



(10) 申请公布号 CN 117957000 A

(43) 申请公布日 2024.04.30

(21) 申请号 202280061191.5

(22) 申请日 2022.04.11

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/117692 2021.09.10 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/086053 2022.04.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/035611 EN 2023.03.16

(71) 申请人 上海艾力斯医药科技股份有限公司

地址 201318 上海市浦东新区周浦镇凌霄
花路268号

(72) 发明人 罗会兵 李庆

(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 陈巍 林毅斌

(51) Int.Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

权利要求书5页 说明书21页 附图1页

(54) 发明名称

药物组合物及其用途

(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。

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。

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80mg-400mg,例如为80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。

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80mg、160mg、240mg或320mg。

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80mg。

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160mg。

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240mg。

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

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10mg-400mg,例如为10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。

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20mg-320mg。

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20mg、40mg、80mg、160mg、240mg或320mg。

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40mg。

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,所述药物组合物中伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为80mg-400mg,例如为80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、

270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。

18. 根据权利要求15-17任一项所述的用途,其中,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80mg、160mg、240mg或320mg。

19. 根据权利要求15-18任一项所述的用途,其中,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80mg。

20. 根据权利要求15-18任一项所述的用途,其中,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160mg。

21. 根据权利要求15-18任一项所述的用途,其中,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240mg。

22. 根据权利要求15-21任一项所述的用途,其中,所述药物组合物以片剂或者胶囊的制剂形式存在。

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

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

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

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

27. 根据权利要求15-26任一项所述的用途,其中,所述药物组合物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,例如为选自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,其中对于所需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。

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。

35. 治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的方法,其中对于所需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(NSCLC)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。

37. 治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)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(NSCLC)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。

39. 治疗局部晚期非小细胞肺癌或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)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。

40. 根据权利要求33-39任一项所述的方法,其中,以剂量为80mg-400mg,例如为80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg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80mg、160mg、240mg或320mg。

42. 根据权利要求33-41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80mg。

43. 根据权利要求33-41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160mg。

44. 根据权利要求33-41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240mg。

45. 根据权利要求33-44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。

47. 根据权利要求33-46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任一项所述的方法,其中,对于患者口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任一项所述的方法,其中,伏美替尼以甲磺酸盐的形式给药。

51. 根据权利要求33-50任一项所述的方法,其中,以片剂或胶囊的制剂形式给予伏美

替尼或其药学上可接受的盐。

52. 根据权利要求33-51任一项所述的方法,其中,以单位制剂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10mg-400mg,例如为10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg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20mg-320mg的伏美替尼或其药学上可接受的盐。

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20mg、40mg、80mg、160mg、240mg或320mg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40mg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。

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)。

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。

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,例如为选自EGFR 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。

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。

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。

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,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,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,ECOGPS (美国东部肿瘤协作组体力状态) 的评分为0-1。

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的疗效。

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。

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。

药物组合物及其用途

技术领域

[0001] 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 20 Ins) 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尼或其药学上可接受的盐。

背景技术

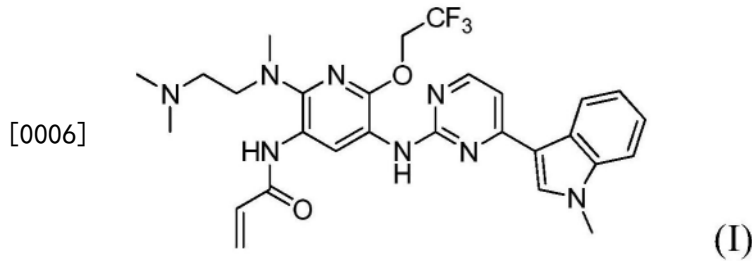
[0002] 在世界范围内,肺癌一直是发病率和死亡率最高且严重危害人类健康和生命的恶性肿瘤,2018年全球176万人死于肺癌。非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占所有肺癌的80-85%。表皮生长因子受体 (EGFR) 突变是NSCLC中研究最广泛的靶点;EGFR突变在西方和亚洲NSCLC患者中分别占17%和50%。在EGFR基因突变中,常见敏感突变为19外显子缺失和21外显子的点突变 (L858R), 占有EGFR突变的85%-90%。EGFR外显子20插入突变 (EGFR Exon 20 Ins) 为EGFR突变中的另一大类突变, 占有所有EGFR突变类型的1-10%, 占全部NSCLC患者的1-2%。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H773_V774insX突变 (22.6%)。

