

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年3月16日 (16.03.2023)

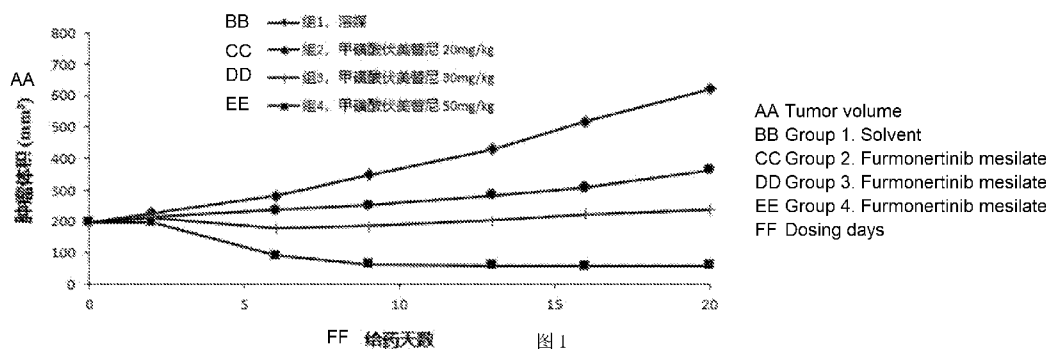


(10) 国际公布号
WO 2023/035223 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/506 (2006.01) C07C 303/32 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07C 309/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2021/117692
- (22) 国际申请日: 2021年9月10日 (10.09.2021)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 上海艾力斯医药科技股份有限公司 (SHANGHAI ALLIST PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市自由贸易试验区张衡路1227号、哈雷路1118号1幢5楼, Shanghai 201203 (CN).
- (72) 发明人: 罗会兵 (LUO, Huibing); 中国上海市自由贸易试验区张衡路1227号、哈雷路1118号1幢5楼, Shanghai 201203 (CN)。 李庆 (LI, Qing); 中国上海市自由贸易试验区张衡路1227号、哈雷路1118号1幢5楼, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 中国专利代理 (香港) 有限公司 (CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.); 中国香港特别行政区湾仔港湾道23号鹰君中心22字楼, Hong Kong (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 药物组合物及其用途



(57) Abstract: Provided in the present invention are a pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of Furmonertinib or a pharmaceutically acceptable salt thereof and optionally a pharmaceutically acceptable carrier, and the use of the pharmaceutical composition in the preparation of a drug for treating and/or preventing a disease mediated by exon 20 insertion mutation of EGFR. The pharmaceutical composition of the present invention exhibits an excellent therapeutic effect for a disease (eg, non-small cell lung cancer (NSCLC)) mediated by exon 20 insertion mutation of EGFR, and has mild side effects and excellent safety.

(57) 摘要: 本发明提供一种含有治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的载体的药物组合物, 所述药物组合物用于制备治疗和/或预防由EGFR外显子20插入突变介导的疾病的药物的用途。本发明的药物组合物对于由EGFR外显子20插入突变介导的疾病 (例如非小细胞肺癌(NSCLC))表现出优异的治疗效果, 并且副作用小, 安全性优异。

IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

药物组合物及其用途

技术领域

本发明涉及一种含有治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的
5 盐和任选的药学上可接受的载体的药物组合物。本发明还涉及所述药
物组合物用于制备治疗和/或预防由表皮生长因子受体外显子 20 插入
(EGFR Exon 20Ins)突变(以下,有时也称为 EGFR 外显子 20 插入突变)
介导的疾病的药物的用途。本发明还提供治疗和/或预防由 EGFR 外显
子 20 插入突变介导的疾病的方法,其中给予患者治疗有效量的伏美替
10 尼或其药学上可接受的盐。

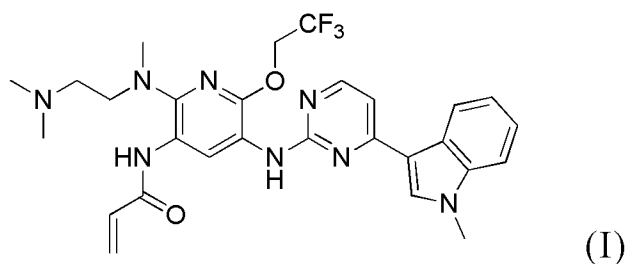
背景技术

在世界范围内,肺癌一直是发病率和死亡率最高且严重危害人类
健康和生命的恶性肿瘤,2018 年全球 176 万人死于肺癌。非小细胞肺
15 癌(NSCLC)约占所有肺癌的 80-85%。表皮生长因子受体(EGFR)突变是
NSCLC 中研究最广泛的靶点;EGFR 突变在西方和亚洲 NSCLC 患者
中分别占 17%和 50%。在 EGFR 基因突变中,常见敏感突变为 19 外显
子缺失和 21 外显子的点突变(L858R),占有 EGFR 突变的 85%-90%。
EGFR 外显子 20 插入突变(EGFR Exon 20Ins)为 EGFR 突变中的另一
20 大类突变,占有 EGFR 突变类型的 1-10%,占全部 NSCLC 患者的
1-2%。这些插入突变是异质的,且发生在 762 和 774 之间的多个氨基
酸位置,导致插入 1-7 个氨基酸,其中部分为局部复制。迄今为止,已
发现 122 种 EGFR 外显子 20 插入突变,最常见的亚型是
D770-N771insX 突变(25.5%)、V769-D770insX 突变(24.6%)和
25 H773-V774insX 突变(22.6%)。

多年来针对 NSCLC 中 EGFR 突变研发出了大量的靶向药,比如针
对 EGFR 敏感突变的一代可逆性的酪氨酸酶抑制剂(TKI)吉非替尼和厄
洛替尼,二代不可逆共价结合抑制剂阿法替尼,以及针对耐药突变
EGFR T790M 的三代抑制剂奥希替尼,均有非常好的临床效果。但一
30 代或二代 EGFR-TKI 对 EGFR 外显子 20 插入突变治疗基本无效。另外,
与典型的 EGFR 敏感突变、T790M 耐药突变不同,EGFR 外显子 20 插
入突变对 FDA 批准的所有 EGFR-TKI(包括奥希替尼)的应答均较差。

针对 EGFR 外显子 20 插入突变的 EGFR 抑制剂目前也已进入临床开发阶段，如波奇替尼、TAK-788(Mobocertinib)等，在临床试验中显示出潜在疗效。尽管这些药物显示了一定的疗效，但疗效有限，这提示在 EGFR 外显子 20 插入突变疗效提升方面有待更多的研究探索。目前全球尚无针对 EGFR 外显子 20 插入突变的小分子靶向药物被批准，因此存在巨大临床需求。

在本申请人的专利 CN105315259B 中记载下式(I)所示的 N-{2-[2-(二甲胺基)乙基](甲基)胺基}-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[4-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}吡啶-3-基}丙烯酰胺(也称作“伏美替尼”)，在本申请人的专利 CN107163026B 中记载了下式(I)化合物的甲磺酸盐(也称作“甲磺酸伏美替尼”)，甲磺酸伏美替尼作为第三代 EGFR-TKI 抑制剂已经商业化，主要用于治疗由 EGFR 敏感突变、T790M 耐药突变介导的疾病。甲磺酸伏美替尼的 I 期爬坡试验已经证实了甲磺酸伏美替尼在 20 mg-240 mg 剂量水平下，每日口服 1 次，耐受性和安全性良好，受试者发生的不良事件均为轻度或中度，未出现剂量限制性毒性，未出现与剂量相关的毒性反应；II b 期临床试验已经证实了 80 mg 日剂量口服给药甲磺酸伏美替尼时，对治疗后进展的 EGFR T790M 阳性晚期非小细胞肺癌患者具有较好的抗肿瘤作用，能缓解或稳定疾病的进程。



发明内容

在一些实施方式中，本发明提供伏美替尼或其药学上可接受的盐的用途。

在一些实施方式中，伏美替尼或其药学上可接受的盐作为活性化合物可以有效地抑制 EGFR 外显子 20 插入突变，从而，伏美替尼或其药学上可接受的盐可以用于治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病。

在一些实施方式中，通过以一定剂量使用伏美替尼或其药学上可

接受的盐作为活性化合物，可以治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病，特别是非小细胞肺癌，并且治疗和/或预防所伴随的副反应小，安全性优异。

5 更具体而言，本发明提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的载体。

本发明还提供一种上述本发明的药物组合物用于制备治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病的药物中的用途。

10 本发明的上述组合物还可以制备成片剂或胶囊的制剂形式。在每一单位制剂形式中，含有 10mg-400mg 的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

将本发明的药物组合物用于治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病时，需要使伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日剂量为 80mg-400mg。此时，通过调节上述片剂或胶囊的数量，可以容易地调节伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日剂量。

15 本发明还提供一种治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病的方法，其中，对于患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

本发明的上述治疗方法中，需要使伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日剂量为 80mg-400mg。

20 本发明还提供一种治疗和/或预防疾病的方法，其中，对于 EGFR 20 外显子插入突变阳性的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

25 本发明还提供一种治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于需要的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

本发明还提供一种治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于 EGFR 20 外显子插入突变确认为阳性的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

30 本发明还提供一种治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于携带 EGFR 20 外显子插入突变的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

本发明还提供一种治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞

肺癌的方法，其中对于 EGFR 20 外显子插入突变确认为阳性的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐，该患者既往未接受过系统性抗肿瘤治疗。

5 本发明还提供一种治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于 EGFR 20 外显子插入突变确认为阳性的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐，该患者既往接受过系统性抗肿瘤治疗后但疾病有所进展。

发明效果

10 本发明中，伏美替尼或其药学上可接受的盐、或者包含伏美替尼或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的载体的药物组合物对于 EGFR 外显子 20 插入突变，表现出优异的抑制活性，并且，通过临床试验表明，本发明的伏美替尼或其药学上可接受的盐、或者包含伏美替尼或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的载体的药物组
15 合物对于由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病(例如非小细胞肺癌(NSCLC))表现出优异的治疗效果。

另外，采用本发明的伏美替尼或其药学上可接受的盐、或者包含伏美替尼或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的载体的药物组合物治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病时，副
20 作用小，安全性优异。

