



(21)申請案號：112125453

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/495 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/07/08 美國 63/367,949

2022/08/05 美國 63/370,501

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：哈特邁爾 萊恩 HARTMAIER, RYAN (US)；丹格羅 吉娜 DANGELO, GINA (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：2 共 46 頁

(54)名稱

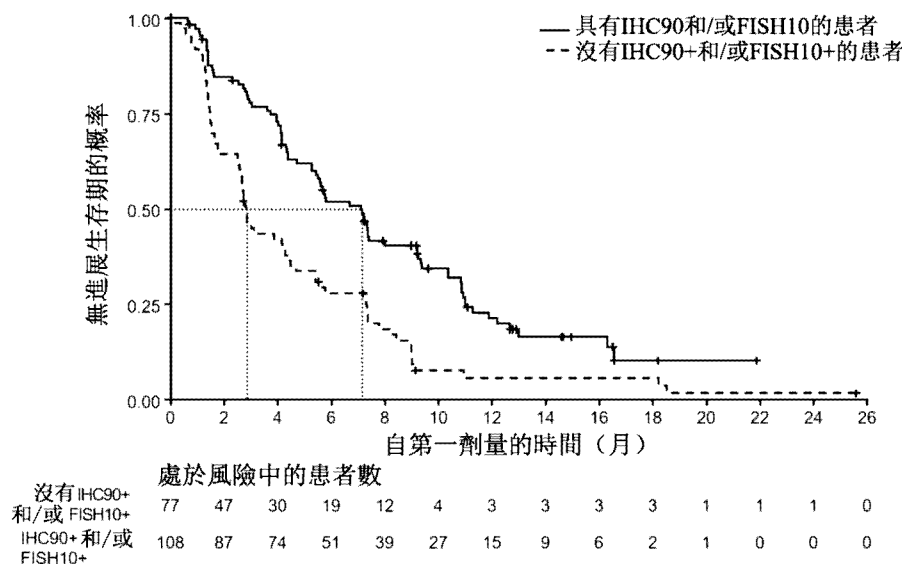
用於治療癌症的上皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑與 H G F 受體抑制劑的組合

(57)摘要

本說明書關於用於在治療癌症中使用的上皮生長因子受體 (EGFR) 酪胺酸激酶抑制劑 (TKI)，其中該 EGFR TKI 與 c-MET 的抑制劑組合投與。

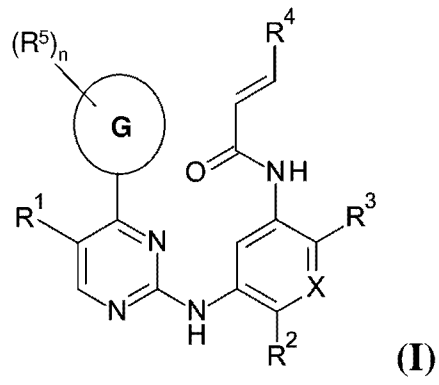
The specification relates to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for use in the treatment of cancer, wherein the EGFR TKI is administered in combination with an inhibitor of c-MET.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療癌症的上皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑與 HGF受體抑制劑的組合

【英文發明名稱】 EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS IN COMBINATION WITH HGF-RECEPTOR INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

### 【中文】

本說明書關於用於在治療癌症中使用的上皮生長因子受體（EGFR）酪胺酸激酶抑制劑（TKI），其中該EGFR TKI與c-MET的抑制劑組合投與。

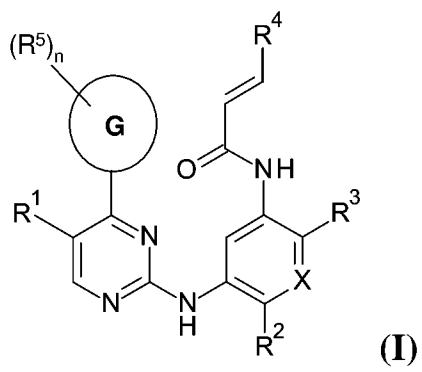
### 【英文】

The specification relates to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for use in the treatment of cancer, wherein the EGFR TKI is administered in combination with an inhibitor of c-MET.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療癌症的上皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑與HGF受體抑制劑的組合

【英文發明名稱】 EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS IN COMBINATION WITH HGF-RECEPTOR INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

### 【技術領域】

【0001】 本說明書關於用於在治療癌症（例如非小細胞肺癌[NSCLC]）中使用的上皮生長因子受體（EGFR）酪胺酸激酶抑制劑（TKI），其中該EGFR TKI與c-MET（也稱為HGF受體或間質上皮轉化因子）的抑制劑組合投與。

### 【先前技術】

【0002】 上皮生長因子受體（EGFR）中活化突變的發現徹底改變了疾病的治療。在2004年，報告了EGFR的外顯子18-21中的活化突變與NSCLC中對EGFR-TKI療法的響應相關，並且估計該等突變在美國和歐洲大約10%-16%的NSCLC人患者中普遍存在，並且在亞洲大約30%-50%的NSCLC人患者中普遍存在。其中兩個最顯著的EGFR活化突變係外顯子19缺失和外顯子21中的誤義突變。外顯子19缺失占已知EGFR突變的大約45%。外顯子21中的誤義突變占已知的EGFR突變的大約39%-45%，其中取代突變L858R占外顯子21中總突變的大約39%。

