内容

[0008] 在第一方面,本说明书描述了一种用于在肿瘤切除后对患有表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行辅助治疗的EGFR TKI,其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

[0009] 在另一方面,本说明书描述了一种用于对完全肿瘤切除后的被分类为患有IB期、II期或IIIA期表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行辅助治疗的EGFR TKI,其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

[0010] 在另一方面,提供了一种对患有表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行治疗的方法,所述方法包括在肿瘤切除后用第二代或第三代EGFR TKI对该患者进行辅助治疗。

[0011] 在另一方面,提供了一种对完全肿瘤切除后的被分类为患有IB期、II期或IIIA期表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行治疗的方法,所述方法包括用第二代或第三代EGFR TKI对该患者进行辅助治疗。

[0012] 在另一方面,提供了EGFR TKI在制造用于在肿瘤切除后对患有表皮生长因子受体

突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行辅助治疗的药物中的用途,其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

[0013] 在另一方面,提供了EGFR TKI在制造用于对完全肿瘤切除后的被分类为患有IB期、II期或IIIA期表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者进行辅助治疗的药物中的用途,其中该EGFR TKI是第二代或第三代EGFR TKI。

[0014] 在另一方面,提供了一种提高患有表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者的无病生存期(DFS)的方法,该方法包括在肿瘤切除后用第二代或第三代EGFR TKI对该患者进行辅助治疗。

[0015] 在另一方面,提供了一种提高完全肿瘤切除后的被分类为患有IB期、II期或IIIA期表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者的无病生存期(DFS)的方法,该方法包括用第二代或第三代EGFR TKI对该患者进行辅助治疗。

[0016] 本说明书进一步描述了这种治疗,其中该辅助EGFR TKI治疗导致以下中的一种或多种:无病生存期(DFS)提高,至首次后续治疗时间(TFST)延迟或总生存期(OS)提高。

附图说明

[0017] 图1:整个ADAURA患者群体(IB/II/IIIA期)的DFS的Kaplan-Meier(KM)图

[0018] 图2:患有II-IIIA期疾病的ADAURA患者的DFS的KM图

[0019] 图3:患有IB期疾病的ADAURA患者的DFS的KM图

[0020] 图4:患有II期疾病的ADAURA患者的DFS的KM图

[0021] 图5:患有IIIA期疾病的ADAURA患者的DFS的KM图

[0022] 图6:在整个ADAURA群体中跨亚组的DFS

[0023] 图7:接受过在先辅助化疗的ADAURA患者的DFS的KM图

[0024] 图8:未接受过在先辅助化疗的ADAURA患者的DFS的KM图

具体实施方式

[0025] 如本文所用,当提及任何给定数值时,术语"约"意指在该值的±10%、±5%或±2%之内。

[0026] EGFR突变阳性NSCLC和诊断方法

[0027] 技术人员应知道EGFR中的与对EGFR-TKI疗法的反应改善相关的突变。在本说明书的各个方面,EGFR突变阳性NSCLC包含EGFR中的激活突变,单独地或与包括T790M在内的其他EGFR突变组合。在其他方面,EGFR中的激活突变包括外显子18-21中的激活突变,单独地或与包括T790M在内的其他EGFR突变组合。在其他方面,EGFR中的激活突变包括外显子19缺失或外显子21中的错义突变,单独地或与包括T790M在内的其他EGFR突变组合。在其他方面,EGFR中的激活突变包括外显子19缺失或外显子21L858R取代突变,单独地或与包括T790M在内的其他EGFR突变组合。在其他方面,EGFR中的激活突变包括外显子19缺失或L858R取代突变。在其他方面,EGFR中的激活突变包括外显子19缺失或外显子21L858R取代突变。

[0028] 技术人员应知道检测EGFR激活突变的许多方法。适合用于这些方法的测试已得到美国食品和药品管理局(FDA)的批准。这些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，使用来源于患者的肿瘤组织样品来评估EGFR突变状态。用于检测EGFR激活突变、特别是用于检测外显子19缺失或外显子21L858R取代突变的合适诊断测试的具体实例是Cobas™EGFR突变测试v2(罗氏分子诊断公司(Roche Molecular Diagnostics))。

[0029] 因此，在各个方面，EGFR突变阳性NSCLC包含EGFR中的激活突变(诸如外显子18-21中的激活突变，例如外显子19缺失或外显子21中的错义突变，例如外显子19缺失或外显子21L858R取代突变)，其中已使用适当的诊断测试确定了患者的EGFR突变状态。在其他方面，已使用肿瘤组织样品确定了EGFR突变状态。在其他方面，已使用血浆样品确定了EGFR突变状态。在其他方面，诊断方法使用FDA批准的测试。在其他方面，诊断方法使用Cobas™ EGFR突变测试(v1或v2)。

[0030] EGFR TKI

[0031] EGFR TKI可以表征为第一代、第二代或第三代EGFR TKI，如下所述。

[0032] 第一代EGFR TKI是带有激活突变的EGFR的可逆抑制剂，其不会显著抑制带有T790M突变的EGFR。第一代TKI的实例包括吉非替尼和埃罗替尼。

[0033] 第二代EGFR TKI是带有激活突变的EGFR的不可逆抑制剂，其不会显著抑制带有T790M突变的EGFR。第二代TKI的实例包括阿法替尼和达克替尼。

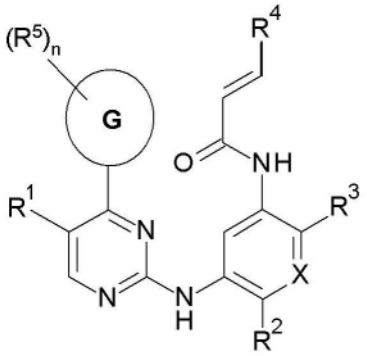
[0034] 第三代EGFR TKI是带有激活突变的EGFR的抑制剂，其也显著抑制带有T790M突变的EGFR，而不显著抑制野生型EGFR。第三代TKI的实例包括具有式(I)的化合物、奥希替尼、AZD3759、拉泽替尼(lazertinib)、纳扎替尼(nazartinib)、CO1686(罗西替尼(rociletinib))、HM61713、ASP8273、EGF816、PF-06747775(马韦尔替尼(mavelerrinib))、艾维替尼(avitinib/abivertinib)、艾氟替尼(alflutinib)(AST2818)和CK-101(RX-518)、HS-10296以及BPI-7711。其他实例包括奥瑞替尼(oritinib)(SH-1028)、吡氟替尼(befortinib)(D-0316)、ASK-120067、ZN-e4、YZJ-0318、TL007 XZP(基耐替尼(kenaitinib))、YK-029A、SLC005-I、TY-9591、XZP-5809-TT1、ZSP0391和TQB3456。

[0035] 在一方面，EGFR TKI是第二代EGFR TKI。在另一方面，第二代EGFR TKI选自达克替尼或其药学上可接受的盐和阿法替尼或其药学上可接受的盐。

[0036] 在一方面，EGFR TKI是第三代EGFR TKI。在另一方面，第三代EGFR TKI是如下定义的具有式(I)的化合物。在另一方面，第三代EGFR TKI选自由以下组成的组：奥希替尼或其药学上可接受的盐、AZD3759或其药学上可接受的盐、拉泽替尼或其药学上可接受的盐、艾维替尼或其药学上可接受的盐、艾氟替尼或其药学上可接受的盐、CK-101或其药学上可接受的盐、HS-10296或其药学上可接受的盐和BPI-7711或其药学上可接受的盐。在另一方面，第三代EGFR TKI是奥希替尼或其药学上可接受的盐。

[0037] 具有式(I)的化合物

[0038] 在一方面，EGFR TKI是具有式(I)的化合物：

[0039] 

(I)

[0040] 其中：

[0041] G选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、吲哚-3-基、吲唑-1-基、3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]吲哚-10-基、6,7,8,9-四氢吡啶并[1,2-a]吲哚-10-基、5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基、吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基和吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基；

[0042] R^1选自氢、氟、氯、甲基和氰基；

[0043] R^2选自甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和甲基；

[0044] R^3选自(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲基氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲基氨基)乙基](甲基)氨基、2-(二甲基氨基)乙氧基、2-(甲基氨基)乙氧基、5-甲基-2,5-二氮杂螺[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]哌嗪一1一基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基和4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基；

[0045] R^4选自氢、1-哌啶基甲基和N,N-二甲基氨基甲基；

[0046] R^5独立地选自甲基、乙基、丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟、氯和环丙基；