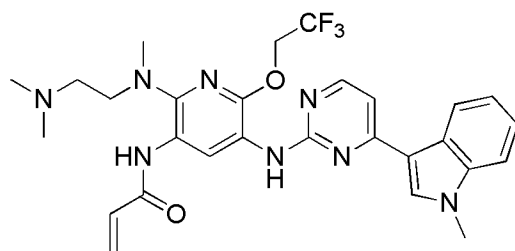
本发明的药物组合物通过以特定的量含有伏美替尼或其药学上可接受的盐，可以制成尺寸适当、有效成分含量适当的制剂。

具体实施方式

25 下面将结合具体实施方式对本发明的实施方案进行更为详细的说明，但是本领域的技术人员将会理解，下列描述的具体实施方式仅用于说明本发明，而不应视为对本发明的保护范围的限定。相反，本发明意图涵盖可被包括在由权利要求所限定的本发明范围内的所有替代、修改和等同的方式。

30 在没有特别说明的情况下，本发明的各实施方案可以以任意地方式进行组合，由此而得的技术方案的转换、变形、改变也包括在本发明的范围之内。

伏美替尼为现有技术中已知的化合物，特别是在本申请人的专利 CN105315259B 中记载，其化学名称为：N-{2- {[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基}-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5- {[4-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}吡啶-3-基}丙烯酰胺；结构式为下式(I)所示的化合物。



(I)。

本发明中，用于治疗疾病的活性成分实际上是伏美替尼或其药学上可接受的盐。因此，本发明中，伏美替尼或其药学上可接受的盐可以以单独的形式使用，还可以以包含在组合物之中的形式使用，此时，该组合物可以根据需要任选地包含药学上可接受的载体。

10 本发明提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的载体。

“药学上可以接受的载体”指的是一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人体使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性，在本发明中，该载体也称为“辅料”。“相容性”在此指的是组合物中各组分能与本发明化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲纤维素及其衍生物、醋酸纤维素及其衍生物、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁/钙、氢化植物油、硬脂酸富马酸钠)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂等，但不限于此。

25 本发明所述的药物组合物，可以采用本领域众所周知的方法来制备，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法和冷冻干燥法等。

本发明的药物组合物可以制成片剂或胶囊的形式，在这些制剂中，伏美替尼或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可以接受的载体混

合，在本发明中，该载体也称为“辅料”，所述药学上可以接受的载体包括但不限于：(a)填料或增溶剂，例如，微晶纤维素、淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、胶态二氧化硅、磷酸氢钙、磷酸钙、硫酸钙；(b)粘合剂，例如，羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、蔗糖和阿拉伯胶、玉米淀粉；(c)保湿剂，例如，甘油等；(d)崩解剂，例如，交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、羧甲基淀粉钠、胶态二氧化硅、微晶纤维素、马铃薯淀粉或木薯淀粉或玉米淀粉、预胶化淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠、离子交换树脂等；(e)吸收促进剂，例如，季胺化合物、阴离子或非离子表面活性剂、环糊精等；(f)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯等；(g)吸附剂，例如，高岭土、胶态二氧化硅、离子交换树脂等；和(h)润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、硬脂富马酸钠、氢化植物油等，或其混合物。所述胶囊、片剂中还可包含缓冲剂。片剂和胶囊剂，可采用包衣或壳材例如肠溶衣或其他本领域公知的材料进行包衣或微囊化。

术语“药学上可接受的盐”是伏美替尼与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与伏美替尼接触的方式获得碱加成盐。代表性碱加成盐包括例如与碱金属、碱土金属、季铵阳离子形成的盐，例如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐、四甲基季铵盐、四乙基季铵盐等；胺盐，包括与氨(NH₃)、伯胺、仲胺或叔胺形成的盐，如甲胺盐、二甲胺盐、三甲胺盐、三乙胺盐、乙胺盐等。另外，还可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与伏美替尼接触的方式获得酸加成盐。所述的药学上可接受的酸式盐包括盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐等无机酸的盐；甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、甲磺酸盐、苯甲磺酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐等有机酸。具体可参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)、或、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

本发明中，“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药理学活性剂的足够用量。有效量的确定因人而异，取决于患者的

年龄、体重和病症情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本发明中，“活性成分”、“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

5 本发明中，“患者”、“个体”或“对象”包括人、动物、脊椎动物、哺乳动物、啮齿动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如小鼠)、犬科动物(例如狗)、灵长目动物、类人猿(如猴或无尾猿)、猴(如狨猴、狒狒)、无尾猿(例如大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)。在一些实施方案中，“患者”为人。

10 本发明中，“治疗”指治疗性疗法或缓解性措施。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓
15 病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。“治疗”也可以指与不接受治疗的期望存活相比延长生存期。

本发明中，“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

在本发明的一个实施方式中，伏美替尼的药学上可接受的盐为伏美替尼的甲磺酸盐，即甲磺酸伏美替尼。

20 在本发明的一个实施方式中，本发明的药物组合物可以制备成片剂形式或者胶囊形式。

在本发明的一个实施方式中，在上述每一单位片剂或每一单位胶囊中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 10 mg-400 mg，优选为所述含量可以为 20 mg-320 mg。作为具体的含量，例如可以为
25 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。作为
30 优选的具体含量，可以为 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg，更优选为 40 mg 或 80 mg，最优选为 40 mg。

在本发明的一个实施方式中，所述药物组合物中，伏美替尼或其

药学上可接受的盐的含量为 80 mg-400 mg, 例如为 80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。作为优选的含量, 可以为 80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg, 更优选为 80 mg、160 mg 或 240 mg, 最优选为 240mg。

在本发明的一个实施方式中, 所述药物组合物用于治疗 and/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病时, 对于患者给予所述组合物, 使得伏美替尼或其药学上可接受的盐的剂量为 80 mg-400 mg。作为具体的剂量, 例如可以为 80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。作为优选的剂量, 可以为 80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg, 更优选为 80 mg、160 mg 或 240 mg, 最优选为 240mg。在本发明的一个实施方式中, 所述剂量为每日剂量。

换言之, 本发明中, 本发明的药物组合物中伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量是指该药物组合物被给予患者时, 患者所服用的药物组合物中的伏美替尼或其药学上可接受的盐的总量。例如, 当药物组合物可以制备成片剂形式或者胶囊形式时, 所述药物组合物中伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量是指, 该片剂或胶囊被给药时, 所有片剂或胶囊中的伏美替尼或其药学上可接受的盐的总量。

本领域技术人员可以理解的是, 当对患者给予药物组合物时, 伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日给药总剂量不低于每一单位制剂中伏美替尼其药学上可接受的盐的量。本领域技术人员可以根据伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日给药总剂量和每一单位制剂中的伏美替尼或其药学上可接受的盐的量, 来计算每日所需给药的总的制剂数量。例如, 当伏美替尼或其药学上可接受的盐被包含在片剂中、且每一单位制剂(每一片剂)中伏美替尼或其药学上可接受的盐的量为 40 mg 时, 当伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日给药总剂量为 240 mg 时, 每日所需给药的总的制剂数量为 6 片。

在本发明的一个实施方式中，所述药物组合物用于治疗 and/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病时，每日给药 1 次、2 次或者 3 次。优选为每日 1 次。

在本发明的一个实施方式中，所述药物组合物中可以进一步包含至少一种第二治疗剂。作为所述第二治疗剂，其可以选自化疗药物、靶向抗肿瘤药物、抗体药物和免疫治疗药物。

在本发明的一个实施方式中，作为所述化疗药物，可以列举铂类药物(例如奥沙利铂、顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂(dicycloplatin)、乐铂(Lobaplatin)、四硝酸三铂、菲铂、吡铂、米铂、沙铂)、氟嘧啶衍生物(例如吉西他滨、卡培他滨、安西他滨、氟尿嘧啶、双氟尿嘧啶、去氧氟尿苷、替加氟、卡莫氟、三氟尿苷、替吉奥)、喜树碱类(例如喜树碱、羟基喜树碱、9-氨基喜树碱、7-乙基喜树碱、伊立替康、拓扑替康)、紫杉类(例如紫杉醇、白蛋白结合的紫杉醇以及多烯紫杉醇)、长春碱类(长春瑞滨、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春富宁(vinflunine))、蒽环类(表柔比星、阿霉素、柔红霉素、吡柔比星、氨柔比星、伊达柔比星、米托蒽醌、阿柔比星、戊柔比星、佐柔比星、匹杉琼)、抗生素类、鬼臼类、抗代谢类抗肿瘤药物、培美曲塞、卡氮芥、美法仑、依托泊苷(足叶乙苷)、替尼铂苷、丝裂霉素、异环磷酰胺、环磷酰胺、阿扎胞苷、甲氨蝶呤、苯达莫司汀、脂质体阿霉素、放线菌素 D(更生霉素)、博来霉素、平阳霉素、替莫唑胺、氮烯咪胺、培洛霉素、艾日布林、普那布林(plinabulin)、Sapacitabine、曲奥舒凡(treosulfan)、¹⁵³Sm-EDTMP、和 encequidar 中的一种或多种。

在本发明的一个实施方式中，所述第二治疗剂是铂类药物中的一种或几种，所述铂类药物包括但不限于顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂、四硝酸三铂、菲铂、吡铂、沙铂、米铂、乐铂等。

在本发明的一个实施方式中，所述化疗药物选自依托泊苷、伊立替康、顺铂、卡铂、乐铂、奈达铂、拓扑替康、紫杉醇、多西他赛、替莫唑胺、长春瑞滨、吉西他滨、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、苯达莫司汀、表阿霉素、甲氨蝶呤、氨柔比星、替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西、替吉奥的一种或多种。