[0003] 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。

[0004] 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。

[0005] 在专利CN105315259B中记载下式 (I) 所示的N- {2- {[2- (二甲氨基) 乙基] (甲基) 胺基} -6- (2,2,2-三氟乙氧基) -5- {[4- (1-甲基-1H-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20mg-240mg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80mg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

[0007] 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。

[0008] 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。

[0009] 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。

[0010] 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。

[0011] 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。

[0012] 本发明的组合物以片剂或胶囊的制剂形式存在。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。

[0013] 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。

[0014] 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,对于所需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。

[0015] 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。

[0016] 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。

[0017] 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(NSCLC)的方法,其中对于所需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。

[0018] 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(NSCLC)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。

[0019] 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(NSCLC)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。

[0020] 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(NSCLC)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。

[0021] 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(NSCLC)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。

[0022] 发明效果

[0023] 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。

[0024] 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,副作用小,安全性优异。

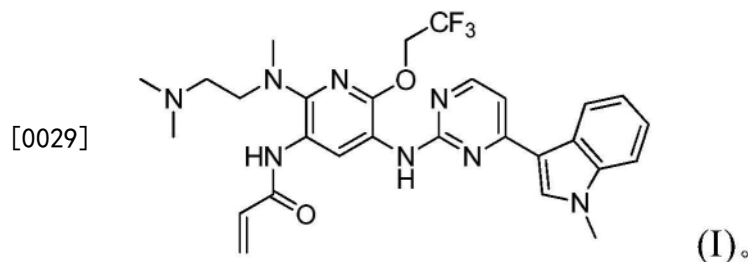
[0025] 本发明的药物组合物通过以特定的量含有伏美替尼或其药学上可接受的盐,可以制成尺寸适当、有效成分含量适当的制剂。

具体实施方式

[0026] 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。

[0027] 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。

[0028] 伏美替尼为现有技术中已知的化合物,特别是在专利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-1H-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。



[0030] 在一些实施方式中,用于治疗疾病的活性成分是伏美替尼或其药学上可接受的盐。因此,在一些实施方式中,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。

[0031] 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。

[0032] “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。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。

[0033] 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。

[0034] 所述的药物组合物可以以片剂或胶囊的制剂形式存在,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、聚乙烯基吡咯烷酮、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。

[0035] 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)。

[0036] 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。

[0037] 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。

[0038] 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（如狒狒、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。

[0039] 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。

[0040] 本发明中，“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

[0041] 在一些实施方式中，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。

[0042] 在一些实施方式中，本发明的药物组合物以片剂或者胶囊的制剂形式存在。

[0043] 在一些实施方式中，在上述药物组合物的每一单位制剂（例如片剂或胶囊）中，所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为10mg-400mg，例如所述含量可以为20mg-320mg。作为具体的含量，例如可以为10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。在一个实施方式中，所述含量可以为20mg、40mg、80mg、160mg、240mg或320mg，例如为40mg或80mg，例如为40mg。

[0044] 在一些实施方式中，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80mg-400mg，例如为80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。作为示例性的实施方式，所述含量可以为80mg、160mg、240mg或320mg，例如为80mg、160mg或240mg，例如为240mg。

[0045] 在一些实施方式中，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80mg-400mg。作为具体的剂量，例如可以为80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。作为示例性的实施方式，所述含量可以为80mg、160mg、240mg或