[0047] X是CH或N;并且

[0048] n是0、1或2；

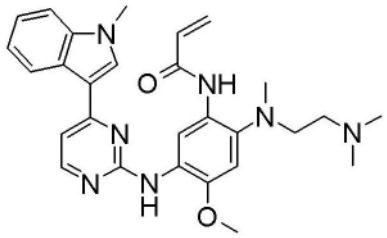
[0049] 或其药学上可接受的盐。

[0050] 在另一方面,提供了如上定义的具有式(I)的化合物,其中G选自吲哚-3-基和吲唑-1-基;R^1选自氢、氟、氯、甲基和氰基;R^2选自甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基;R^3选自[2-(二甲基氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲基氨基)乙基](甲基)氨基、2-(二甲基氨基)乙氧基和2-(甲基氨基)乙氧基;R^4是氢;R^5选自甲基、2,2,2-三氟乙基和环丙基;X是CH或N;并且n是0或1;或其药学上可接受的盐。

[0051] 具有式(I)的化合物的实例包括描述于WO 2013/014448、WO 2015/175632、WO 2016/054987、WO 2016/015453、WO 2016/094821、WO 2016/070816和WO 2016/173438中的那些。

[0052] 奥希替尼及其药物组合物

[0053] 奥希替尼具有以下化学结构：

[0054] 

[0055] 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-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。奥希替尼描述于WO 2013/014448中。奥希替尼也被称为AZD9291。

[0056] 奥希替尼能以如下甲磺酸盐的形式存在:N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐。甲磺酸奥希替尼也被称为TAGRISSO™。

[0057] 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。如果需要修改剂量,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)。片剂制剂描述于WO 2015/101791中。

[0058] 因此,在一方面,奥希替尼或其药学上可接受的盐呈甲磺酸盐的形式,即N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐。

[0059] 在一方面,将奥希替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。在另一方面,将甲磺酸奥希替尼每日施用一次。

[0060] 在一方面,奥希替尼的总日剂量为约80mg。在另一方面,甲磺酸奥希替尼的总日剂量为约95.4mg。

[0061] 在一方面,奥希替尼的总日剂量为约40mg。在另一方面,甲磺酸奥希替尼的总日剂量为约47.7mg。

[0062] 在一方面,奥希替尼或其药学上可接受的盐呈片剂形式。

[0063] 在一方面,将奥希替尼或其药学上可接受的盐以包含一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的形式施用。在另一方面,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)。

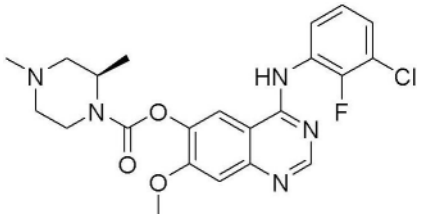
[0064] 在一方面,该组合物呈片剂的形式,其中片芯包含:(a)从2至70份的奥希替尼或其药学上可接受的盐;(b)从5至96份的两种或更多种药物稀释剂;(c)从2至15份的一种或多种药物崩解剂;以及(d)从0.5至3份的一种或多种药物滑润剂;并且其中所有份是按重量计,并且份数之和(a)+(b)+(c)+(d)=100。

[0065] 在一方面,该组合物呈片剂的形式,其中片芯包含:(a)从7至25份的奥希替尼或其药学上可接受的盐;(b)从55至85份的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)从2至8份的药物崩解剂,其中药物崩解剂包括低取代羟丙基纤维素;(d)从1.5至2.5份的药物滑润剂,其中药物滑润剂包括硬脂酰富马酸钠;并且其中所有份是按重量计,并且份数之和(a)+(b)+(c)+(d)=100。

[0066] 在一方面，该组合物呈片剂的形式，其中片芯包含：(a)约19份的甲磺酸奥希替尼；(b)约59份的甘露糖醇；(c)约15份的微晶纤维素；(d)约5份的低取代羟丙基纤维素；以及(e)约2份的硬脂酰富马酸钠；并且其中所有份是按重量计，并且份数之和(a)+(b)+(c)+(d)+(e)＝100。

[0067] AZD3759

[0068] AZD3759具有以下化学结构：

[0069] 

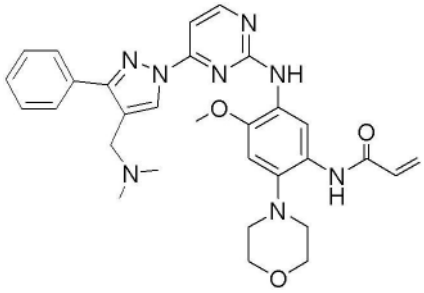
[0070] 已知AZD3759的游离碱的化学名为：4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基(2R)-2,4-二甲基-1-哌嗪甲酸酯。AZD3759描述于WO 2014/135876中。

[0071] 在一方面，将AZD3759或其药学上可接受的盐每日施用两次。在另一方面，将AZD3759每日施用两次。

[0072] 在一方面，AZD3759的总日剂量为约400mg。在另一方面，约200mg的AZD3759每日施用两次。

[0073] 拉泽替尼

[0074] 拉泽替尼具有以下化学结构：

[0075] 

[0076] 已知拉泽替尼的游离碱的化学名为N-{5-[(4-{4-[(二甲基氨基)甲基]-3-苯基-1H-吡唑-1-基}-2-嘧啶基)氨基]-4-甲氧基-2-(4-吗啉基)苯基}丙烯酰胺。拉泽替尼描述于WO 2016/060443中。拉泽替尼也被称为YH25448和GNS-1480。

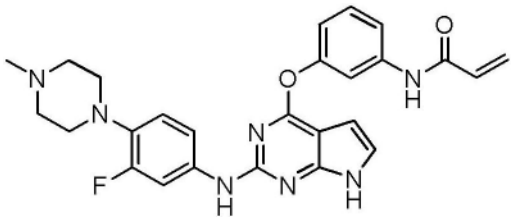
[0077] 在一方面，将拉泽替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。在另一方面，将拉泽替尼每日施用一次。

[0078] 在一方面，拉泽替尼的总日剂量为约20至320mg。

[0079] 在一方面，拉泽替尼的总日剂量为约240mg。

[0080] 艾维替尼(avitinib/abivertinib)

[0081] 艾维替尼具有以下化学结构：

[0082] 

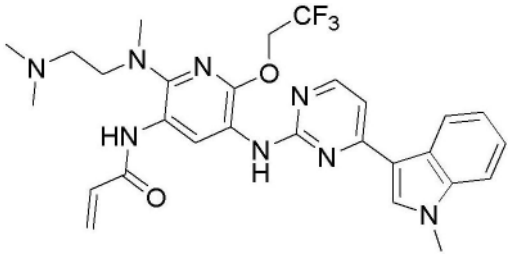
[0083] 已知艾维替尼的游离碱的化学名为:N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4一基)氧基)苯基)丙-2-烯酰胺。艾维替尼披露于US 2014038940中。艾维替尼(avitinib)也被称为艾维替尼(abivertinib)。

[0084] 在一方面,将艾维替尼或其药学上可接受的盐每日施用两次。在另一方面,将马来酸艾维替尼每日施用两次。

[0085] 在一方面,马来酸艾维替尼的总日剂量为约600mg。

[0086] 艾氟替尼(伏美替尼(furmonertinib))

[0087] 艾氟替尼具有以下化学结构:

[0088] 

[0089] 已知艾氟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}-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-{[4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}吡啶-3-基}丙烯酰胺。艾氟替尼披露于WO 2016/15453中。艾氟替尼也被称为AST2818。

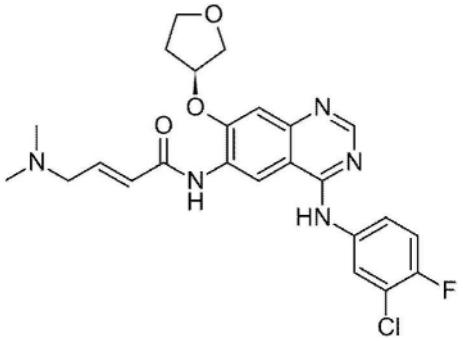
[0090] 在一方面,将艾氟替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。在另一方面,将甲磺酸艾氟替尼每日施用一次。

[0091] 在一方面,甲磺酸艾氟替尼的总日剂量为约80mg。

[0092] 在一方面,甲磺酸艾氟替尼的总日剂量为约40mg。

[0093] 阿法替尼

[0094] 阿法替尼具有以下化学结构:

[0095] 

[0096] 已知阿法替尼的游离碱的化学名为:N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-[(3S)-氧杂戊环-3-基]氧基喹唑啉-6-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺。阿法替尼披露于WO 02/50043中。阿法替尼也被称为吉泰瑞(Gilotrif)。