在本发明的一个实施方式中，作为所述靶向抗肿瘤药物，可以列举蛋白激酶抑制剂。其中，所述的蛋白激酶抑制剂包括但不限于酪氨

酸激酶抑制剂、丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂、聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP, poly ADP-ribose polymerase) 抑制剂, 所述抑制剂针对的靶点包括但不限于 Fascin-1 蛋白、HDAC(组蛋白去乙酰化酶)、蛋白酶体 (Proteasome)、CD38、SLAMF7(CS1/CD319/CRACC)、RANKL、EGFR(表皮生长因子受体)、间变性淋巴瘤(ALK)、MET 基因、ROS1 基因、HER2 基因、RET 基因、BRAF 基因、PI3K 信号通路、DDR2(盘状死亡受体 2)基因、FGFR1(成纤维生长因子受体 1)、NTRK1(神经营养酪氨酸激酶 1 型受体)基因、KRAS 基因; 所述靶向抗肿瘤药物的靶点还包括 COX-2(环氧酶-2)、APE1(脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶)、VEGFR(血管内皮生长因子受体)、CXCR-4(趋化因子受体-4)、MMP(基质金属蛋白酶)、IGF-1R(胰岛素样生长因子受体)、Ezrin、PEDF(色素上皮衍生因子)、AS、ES、OPG(骨保护因子)、Src、IFN、ALCAM(白细胞伊布活化黏附因子)、HSP、JIP1、GSK-3 化(糖原合成激酶 3 糖)、CyclinD1(细胞周期调节蛋白)、CDK4(细胞周期素依赖性激酶)、TIMP1(组织金属蛋白酶抑制物)、THBS3、PTHR1(甲状旁腺素相关蛋白受体 1)、TEM7(人肿瘤血管内皮标志物 7)、COPS3、组织蛋白酶 K。可以列举的靶向抗肿瘤药物包括但不限于伊马替尼(Imatinib)、舒尼替尼(Sunitinib)、尼罗替尼(Nilotinib)、波舒替尼(bosutinib)、塞卡替尼(Saracatinib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、曲贝替定(Trabectedin)、瑞格非尼(Regorafenib)、西地尼布(Cediranib)、硼替佐米(Bortezomib)、帕比司他(Panobinostat)、卡非佐米(Carfilzomib)、伊沙佐米(Ixazomib)、阿帕替尼(apatinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、克唑替尼(Crizotinib)、色瑞替尼(Ceritinib)、威罗菲尼(Vemurafenib)、达拉菲尼(Dabrafenib)、卡博替尼(Cabozantinib)、吉非替尼(Gefitinib)、达可替尼(Dacomitinib)、阿美替尼(Almonertinib)、奥希替尼(Osimertinib)、奥美替尼、艾乐替尼(Alectinib)、布格替尼(Brigatinib)、劳拉替尼(Lorlatinib)、曲美替尼(Trametinib)、拉罗替尼(Larotrectinib)、埃克替尼(icotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、凡德他尼(Vandetanib)、司美替尼(Selumetinib)、索拉非尼(Sorafenib)、奥莫替尼(Olmutinib)、沃利替尼(Savolitinib)、呋喹替尼(Fruquintinib)、恩曲替尼(Entrectinib)、达沙替尼(Dasatinib)、恩沙替尼(Ensartinib)、乐伐替尼(Lenvatinib)、itacitinib、吡咯替尼(Pyrotinib)、比美替尼(Binimetinib)、厄达替尼(Erdafitinib)、阿西替尼(Axitinib)、来那

替尼(Neratinib)、考比替尼(Cobimetinib)、阿卡替尼(Acalabrutinib)、法米替尼(Famitinib)、马赛替尼(Masitinib)、伊布替尼(Ibrutinib)、安罗替尼(Anlotinib)、rociletinib、尼达尼布(nintedanib)、来那度胺、LOXO-292、Vorolanib、bemcentinib、capmatinib、entrectinib、TAK-931、ALT-803、
5 帕博西尼(palbociclib)、famitinib L-malate、LTT-462、BLU-667、ningetinib、tipifarnib、poziotinib、DS-1205c、capivasertib、SH-1028、二甲双胍、seliciclib、OSE-2101、APL-101、berzosertib、idelalisib、lerociclib、ceralasertib、PLB-1003、tomivosertib、SKLB-1028、D-0316、LY-3023414、allitinib、MRTX-849、AP-32788、AZD-4205、lifirafenib、
10 vactosertib、mivebresib、napabucasin、sitravatinib、TAS-114、molibresib、CC-223、rivoceranib、CK-101、LXH-254、simotinib、GSK-3368715、TAS-0728、masitinib、tepotinib、HS-10296、AZD-4547、merestinib、olaptosed pegol、galunisertib、ASN-003、gedatolisib、defactinib、lazertinib、CKI-27、S-49076、BPI-9016M、RF-A-089、RMC-4630、AZD-3759、
15 antroquinonol、SAF-189s、AT-101、TTI-101、naputinib、LNP-3794、HH-SCC-244、ASK-120067、CT-707、epitinib succinate、tesevatinib、SPH-1188-11、BPI-15000、copanlisib、niraparib、olaparib、veliparib、talazoparib tosylate、DV-281、Siremadlin、Telaglenastat、MP-0250、GLG-801、ABTL-0812、bortezomib、tucidinostat、vorinostat、resminostat、
20 epacadostat、tazemetostat、entinostat、mocetinostat、quisinostat、LCL-161、KML-001 中的一种或者多种。在一些实施方案中，所述的靶向抗肿瘤药物为索拉非尼、厄洛替尼、阿法替尼、克唑替尼、色瑞替尼、威罗菲尼、达拉菲尼、卡博替尼、吉非替尼、达可替尼、奥希替尼、艾乐替尼、布格替尼、劳拉替尼、曲美替尼、拉罗替尼、埃克替尼、拉帕替尼、
25 凡德他尼、司美替尼、奥莫替尼、沃利替尼、呋喹替尼、恩曲替尼、达沙替尼、恩沙替尼、乐伐替尼、itacitinib、吡咯替尼、比美替尼、厄达替尼、阿西替尼、来那替尼、考比替尼、阿卡替尼、法米替尼、马赛替尼、伊布替尼、安罗替尼(Anlotinib)、尼达尼布中的一种或者多种。

30 在本发明的一个实施方式中，所述第二治疗剂为抗体药物。其中，所述抗体药物针对的靶点包括但不限于 PD-1、PD-L1、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)、血小板衍生

生长因子受体 α (PDGFR- α)、血管内皮生长因子(VEGF)、人表皮生长因子受体-2(HER2)、表皮生长因子受体(EGFR)、神经节苷脂 GD2、B 细胞表面蛋白 CD20、B 细胞表面蛋白 CD52、B 细胞表面蛋白 CD38、B 细胞表面蛋白 CD319、B 细胞表面蛋白 CD30、B 细胞表面蛋白 CD19/CD3 中的任意一种或多种。

在本发明的一个实施方式中，所述的抗体药物为 PD-1 受体和其配体 PD-L1 之间的相互作用的抑制剂；在本发明的一个实施方式中，所述的抗体药物为细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)抑制剂。在本发明的一个实施方式中，所述的抗体药物为血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR- α)抑制剂。

在本发明的一个实施方式中，PD-1 受体和其配体 PD-L1 之间的相互作用的抑制剂是结合程序性死亡受体 1(PD-1)和/或抑制 PD-1 活性的抗体或其抗原结合部分，或者，是结合程序性死亡配体 1(PD-L1)和/或抑制 PD-L1 活性的抗体或其抗原结合部分，例如是抗 PD-1 抗体或者抗 PD-L1 抗体。在本发明的一个实施方式中，所述抗体或其抗原结合部分是(a)抗 PD-1 单克隆抗体或其抗原结合片段，其特异地结合人 PD-1 且阻断人 PD-L1 与人 PD-1 的结合；或(b)抗 PD-L1 单克隆抗体或其抗原结合片段，其特异地结合人 PD-L1 且阻断人 PD-L1 与人 PD-1 的结合。

在本发明的一个实施方式中，所述抗 PD-1 或 PD-L1 抗体是抗 PD-1 或 PD-L1 单克隆抗体。

在本发明的一个实施方式中，所述抗 PD-1 或 PD-L1 抗体为人源性抗体或鼠源性抗体。

在本发明的一个实施方式中，所述抗 PD-1 抗体可以选自纳武利尤单抗(Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、德瓦鲁单抗(Durvalumab)、特瑞普利单抗(toripalimab, JS-001)、信迪利单抗(ICI308、Sintilimab)、卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)、替雷利珠单抗(BGB-A317)、杰诺单抗(GB226)、丽珠单抗(LZM009)、HLX-10、BAT-1306、AK103(HX008)、AK104(康方生物)、CS1003、SCT-I10A、F520、SG001、GLS-010 中的任意一种或多种。

在本发明的一个实施方式中，所述抗 PD-L1 抗体可以选自 Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、KL-A167、SHR-1316、BGB-333、

JS003、STI-A1014(ZKAB0011)、KN035、MSB2311、HLX-20、CS-1001 中的任意一种或多种。

在本发明的一个实施方式中，所述抗 PD-1 抗体为特瑞普利单抗。

在本发明的一个实施方式中，所述抗 PD-1 抗体为帕博利珠单抗。

5 在本发明的一个实施方式中，所述细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)抑制剂是抗 CTLA-4 抗体。在本发明的一个实施方式中，所述的抗 CTLA-4 抗体是抗 CTLA-4 单克隆抗体。

10 在本发明的一个实施方式中，所述抗 CTLA-4 抗体可以选自伊匹单抗 (Ipilimumab)、替西木单抗 (Tremelimumab)、AGEN-1884、BMS-986249、BMS-986218、AK-104、IBI310 中的任意一种或多种。

在本发明的一个实施方式中，所述抗 CTLA-4 抗体为伊匹单抗。

15 在本发明的一个实施方式中，所述血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR- α)抑制剂是抗-PDGFR α 抗体。在本发明的一个实施方式中，所述的抗-PDGFR α 抗体是抗-PDGFR α 单克隆抗体。

在本发明的一个实施方式中，所述抗-PDGFR α 抗体为奥拉单抗 (Olaratumab)。

20 在本发明的一个实施方式中，所述的抗体药物还可以包括但不限于贝伐珠单抗(Bevacizumab)、雷莫芦单抗(Ramucirumab)、帕妥珠单抗 (Pertuzumab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、西妥昔单抗(Cotuximab)、尼妥珠单抗(Nimotuzumab)、帕尼单抗(Panitumumab)、耐昔妥珠单抗 (Necitumumab)、Dinutuximab、利妥昔单抗(Rituximab)、替依莫单抗 (Ibritumomab)、奥法木单抗(Ofatumumab)、Obinutuzumab、阿仑单抗 (Alemtuzumab)、达雷木单抗(Daratumumab)、吉妥单抗(Gemtuzumab)、
25 埃罗妥珠单抗(Elotuzumab)、本妥昔单抗(Brentuximab)、奥英妥珠单抗 (Inotuzumab Ozogamicin)、博纳吐单抗(Blinatumomab)中的任意一种或多种。

30 在本发明的一个实施方式中，作为免疫治疗药物，可以列举干扰素(干扰素 α 、干扰素 α -1b、干扰素 α -2b)、白介素、西罗莫司 (temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)、替西罗莫司的一种或多种。

在本发明的一个实施方式中，使用第二治疗剂时，本领域技术人

员可以根据需要调节该第二治疗剂的含量。

本发明还提供一种上述药物组合物在制备治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病的药物中的用途。