320mg, 例如为80mg、160mg或240mg, 例如为240mg。在本发明的一个实施方式中, 所述剂量为每日剂量。

[0046] 在一些实施方式中, 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, 当药物组合物以片剂或者胶囊的制剂形式存在时, 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, 该制剂(例如片剂或胶囊)被给药时, 所有制剂(例如片剂或胶囊)中的伏美替尼或其药学上可接受的盐的总量。

[0047] 本领域技术人员可以理解的是, 当对患者给药时, 伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日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40mg时, 当伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日剂量为240mg时, 每日所需给药的总的制剂(片剂)数量为6片。

[0048] 在一些实施方式中, 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, 例如为每日1次。

[0049] 在一些实施方式中, 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。

[0050] 在一些实施方式中, 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、氨烯咪胺、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。

[0051] 在一些实施方式中, 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。

[0052] 在一些实施方式中, 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。

[0053] 在一些实施方式中, 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, polyADP-ribosepolymerase)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、PTH1R(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、LOX0-292、Vorolanib、bemcentinib、capmatinib、entrectinib、TAK-931、ALT-803、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、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、olaptosedpegol、galunisertib、ASN-003、gedatolisib、defactinib、lazertinib、CKI-27、S-49076、BPI-9016M、RF-A-089、RMC-4630、AZD-3759、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、tucidostat、vorinostat、resminostat、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、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。

[0054] 在一些实施方式中,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 antigen4,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。

[0055] 在一些实施方式中,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。

[0056] 在一些实施方式中,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。

[0057] 在一些实施方式中,所述抗PD-1或PD-L1抗体是抗PD-1或PD-L1单克隆抗体。

[0058] 在一些实施方式中,所述抗PD-1或PD-L1抗体为人源性抗体或鼠源性抗体。

[0059] 在一些实施方式中,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)、卡瑞利株单抗(Camrelizumab)、替雷利株单抗(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。

[0060] 在一些实施方式中,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。

[0061] 在一些实施方式中,所述抗PD-1抗体为特瑞普利单抗。

[0062] 在一些实施方式中,所述抗PD-1抗体为帕博利珠单抗。

[0063] 在一些实施方式中,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。在一些实施方式中,所述的抗CTLA-4抗体是抗

CTLA-4单克隆抗体。

[0064] 在一些实施方式中,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。

[0065] 在一些实施方式中,所述抗CTLA-4抗体为伊匹单抗。

[0066] 在一些实施方式中,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。

[0067] 在一些实施方式中,所述抗-PDGFR α 抗体为奥拉单抗(Olaratumab)。

[0068] 在一些实施方式中,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)、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。

[0069] 在一些实施方式中,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。

[0070] 在一些实施方式中,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。

[0071] 在一些实施方式中,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。

[0072] 在一些实施方式中,本发明的上述用途中,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。

[0073] 在一些实施方式中,本发明的上述用途中,本发明的药物组合物以片剂或者胶囊的制剂形式存在。

[0074] 在一些实施方式中,本发明的上述用途中,在每一单位制剂(例如片剂或胶囊)中,伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为10mg-400mg,例如所述含量可以为20mg-320mg。作为具体的含量,例如可以为10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。作为示例性的具体含量,可以为20mg、40mg、80mg、160mg、240mg或320mg,例如为40mg或80mg,例如为40mg。

[0075] 在一些实施方式中,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80mg-400mg,例如为80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。作为示例性的含量,可以为80mg、160mg、240mg或320mg,例如为80mg、160mg或

240mg,例如为240mg。

[0076] 在一些实施方式中,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80mg-400mg。作为具体的剂量,例如可以为80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。作为示例性的剂量,可以为80mg、160mg、240mg或320mg,例如为80mg、160mg或240mg,例如为240mg。在本发明的一个实施方式中,所述剂量为每日剂量。