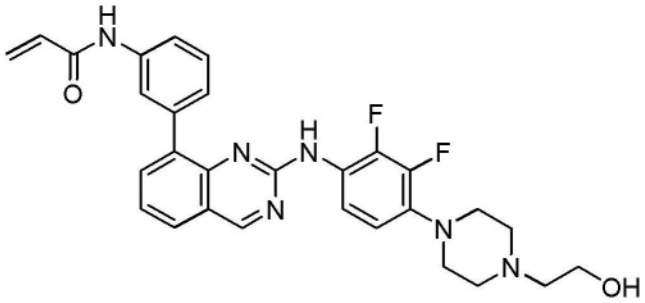
[0097] 在一方面,将阿法替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。在另一方面,将马来酸阿法替尼每日施用一次。

[0098] 在一方面,马来酸阿法替尼的总日剂量为约40mg。

[0099] 在一方面,马来酸阿法替尼的总日剂量为约30mg。

[0100] CK-101

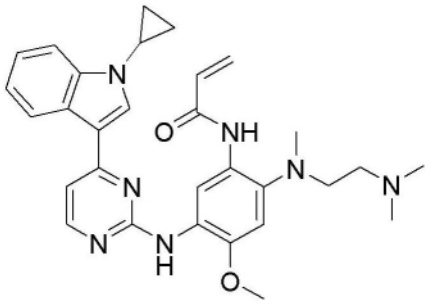
[0101] CK-101具有以下化学结构:

[0102] 

[0103] 已知CK-101的游离碱的化学名为:N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺。CK-101披露于WO 2015/027222中。CK-101也被称为RX-518。

[0104] HS-10296(阿美替尼(almonertinib))

[0105] HS-10296(阿美替尼)具有以下化学结构:

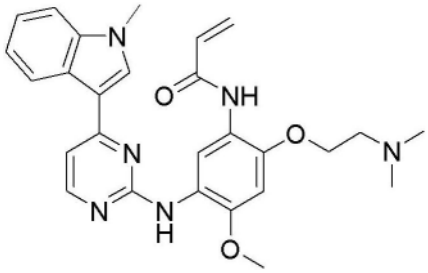
[0106] 

[0107] 已知HS-10296的游离碱的化学名为:N-[5-[[4-(1-环丙基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基-甲基-氨基]-4-甲氧基-苯基]丙-2-烯酰胺。HS-10296披露于WO 2016/054987中。

[0108] 在一方面,HS-10296的总日剂量为约110mg。

[0109] BPI-7711

[0110] BPI-7711具有以下化学结构:

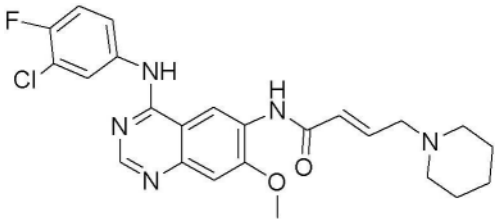
[0111] 

[0112] 已知BPI-7711的游离碱的化学名为:N-[2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]丙-2-烯酰胺。BPI-7711披露于WO 2016/94821中。

[0113] 在一方面,BPI-7711的总日剂量为约180mg。

[0114] 达克替尼

[0115] 达克替尼具有以下化学结构:

[0116] 

[0117] 已知达克替尼的游离形式的化学名为:(2E)-N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺。达克替尼描述于WO 2005/107758中。达克替尼也被称为PF-00299804。

[0118] 达克替尼能以如下达克替尼一水合物的形式存在:即(2E)-N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺一水合物。

[0119] 在一方面,将达克替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次。在另一方面,将达克替尼一水合物每日施用一次。

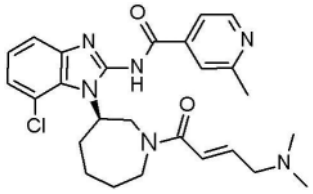
[0120] 在一方面,达克替尼一水合物的总日剂量为约45mg。

[0121] 在一方面,达克替尼或其药学上可接受的盐呈片剂形式。

[0122] 在一方面,将达克替尼或其药学上可接受的盐以包含一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的形式施用。在另一方面,该一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物、微晶纤维素、羟乙酸淀粉钠和硬脂酸镁。

[0123] 纳扎替尼

[0124] 纳扎替尼具有以下化学结构:

[0125] 

[0126] 已知纳扎替尼的游离碱的化学名为:N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并rdl咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺。纳扎替尼披露于WO 2013/184757中。

[0127] 在一方面,纳扎替尼的总日剂量为约150mg、约225mg或约350mg。

[0128] 患者和临床结局

[0129] 与现有的标准护理、安慰剂或不治疗相比,患有表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者可以从改善的预后中获益,这些患者可以任选地被分类为患有IB期、II期和IIIA期疾病,在肿瘤切除后接受用于根据本说明书所述的方法进行使用的EGFR TKI。特别地,肿瘤切除后的辅助EGFR TKI治疗可以提供以下中的一种或多种:无病生存期(DFS)提高;至首次后续治疗时间(TFST)延迟;或总生存期(OS)提高。

[0130] DFS定义为从随机分组(或开始治疗)起直到疾病复发或死亡之日的时间。DFS的提高可以相对于现有的标准护理、安慰剂或不治疗来测量。在一方面,DFS可以相对于安慰剂或不治疗来测量。

[0131] 在一方面,辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发或死亡风险的至少约50%(诸如至少约60%、至少约70%或至少约80%)降低。在另一方面,该患者在完全肿瘤切除后可以任选地已被分类为患有IB期、II期或IIIA期EGFRm NSCLC,并且辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发

或死亡风险的约75％(诸如76％、77％、78、79％、80％或81％)降低。在另一方面,该患者在完全肿瘤切除后可以任选地已被分类为患有IB期、II期或IIIA期EGFRm NSCLC,并且辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发或死亡风险的约75％至约90％(诸如77％至约88％;或诸如77％至约82％;或诸如约78％至约80％)降低。在另一方面,该患者在完全肿瘤切除后可以任选地已被分类为患有II期或IIIA期EGFRm NSCLC,并且辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发或死亡风险的约80％(诸如81％、82％、83％、84％或85％)降低。在另一方面,该患者在完全肿瘤切除后可以任选地已被分类为患有II期或IIIA期EGFRm NSCLC,并且辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发或死亡风险的约80％至约90％(诸如约80％至约85％;或诸如约82％至约84％)降低。在另一方面,该患者在完全肿瘤切除后可以任选地已被分类为患有IB期EGFRm NSCLC,并且辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发或死亡风险的约50％(诸如48％、49％、50％、51％或52％)降低。在另一方面,该患者在完全肿瘤切除后可以任选地已被分类为患有IB期EGFRm NSCLC,并且辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发或死亡风险的约45％至约55％(诸如约48％至约52％;或诸如约49％至约51％)降低。在另一方面,该患者在完全肿瘤切除后可以任选地已被分类为患有II期EGFRm NSCLC,并且辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发或死亡风险的约80％(诸如81％、82％、83％、84％或85％)降低。在另一方面,该患者在完全肿瘤切除后可以任选地已被分类为患有II期EGFRm NSCLC,并且辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发或死亡风险的约80％至约90％(诸如约80％至约85％;或诸如约82％至约84％)降低。在另一方面,该患者在完全肿瘤切除后可以任选地已被分类为患有IIIA期EGFRm NSCLC,并且辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发或死亡风险的约85％(诸如86％、87％、88％、89％或90％)降低。在另一方面,该患者在完全肿瘤切除后可以任选地已被分类为患有IIIA期EGFRm NSCLC,并且辅助EGFR TKI治疗提供疾病复发或死亡风险的约85％至约95％(诸如约85％至约90％;或诸如约87％至约89％)降低。

[0132] 在一方面,辅助EGFR TKI治疗提供至少约12个月(诸如至少约24个月、诸如至少约36个月、诸如至少约48个月或诸如至少约60个月)的DFS。

[0133] 在一方面,辅助EGFR TKI治疗在约12个月时提供约97％(诸如95％、96％、97％、98％或99％)的DFS的概率。在另一方面,辅助EGFR TKI治疗在约12个月时提供约95％至约99％(诸如约95％至约98％;或诸如约96％至98％)的DFS的概率。在另一方面,辅助EGFR TKI治疗在约24个月时提供约90％(诸如87％、88％、89％、90％、91％或92％)的DFS的概率。在另一方面,辅助EGFR TKI治疗在约24个月时提供约85％至约95％(诸如约86％至约92％;或诸如约87％至约91％)的DFS的概率。在另一方面,辅助EGFR TKI治疗在约36个月时提供约80％(诸如77％、78％、79％、80％、81％或82％)的DFS的概率。在另一方面,辅助EGFR TKI治疗在约36个月时提供约75％至约85％(诸如约77％至约82％;或诸如约78％至约80％)的DFS的概率。