在本发明的一个实施方式中，本发明的上述用途中，伏美替尼的
5 药学上可接受的盐为伏美替尼的甲磺酸盐，即甲磺酸伏美替尼。

在本发明的一个实施方式中，本发明的上述用途中，药物组合物可以制备成片剂形式或者胶囊形式。

在本发明的一个实施方式中，本发明的上述用途中，在上述每一单位片剂或每一单位胶囊中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的
10 含量为 10 mg-400 mg，优选为所述含量可以为 20 mg-320 mg。作为具体的含量，例如可以为 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、
15 310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。作为优选的具体含量，可以为 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg，更优选为 40 mg 或 80 mg，最优选为 40 mg。

在本发明的一个实施方式中，本发明的上述用途中，所述药物组合物中，伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 80 mg-400 mg，例
20 如为 80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。作为优选的含量，可以为 80 mg、160 mg、240 mg
25 或 320 mg，更优选为 80 mg、160 mg 或 240 mg，最优选为 240mg。

在本发明的一个实施方式中，本发明的上述用途中，对于患者给予所述药物组合物，使得伏美替尼或其药学上可接受的盐的剂量为 80
mg-400 mg。作为具体的剂量，例如可以为 80 mg、90 mg、100 mg、
110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、
30 190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。作为优选的

剂量，可以为 80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg，更优选为 80 mg、160 mg 或 240 mg，最优选为 240mg。在本发明的一个实施方式中，所述剂量为每日剂量。

换言之，本发明的上述用途中，本发明的药物组合物中伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量是指该药物组合物被给予患者时，患者所服用的药物组合物中的伏美替尼或其药学上可接受的盐的总量。例如，当药物组合物可以制备成片剂形式或者胶囊形式时，所述药物组合物中伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量是指，该片剂或胶囊被给药时，所有片剂或所有胶囊中的伏美替尼或其药学上可接受的盐的总量。

本领域技术人员可以理解的是，本发明的上述用途中，当对患者给予药物组合物时，伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日给药总剂量不低于每一单位制剂中伏美替尼其药学上可接受的盐的量。本领域技术人员可以根据伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日给药总剂量和每一单位制剂中的伏美替尼或其药学上可接受的盐的量，来计算每日所需给药的总的制剂数量。例如，当伏美替尼或其药学上可接受的盐被包含在片剂中、且每一单位制剂(每一片剂)中伏美替尼或其药学上可接受的盐的量为 40 mg 时，当伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日给药总剂量为 240 mg 时，每日所需给药的总的制剂数量为 6 片。

在本发明的一个实施方式中，由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病为癌症，例如为肺癌，进一步可以为非小细胞肺癌(NSCLC)。

在本发明的一个实施方式中，由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病为局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌。

在本发明的一个实施方式中，由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病为初治非小细胞肺癌或经治非小细胞肺癌。

本发明中，“初治”是指，在接受本发明的伏美替尼或其药学上可接受的盐的治疗之前，未采用其他治疗剂(包括但不限于化疗药物、靶向抗肿瘤药物、抗体药物或免疫治疗药物)治疗过的情况，也可以是指既往未接受过系统性抗肿瘤治疗的情况。“经治”是指，在接受本发明的伏美替尼或其药学上可接受的盐的治疗之前，已经采用其他治疗剂(包括但不限于化疗药物、靶向抗肿瘤药物、抗体药物或免疫治疗药物)治疗过的情况，也可以是既往接受过系统性抗肿瘤治疗后但疾病

有所进展的情况。在“经治”的情况下，患者可能对其他治疗剂已产生耐受性，或者未产生耐药性。

在本发明的一个实施方式中，EGFR 外显子 20 插入突变表征为在 EGFR 蛋白 762-774 氨基酸区域的多个氨基酸插入突变，也就是说外显子 20 插入突变位点就是 762-774 氨基酸区域，优选地，EGFR 外显子 20 插入突变为选自 EGFR D770_N771insX 突变、EGFR V769_D770insX 突变、EGFR H773_V774insX 突变和 EGFR P772_H773ins X 突变中的至少一种，更为优选地，EGFR 外显子 20 插入突变为选自 EGFR D770_N771insSVD、EGFR V769_D770insASV、EGFR H773_V774insNPH 和 EGFR D770_N771insNPG 中的至少一种。

在本发明的一个实施方式中，本发明的上述用途中，可以进一步使用至少一种第二治疗剂。在本发明的上述用途中，作为所述第二治疗剂，其可以选自化疗药物、靶向抗肿瘤药物、抗体药物和免疫治疗药物。

在本发明的上述用途中，所述第二治疗剂为本发明上述的治疗剂。

本发明提供一种治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病的方法，其中对于患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

本发明提供一种治疗和/或预防疾病的方法，其中，对于 EGFR 外显子 20 插入突变阳性的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

本发明提供一种治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于需要的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

本发明提供一种治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于 EGFR 外显子 20 插入突变确认为阳性的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

本发明提供一种治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于携带 EGFR 外显子 20 插入突变的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

本发明提供一种治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于 EGFR 外显子 20 插入突变确认为阳性的患者给予

治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐，该患者既往未接受过系统性抗肿瘤治疗。

5 本发明提供一种治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于 EGFR 外显子 20 插入突变确认为阳性的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐，该患者既往接受过系统性抗肿瘤治疗后但疾病有所进展。

在本发明的上述治疗方法中，对于患者给予伏美替尼或其药学上可接受的盐的剂量为 80 mg-400 mg。作为具体的剂量，例如可以为 80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、10 160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。作为优选的剂量，可以为 80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg，更优选为 80 mg、160 mg 或 240 mg，最优选为 240mg。在本发明的一个实施方式中，所述剂量为每日剂量。

在本发明的上述治疗方法中，对于患者给予伏美替尼或其药学上可接受的盐的频率为每日一次、每日两次或每日三次。优选为每日一次。

在本发明的上述治疗方法中，对于患者，在空腹时给予伏美替尼或其药学上可接受的盐，优选在早上空腹给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

在本发明的上述治疗方法中，对于患者，口服给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

在本发明的上述治疗方法中，以片剂或胶囊的形式给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

在本发明的上述治疗方法中，以每一单位制剂的形式对患者给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。通过调节单位制剂的数量，使得伏美替尼或其药学上可接受的盐的总剂量在上述范围。

在本发明的上述治疗方法中，每一单位制剂中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 10 mg-400 mg，优选为所述含量可以为 20 mg-320 mg。作为具体的含量，例如可以为 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120

mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。作为优选的具体含量，
5 可以为 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg，更优选为 40 mg 或 80 mg，最优选为 40 mg。

本领域技术人员可以理解的是，当对患者给予药物组合物时，伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日给药总剂量不低于每一单位制剂中伏美替尼或其药学上可接受的盐的量。本领域技术人员可以根据伏美
10 替尼或其药学上可接受的盐的每日给药总剂量和每一单位制剂中的伏美替尼或其药学上可接受的盐的量，来计算每日所需给药的总的制剂数量。例如，当伏美替尼或其药学上可接受的盐被包含在片剂中、且每一单位制剂(每一片剂)中伏美替尼或其药学上可接受的盐的量为 40 mg 时，当伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日给药总剂量为 240 mg
15 时，每日所需给药的总的制剂数量为 6 片。

在本发明的上述治疗方法中，可以对患者进一步给予至少一种第二治疗剂。在本发明的上述治疗方法中，作为所述第二治疗剂，其可以选自化疗药物、靶向抗肿瘤药物、抗体药物和免疫治疗药物。

在本发明的上述治疗方法中，所述第二治疗剂为本发明上述的治
20 疗剂。

在本发明的上述治疗方法中，所述疾病为癌症，例如为肺癌，进一步可以为非小细胞肺癌(NSCLC)。

在本发明的上述治疗方法中，在患者经受肿瘤手术切除之前，或者经受肿瘤手术切除之后，给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

25 在本发明的上述治疗方法中，所述疾病为局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌。

在本发明的上述治疗方法中，所述疾病为初治非小细胞肺癌或经治非小细胞肺癌。

在本发明的上述治疗方法中，EGFR 外显子 20 插入突变表征为在
30 EGFR 蛋白 762-774 氨基酸区域的多个氨基酸插入突变，也就是说外显子 20 突变位点就是 762-744 氨基酸区域，优选地，EGFR 外显子 20 插入突变为选自 EGFR D770_N771insX 突变、EGFR V769_D770insX

突变、EGFR H773_V774insX 突变和 EGFR P772_H773ins X 突变中的至少一种，更为优选地，EGFR 外显子 20 插入突变为选自 EGFR D770_N771insSVD、EGFR V769_D770insASV、EGFR H773_V774insNPH 和 EGFR D770_N771insNPG 中的至少一种。

5 在本发明的上述治疗方法中，所述患者为人类患者。

在本发明的上述治疗方法中，所述患者的年龄为 18-75 岁。

在本发明的上述治疗方法中，所述患者在接受伏美替尼或其药学上可接受的盐的治疗之前，在组织学上或者细胞病理学上已经确诊为原发性非小细胞肺癌(NSCLC)、并且主型为非鳞状细胞组织形态。

10 在本发明的上述治疗方法中，患者在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗前的最后一次抗肿瘤治疗后，在影像学上疾病出现进展。

在本发明的上述治疗方法中，患者在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗前，通过实验室测试证明 EGFR 外显子 20 插入突变
15 呈阳性。

在本发明的上述治疗方法中，患者患有局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌，并且在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗前的最后一次系统性抗肿瘤治疗期间或之后被证实有影像学或病理学疾病进展。

20 在本发明的上述治疗方法中，患者患有局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌，在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗之前没有接受过系统性抗肿瘤治疗。

在本发明的上述治疗方法中，患者在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗之前，至少有一个可测量的病灶。

25 在本发明的上述治疗方法中，患者在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗之前，实验室检查显示患者有足够的器官功能。

在本发明的上述治疗方法中，患者在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗之前，进行 ECOG PS(美国东部肿瘤协作组体力状态)评分，优选的，ECOG PS 的评分为 0-1。