[0077] 在一些实施方式中,本发明的上述用途中,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,当药物组合物以片剂或者胶囊的制剂形式存在时,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,该制剂(例如片剂或胶囊)被给药时,所有制剂(例如片剂或胶囊)中的伏美替尼或其药学上可接受的盐的总量。

[0078] 本领域技术人员可以理解的是,本发明的上述用途中,当对患者给药时,伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日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40mg时,当伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日剂量为240mg时,每日所需给药的总的制剂(片剂)数量为6片。

[0079] 在一些实施方式中,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)。

[0080] 在一些实施方式中,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。

[0081] 在一些实施方式中,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。

[0082] 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。本发明中,“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。

[0083] 在一些实施方式中,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,例如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,例如,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。

[0084] 在一些实施方式中,本发明的上述用途中,所述药物组合物可以进一步包括至少一种第二治疗剂。在本发明的上述用途中,所述第二治疗剂可以选自化疗药物、靶向抗肿瘤药物、抗体药物和免疫治疗药物。

[0085] 在一些实施方式中,在本发明的上述用途中,所述第二治疗剂为本发明上述的第二治疗剂。

[0086] 在一些实施方式中,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,其中对于所需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。

[0087] 在一些实施方式中,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。

[0088] 在一些实施方式中,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(NSCLC)的方法,其中对于所需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。

[0089] 在一些实施方式中,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(NSCLC)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。

[0090] 在一些实施方式中,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(NSCLC)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。

[0091] 在一些实施方式中,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(NSCLC)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。

[0092] 在一些实施方式中,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(NSCLC)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。

[0093] 在上述治疗方法的一些实施方式中,对于患者给予伏美替尼或其药学上可接受的盐的剂量为80mg-400mg。作为具体的剂量,例如可以为80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。作为示例性的剂量,可以为80mg、160mg、240mg或320mg,例如为80mg、160mg或240mg,例如为240mg。在本发明的一个实施方式中,所述剂量为每日剂量。

[0094] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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。例如为每日一次。

[0095] 在上述治疗方法的一些实施方式中,对于患者,在空腹时给予伏美替尼或其药学上可接受的盐,例如在早上空腹给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

[0096] 在上述治疗方法的一些实施方式中,对于患者,口服给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

[0097] 在一些实施方式中,在上述的一些方法中,伏美替尼以甲磺酸盐的形式给药。

[0098] 在上述治疗方法的一些实施方式中,以片剂或胶囊的制剂形式给予伏美替尼或其药学上可接受的盐。

[0099] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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每日剂量在上述范围。

[0100] 在上述治疗方法的一些实施方式中,每一单位制剂(例如片剂或胶囊)中,所述伏美替尼或其药学上可接受的盐的含量为10mg-400mg,例如所述含量可以为20mg-320mg。作为具体的含量,例如可以为10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg或400mg。作为示例性的具体含量,可以为20mg、40mg、80mg、160mg、240mg或320mg,例如为40mg或80mg,例如为40mg。

[0101] 本领域技术人员可以理解的是,当对患者给药时,伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日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40mg时,当伏美替尼或其药学上可接受的盐的每日剂量为240mg时,每日所需给药的总的制剂(片剂)数量为6片。

[0102] 在上述治疗方法的一些实施方式中,可以对患者进一步给予至少一种第二治疗剂。在上述治疗方法的一些实施方式中,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。

[0103] 在上述治疗方法的一些实施方式中,所述第二治疗剂为本发明上述的第二治疗剂。

[0104] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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)。

[0105] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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。

[0106] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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。

[0107] 在上述治疗方法的一些实施方式中,所述疾病为初治非小细胞肺癌或经治非小细胞肺癌。

[0108] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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突变位点就是762-774氨基酸区域,例如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EGFRP772_H773insX突变中的至少一种,例如,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。

[0109] 在上述治疗方法的一些实施方式中,所述患者为人类患者。

[0110] 在上述治疗方法的一些实施方式中,所述患者的年龄为18-75岁。

[0111] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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。