【0003】 有3代EGFR TKI：第一代EGFR TKI（例如吉非替尼、埃羅替尼）為ATP競爭性抑制劑；第二代EGFR TKI（例如阿法替尼、達克替尼）係與EGFR共價結合的不可逆抑制劑；而第三代EGFR TKI（例如奧希替尼）被設計成比野

生型EGFR更有選擇性地靶向T790M抗性突變和EGFR敏化突變。所有該等TKI在NSCLC患者中均有效，該等患者的腫瘤攜帶外顯子19中的框內缺失和/或外顯子21中的L858R點突變。這兩種突變占所有EGFR突變的大約90%。在大約50%的患者中，對第一代和第二代EGFR TKI的抗性係由獲得「看門人（gatekeeper）」突變T790M而介導的。目前，奧希替尼係在美國經批准的唯一對外顯子19缺失和L858R突變具有活性（無論是否存在T790M突變）的第三代EGFR TKI。然而，即使用奧希替尼治療的患者最終也會進展，這主要是由於其他抗性機制導致後天性抗性的發展。因此，仍然需要開發用於治療NSCLC的新療法，尤其是對於在用EGFR TKI治療後已出現疾病進展的患者。

**【0004】** 據報告，MET 基因的擴增係 5%至 22%對 EGFR TKI 具有後天性抗性的 EGFRm+ NSCLC 中的繼發性致癌事件。MET 係跨膜受體酪氨酸激酶，其可由以下活化：蛋白質過表現、其配體 HGF 表現增加、MET 突變、基因擴增和外顯子 14 跳躍。來自兩項奧希替尼臨床研究（AURA3 [NCT02151981]，其在患有 EGFR T790M+肺癌的患者中研究奧希替尼或鉑-培美曲塞；以及 FLAURA [NCT02296125]，其在患有未經治療的 EGFRm+晚期 NSCLC 患者中研究奧希替尼相比於標準 EGFR TKI[吉非替尼或埃羅替尼]）的 ctDNA 數據顯示了在 15%至 19%的測試患者中接受奧希替尼後疾病進展後的後天性 MET 擴增。在後天性 EGFR TKI 抗性情況中檢測到腫瘤組織中 MET 的過表現以及擴增。然而，儘管非臨床模型表明使用 MET TKI 與 EGFR TKI 的組合可以克服 MET 驅動的抗性，但沒有特別指示用於治療 MET 擴增和/或過表現陽性的腫瘤患者的經批准的療法，也沒有特別用於在先前的 EGFR TKI 療法（包括奧希替尼）之後發生 MET 驅動的抗性的患者的已確立的護理標準。

**【0005】** 對於先前用EGFR TKI治療之後出現MET驅動的抗性的患者，還沒有針對該等患者的療法，這可能是因為不確定如何鑒定最有可能從MET TKI

和EGFR TKI組合療法中受益的患者。MET擴增和過表現的發生率取決於所使用的樣本類型、檢測方法和測定截止值。幾項臨床1b/2期研究（例如NCT02143466、NCT01610336和NCT01982955）研究了MET TKI與EGFR TKI的組合在MET擴增和/或過表現中的功效。然而，在該等研究中，不同的擴增或過表現測定截止值被用於患者選擇，並且在NCT01610336中，截止值甚至在研究期間被改變。此外，客觀響應率（ORR）存在相當大的可變性，因此導致對MET擴增和過表現作為臨床益處的預測因子的適用性產生了懷疑。因此，對於鑒定最有可能受益於MET TKI和EGFR TKI組合療法的EGFRm+ NSCLC患者的手段，仍然存在相當大的未滿足的醫學需求。

#### 【發明內容】

【0006】 本說明書使得能夠使用定義的MET擴增和/或過表現測定截止值來鑒定最有可能受益於MET TKI和EGFR TKI組合療法的EGFRm+ NSCLC患者。不受理論的束縛，已經發現臨床益處不是簡單地由MET擴增和/或過表現的存在來確定的，而是由這樣的MET擴增和/或過表現存在的程度來確定的。特別地，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平預示著臨床益處。出乎意料地，已經發現接受第三代EGFR-TKI而發生進展後，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平在EGFRm NSCLC中足夠普遍，使得該等生物標誌物能夠用於選擇最有可能受益於MET TKI和EGFR TKI組合療法的EGFRm+ NSCLC患者。

【0007】 在實施方式中，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與c-MET的抑制劑組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0008】 在實施方式中，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的c-MET