[0134] 在一方面,辅助EGFR TKI治疗在约24个月时提供至少约30％(诸如至少约28％、29％、30％、31％或32％)的DFS的概率增加。在另一方面,辅助EGFR TKI治疗在约24个月时提供至少约28％至约32％(诸如至少约29％至约31％)的DFS的概率增加。在另一方面,辅助EGFR TKI治疗在约36个月时提供至少约30％(诸如至少约28％、29％、30％、31％或32％)的DFS的概率增加。在另一方面,辅助EGFR TKI治疗在约36个月时提供至少约28％至约32％(诸如至少约29％至约31％)的DFS的概率增加。

[0135] 在一方面，辅助EGFR TKI治疗提供至少约48个月的中值DFS。在另一方面，辅助EGFR TKI治疗提供至少约54个月的中值DFS。在另一方面，辅助EGFR TKI治疗提供至少约60个月的中值DFS。在另一方面，辅助EGFR TKI治疗提供至少约66个月的中值DFS。在另一方面，辅助EGFR TKI治疗提供至少约72个月的中值DFS。

[0136] TFST定义为从随机分组(或开始治疗)之日起到中止辅助EGFR TKI治疗后抗癌疗法开始日期或死亡之日的较早时间。

[0137] 在一方面，辅助EGFR TKI治疗提供至少约12个月(诸如至少约24个月、诸如至少约36个月、诸如至少约48个月或诸如至少约60个月)的TFST。

[0138] OS是从随机分组(或开始治疗)起到死亡之日(由于任何原因)的时间。

[0139] 在一方面，辅助EGFR TKI治疗提供至少约60个月的中值OS。在另一方面，辅助EGFR TKI治疗提供至少约72个月的中值OS。在另一方面，辅助EGFR TKI治疗提供大约至少约84个月的中值OS。在另一方面，辅助EGFR TKI治疗提供大约至少约96个月的中值OS。

[0140] 根据病理学标准，患有局部晚期或转移性EGFR突变阳性NSCLC的患者可以已在术后被分类为患有IB期、II期或IIIA期疾病，这些患者接受用于根据本说明书所述的方法进行使用的EGFR TKI。分期可以根据肺癌的TNM(肿瘤、淋巴结、转移)分期系统(AJCC癌症分期手册(AJCC Cancer Staging Manual)，第7版，施普林格出版社(Springer)，纽约)来确定。

[0141] 在一方面，该患者是完全肿瘤切除后的被分类为患有IB期、II期或IIIA期表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者。在一方面，该患者是完全肿瘤切除后的被分类为患有II期或IIIA期表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者。在一方面，该患者是完全肿瘤切除后的被分类为患有IB期表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者。在一方面，该患者是完全肿瘤切除后的被分类为患有II期表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者。在一方面，该患者是完全肿瘤切除后的被分类为患有IIIA期表皮生长因子受体突变阳性(EGFRm)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者。

[0142] 在一方面，该患者接受过辅助化疗。在一方面，该患者未接受过辅助化疗。

[0143] 实例

[0144] 用于评估AZD9291相比于安慰剂在完全肿瘤切除后在进行或未进行辅助化疗的情况下在患有表皮生长因子受体突变阳性IB-IIIA期非小细胞肺癌的患者中的功效和安全性的III期、双盲、随机、安慰剂对照、多中心研究(ADAURA)

[0145] ADAURA(NCT02511106;Clinical Lung Cancer[临床肺癌][2018]，第19卷，第4期，e533-36)是用于评估AZD9291相比于安慰剂在患有具有中心确认的最常见的敏感性EGFR突变(Ex19Del和L858R)(单独地或与其他EGFR突变组合)(如通过中心测试确认的)的IB-IIIA期非小细胞肺癌(NSCLC)的患者中的功效和安全性的3期、双盲、随机、安慰剂对照研究，这些患者已完全切除肿瘤，进行或未进行术后辅助化疗。辅助化疗应当包括给予最多4个周期的铂基双药。

[0146] 研究设计概述

[0147] 患者以1:1被随机分组接受AZD9291或安慰剂。患者在随机分组前已从手术中充分恢复，并且完成了任何标准护理辅助化疗。如果不施用辅助化疗，则在完全手术切除后10周内将患者随机分组；如果施用辅助化疗，则在手术后26周内将患者随机分组。

[0148] 考虑到被发现具有野生型EGFR的患者、样本耗损和由于其他原因的10％筛选失败率，估计将筛选大约3200名患者以随机分组大约700名患者。大约60％的患者从亚洲招募，并且大约40％的患者从非亚洲国家招募。患有1B期癌症的随机分组患者的比例为大约30％，并且患有II-IIIA期的随机分组患者的比例为大约70％。在随机分组时，按分期(IB与II与IIIA)、突变类型(Ex19Del/L858R，单独地或与其他EGFR突变组合)(如由中心实验室使用基于组织的测试确认的)和人种(亚洲/非亚洲)对患者进行分层。

[0149] 在完全切除后，所有患者均需要在开始治疗前28天内进行基线CT扫描(胸部和腹部，包括肝脏和肾上腺)，以确认不存在疾病。

[0150] 患者在基线、2周、4周、12周和每12周接受安全性评估，直到完成或中止治疗。所有研究患者均必须在停止治疗后进行28天的随访。患者最多治疗3年，或者直到疾病复发或满足其他中止标准。

[0151] 患者针对疾病复发接受常规CT扫描(胸部和腹部，包括肝脏和肾上腺)与另外的解剖成像，如通过患者的体征和症状指示的。无病生存期(DFS)应当从随机分组之日起直到通过研究现场评估疾病复发或在没有复发的情况下死亡(由于任何原因)之日进行测量。

[0152] 将在12周、24周对患者进行疾病复发随访，然后每24周直到5年(看作是264周)，此后每年一次。在疾病复发后，将每24周对患者进行总生存期(OS)随访，直到5年(看作是264周)，然后此后每年一次。

[0153] 在疾病复发时，将对患者进行重新分期，并且将记录所有NSCLC复发部位。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。

[0154] 在从首例患者随机分组起的前2年内大约每6个月召集并会见独立数据监察委员会(IDMC)，此后大约每年一次。IDMC将审查安全性评估，并且根据安全性发现提出继续、修改或停止研究的建议。将审查严重不良事件、不良事件和其他安全性数据，并且将由IDMC评价个体和汇总安全性数据。

[0155] 最初将按照研究方案对患者进行随访，直到初步分析的数据截止(根据28个月的招募期，估计为首例受试者随机分组后的68-70个月)。如果在初步分析时在IB群体中明显少于70例DFS事件，则将根据相同的研究计划对所有患者进行进一步随访，直到“IB分析”。

[0156] 在初步分析(或“IB分析”，如果需要)后，将根据简化研究计划对患者进行生存随访(OS延长期)，直到延长OS分析的数据截止，这将发生在初步分析数据截止日期后的大约一年。可替代地(或另外)，将在末例受试者入组(LSI)后5年对患者进行生存随访，这将发生在初步分析数据截止日期后的大约两年。此延长OS分析将不会受事件数量的驱动，因此结果将仅被视为探索性的。如果在延长OS分析的数据截止时有任何剩余的患者服用研究药物，则他们将能够继续研究治疗，直到完成或满足治疗中止标准。

[0157] 在延长OS分析后，ADAURA研究将被关闭，并且将完全停止对不再服用研究治疗的全球招募患者的生存、癌症治疗和安全性数据的收集。将在研究之外管理仍在服用研究药物的任何患者。

[0158] 目标患者群体

[0159] 这样的男性和女性患者符合本研究的条件，他们的年龄为18岁及以上(来自日本/中国台湾的患者的年龄为至少20岁)，经组织学确诊为原发性非鳞状非小细胞肺癌，完全手术切除了原发性肿瘤，并且根据病理学标准，在术后被分类为IB期、II期或IIIA期(在日本

排除了IB期患者)。当已随机分组大约210名(30%)患者时,关闭了患有IB期疾病的患者的招募;并且当已随机分组大约470名(70%)患者时,关闭了患有II-IIIA期疾病的患者的招募。确认患者患有肿瘤,该肿瘤携带已知与EGFR-TKI敏感性相关的最常见的EGFR突变(Ex19Del;L858R)之一,单独地或与其他EGFR突变组合,如通过中心测试确认的。