30 本发明的上述治疗方法具有可接受的安全性。

本发明的上述治疗方法可达到部分缓解(PR)的疗效。

本发明的上述治疗方法可达到病情稳定(SD)的疗效。

本发明的上述治疗方法可使目标病灶中的肿瘤缩小。

本发明的上述治疗方法中，通过肿瘤影像学检查(例如计算机断层扫描(CT)和/或磁共振成像(MRI))评估时，目标病灶中的肿瘤缩小。

5 附图说明

图 1. 测试实施例 3 中的肿瘤体积变化曲线。

实施例

缩写解释

10 PR: 部分缓解; SD: 病情稳定; Naïve: 初治; treated: 经治; DCR: 疾病控制率; DOR: 缓解持续时间; DepOR: 缓解深度; PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期; CNS ORR: 颅内客观缓解率; CTCAE: 不良事件常用术语标准; RECIST1.1: 实体瘤疗效反应评价标准 1.1; ctDNA: 循环肿瘤 DNA; NYHA: 纽约心脏病协会。

15 I. 制备实施例

甲磺酸伏美替尼 40mg 规格片剂的制备

20 处方: 甲磺酸伏美替尼 46.76mg、微晶纤维素 44.73mg、乳糖 68.2mg、交联羧甲基纤维素钠 13mg、聚乙二醇 4000 17.8mg、胶态二氧化硅 10.9mg、硬脂富马酸钠 2.7mg、氯化钠 8.67mg。其中, 含有伏美替尼 40mg。

处方工艺: 将辅料与原料药过筛进行预处理后混合均匀, 加入适量的聚乙二醇 4000 湿法制粒, 过筛湿整粒, 湿颗粒烘干, 过筛整粒, 加入胶态二氧化硅和硬脂富马酸钠混合均匀后压片得到片剂。

25 II. 活性实施例

1. 细胞活性

测试实施例 1: 对人皮肤癌 A431(野生型 EGFR)贴壁细胞的增殖抑制活性

30 通过磺酰罗丹明 B 法(SRB 法)测定化合物(甲磺酸伏美替尼)在体外对表达野生型 EGFR 蛋白的人皮肤癌 A431 贴壁细胞的增殖抑制活性。

细胞来源: A431 细胞购自上海迪奥生物科技有限公司。

A431 细胞培养于含 10%胎牛血清的 DMEM 完全培养基中。取处

于对数生长期的 A431 细胞，按 5000 细胞/135 μ l 完全培养基/孔的细胞密度，接种在 96 孔板中，置于 37 $^{\circ}$ C 含有 5% CO₂ 的恒温培养箱中培养 24 小时确保细胞完全贴壁。将化合物事先溶解在二甲基亚砜(DMSO)中配制成 10mM 的储存液，再依次用 DMSO、完全培养基稀释化合物。

- 5 取出接种细胞的 96 孔板，取其中一块单独作为无生长对照组(0 小时细胞无生长的培养基对照组)；其他 96 孔板则每孔加入 15 μ l 的不同浓度化合物，使其终浓度为 2500、625、156.25、39.06、9.77、2.44、0.61、0.15、0.04、0.01 nM，每个化合物浓度设置三个复孔，并设阴性对照组(含细胞、未加化合物的培养基对照组)，每个孔中 DMSO 的浓度均为
- 10 0.5%。

留出的无生长对照组即刻终止培养，其他的 96 孔板继续于 37 $^{\circ}$ C 含有 5% CO₂ 的恒温培养箱中培养 72 小时再终止培养。终止培养方法如下：每孔加入 50 μ l 预冷(4 $^{\circ}$ C)的 50%三氯乙酸水溶液，4 $^{\circ}$ C 放置固定 1 小时，用纯化水洗涤至少 5 次，空气中自然干燥或 60 $^{\circ}$ C 烘箱干燥。

- 15 用含 1%冰乙酸的纯化水配制 4mg/ml 的 SRB 溶液，每孔加入 100 μ l，室温染色 1 小时，弃上清，用 1%冰乙酸洗涤至少 5 次除去非特异结合，干燥待用。每孔加入 150 μ l 的 10mM 的三羟甲基氨基甲烷盐酸盐溶液(Tris-HCl 溶液)溶解，在 510nm 波长处测光密度值(OD 值)，并进行数据整理计算细胞增殖抑制率。

- 20 细胞增殖抑制率= $[(OD_{72 \text{ 小时阴性对照组}} - OD_{72 \text{ 小时给药化合物组}}) / (OD_{72 \text{ 小时阴性对照组}} - OD_{\text{无生长对照组}})] \times 100\%$ 。

使用 GraphPad Prism 8.3 软件分析数据，利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线，并由此计算 IC₅₀ 值，结果见表 1。

25

表 1

化合物	A431 IC ₅₀ (nM)
甲磺酸伏美替尼	109.9

测试实施例 2: 对 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD、Ba/F3 EGFR V769_D770insASV、Ba/F3 EGFR H773_V774insNPH 稳转细胞的增殖抑制活性

通过 CellTiter Glo 法测定化合物(甲磺酸伏美替尼)在体外对小鼠原 B 细胞 Ba/F3 稳定表达 EGFR 外显子 20 插入的 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD、Ba/F3 EGFR V769_D770insASV、Ba/F3 EGFR H773_V774insNPH 细胞的增殖抑制活性。

5 细胞来源：Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD、Ba/F3 EGFR V769_D770insASV、Ba/F3 EGFR H773_V774insNPH 细胞购自上海药明康德新药开发有限公司

Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD、Ba/F3 EGFR V769_D770insASV、Ba/F3 EGFR H773_V774insNPH 细胞培养于含 10%胎牛血清的
10 RPMI1640 完全培养基中。取处于对数生长期的 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD、Ba/F3 EGFR V769_D770insASV、Ba/F3 EGFR H773_V774insNPH 细胞,按 2000 细胞/50 μ l 完全培养基/孔的细胞密度,接种在 384 孔板中,置于 37 $^{\circ}$ C 含有 5% CO₂ 的恒温培养箱中培养 24 小时。将化合物事先溶解在二甲基亚砜(DMSO)中配制成 10mM 的储存
15 液,再依次用 DMSO、完全培养基稀释化合物。取出接种细胞的 384 孔板,使用 Tecan HP D300 加入化合物,使其终浓度为 2500、625、156.25、39.06、9.77、2.44、0.61、0.15、0.04nM,每个化合物浓度设置两个复孔,并设无细胞培养基对照组、加入 0.2%的 DMSO 细胞对照组。

20 放入 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 中继续培养 72h 后,每孔加入 25 μ l CellTiter-Glo 试剂(荧光素酶 ATP 生物发光检测试剂,购自 Promega,货号 G7573),1000rpm 震荡 30s,室温孵育 10min 等荧光发光强度稳定,酶标仪测定荧光发光强度。计算各浓度化合物对细胞增殖的抑制率。

细胞增殖抑制率=(Max-Sample)/(Max-Min) \times 100 % ((最大浓度-样
25 品读数)/(最大浓度-最小浓度) \times 100 %)。

使用 XL-fit 5.0 软件分析数据,利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线,并由此计算 IC₅₀ 值,结果见表 2。

表 2

稳转细胞	甲磺酸伏美替尼 IC ₅₀ (nM)
Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD	11
Ba/F3 EGFR V769_D770insASV	14
Ba/F3 EGFR H773_V774insNPH	20

结果表明，甲磺酸伏美替尼对 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD、Ba/F3 EGFR V769_D770insASV、Ba/F3 EGFR H773_V774insNPH 稳转
5 细胞具有良好的增殖抑制活性。

2. 动物体内实验

测试实施例 3: 测试甲磺酸伏美替尼在 HuPrime®肺癌 LU0387 肿瘤模型中的抗肿瘤作用

10 本实验用于评价测试甲磺酸伏美替尼在 HuPrime®肺癌 LU0387(具有 EGFR H773_V774insNPH 突变)皮下异种移植 BALB/c 雌性裸小鼠动物模型中的抗肿瘤作用。

实验动物: BALB/c Nude 小鼠, 雌性, 7-8 周(肿瘤细胞接种时的小鼠周龄), 体重 18.1-24.7g, 购自江苏集萃药康生物科技有限公司。

15 动物造模及随机分组: 从 HuPrime®肺癌异种移植模型 LU0387 荷瘤小鼠收取肿瘤组织, 切成直径为 2-3mm 的瘤块接种于 Balb/c 裸小鼠右前肩胛处皮下, 接种日期为 2020 年 6 月 16 日。待肿瘤平均体积 197.56 mm³ 时, 根据肿瘤大小随机分组, 分组日期为 2020 年 7 月 15 日, 即肿瘤转接后第 29 天。分组当天定义为第 0 天。

20 实验方案: BALB/c 裸小鼠皮下接种 HuPrime®模型 LU0387 瘤块, 建立人肺癌皮下移植肿瘤模型。试验分为甲磺酸伏美替尼 20mg/kg 组、30mg/kg 组和 50mg/kg 组及溶媒组, 每组 8 只, 口服给药, 给药体积均为 10uL/g, 溶媒组给予等量溶媒, 每天给药 1 次, 给药三周。整个实验过程中, 每周测量两次小鼠的肿瘤大小, 观察是否出现毒性反应。
25 根据相对肿瘤抑制率(TGI)进行疗效评价。

肿瘤体积(Tumor Volume, TV)的计算公式为: $TV=1/2 \times a \times b \times b$, 其中 a、b 分别表示肿瘤长、宽。

相对肿瘤抑制率(TGI): 肿瘤抑制率 (Tumor growth inhibition, TGI)

是肿瘤对于治疗的反应的指标之一：公式： $TGI (\%) = (1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)) \times 100\%$ ，

T_i ：实验组分析天数对应的平均肿瘤体积； T_0 ：实验组分组当天对应的平均肿瘤体积； V_i ：溶媒组分析天数对应的平均肿瘤体积； V_0 ：溶媒组分组当天对应的平均肿瘤体积。

三个实验组和一个溶媒组的肿瘤体积变化曲线见附图 1。

结果表明，在 HuPrime®肺癌 LU0387 皮下异种移植 BALB/c 雌性裸小鼠动物模型中，甲磺酸伏美替尼表现出良好的抗肿瘤作用。

10 3. 临床试验

a. 方案

试验药物	甲磺酸伏美替尼：40mg/片
试验分期	Ib 期
研究目的	<p>主要研究目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 探索不同剂量伏美替尼治疗 EGFR 20 外显子插入突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的疗效 (ORR, 客观缓解率) <p>次要研究目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 评价伏美替尼对 EGFR 20 外显子插入突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的疗效 评价不同剂量伏美替尼治疗 EGFR 20 外显子插入突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的安全性和耐受性 探讨药代动力学 (PK) 与所选终点 (可能包括疗效、安全性和/或生活质量评分) 之间的关系；描述甲磺酸伏美替尼及其代谢物的 PK 特征，包括血浆中甲磺酸伏美替尼及其代谢物 AST5902 的浓度；代谢物与甲磺酸伏美替尼的 PK 参数比值。本研究的 PK 数据将使用群体 PK 方法分析内因 (性别、年龄、体重、肝肾功能等) 对 PK 的影响，可能与来自其他研究的数据形成合并分析 <p>探索性研究目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 通过外周血来源的 ctDNA，比较基线、C5D1 和疾病进展时的 EGFR 突变状态或可能的耐药基因变化