的抑制劑，其中該c-MET的抑制劑與EGFR TKI組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0009】 在實施方式中，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與c-MET的抑制劑組合投與，其特徵在於在投與該EGFR TKI與該c-MET的抑制劑的組合之前，已經發現所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0010】 在實施方式中，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的c-MET的抑制劑，其中該c-MET的抑制劑與EGFR TKI組合投與，其特徵在於在投與該c-MET的抑制劑與該EGFR TKI的組合之前，已經發現所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0011】 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與治療有效量的c-MET的抑制劑組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0012】 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的c-MET的抑制劑，其中該c-MET的抑制劑與治療有效量的EGFR TKI組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0013】 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與治療有效量的c-MET的抑制劑組合投與，並且其特徵在於在投與該EGFR TKI與該c-MET的抑制劑的組合之前，已經發現所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0014】 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的



方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的c-MET的抑制劑，其中該c-MET的抑制劑與治療有效量的EGFR TKI組合投與，並且其特徵在於在投與該c-MET的抑制劑與該EGFR TKI的組合之前，已經發現所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

**【0015】** 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括：i) 鑒定其癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平的患者；以及ii) 向所述鑒定的患者投與治療有效量的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與治療有效量的c-MET的抑制劑組合投與。

**【0016】** 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括：i) 鑒定其癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平的患者；以及ii) 向所述鑒定的患者投與治療有效量的c-MET的抑制劑，其中該c-MET的抑制劑與治療有效量的EGFR TKI組合投與。

**【0017】** 在實施方式中，提供了EGFR TKI在製造用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該EGFR TKI與c-MET的抑制劑組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

**【0018】** 在實施方式中，提供了c-MET的抑制劑在製造用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該c-MET的抑制劑與EGFR TKI組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

**【0019】** 在實施方式中，提供了EGFR TKI在製造用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該EGFR TKI與c-MET的抑制劑組合投與，並且其特徵在於在投與該EGFR TKI與該c-MET的抑制劑的組合之前，已經發現所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

**【0020】** 在實施方式中，提供了c-MET的抑制劑在製造用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該c-MET的抑制劑與EGFR TKI組合投與，並且其特

徵在於在投與該c-MET的抑制劑與該EGFR TKI的組合之前，已經發現所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0021】 在實施方式中，提供了延長患有癌症的患者的無進展生存期（PFS）的方法，該方法包括向人患者投與治療有效量的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與治療有效量的c-MET的抑制劑組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0022】 在實施方式中，提供了在患有癌症的患者中增加ORR的方法，該方法包括向人患者投與治療有效量的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與治療有效量的c-MET的抑制劑組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0023】 在實施方式中，提供了在患有癌症的患者中延長中位無進展生存期（PFS）的方法，該方法包括向人患者投與治療有效量的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與治療有效量的c-MET的抑制劑組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0024】 術語「治療（treat、treating和treatment）」係指至少部分地減輕、抑制、預防和/或緩解病症、障礙或疾病（如肺癌）。術語「癌症的治療」包括體外治療和體內治療兩者（包括在溫血動物（如人）中）。癌症的治療的有效性能以多種方式進行評估，該等方式包括但不限於：抑制癌細胞增殖（包括逆轉癌症生長）；促進癌細胞死亡（例如，藉由促進細胞凋亡或另一細胞死亡機制）；改善症狀；對治療響應的持續時間；延遲疾病的進展；和延長生存期。也可以關於與治療相關的副作用的性質和程度來評估治療。此外，有效性可以關於生物標誌物（如已知與特定生物學現象相關的蛋白質的表現水平或磷酸化水平）來評估。有效性的其他評估方式係熟悉該項技術者已知的。

【0025】 短語「與.....組合」和類似的術語（包括「.....的組合」）涵蓋

向受試者投與兩種或更多種活性藥物成分，並且包括在分開的組成物中同時投與、在分開的組成物中在不同的時間投與、或在其中存在兩種或更多種活性藥物成分的組成物中投與。

**【0026】** 術語「有效量」或「治療有效量」係指足以實現預期應用（包括但不限於疾病治療）的如本文所述之化合物或化合物的組合的量。治療有效量可以根據預期應用（體外或體內）或所治療的受試者和疾病病症（例如，受試者的體重、年齡和性別）、疾病病症的嚴重程度、投與方式等而變化，這可由熟悉該項技術者輕易確定。該術語也適用於將在靶細胞中誘導特定響應（例如，細胞凋亡的量）的劑量。特定的劑量將根據所選擇的特定化合物、待遵循的給藥方案、是否將化合物與其他化合物組合投與、投與時機、投與到的組織以及攜帶化合物的物理遞送系統而變化。

**【0027】** 在另外的實施方式中，提供了包含EGFR TKI、c-MET的抑制劑和藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物。

**【0028】** 術語「藥學上可接受的」用於指定對象（例如鹽、劑型或賦形劑[如稀釋劑或載劑]）係適合在患者中使用的。藥學上可接受的鹽的實例清單可見於「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use [藥用鹽手冊：特性、選擇和用途]」, P. H. Stahl和C. G. Wermuth, 編輯, 魏因海姆/蘇黎世：威利-VCH/VFiCA出版社（Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VFiCA）, 2002或後續版本。

**【0029】** 藥學上可接受的酸加成鹽可以用無機酸和有機酸來形成。可以從中衍生鹽的無機酸包括，例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。可以從中衍生鹽的有機酸包括，例如，乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸和水楊酸。藥學上可接受的鹼加成鹽可以用無機鹼和有機鹼來形成。可以從中衍生鹽的無機鹼包括，例如，鈉、鉀、鋰、銨、鈣、