[0160] 患者可以根据标准护理接受过最多4个周期的在先铂双药辅助化疗,但是必须没有接受过在先放疗。不允许术前(新辅助)铂基或其他化疗。

[0161] 治疗持续时间

[0162] 在随机分组后开始用AZD9291(80mg,每日一次)或安慰剂进行治疗。患者将继续接受随机治疗,直到疾病复发,满足治疗中止标准,或治疗完成。最长治疗持续时间为3年(156周)。

[0163] 研究产品、剂量和施用方式

[0164] AZD9291是一种口服的、有效的、具选择性的、具中枢神经系统(CNS)活性的、不可逆的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI),其以相对于野生型EGFR显著的选择性裕度有效对抗NSCLC中的EGFR-TKI敏感性和抗性两种突变。根据随机分组方案,施用AZD9291(80mg口服,每日一次)或相匹配的安慰剂。

[0165] 关键纳入标准

[0166] a)经组织学确诊为原发性非小细胞肺癌(NSCLC),主要为非鳞状组织学。

[0167] b)根据病理学标准,患者必须在术后被分类为IB期、II期或IIIA期。分期将根据肺癌的TNM(肿瘤、淋巴结、转移)分期系统(第7版)。

[0168] c)中心实验室确认,肿瘤携带已知与EGFR-TKI敏感性相关的2种常见的EGFR突变(Ex19del、L858R)之一,单独地或与包括T790M在内的其他EGFR突变组合。

[0169] d)原发性NSCLC的完全手术切除是强制性的。所有大体疾病都必须在手术结束时被切除。切除的所有手术裕度都必须是肿瘤阴性的。切除可以通过开放或视频辅助胸外科手术(VATS)技术完成。

[0170] e)在随机分组时从手术和标准术后治疗(如果适用)中完全恢复。手术后4周内不能开始治疗。对于未接受过辅助化疗的患者,从手术到随机分组之间可以经过不超过10周;对于接受过辅助化疗的患者,从手术到随机分组之间可以经过不超过26周。在任何手术后术后伤口必须完全愈合。对于接受过术后铂基辅助化疗的患者,从化疗的末次施用剂量到随机分组之日必须经过至少2周(但不超过10周)。在开始研究治疗时,患者必须已从大于CTCAE 1级的所有在先疗法毒性中恢复,但脱发和在先铂疗法相关的2级神经病变除外。

[0171] f)世界卫生组织体力状态评分为0至1。

[0172] 关键排除标准

[0173] a)用任何以下一项治疗:用于当前肺癌的术前或术后或计划的放射疗法;术前(新辅助)铂基或其他化疗;除标准铂基双药术后辅助化疗以外的用于治疗NSCLC的任何在先抗癌疗法,包括研究疗法;用新辅助或辅助EGFR-TKI的在先治疗;在首剂研究药物的4周内的大手术(包括原发性肿瘤手术,不包括血管通路的放置);患者目前接受(或无法在接受首剂研究治疗前停止使用)已知是CYP3A4的有效诱导剂的药物或草药补充剂(至少3周前);在化合物或其任何相关材料的五个半衰期内用研究药物治疗(如果已知)。

[0174] b)仅进行了环节切除术或楔形切除术的患者。

[0175] c)其他恶性肿瘤史,除了:经充分治疗的非黑素瘤皮肤癌、经有疗效地治疗的原位癌或经有疗效地治疗的其他实体瘤,它们在治疗结束后的>5年内没有疾病证据,并且在治疗医师看来,没有在先恶性肿瘤复发的重大风险。

[0176] d)在开始研究治疗时,大于CTCAE 1级的所有未解决的在先疗法毒性,但脱发和在先铂疗法相关的2级神经病变除外。

[0177] e)严重或不受控制的全身性疾病的任何证据,这些严重或不受控制的全身性疾病包括不受控制的高血压和活动性出血体质,它们在研究者看来使得患者不希望参与试验或将危害对方案的依从性;或活动性感染的任何证据,这些活动性感染包括乙型肝炎、丙型肝炎和人类免疫缺陷病毒(HIV)。活动性感染将包括因感染而接受静脉内治疗的任何患者;活动性乙型肝炎感染将至少包括基于血清学评估的乙型肝炎表面抗原阳性(HbsAg阳性)的所有患者。

[0178] f)难治性恶心和呕吐、慢性胃肠疾病、无法吞咽配制产品或先前进行过大肠切除而排除AZD9291的充分吸收。

[0179] g)任何以下心脏标准:使用筛选诊所ECG机器导出的QTcF值从3个ECG获得的平均静息校正QT间期(QTc)>470msec;任何临床上重要的静息ECG的节律、传导或形态的异常,例如完全性左束支传导阻滞、三度心脏传导阻滞、二度心脏传导阻滞;增加QTc延长风险或心律失常事件风险的任何因素,诸如心力衰竭、低钾血症、先天性长QT综合征、长QT综合征家族史或一级亲属40岁以下不明原因的猝死,或已知延长QT间期的任何伴随服药。

[0180] h)ILD、药物诱导的ILD、需要类固醇治疗的放射性肺炎的既往病史,或临床活动性ILD的任何证据。

[0181] i)骨髓储备不足或器官功能不足,如任何以下化验值所展示的:绝对嗜中性粒细胞计数<1.5x109/L;血小板计数<100x109/L;血红蛋白<90g/L;p-丙氨酸转氨酶(ALT)>2.5x正常上限(ULN);天冬氨酸转氨酶(AST)>2.5x ULN;总胆红素>1.5x ULN或在存在已记录的吉尔伯特综合征(未结合高胆红素血症)的情况下>3x ULN;肌酐>1.5x ULN同时肌酐清除率<50mL/min(通过Cockcroft和Gault公式测量或计算);仅当肌酐>1.5x ULN时才需要确认肌酐清除率。

[0182] 功效评估

[0183] 无病生存期(DFS)

[0184] 无病生存期是本研究的主要终点,并且定义为从随机分组之日起直到疾病复发或在没有疾病复发的情况下因任何原因死亡之日的时间。疾病复发定义为通过研究现场评估根据CT或MRI扫描的疾病复发和/或根据活检的病理性疾病的证据。主要群体是II/IIIA期患者。

[0185] 2、3、4和5年的DFS率分别定义为在2、3、4和5年时存活且无疾病的患者比例,根据在初步分析时DFS的主要终点的Kaplan Meier图来估计。

[0186] 将使用用于生成p值的按分期(II、IIIA)、突变类型(Ex19Del、L858R,单独地或与其他EGFR突变组合)和人种(亚洲、非亚洲)分层的对数秩检验以及使用用于处理关系的Breslow方法分析患有II-IIIA期癌症的患者子集的DFS。将使用用于生成p值的按分期(IB、II、IIIA)、突变状态(Ex19Del、L858R,单独地或与其他EGFR突变组合,如通过中心测试确认的)和人种(亚洲、非亚洲)分层的对数秩检验以及使用用于处理关系的Breslow方法分析整

个群体的DFS。将如下直接从U和V统计量获得危险比和置信区间(Berry等人1991，Statistics in Medicine[医学统计学]，第10卷，第749-55页；Selke和Siegmund 1983，Biometrika[生物统计学报]，第70卷，第315-26页)：

[0187] HR＝exp(U/V)

[0188] HR的95％CI＝(exp{U/V-1.96/√V}，exp{U/V+1.96√V})

[0189] 其中U＝$\Sigma_i(d_{1i}-e_{1i})$是对数秩检验统计量(其中d_{1i}和e_{1i}是组1中观察到的和预期的事件)，并且√V是从以分层(STRATA)项作为分层变量的LIFETEST程序获得的对数秩检验统计量的标准差。HR是危险比，并且CI是置信区间。

[0190] 将按治疗组给出DFS的Kaplan-Meier(KM)图。

[0191] 总生存期(OS)

[0192] 总生存期定义为从随机分组起到死亡之日(由于任何原因)的时间。

[0193] 在随机分组后，将每24周对患者进行生存随访，持续5年(264周)，然后此后每年一次，直到研究关闭。

[0194] 2、3、4和5年的OS率分别定义为在2、3、4和5年时存活的患者比例，根据在初步分析时OS的Kaplan Meier图来估计。

[0195] 将在初步分析时使用用于生成p值的按分期(IB、II、IIIA)、突变类型(Ex19Del、L858R，单独地或与其他EGFR突变组合)和人种(亚洲、非亚洲)分层的对数秩检验以及使用用于处理关系的Breslow方法分析OS数据。将如上所述的直接从U和V统计量获得危险比和置信区间(前提是有足够的事件可用于有意义的分析(＞20例死亡)，否则将提供描述性总结)。