<p>研究终点</p>	<p>主要研究终点</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR <p>次要研究终点</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCR, DOR, DepOR, PFS, OS • CNS ORR • 安全性, 包括不良事件及严重程度、发生频率等
<p>研究对象</p>	<p>经检测确认 EGFR 20 外显子插入突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者, 既往未接受过系统性抗肿瘤治疗或既往接受过系统性抗肿瘤治疗后疾病进展者均可。</p>
<p>给药方式</p>	<p>甲磺酸伏美替尼每日给药, 每 3 周为一个治疗周期。共 3 个试验组。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 试验组 1: 经治受试者接受伏美替尼 160mg/日, 空腹口服, 每日一次, 直至疾病进展、死亡或不能耐受。 • 试验组 2: 经治受试者接受伏美替尼 240mg/日, 空腹口服, 每日一次, 直至疾病进展、死亡或不能耐受 • 试验组 3: 初治受试者接受伏美替尼 240mg/日, 空腹口服, 每日一次, 直至疾病进展、死亡或不能耐受。 • 注: 如果出现治疗相关不良事件, 允许进行剂量调整
<p>入组标准</p>	<p>患者必须满足以下所有入选标准才可入组本研究:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大于或等于 18 岁, 男性或女性; 2. 经组织或细胞学病理确诊的原发性非小细胞肺癌 (NSCLC), 且主型为非鳞状细胞组织形态; 3. 经治患者需在最近一次抗肿瘤治疗疾病影像学进展后, 初治患者在入组前, 经实验室检测证实 EGFR 20 外显子插入突变阳性; 4. 受试者符合下列二种情况中的任一项(肺癌分期标准按照 AJCC 第 8 版): <p>1) 经治患者: 首次用药前最后一次系统性抗肿瘤治疗时或治疗后有影像学或病理学确认疾病进展的局部晚期(研究者判断不适合手术或放疗)或转移性 NSCLC 患者</p>

	<p>2) 初治患者:首次用药前未经过任何系统性抗肿瘤治疗的局部晚期(研究者判断不适合手术或放疗)或转移性 NSCLC 患者。</p> <p>5. 具有至少一个可测量肿瘤病灶(根据 RECIST1.1)。</p> <p>6. 实验室检查提示受试者具备充分的器官功能;</p> <p>7. 筛查时 ECOG 评分 0-1, 筛查前 2 周内没有明显疾病恶化;</p> <p>8. 预期首次用药后生存期>12 周;</p> <p>9. 育龄期女性受试者必须在首次用药前 7 天内进行血妊娠检查, 且为阴性; 无生育能力的女性受试者可以不进行妊娠检查及避孕。无生育能力的定义为: 50 岁及以上, 未使用激素治疗且停经至少 12 个月; 或已行绝育手术。育龄期女性受试者和男性受试者同意在研究期间以及停药后 6 个月内采取有效避孕措施;</p> <p>10. 理解并自愿参加本研究, 签署知情同意书。</p>
排除标准	<p>具有以下任何一项的患者不能入组本研究。</p> <p>1. 组织或细胞学检查提示鳞状细胞为主的 NSCLC, 或提示有小细胞肺癌, 神经内分泌癌等;</p> <p>2. 预期在试验期间需要接受本研究以外的其他抗肿瘤治疗;</p> <p>3. 初治患者: 既往接受过针对 EGFR 通路的系统性抗肿瘤治疗(已上市药物或在研药物, EGFR TKI 或抗体等);</p> <p>经治患者: 既往接受过第三代 EGFR TKI(已上市药物或在研药物)的系统性抗肿瘤治疗;</p> <p>4. 接受过以下治疗:</p> <p>1) 首次用药前 4 周内接受过 30%以上骨髓放疗或开展过大面积照射;</p> <p>2) 首次用药前 4 周内实施过或计划在试验期间实施大手术者, 但建立血管通路、通过纵膈镜或胸腔镜进行活检的手术操作除外;</p> <p>3) 在首次给药前 7 天内使用过 CYP3A4 强抑制剂或 21 天内使用过 CYP3A4 强诱导剂; 首次给药前 2 周内或预期试验期间需要使用以抗肿瘤为适应症的中药或中药制剂、具有肿瘤辅助治疗作用的中药及中药制剂;</p>

- 4) 首次用药前4周或药物至少5个半衰期内曾参加并接受过研究性药物或器械临床试验者;
- 5) 首次用药前14天内接受过其他抗肿瘤药物的治疗;
5. 伴有脊髓压迫或有症状的脑转移者。稳定的脑转移受试者可以入组。稳定脑转移定义为: 已经完成正规脑转移治疗, 临床症状稳定或无症状至少2周, 且不需要使用类固醇药物治疗。如果研究者认为没有即刻需要根治性治疗的指征, 那么无症状的脑转移患者可以纳入。
6. 既往抗肿瘤治疗毒性未恢复至 \leq CTCAE 1级(CTCAE 5.0)(脱发、既往铂类治疗相关神经毒性的后遗症除外)或入排标准规定的水平;
7. 伴有明显症状且不稳定的胸腔积液或腹腔积液者; 经抽胸水或腹水治疗后临床症状稳定至少28天者可以入组;
8. 有其它恶性肿瘤病史, 或现在合并其他恶性肿瘤(已行根治术且术后5年未复发的恶性肿瘤除外, 如宫颈原位癌, 皮肤基底细胞癌以及甲状腺乳头状癌等);
9. 既往有间质性肺病(ILD)、药物性间质性肺病、需要类固醇药物治疗的放射性肺炎; 或具有疑似间质性肺病临床表现者;
10. 患有重度或未控制的全身性疾病需要治疗, 研究者认为不适合参加试验者, 包括高血压、糖尿病、慢性心衰(NYHA心功能分级III-IV)、不稳定心绞痛、1年内发生过心肌梗死、活动性出血性等疾病等;
11. 超声心动图检查提示左室射血分数(LVEF) $<50\%$;
12. 有临床意义的QT间期延长或研究者认为有可能增加QT间期延长风险的其他心律失常或临床状态; 如静息状态心电图QTc >470 ms, 完全性左束支传导阻滞、III度房室传导阻滞、先天性长QT综合征、严重低钾血症、或正在服用可导致QT间期延长的药物等;
13. 严重胃肠道功能异常, 可能影响研究药物的摄入、转运或吸收的疾病等;
14. 已知有乙肝(HBsAg阳性)、丙肝(丙肝Ab阳性)或人类免疫缺陷病毒(HIV抗体阳性)感染者;

	<p>15. 伴有感染性疾病需要静脉用药治疗者；</p> <p>16. 已知有精神疾病或吸毒史，且正在发作或目前仍吸毒；</p> <p>17. 已知或怀疑对伏美替尼或其制剂其他成分过敏者；</p> <p>18. 正在妊娠或哺乳，或计划在研究期间怀孕的女性受试者或男性受试者的女性配偶；</p> <p>19. 受试者依从性差，不能遵守研究的各项流程、限制或要求等；</p> <p>20. 研究者认为不适合参加本研究的其他情况。</p>
样本量	<p>入组 30 例受试者，进入 3 个试验组(经治受试者 160mg/日，经治受试者 240mg/日和初治受试者 240mg/日)，每个试验组 10 人。经治受试者随机进入 160mg/日或 240mg/日剂量组。</p>
有效性评价	<p>肿瘤影像学评估</p> <p>基于实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行影像学评估。</p> <p>肿瘤影像学检查包括计算机断层扫描(CT)，核磁共振检查(MRI)。</p>

b. 临床结果

	初治 (240mg)	经治 (240mg)	经治 (160mg+240mg)	经治+初治 (240mg)
ORR	70%(7/10),	28.6%(2/7)	21.4%(3/14)	52.9%(9/17)
DCR	100%(10/10),	85.7% (6/7)	78.6% (11/14)	94.1% (16/17)

在每日 160mg 剂量水平下，甲磺酸伏美替尼对具有 EGFR exon 5 20ins 突变的非小细胞肺癌(NSCLC)具有较好的抗肿瘤作用；在每日 240mg 剂量水平下，甲磺酸伏美替尼对具有 EGFR exon 20ins 突变的初治或经治 NSCLC 具有优越的抗肿瘤作用。

c. 安全性

160mg-240mg 剂量长期给药，观察到的安全性事件主要为胃肠道、皮肤不良反应、肝肾相关的实验室检查异常；未观察到其他特殊不良

事件(AE)种类; AE 严重程度轻微, 多为 CTCAE 1-2 级。临床试验表明 160mg-240mg 剂量长期给药, 具有较好的安全性。

产业实用性

- 5 本发明提供一种含有治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的载体的药物组合物, 所述药物组合物用于制备治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病的药物的用途。本发明还提供治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病的方法, 其中给予患者治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受
- 10 接受的盐。本发明的药物组合物对于由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病(例如非小细胞肺癌(NSCLC))表现出优异的治疗效果, 并且副作用小, 安全性优异。

权 利 要 求

1. 药物组合物，其包含治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的载体。

5 2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中，所述药学上接受的盐为甲磺酸盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 80 mg-400 mg，例如为 80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、10 180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的药物组合物，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 80 mg、160 mg、240 mg 或 320 15 mg。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的药物组合物，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 80 mg。

6. 根据权利要求 1-4 任一项所述的药物组合物，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 160 mg。

20 7. 根据权利要求 1-4 任一项所述的药物组合物，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 240 mg。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的药物组合物，其中，所述药物组合物为片剂或者胶囊的制剂形式。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物，其中，在药物组合物的每一单位制剂中，伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 10 mg-400 25 mg，例如为 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、30 320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的药物组合物，其中，在药物组合物

的每一单位制剂中，伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 20 mg-320 mg。

11. 根据权利要求 8-10 任一项所述的药物组合物，其中，在药物组合物的每一单位制剂中，伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg。

12. 根据权利要求 8-11 任一项所述的药物组合物，其中，在药物组合物的每一单位制剂中，伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 40 mg。