鎂、鐵、鋅、銅、錳和鋁。可以從中衍生鹽的有機鹼包括，例如，一級、二級和三級胺，取代的胺（包括天然存在的取代的胺），環胺和鹼性離子交換樹脂。實例包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。

### 【圖式簡單說明】

【0030】 [圖1]：示出基於MET擴增和/或過表現狀態的患者的無進展生存期（PFS）的Kaplan-Meier圖。

【0031】 [圖2]：示出在具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平的患者中靶病變的最佳百分比變化的瀑布圖。

### 【實施方式】

#### ***EGFR突變陽性NSCLC、患者選擇、給藥和診斷方法***

【0032】 在實施方式中，癌症係肺癌，如非小細胞肺癌（NSCLC）。

【0033】 在實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0034】 在實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的活化突變。在另外的實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC包含非抗性突變。在另外的實施方式中，EGFR中的活化突變包含外顯子18-21中的活化突變。在另外的實施方式中，EGFR中的活化突變包含外顯子19缺失或外顯子21中的誤義突變。在另外的實施方式中，EGFR中的活化突變包含外顯子19缺失或L858R取代突變。在另外的實施方式中，EGFR中的突變包含T790M突變。

【0035】 在實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC係局部晚期EGFR突變陽性NSCLC。

【0036】 在實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC係轉移性EGFR突變陽性

NSCLC。

【0037】在實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC不適用於治癒性手術或放射療法。

【0038】技術者將認識到存在許多檢測EGFR活化突變的方法。由臨床實驗室改善修正案（CLIA）認證的實驗室提供的測試和/或經監管機構（例如美國食品藥品管理局（FDA）、歐洲藥品管理局（EMA）或中國國家藥品監督管理局（NMPA））批准的測試適合用於在該等方法中使用。該等包括基於腫瘤組織的診斷方法和基於血漿的診斷方法。通常，首先使用來源於人患者的腫瘤組織活組織檢查樣本來評估EGFR突變狀態。如果腫瘤樣本不可用，或如果腫瘤樣本為陰性，則可以使用血漿樣本來評估EGFR突變狀態。用於檢測EGFR突變，特別是用於檢測外顯子19缺失、L858R取代突變和T790M突變的合適的診斷測試的特定實例係Cobas™ EGFR突變測試v2（羅氏分子診斷公司（Roche Molecular Diagnostics））。合適的診斷測試的其他實例包括可以檢測組織樣本中的活化和抗性突變的FoundationOne CDx（基礎醫學公司（Foundation Medicine））；可以檢測血漿樣本中的活化和抗性突變的Guardant360 CDx（護衛健康公司（Guardant Health））；以及可以檢測血漿樣本中的活化突變的FoundationOne液體CDx（基礎醫學公司）。

【0039】因此，在實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的活化突變（如外顯子18-21中的活化突變，例如外顯子19缺失、外顯子21中的誤義突變和L858R取代突變；以及抗性突變如T790M突變），其中已使用適當的診斷測試來確定人患者的EGFR突變狀態。在另外的實施方式中，已使用腫瘤組織樣本來確定EGFR突變狀態。在另外的實施方式中，已使用血漿樣本來確定EGFR突變狀態。在另外的實施方式中，診斷方法使用經FDA批准的測試和/或由CLIA認證的實驗室提供的測試。在另外的實施方式中，診斷方法使用Cobas™ EGFR突

變測試 (v1或v2) 或FoundationOne CDx或Guardant360 CDx或FoundationOne液體CDx。

【0040】 在實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在實施方式中，人患者先前已用第三代EGFR TKI治療。在實施方式中，人患者先前已用奧希替尼或其藥學上可接受的鹽治療。在實施方式中，人患者已發生EGFR T790M突變陽性NSCLC。

【0041】 腫瘤中高或非常高的MET擴增和/或過表現水平可以使用熟悉該項技術者已知的多種技術來檢測。例如，藉由對腫瘤組織樣本應用螢光原位雜交測定 (FISH) 和/或免疫組織化學測定 (IHC)。也可以藉由將下一代定序 (NGS) 應用於血漿和/或腫瘤樣本來檢測MET擴增。

【0042】 在實施方式中，癌症具有由NGS確定的高或非常高的MET擴增水平。在實施方式中，癌症具有高或非常高的MET擴增水平，其藉由NGS相對於腫瘤倍性 $\geq 5$ 個MET的拷貝 (NGS5+) 來定義。

【0043】 在實施方式中，癌症具有藉由FISH和/或IHC確定的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，癌症具有使用經監管機構批准的測試和/或由CLIA認證的實驗室提供的測試藉由FISH和/或IHC確定的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。相關監管機構包括EMA、FDA和NMPA。在實施方式中，癌症具有使用經FDA批准的測試和/或由CLIA認證的實驗室提供的測試藉由FISH和/或IHC確定的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0044】 在實施方式中，癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平，其藉由由FISH的MET基因拷貝數 $\geq 6$  (FISH6+) 和/或由IHC的具有強 (3+) 膜和/或胞質染色強度的腫瘤細胞 $\geq 60\%$  (IHC60+) 來定義；或者藉由由FISH的MET基因拷貝數 $\geq 7$  (FISH7+) 和/或由IHC的具有強 (3+) 膜和/或胞質染色強度的腫瘤細胞 $\geq 70\%$  (IHC70+) 來定義；或者藉由由FISH的MET基因拷貝數 $\geq 8$