[0196] 至首次后续治疗时间或至死亡时间

[0197] 至首次后续治疗时间(TFST)或至死亡时间定义为从随机分组之日起到中止研究药物后抗癌疗法开始日期或死亡之日的较早时间。在分析时不知道是否接受过后续治疗或不知道是否已死亡的任何患者将在最后已知未接受过后续治疗的时间进行截尾；即确认这一点的最后一次随访。

[0198] 结果

[0199] 根据独立数据监察委员会(IDMC)的建议，ADAURA基于其压倒性功效的确定而早期被解盲了。本文给出的结果来源于2020年1月数据截止后进行的分析。DCO最初预计在2022年2月。

[0200] 整个患者组、患有II-IIIA期疾病的患者、患有IB期疾病的患者、患有II期疾病的患者、患有IIIA期疾病的患者以及接受过和未接受过辅助化疗的患者的DFS的KM图分别显示在图1-图5、图7和图8中。数据总结在下面的表1和表2中。

[0201] 关键发现是：

[0202] •在II/IIIA期患者的主要群体中，相比于安慰剂，在奥希替尼的情况下疾病复发或死亡的风险降低83％(DFS HR＝0.17(0.12，0.23)；p＜0.0001)

[0203] •在整个群体中，相比于安慰剂，在奥希替尼的情况下疾病复发或死亡的风险降低79％(DFS HR 0.21[95％C1 0.16，0.28]：p＜0.0001)

[0204] •在整个群体中，奥希替尼相比于安慰剂的2年DFS率分别为89％相比于53％

[0205] •无论患者是否接受过在先辅助化疗，DFS都一致提高

[0206] • 未成熟OS(5%成熟度)显示出有利于奥希替尼的生存趋势：

[0207] ○II/IIIα期患者群体:奥希替尼:8例死亡(3%),安慰剂:17例死亡(7%)

[0208] 表1

[0209]

	II-IIIA期 n(o) = 233 n(p) = 237	IB/II/IIIA期 n(o) = 339 n(p) = 343	辅助化疗 n(o) = 187 n(p) = 191	无辅助化疗 n(o) = 152 n(p) = 152
中值DFS，月 (95% CI) 奥希替尼 *安慰剂*	**NR (38.8, NC)** *20.4 (16.6, 24.5)*	**NR (NC.NC)** *28.1 (22.1, 35.8)*	**NR (38.8, NC)** *22.3 (17.5, 35.0)*	**NR (NC, NC)** *33.1 (22.1, NC)*
HR (95% CI)	0.17(0.12, 0.23); p < 0.0001	0.21(0.16, 0.28); p < 0.0001	0.17(0.11, 0.29)	0.17(0.13, 0.38)
成熟度，%	33	29	30	27
2年DFS率，% (95% CI) 奥希替尼 *安慰剂*	**89.5 (84.0, 93.2)** *43.8 (36.7, 50.8)*	**88.8 (84.1, 92.1)** *52.9 (46.9, 58.6)*	**88.3 (81.8, 92.6)** *49.3 (41.1, 57.1)*	**89.2 (81.6, 93.8)** *57.3 (48.2, 65.4)*
中值 随访，月 奥希替尼 *安慰剂*	**22.1** *15.0*	**22.1** *16.6*	**22.1** *16.6*	**22.1** *18.2*

[0210] DFS,无病生存期;n,接受奥希替尼(o)或安慰剂(p)的患者数量;HR,危险比;CI,置信区间;NR,未达到;NC,未计算;p,概率值

[0211] 表2

[0212]

	IB期 n(o) = 106 n(p) = 106	II期 n(o) = 118 n(p) = 118	IIIA期 n(o) = 115 n(p) = 119
中值DFS，月 (95% CI) 奥希替尼 *安慰剂*	**NR (NC, NC)** *48.2 (NC, NC)*	**NR (NC, NC)** *28.1 (20.4, NC)*	**38.8 (38.6, NC)** *12.9 (10.9, 18.3)*
HR (95% CI)	0.50 (0.27, 0.94)	0.17 (0.08, 0.31)	0.12 (0.07, 0.20)
成熟度，%	19	27	40

[0213]

2年DFS率，% (95% CI) 奥希替尼 *安慰剂*	87 (77, 93) 73 (62, 81)	91 (82, 95) 56 (45, 65)	88 (79, 94) 32 (23, 42)
中值随访，月 奥希替尼 *安慰剂*	**22.1** *22.0*	**22.1** *16.6*	**22.1** *11.1*

[0214] DFS,无病生存期;n,接受奥希替尼(o)或安慰剂(p)的患者数量;HR,危险比;CI,置

信区间;NR,未达到;NC,未计算;p,概率值

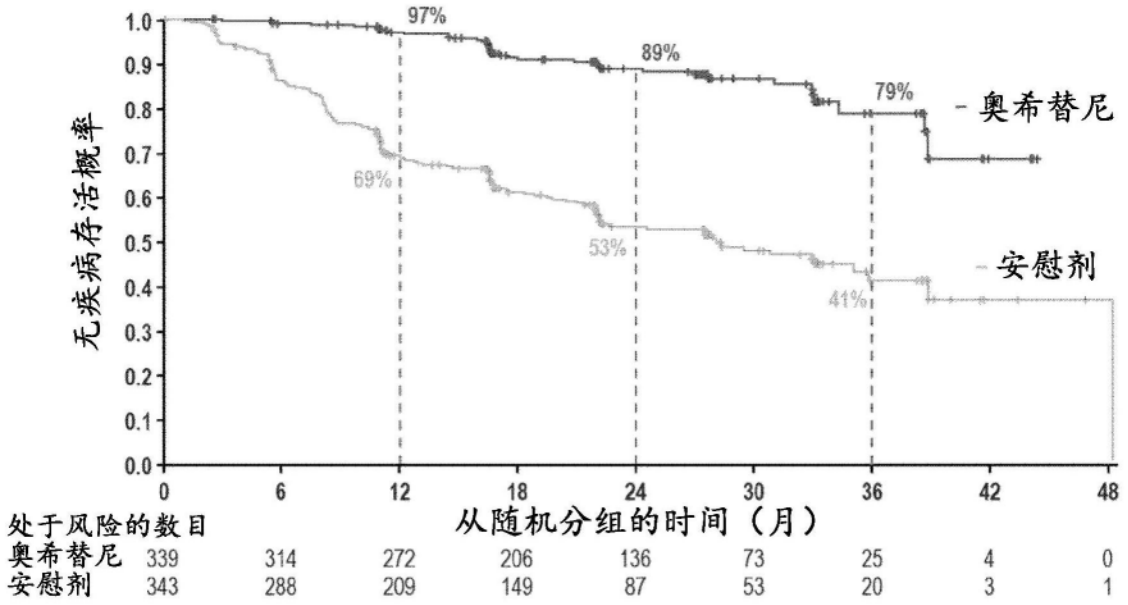

无疾病存活概率
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
97%
89%
79%
奥希替尼
69%
53%
41%
安慰剂
0
6
12
18
24
30
36
42
48
从随机分组的时间（月）
处于风险的数目
奥希替尼 339 314 272 206 136 73 25 4 0
安慰剂 343 288 209 149 87 53 20 3 1

图1

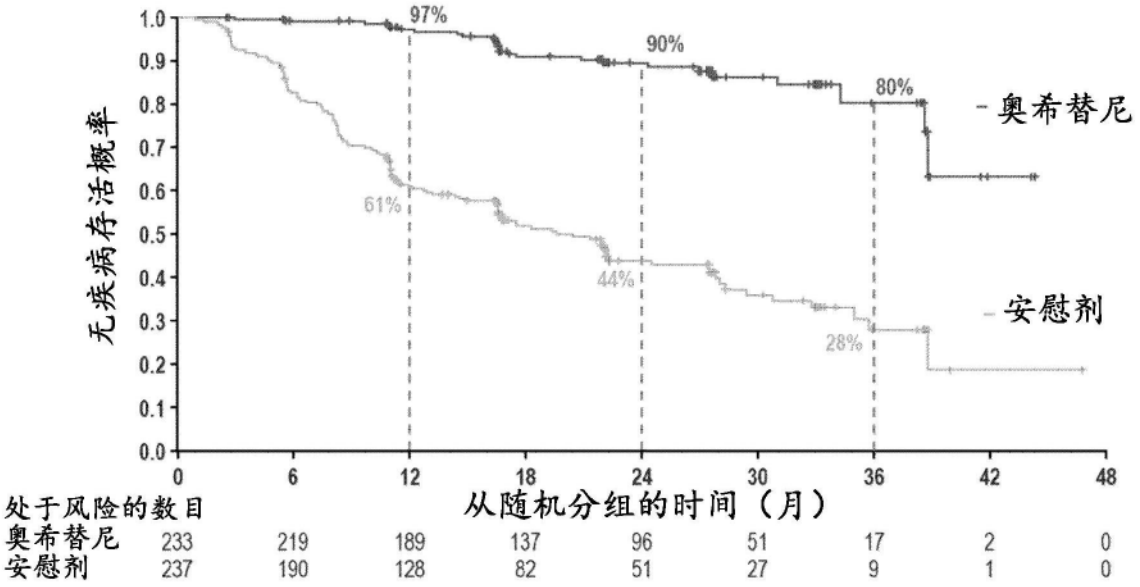

无疾病存活概率
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
97%
90%
80%
奥希替尼
61%
44%
28%
安慰剂
0
6
12
18
24
30
36
42
48
从随机分组的时间（月）
处于风险的数目
奥希替尼 233 219 189 137 96 51 17 2 0
安慰剂 237 190 128 82 51 27 9 1 0