13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的药物组合物，其中，进一步包含至少一种第二治疗剂。

14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中，所述第二治疗剂选自化疗药物、靶向抗肿瘤药物、抗体药物和免疫治疗药物。

15. 包含治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的载体的药物组合物用于制备治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病的药物中的用途。

16. 根据权利要求 15 所述的用途，所述药学上接受的盐为甲磺酸盐。

17. 根据权利要求 15 或 16 所述的用途，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 80 mg-400 mg，例如为 80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。

18. 根据权利要求 15-17 任一项所述的用途，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg。

19. 根据权利要求 15-18 任一项所述的用途，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 80 mg。

20. 根据权利要求 15-18 任一项所述的用途，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 160 mg。

21. 根据权利要求 15-18 任一项所述的用途，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 240 mg。

22. 根据权利要求 15-21 任一项所述的用途，其中，所述药物组

合物被制备为片剂或者胶囊的制剂形式。

23. 根据权利要求 22 所述的用途，其中，在所制备的每一单位制剂中，伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 10 mg-400 mg，例如为 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg。

24. 根据权利要求 22 或 23 所述的用途，其中，在所制备的每一单位制剂中，伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 20 mg-320 mg。

25. 根据权利要求 22-24 任一项所述的用途，其中，在所制备的每一单位制剂中，伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg。

26. 根据权利要求 22-25 任一项所述的用途，其中，在所制备的每一单位制剂中，伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为 40 mg。

27. 根据权利要求 15-26 任一项所述的用途，其中，所述药物组合进一步包含至少一种第二治疗剂。

28. 根据权利要求 27 所述的用途，其中，所述第二治疗剂选自化疗药物、靶向抗肿瘤药物、抗体药物和免疫治疗药物。

29. 根据权利要求 15-28 任一项所述的用途，其中，所述疾病为癌症，例如肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)。

30. 根据权利要求 15-29 任一项所述的用途，其中，所述疾病为局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌。

31. 根据权利要求 15-29 任一项所述的用途，其中，所述疾病为初治非小细胞肺癌或经治非小细胞肺癌。

32. 根据权利要求 15-31 任一项所述的用途，其中，所述 EGFR 外显子 20 插入突变为选自 EGFR D770_N771insX 突变、EGFR V769_D770insX 突变、EGFR H773_V774insX 突变和 EGFR P772_H773insX 突变中的至少一种，优选为选自 EGFR D770_N771insSVD、EGFR V769_D770insASV、EGFR H773_V774insNPH 和 EGFR D770_N771insNPG 中的至少一种。

33. 治疗和/或预防由 EGFR 外显子 20 插入突变介导的疾病的方法，其中对于患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

34. 治疗和/或预防疾病的方法，其中，对于 EGFR 外显子 20 插入突变阳性的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

5 35. 治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于需要的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

36. 治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于 EGFR 外显子 20 插入突变确认为阳性的患者给予治疗有效量的
10 伏美替尼或其药学上可接受的盐。

37. 治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于携带 EGFR 外显子 20 插入突变的患者给予治疗有效量的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

38. 治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于 EGFR 外显子 20 插入突变确认为阳性的患者给予治疗有效量的
15 伏美替尼或其药学上可接受的盐，该患者既往未接受过系统性抗肿瘤治疗。

39. 治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌的方法，其中对于 EGFR 外显子 20 插入突变确认为阳性的患者给予治疗有效量的
20 伏美替尼或其药学上可接受的盐，该患者既往接受过系统性抗肿瘤治疗后但疾病有所进展。

40. 根据权利要求 33-39 中任一项所述的方法，其中，以剂量为 80 mg-400 mg，例如为 80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、
25 140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg 的量给予所述伏美替尼或其药学上可接受的盐。

41. 根据权利要求 33-40 中任一项所述的方法，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐被给药的剂量为 80 mg、160 mg、240 mg 或
30 320 mg。

42. 根据权利要求 33-41 中任一项所述的方法，其中，所述伏美替

尼或其药学上可接受的盐被给药的剂量为 80 mg。

43. 根据权利要求 33-41 中任一项所述的方法，其中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐被给药的剂量为 160 mg。

44. 根据权利要求 33-41 中任一项所述的方法，其中，所述伏美替
5 尼或其药学上可接受的盐被给药的剂量为 240 mg。

45. 根据权利要求 33-44 中任一项所述的方法，其中，给予伏美替尼或其药学上可接受的盐的频率为每日一次、每日两次或每日三次。

46. 根据权利要求 33-45 中任一项所述的方法，其中，对于患者每日一次给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

10 47. 根据权利要求 33-46 中任一项所述的方法，其中，在患者空腹时给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

48. 根据权利要求 33-47 中任一项所述的方法，其中，在早上在患者空腹时给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

49. 根据权利要求 33-48 中任一项所述的方法，其中，对于患者口
15 服给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

50. 根据权利要求 33-49 所述的方法，其中，给予甲磺酸伏美替尼。

51. 根据权利要求 33-50 中任一项所述的方法，其中，以片剂或胶囊的形式给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

52. 根据权利要求 33-51 中任一项所述的方法，其中，以单位制剂
20 的方式给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

53. 根据权利要求 52 所述的方法，其中，单位制剂包含 10 mg-400 mg，例如为 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、
25 240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg 或 400 mg 的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

54. 根据权利要求 52 或 53 所述的方法，其中，单位制剂包含 20 mg-320 mg 的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

30 55. 根据权利要求 52-54 任一项所述的方法，其中，单位制剂包含 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg、240 mg 或 320 mg 的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

56. 根据权利要求 52-55 任一项所述的方法，其中，单位制剂包含 40 mg 的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

57. 根据权利要求 33-56 任一项所述的方法，其中，进一步给予至少一种第二治疗剂。

5 58. 根据权利要求 57 所述的方法，其中，所述第二治疗剂选自化疗药物、靶向抗肿瘤药物、抗体药物和免疫治疗药物。

59. 根据权利要求 33-58 任一项所述的方法，其中，所述疾病为癌症，例如肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)。

10 60. 根据权利要求 33-59 任一项所述的方法，其中，在患者经受肿瘤手术切除之前，或者经受肿瘤手术切除之后，给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

61. 根据权利要求 33-60 任一项所述的方法，其中，所述疾病为局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌。

15 62. 根据权利要求 33-60 任一项所述的方法，其中，所述疾病为初治非小细胞肺癌或经治非小细胞肺癌。

63. 根据权利要求 33-62 任一项所述的方法，其中，所述 EGFR 外显子 20 插入突变为选自 EGFR D770_N771insX 突变、EGFR V769_D770insX 突变、EGFR H773_V774insX 突变和 EGFR P772_H773insX 突变中的至少一种，优选为选自 EGFR
20 D770_N771insSVD、EGFR V769_D770insASV、EGFR H773_V774insNPH 和 EGFR D770_N771insNPG 中的至少一种。

64. 根据权利要求 33-63 任一项所述的方法，其中，所述患者为人类患者。

25 65. 根据权利要求 33-64 任一项所述的方法，其中，所述患者的年龄为 18-75 岁。

66. 根据权利要求 33-65 任一项所述的方法，其中，所述患者在接受伏美替尼或其药学上可接受的盐的治疗之前，在组织学上或者细胞病理学上已经确诊为原发性非小细胞肺癌(NSCLC)、并且主型为非鳞状细胞组织形态。

30 67. 根据权利要求 33-66 任一项所述的方法，其中，所述患者在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗前的最后一次抗肿瘤治疗后，在影像学上疾病出现进展。

68. 根据权利要求 33-67 任一项所述的方法，其中，所述患者在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗前，通过实验室测试证明 EGFR 外显子 20 插入突变呈阳性。

5 69. 根据权利要求 33-68 任一项所述的方法，其中，所述患者患有局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌，并且在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗前的最后一次系统性抗肿瘤治疗期间或之后被证实有影像学或病理学疾病进展。

70. 根据权利要求 33-69 任一项所述的方法，其中，所述患者患有局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌，在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗之前没有接受过系统性抗肿瘤治疗。

71. 根据权利要求 33-70 任一项所述的方法，其中，所述患者在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗之前，至少有一个可测量的病灶。

72. 根据权利要求 33-71 任一项所述的方法，其中，患者在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗之前，实验室检查显示患者有足够的器官功能。

73. 根据权利要求 33-72 任一项所述的方法，其中，所述患者在开始接受伏美替尼或其药学上可接受的盐治疗之前，东方合作肿瘤小组表现状态量表(ECOG PS)的评分为 0-1。

20 74. 根据权利要求 33-73 任一项所述的方法，其中，所述方法具有可接受的安全性。

75. 根据权利要求 33-74 任一项所述的方法，其中，所述方法可达到部分缓解(PR)的疗效。

25 76. 根据权利要求 33-74 任一项所述的方法，其中，所述方法可达到病情稳定(SD)的疗效。

77. 根据权利要求 33-76 任一项所述的方法，其中，所述方法可使目标病灶中的肿瘤缩小。

30 78. 根据权利要求 33-77 任一项所述的方法，其中，通过肿瘤影像学检查(例如计算机断层扫描(CT)和/或磁共振成像(MRI))评估时，所述方法可使目标病灶中的肿瘤缩小。