(FISH8+) 和/或由IHC的具有強(3+)膜和/或胞質染色強度的腫瘤細胞 $\geq 80\%$  (IHC80+) 來定義；或者藉由由FISH的MET基因拷貝數 $\geq 9$  (FISH9+) 和/或由IHC的具有強(3+)膜和/或胞質染色強度的腫瘤細胞 $\geq 90\%$  (IHC90+) 來定義；或者藉由由FISH的MET基因拷貝數 $\geq 10$  (FISH10+) 和/或由IHC的具有強(3+)膜和/或胞質染色強度的腫瘤細胞 $\geq 90\%$  (IHC90+) 來定義。在實施方式中，癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，癌症具有由FISH10+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，癌症具有由IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，癌症具有由IHC90+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

**【0045】** 在實施方式中，癌症係EGFR突變陽性NSCLC，並且具有由FISH10+和/或由IHC90+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，癌症係EGFR突變陽性NSCLC，並且具有由FISH10+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，癌症係EGFR突變陽性NSCLC，並且具有由IHC90+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

**【0046】** 在實施方式中，在投與EGFR TKI和c-MET的抑制劑的組合之前，已經發現癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

**【0047】** 技術者將認識到存在眾多可用於檢測MET擴增和/或過表現的FISH和/或IHC測定。在實施方式中，測定可為經FDA批准的和/或由CLIA認證的實驗室提供的。合適的FISH測定的實例係Vysis MET FISH探針套組 (Kit) (雅培分子有限公司 (Abbott Molecular Inc.)，伊利諾州德斯普蘭斯 (Des Plaines, IL))，並且合適的IHC測定的實例係VENTANA MET (SP44) RxDx測定 (文塔納醫療系統公司 (Ventana Medical Systems, Inc.)，亞利桑那州杜桑市 (Tucson, Arizona))。合適的NGS測定的實例係FICDx (基礎醫學公司，麻塞諸塞州劍橋

( Cambridge, MA ) ) 。

【0048】該說明書揭露了EGFR TKI和c-MET的抑制劑的組合作為一線（1L）治療（即在EGFR TKI初治患者中）；作為二線（2L）治療（即在先前接受過一個EGFR TKI治療線的患者中）；以及作為三線或四線（3-4L）治療（即，在先前接受過一個EGFR TKI治療線並隨後進行化學療法的患者中，或者在先前接受過兩個或更多個EGFR TKI治療線並隨後進行或不進行化學療法的患者中）。

【0049】在實施方式中，患者可接受過1、2或3個先前的療法線，其必須包括EGFR TKI作為先前的療法線之一，但也可以包括其他EGFR TKI、化學療法或在轉移情況中與免疫腫瘤學（IO）藥劑組合的化學療法。在實施方式中，患者接受過第三代EGFR TKI作為先前療法線之一。在實施方式中，患者接受過奧希替尼作為先前療法線之一。在實施方式中，患者接受過第三代EGFR TKI作為最近的先前療法線。在實施方式中，患者接受過奧希替尼作為最近的先前療法線。

【0050】在實施方式中，EGFR TKI和c-MET的抑制劑二者均每日一次（QD）投與。在實施方式中，EGFR TKI每日一次（QD）投與，並且c-MET的抑制劑每日兩次（BID）投與。

【0051】在實施方式中，治療提供至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%或至少60%的ORR。

【0052】在實施方式中，治療提供至少5.5個月、至少6個月、至少6.5個月、至少7個月或至少7.5個月的中位PFS。

### **EGFR TKI**

【0053】第三代EGFR TKI係帶有活化突變的EGFR的抑制劑，其也顯著抑制帶有T790M突變的EGFR，而不顯著抑制野生型EGFR。第三代TKI的實例包括具有式(I)的化合物、奧希替尼、AZD3759（佐利替尼（zorifertinib））、拉澤替尼（lazertinib）、納紮替尼（nazartinib）（EGF816）、CO1686（羅西替尼（rociletinib））、

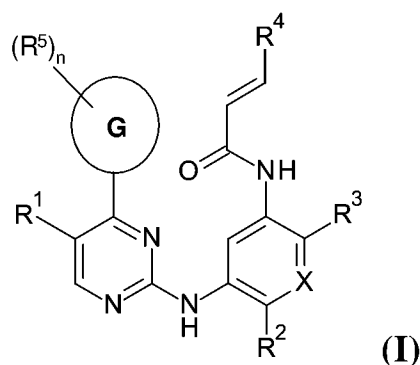


HM61713 (奧美替尼 (olmutinib))、ASP8273 (那屈替尼 (naquotinib))、PF-06747775 (馬韋爾替尼 (mavelertinib))、阿維替尼 (avitinib) (艾維替尼 (abivertinib))、艾氟替尼 (alflutinib) (AST2818)、CX-101 (奧拉夫替尼 (olafertinib))；RX-518)、阿美替尼 (aumolertinib) (HS-10296；阿美替尼 (almonertinib)) 和BPI-7711 (瑞芙利替尼 (rezivertinib))。