图2

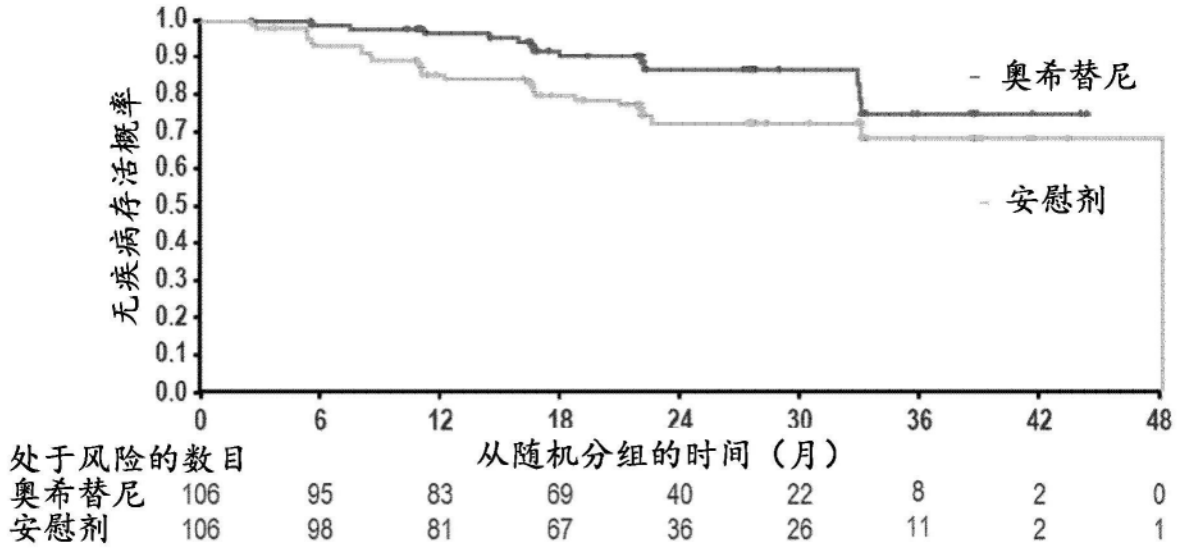

无疾病存活概率
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
奥希替尼
安慰剂
0 6 12 18 24 30 36 42 48
从随机分组的时间（月）
处于风险的数目
奥希替尼 106 95 83 69 40 22 8 2 0
安慰剂 106 98 81 67 36 26 11 2 1

图3

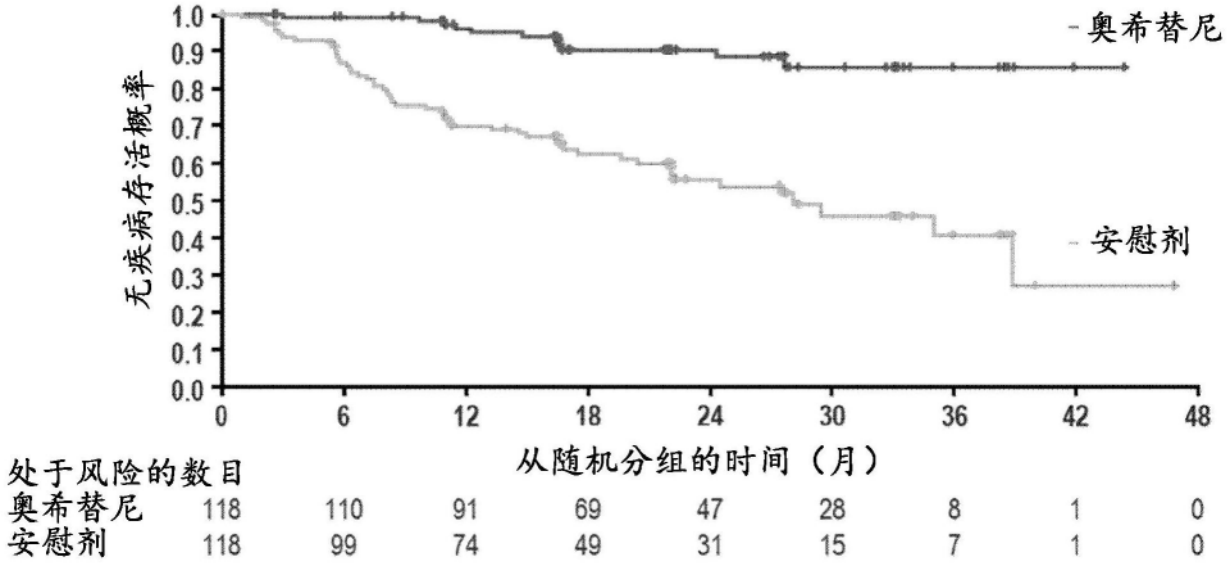

无疾病存活概率
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
奥希替尼
安慰剂
0 6 12 18 24 30 36 42 48
从随机分组的时间（月）
处于风险的数目
奥希替尼 118 110 91 69 47 28 8 1 0
安慰剂 118 99 74 49 31 15 7 1 0

图4

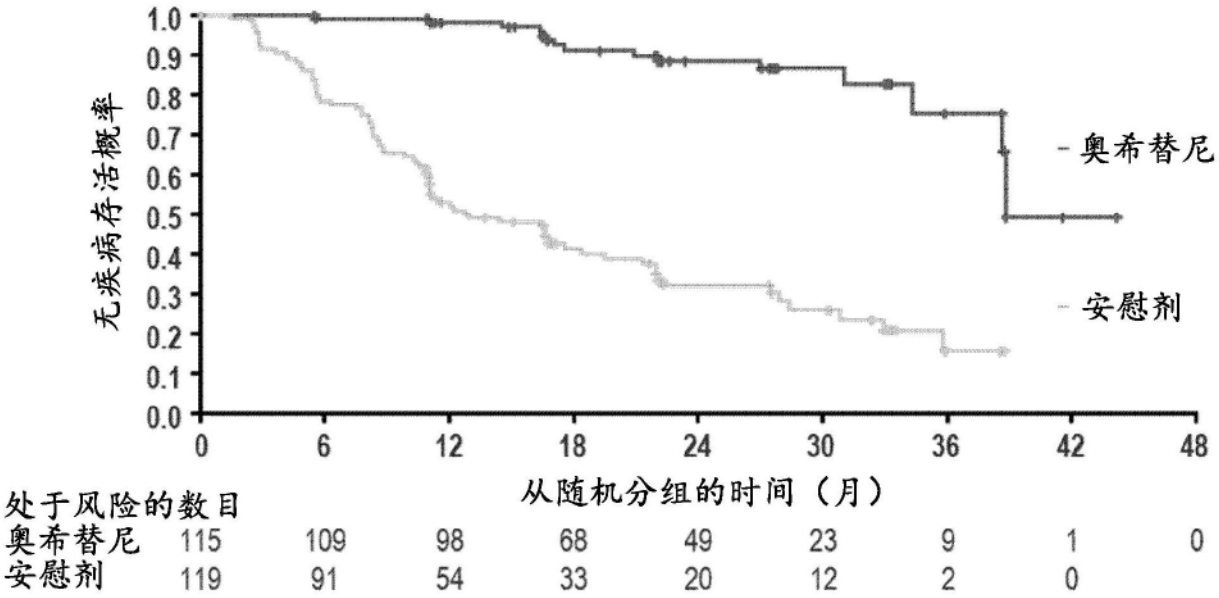

无疾病存活概率
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
奥希替尼
安慰剂
0
6
12
18
24
30
36
42
48
从随机分组的时间（月）
处于风险的数目
奥希替尼 115 109 98 68 49 23 9 1 0
安慰剂 119 91 54 33 20 12 2 0