[0112] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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。

[0113] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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插入突变呈阳性。

[0114] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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。

[0115] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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。

[0116] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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。

[0117] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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。

[0118] 在上述治疗方法的一些实施方式中,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ECOGPS(美国东部肿瘤协作组体力状态)评分,例如ECOGPS的评分为0-1。

[0119] 在一些实施方式中,上述治疗方法具有可接受的安全性。

[0120] 在一些实施方式中,上述治疗方法可达到部分缓解(PR)的疗效。

[0121] 在一些实施方式中,上述治疗方法可达到病情稳定(SD)的疗效。

[0122] 在一些实施方式中,上述治疗方法可使目标病灶中的肿瘤缩小。

[0123] 在一些实施方式中,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。

附图说明

[0124] 图1. 测试实施例3中的肿瘤体积变化曲线。

[0125] 实施例

[0126] 缩写解释

[0127] PR:部分缓解;SD:病情稳定;Naive:初治;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版);ctDNA:循环肿瘤DNA;NYHA:纽约心脏病协会;AJCC:美国癌症联合委员会;CYP3A4:细胞色素P4503A4;QTc:校正的QT间期。

[0128] I. 制备实施例

[0129] 甲磺酸伏美替尼40mg规格片剂的制备

[0130] 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400017.8mg、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。

[0131] 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。

[0132] II. 活性实施例

[0133] 1. 细胞活性

[0134] 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

[0135] 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。

[0136] 细胞来源:A431细胞购自上海迪奥生物科技有限公司。

[0137] 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。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、0.01nM,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0.5%。

[0138] 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。

[0139] 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。

[0140] 细胞增殖抑制率 = $\left[\frac{(\text{OD}_{72\text{小时阴性对照组}} - \text{OD}_{72\text{小时给药化合物组}})}{(\text{OD}_{72\text{小时阴性对照组}} - \text{OD}_{\text{无生长对照组}})} \right] \times 100\%$ 。

[0141] 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。

[0142] 表1

| [0143] | 化合物 | A431 IC ₅₀ (nM) |
|--------|---------|-------------------------------|
| | 甲磺酸伏美替尼 | 109.9 |

[0144] 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

[0145] 通过CellTiterGlo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。

[0146] 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

[0147] 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。

[0148] 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(Lum)。计算各浓度化合物对细胞增殖的抑制率。

[0149] 细胞增殖抑制率 = $(Lum_{Max} - Lum_{化合物}) / (Lum_{Max} - Lum_{Min}) \times 100\%$ (Lum_{Max} 表示最大荧光发光强度, $Lum_{化合物}$ 表示化合物荧光发光强度, Lum_{Min} 表示最小荧光发光强度)。

[0150] 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。

[0151] 表2

| [0152] 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 |

[0153] 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稳转细胞具有良好的增殖抑制活性。

[0154] 2. 动物体内实验

[0155] 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

[0156] 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。

[0157] 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。

[0158] 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197.56mm³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。

[0159] 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组及溶媒对照组

每组8只,口服给药,给药体积均为10uL/g,溶媒对照组给予等量溶媒,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。根据相对肿瘤抑制率(TGI)进行疗效评价。

[0160] 肿瘤体积(TumorVolume,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。

[0161] 相对肿瘤抑制率(TGI):肿瘤抑制率(Tumorgrowth inhibition,TGI)是肿瘤对于治疗的反应的指标之一:公式: $TGI(\%) = (1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)) \times 100\%$,

[0162] 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 :溶媒对照组分析天数对应的平均肿瘤体积; V_0 :溶媒对照组分组当天对应的平均肿瘤体积。

[0163] 三个实验组和一个溶媒对照组的肿瘤体积变化曲线见附图1。

[0164] 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。

[0165] 3. 临床试验

[0166] a. 方案

[0167]

| | |
|-------------|---|
| 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各 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 |
| 研究终点 | <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 |