【0054】在實施方式中，EGFR TKI係第三代EGFR TKI。在另外的實施方式中，第三代EGFR TKI係如下定義的具有式 (I) 的化合物。在另外的實施方式中，第三代EGFR TKI選自由以下組成之群組：奧希替尼或其藥學上可接受的鹽、AZD3759或其藥學上可接受的鹽、拉澤替尼或其藥學上可接受的鹽、艾維替尼或其藥學上可接受的鹽、艾氟替尼或其藥學上可接受的鹽、CX-101或其藥學上可接受的鹽、HS-10296或其藥學上可接受的鹽和BPI-7711或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，第三代EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。

具有式 (I) 的化合物

【0055】在實施方式中，EGFR TKI係具有式 (I) 的化合物：



其中：

G選自4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基、吲哚-3-基、吲唑-1-基、3,4-二氫-1H-[1,4]噁吡并[4,3-a]吲哚-10-基、6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2-a]吲哚-10-基、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基、吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基和吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基；

**R<sup>1</sup>**選自氫、氟、氯、甲基和氰基；

**R<sup>2</sup>**選自甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和甲基；

**R<sup>3</sup>**選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基、2-(甲基胺基)乙氧基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六-氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌啶-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌啶-1-基、甲基[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(咪啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基和4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌啶-1-基；

**R<sup>4</sup>**選自氫、1-哌啶基甲基和N,N-二甲基胺基甲基；

**R<sup>5</sup>**獨立地選自甲基、乙基、丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟、氯和環丙基；

**X**係CH或N；並且

**n**係0、1或2；

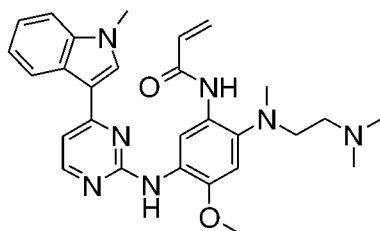
或其藥學上可接受的鹽。

**【0056】** 在另外的實施方式中，提供了如上定義的具有式 (I) 的化合物，其中**G**選自吡啶-3-基和吡啶-1-基；**R<sup>1</sup>**選自氫、氟、氯、甲基和氰基；**R<sup>2</sup>**選自甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基；**R<sup>3</sup>**選自[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基和2-(甲基胺基)乙氧基；**R<sup>4</sup>**係氫；**R<sup>5</sup>**選自甲基、2,2,2-三氟乙基和環丙基；**X**係CH或N；並且**n**係0或1；或其藥學上可接受的鹽。

**【0057】** 具有式 (I) 的化合物的實例包括描述於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。

## 奧希替尼及其藥物組成物

【0058】 奧希替尼具有以下化學結構：



【0059】 已知奧希替尼的游離鹼的化學名為：*N*-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘓啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺。奧希替尼描述於WO 2013/014448中。奧希替尼也被稱為AZD9291。

【0060】 奧希替尼可以以如下甲磺酸鹽的形式存在：*N*-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘓啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽。甲磺酸奧希替尼也被稱為TAGRISSO™。

【0061】 甲磺酸奧希替尼目前被批准為每日一次口服片劑配製物，劑量為80 mg（以游離鹼表示，相當於95.4 mg甲磺酸奧希替尼），用於治療轉移性EGFR T790M突變陽性NSCLC患者。如果需要修改劑量，則可用40 mg每日一次口服片劑配製物（以游離鹼表示，相當於47.7 mg甲磺酸奧希替尼）。片芯包含藥物稀釋劑（如甘露醇和微晶纖維素）、崩散劑（如低取代的羥丙纖維素）和潤滑劑（如硬脂醯反丁烯二酸鈉）。片劑配製物描述於WO 2015/101791中。

【0062】 因此，在實施方式中，奧希替尼或其藥學上可接受的鹽呈甲磺酸鹽的形式，即*N*-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘓啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽。

【0063】 在實施方式中，奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次投與。在另外的實施方式中，甲磺酸奧希替尼每日一次投與。

【0064】 在實施方式中，奧希替尼的每日總劑量為約80 mg。在另外的實施

方式中，甲磺酸奧希替尼的每日總劑量為約95.4 mg。

【0065】 在實施方式中，奧希替尼的每日總劑量為約40 mg。在另外的實施方式中，甲磺酸奧希替尼的每日總劑量為約47.7 mg。

【0066】 在實施方式中，奧希替尼或其藥學上可接受的鹽呈片劑形式。

【0067】 在實施方式中，以包含一或多種藥學上可接受的賦形劑（例如稀釋劑或載劑）的藥物組成物的形式投與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，組成物包含一或多種藥物稀釋劑（如甘露醇和微晶纖維素）、一或多種藥物崩散劑（如低取代的羥丙纖維素）或一或多種藥物潤滑劑（如硬脂醯反丁烯二酸鈉）。