图5

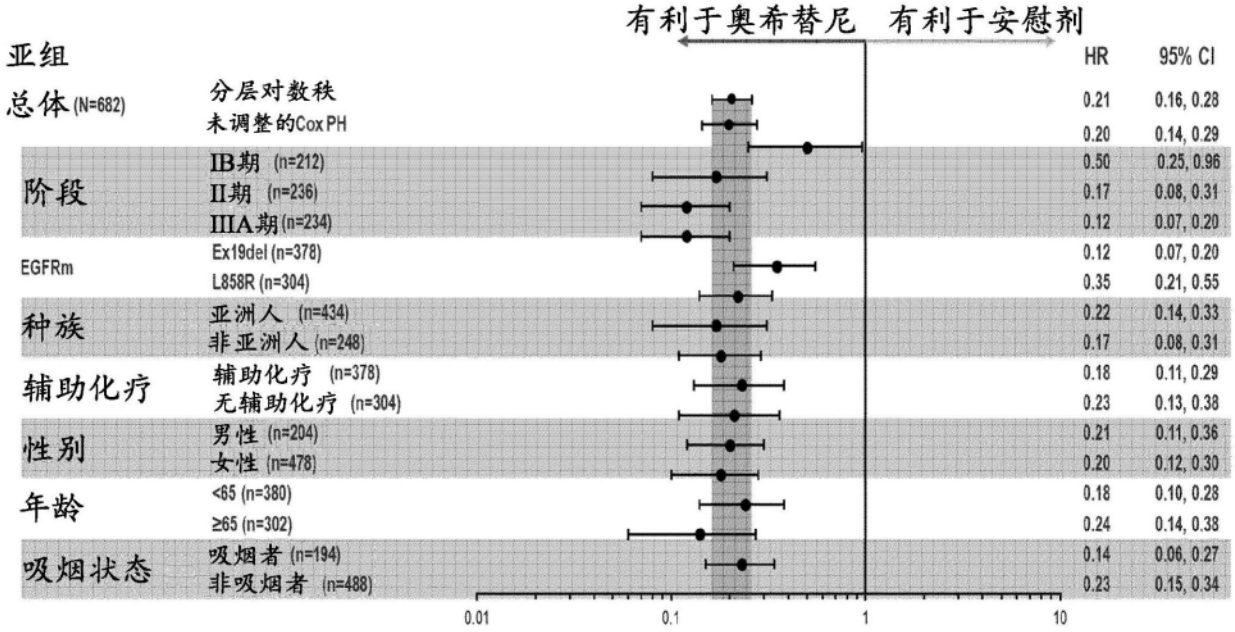

有利于奥希替尼 有利于安慰剂
亚组
HR 95% CI
总体 (N=682)
分层对数秩 0.21 0.16, 0.28
未调整的Cox PH 0.20 0.14, 0.29
阶段
IB期 (n=212) 0.50 0.25, 0.96
II期 (n=236) 0.17 0.08, 0.31
IIIA期 (n=234) 0.12 0.07, 0.20
EGFRm
Ex19del (n=378) 0.12 0.07, 0.20
L858R (n=304) 0.35 0.21, 0.55
种族
亚洲人 (n=434) 0.22 0.14, 0.33
非亚洲人 (n=248) 0.17 0.08, 0.31
辅助化疗
辅助化疗 (n=378) 0.18 0.11, 0.29
无辅助化疗 (n=304) 0.23 0.13, 0.38
性别
男性 (n=204) 0.21 0.11, 0.36
女性 (n=478) 0.20 0.12, 0.30
年龄
<65 (n=380) 0.18 0.10, 0.28
≥65 (n=302) 0.24 0.14, 0.38
吸烟状态
吸烟者 (n=194) 0.14 0.06, 0.27
非吸烟者 (n=488) 0.23 0.15, 0.34
0.01
0.1
1
10

图6

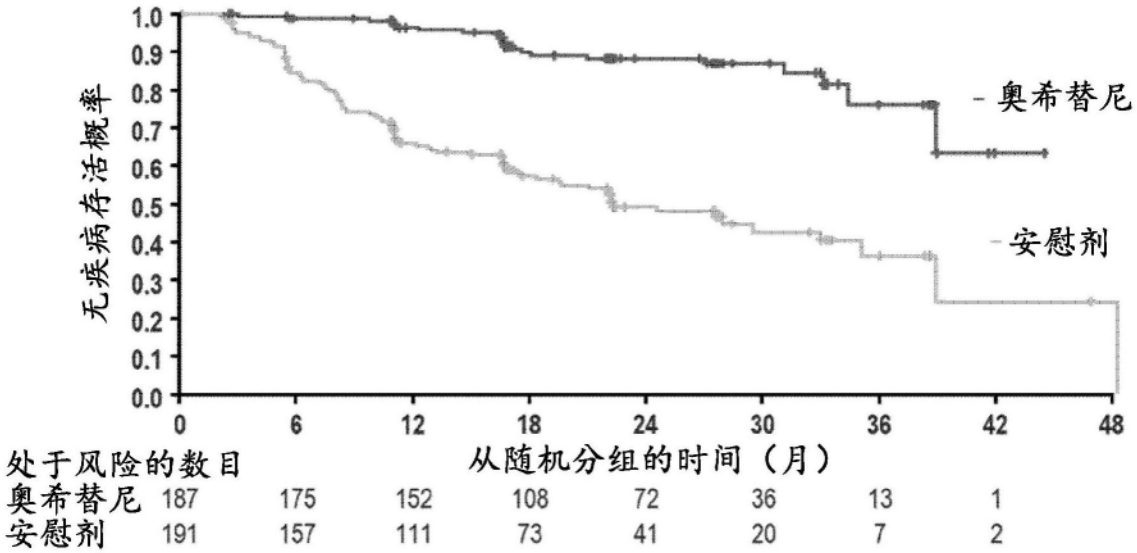

无疾病存活概率
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
奥希替尼
安慰剂
0
6
12
18
24
30
36
42
48
从随机分组的时间（月）
处于风险的数目
奥希替尼 187 175 152 108 72 36 13 1
安慰剂 191 157 111 73 41 20 7 2

图7

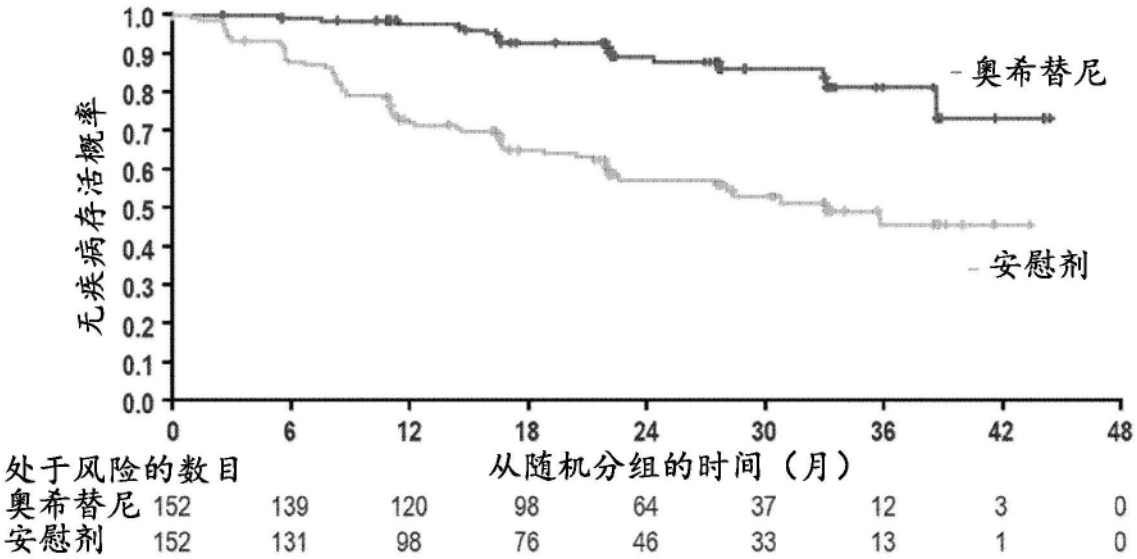

无疾病存活概率
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
奥希替尼
安慰剂
0
6
12
18
24
30
36
42
48
从随机分组的时间（月）
处于风险的数目
奥希替尼 152 139 120 98 64 37 12 3 0
安慰剂 152 131 98 76 46 33 13 1 0

图8