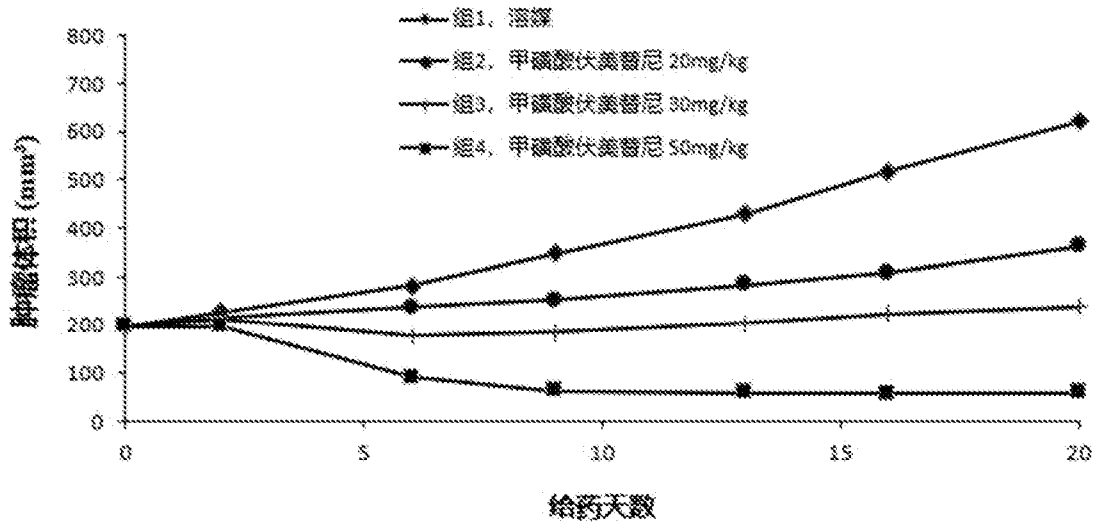


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/117692

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/506(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07C 309/04(2006.01)i; C07C 303/32(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07D C07C A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT; WPABS; WPABSC; ENTXT; ENTXTC; CJFD; DWPI; CNKI; Web of Science; STNext; 读秀, DUXIU; 国家药品监督管理局药品审评中心: 上海艾力斯医药科技有限公司, 伏美替尼, 艾氟替尼, 艾弗沙, 阿氟替尼, 肺癌, 非小细胞肺癌, 外显子20, Exon, extro, ex20, lung cancer, NSCLC, non-small cell, Furmonertinib, Alflutinib, AST2818, 2130958-55-1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107163026 A (ALLIST PHARMACEUTICALS, INC.) 15 September 2017 (2017-09-15) description, paragraphs [0006]-[0008], [0010], [0020], [0027], [0028], and [0036]	1-32
X	CN 107163027 A (ALLIST PHARMACEUTICALS, INC.) 15 September 2017 (2017-09-15) description, paragraphs [0008], [0009], [0042], [0061], [0063], [0064], and [0072]	1-32
X	CN 105315259 A (ALLIST PHARMACEUTICALS, INC.) 10 February 2016 (2016-02-10) claim 16, and description, paragraphs [0123], [0129], [0131], and [0132]	1-32
X	"甲磺酸艾氟替尼片治疗EGFR 20外显子插入突变的IB期临床研究 (Non-official translation: Phase IB Clinical Study of Alflutinib Mesylate Tablets in the Treatment of EGFR Exon 20 Insertion Mutations)" http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml , 24 August 2020 (2020-08-24), entire document	1-32
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 March 2022		Date of mailing of the international search report 14 April 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **33-78**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The method involved in claims 33-78 is a disease treatment method, which is implemented on a living human or animal body and directly aimed at treating diseases, belongs to a treatment method implemented on a human or animal body, and belongs to the cases listed in PCT Rule 39.1(iv) for which no international search is required.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/117692

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107163026	A	15 September 2017	JP	2019507787	A	22 March 2019
				JP	6696670	B2	20 May 2020
				WO	2017152706	A1	14 September 2017
				US	2019100509	A1	04 April 2019
				US	10472349	B2	12 November 2019
				ES	2818652	T3	13 April 2021
				EP	3428158	A1	16 January 2019
				EP	3428158	A4	07 August 2019
				EP	3428158	B1	05 August 2020
				KR	20180117697	A	29 October 2018
				KR	102142796	B1	10 August 2020
				CA	3016826	A1	14 September 2017
				CN	107163026	B	02 July 2019
				<hr/>			
CN	107163027	A	15 September 2017	WO	2017152707	A1	14 September 2017
				PL	3428159	T3	02 August 2021
				CN	110590749	A	20 December 2019
				JP	2019507776	A	22 March 2019
				JP	6894917	B2	30 June 2021
				KR	20180114227	A	17 October 2018
				KR	102142797	B1	10 August 2020
				US	2019092753	A1	28 March 2019
				US	10550101	B2	04 February 2020
				ES	2863923	T3	13 October 2021
				EP	3428159	A1	16 January 2019
				EP	3428159	A4	07 August 2019
				EP	3428159	B1	27 January 2021
				CA	3016830	A1	14 September 2017
				CA	3016830	C	18 May 2021
				CN	107163027	B	05 November 2019
				CN	110590749	B	06 November 2020
<hr/>							
CN	105315259	A	10 February 2016	US	RE48687	E	17 August 2021
				JP	2017525685	A	07 September 2017
				JP	6431593	B2	28 November 2018
				PL	3181560	T3	14 June 2021
				US	2017210739	A1	27 July 2017
				US	10072002	B2	11 September 2018
				CA	2956628	A1	04 February 2016
				CA	2956628	C	23 October 2018
				WO	2016015453	A1	04 February 2016
				KR	20170031778	A	21 March 2017
				KR	101883125	B1	27 July 2018
				EP	3181560	A1	21 June 2017
				EP	3181560	A4	27 December 2017
				EP	3181560	B1	25 November 2020
				ES	2855050	T3	23 September 2021
				CN	105315259	B	09 March 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/117692

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/506(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07C 309/04(2006.01)i; C07C 303/32(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K C07D C07C A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNTXT;WPABS;WPABSC;ENTXT;ENTXTC;CJFD;DWPI;CNKI;Web of Science;STNext;读秀;国家药品监督管理局药品审评中心; 上海艾力斯医药科技有限公司, 伏美替尼, 艾氟替尼, 艾弗沙, 阿氟替尼, 肺癌, 非小细胞肺癌, 外显子20, Exon, extro, ex20, lung cancer, NSCLC, non-small cell, Furmonertinib, Afllutinib, AST2818, 2130958-55-1</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 107163026 A (上海艾力斯医药科技有限公司) 2017年9月15日 (2017 - 09 - 15) 说明书第[0006]-[0008]、[0010]、[0020]、[0027]、[0028]、[0036]段</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107163027 A (上海艾力斯医药科技有限公司) 2017年9月15日 (2017 - 09 - 15) 说明书第[0008]、[0009]、[0042]、[0061]、[0063]、[0064]、[0072]段</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 105315259 A (上海艾力斯医药科技有限公司) 2016年2月10日 (2016 - 02 - 10) 权利要求16、说明书第 [0123]、[0129]、[0131]、 [0132]段</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>“甲磺酸艾氟替尼片治疗EGFR 20外显子插入突变的IB 期临床研究” http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml, 2020年8月24日 (2020 - 08 - 24), 全文</td> <td>1-32</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 107163026 A (上海艾力斯医药科技有限公司) 2017年9月15日 (2017 - 09 - 15) 说明书第[0006]-[0008]、[0010]、[0020]、[0027]、[0028]、[0036]段	1-32	X	CN 107163027 A (上海艾力斯医药科技有限公司) 2017年9月15日 (2017 - 09 - 15) 说明书第[0008]、[0009]、[0042]、[0061]、[0063]、[0064]、[0072]段	1-32	X	CN 105315259 A (上海艾力斯医药科技有限公司) 2016年2月10日 (2016 - 02 - 10) 权利要求16、说明书第 [0123]、[0129]、[0131]、 [0132]段	1-32	X	“甲磺酸艾氟替尼片治疗EGFR 20外显子插入突变的IB 期临床研究” http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml , 2020年8月24日 (2020 - 08 - 24), 全文	1-32
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 107163026 A (上海艾力斯医药科技有限公司) 2017年9月15日 (2017 - 09 - 15) 说明书第[0006]-[0008]、[0010]、[0020]、[0027]、[0028]、[0036]段	1-32															
X	CN 107163027 A (上海艾力斯医药科技有限公司) 2017年9月15日 (2017 - 09 - 15) 说明书第[0008]、[0009]、[0042]、[0061]、[0063]、[0064]、[0072]段	1-32															
X	CN 105315259 A (上海艾力斯医药科技有限公司) 2016年2月10日 (2016 - 02 - 10) 权利要求16、说明书第 [0123]、[0129]、[0131]、 [0132]段	1-32															
X	“甲磺酸艾氟替尼片治疗EGFR 20外显子插入突变的IB 期临床研究” http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml , 2020年8月24日 (2020 - 08 - 24), 全文	1-32															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年3月20日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年4月14日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>齐洁</p> <p>电话号码 (86-512) 88996496</p>															

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 33-78
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求33-78涉及的方法，是以有生命的人体或动物体为实施对象，以治疗疾病为直接目的的疾病的治疗方法，属于处置人体或动物体的治疗方法，属于PCT细则39.1(iv)中所列的无需进行国际检索的情形。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/117692

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	107163026	A	2017年9月15日	JP	2019507787	A	2019年3月22日
				JP	6696670	B2	2020年5月20日
				WO	2017152706	A1	2017年9月14日
				US	2019100509	A1	2019年4月4日
				US	10472349	B2	2019年11月12日
				ES	2818652	T3	2021年4月13日
				EP	3428158	A1	2019年1月16日
				EP	3428158	A4	2019年8月7日
				EP	3428158	B1	2020年8月5日
				KR	20180117697	A	2018年10月29日
				KR	102142796	B1	2020年8月10日
				CA	3016826	A1	2017年9月14日
				CN	107163026	B	2019年7月2日
				CN	107163027	A	2017年9月15日
PL	3428159	T3	2021年8月2日				
CN	110590749	A	2019年12月20日				
JP	2019507776	A	2019年3月22日				
JP	6894917	B2	2021年6月30日				
KR	20180114227	A	2018年10月17日				
KR	102142797	B1	2020年8月10日				
US	2019092753	A1	2019年3月28日				
US	10550101	B2	2020年2月4日				
ES	2863923	T3	2021年10月13日				
EP	3428159	A1	2019年1月16日				
EP	3428159	A4	2019年8月7日				
EP	3428159	B1	2021年1月27日				
CA	3016830	A1	2017年9月14日				
CA	3016830	C	2021年5月18日				
CN	107163027	B	2019年11月5日				
CN	110590749	B	2020年11月6日				
CN	105315259	A	2016年2月10日	US	RE48687	E	2021年8月17日
				JP	2017525685	A	2017年9月7日
				JP	6431593	B2	2018年11月28日
				PL	3181560	T3	2021年6月14日
				US	2017210739	A1	2017年7月27日
				US	10072002	B2	2018年9月11日
				CA	2956628	A1	2016年2月4日
				CA	2956628	C	2018年10月23日
				WO	2016015453	A1	2016年2月4日
				KR	20170031778	A	2017年3月21日
				KR	101883125	B1	2018年7月27日
				EP	3181560	A1	2017年6月21日
				EP	3181560	A4	2017年12月27日
				EP	3181560	B1	2020年11月25日
ES	2855050	T3	2021年9月23日				
CN	105315259	B	2018年3月9日				