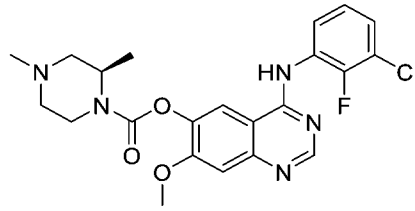
【0068】 在實施方式中，組成物呈片劑的形式，其中片芯包含：(a) 從2至70份的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽；(b) 從5至96份的兩種或更多種藥物稀釋劑；(c) 從2至15份的一或多種藥物崩散劑；以及 (d) 從0.5至3份的一或多種藥物潤滑劑；並且其中所有份數均是按重量計，並且份數之和  $(a)+(b)+(c)+(d)=100$ 。

【0069】 在實施方式中，組成物呈片劑的形式，其中片芯包含：(a) 從7至25份的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽；(b) 從55至85份的兩種或更多種藥物稀釋劑，其中該等藥物稀釋劑包含微晶纖維素和甘露醇；(c) 從2至8份的藥物崩散劑，其中該藥物崩散劑包含低取代的羥丙纖維素；(d) 從1.5至2.5份的藥物潤滑劑，其中該藥物潤滑劑包含硬脂醯反丁烯二酸鈉；並且其中所有份數均是按重量計，並且份數之和  $(a)+(b)+(c)+(d)=100$ 。

【0070】 在實施方式中，組成物呈片劑的形式，其中片芯包含：(a) 約19份的甲磺酸奧希替尼；(b) 約59份的甘露醇；(c) 約15份的微晶纖維素；(d) 約5份的低取代的羥丙纖維素；以及 (e) 約2份的硬脂醯反丁烯二酸鈉；並且其中所有份數均是按重量計，並且份數之和  $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$ 。

AZD3759 (佐利替尼)

【0071】 AZD3759具有以下化學結構：



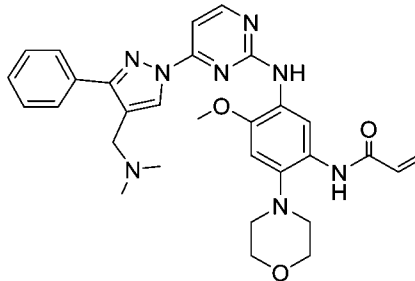
【0072】 已知AZD3759的游離鹼的化學名為：4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-噁唑啉基(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌啶甲酸酯。AZD3759描述於WO 2014/135876中。

【0073】 在實施方式中，AZD3759或其藥學上可接受的鹽每日兩次投與。在另外的實施方式中，AZD3759每日兩次投與。

【0074】 在實施方式中，AZD3759的每日總劑量為約400 mg。在另外的實施方式中，約200 mg的AZD3759每天兩次投與。

### 拉澤替尼

【0075】 拉澤替尼具有以下化學結構：



【0076】 已知拉澤替尼的游離鹼的化學名為*N*-{5-[(4-{4-[(二甲基胺基)甲基]-3-苯基-1*H*-吡唑-1-基}-2-噁唑啉基)胺基]-4-甲氧基-2-(4-咪啉基)苯基}丙烯醯胺。拉澤替尼描述於WO 2016/060443中。拉澤替尼也被稱為YH25448和GNS-1480。

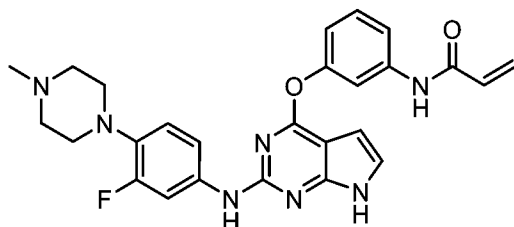
【0077】 在實施方式中，拉澤替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次投與。在另外的實施方式中，拉澤替尼每日一次投與。

【0078】 在實施方式中，拉澤替尼的每日總劑量為約20至320 mg。

【0079】在實施方式中，拉澤替尼的每日總劑量為約240 mg。

### 阿維替尼

【0080】阿維替尼具有以下化學結構：



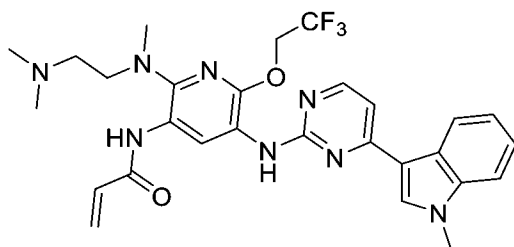
【0081】已知阿維替尼的游離鹼的化學名為：N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘓啶-4-基)氧基)苯基)丙-2-烯醯胺。阿維替尼揭露於US 2014038940中。阿維替尼也被稱為艾維替尼。