[0168]

| | |
|-------------|--|
| 研究对象 | 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。 |
| 给药方式 | <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 |
| 入组标准 | <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): <ol style="list-style-type: none"> 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 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。 5. 具有至少一个可测量肿瘤病灶(根据 RECIST1.1)。 6. 实验室检查提示受试者具备充分的器官功能； 7. 筛查时 ECOG 评分 0-1，筛查前 2 周内没有明显疾病恶化； 8. 预期首次用药后生存期>12 周； |

[0169]

| | |
|--------------------|---|
| | <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> |
| <p>排除标准</p> | <p>具有以下任何一项的患者不能入组本研究。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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； 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； 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）； 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； 4. 接受过以下治疗： <ol style="list-style-type: none"> 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； 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； 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； 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 |

[0170]

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 $> 470\text{ms}$, 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;

15. 伴有感染性疾病需要静脉用药治疗者;

16. 已知有精神疾病或吸毒史, 且正在发作或目前仍吸毒;

17. 已知或怀疑对伏美替尼或其制剂其他成分过敏者;

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;

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;

20. 研究者认为不适合参加本研究的其他情况。

| | |
|--------|--|
| | <p>样本量</p> <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> |
| [0171] | <p>有效性评价</p> <p>肿瘤影像学评估 基于实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行影像学评估。 肿瘤影像学检查包括计算机断层扫描(CT)和/或核磁共振检查(MRI)。</p> |

[0172] b. 临床结果

| | 初治 (240mg) | 经治 (240mg) | 经治 (160mg+240mg) | 经治+初治 (240mg) |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| [0173] | 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) |

[0174] 在每日160mg剂量水平下,甲磺酸伏美替尼对具有EGFR exon20ins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 exon20ins突变的初治或经治NSCLC具有优越的抗肿瘤作用。

[0175] c. 安全性

[0176] 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。

[0177] 产业实用性

[0178] 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。

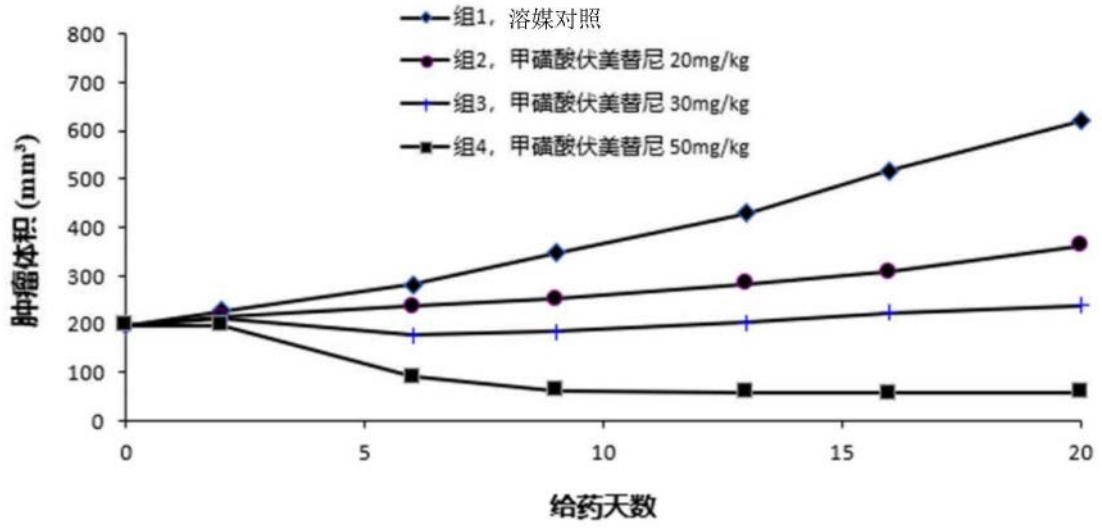


图1