【0082】在實施方式中，阿維替尼或其藥學上可接受的鹽每日兩次投與。在另外的實施方式中，順丁烯二酸阿維替尼每日兩次投與。

【0083】在實施方式中，順丁烯二酸阿維替尼的每日總劑量為約600 mg。

### 艾氟替尼

【0084】艾氟替尼具有以下化學結構：



【0085】已知艾氟替尼的游離鹼的化學名為：

【0086】N-{2-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[[4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘓啶-2-基]胺基]吡啶-3-基}丙烯醯胺。艾氟替尼揭露於WO 2016/15453中。艾氟替尼也被稱為AST2818。

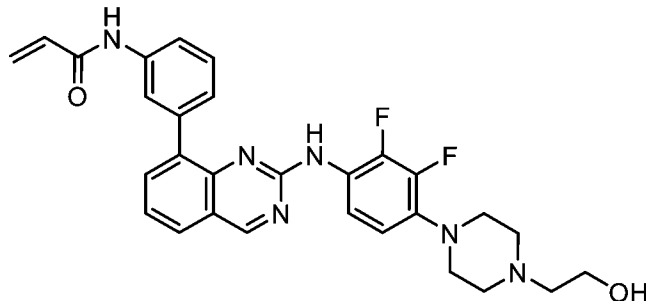
【0087】在實施方式中，艾氟替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次投與。在另外的實施方式中，甲磺酸艾氟替尼每日一次投與。

【0088】在實施方式中，甲磺酸艾氟替尼的每日總劑量為約80 mg。

【0089】 在實施方式中，甲磺酸艾氟替尼的每日總劑量為約40 mg。

*CX-101* (奧拉夫替尼 ; *RX-518*)

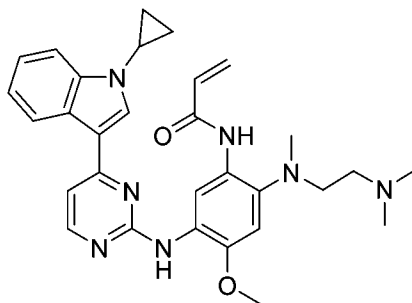
【0090】 *CX-101*具有以下化學結構：



【0091】 已知*CX-101*的游離鹼的化學名為：N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羥乙基)哌啶-1-基)苯基)胺基)喹啉-8-基)苯基)丙烯醯胺。*CX-101*揭露於WO 2015/027222中。*CX-101*也被稱為*RX-518*和奧拉夫替尼。

*HS-10296* (阿美替尼 (*almonertinib*、*aumolertinib*))

【0092】 *HS-10296* (阿美替尼 (*almonertinib*、*aumolertinib*)) 具有以下化學結構：

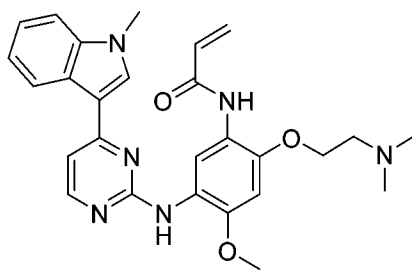


【0093】 已知*HS-10296*的游離鹼的化學名為：N-[5-[[4-(1-環丙基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]胺基]-2-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]-4-甲氧基-苯基]丙-2-烯醯胺。*HS-10296*揭露於WO 2016/054987中。

【0094】 在實施方式中，*HS-10296*的每日總劑量為約110 mg。

*BPI-7711* (瑞芙利替尼)

【0095】 *BPI-7711*具有以下化學結構：



【0096】 已知BPI-7711的游離鹼的化學名為：N-[2-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]丙-2-烯醯胺。BPI-7711揭露於WO 2016/94821中。

【0097】 在實施方式中，BPI-7711的每日總劑量為約180 mg。

### *c-MET*的抑制劑

【0098】 在實施方式中，*c-MET*的抑制劑係任何與一或多種*c-MET*（也稱為間質上皮轉化因子）同種型結合並抑制其活性的分子。

【0099】 在實施方式中，*c-MET*的抑制劑選自由以下組成之群組：賽沃替尼（Orpathys<sup>®</sup>；AZD6094；HMPL-504；沃利替尼）或其藥學上可接受的鹽、卡馬替尼（Tabrecta<sup>®</sup>）或其藥學上可接受的鹽、特泊替尼（Tepmetko<sup>®</sup>）或其藥學上可接受的鹽、麩美替尼（glumetinib，SCC224）或其藥學上可接受的鹽、以及卡博替尼（Cometriq<sup>®</sup>、Cabometyx<sup>®</sup>）或其藥學上可接受的鹽。

【0100】 在實施方式中，*c-MET*的抑制劑選自由以下組成之群組：賽沃替尼（Orpathys<sup>®</sup>；AZD6094；HMPL-504；沃利替尼）或其藥學上可接受的鹽、卡馬替尼（Tabrecta<sup>®</sup>）或其藥學上可接受的鹽、以及特泊替尼（Tepmetko<sup>®</sup>）或其藥學上可接受的鹽。

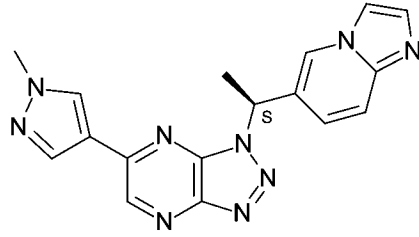
【0101】 在實施方式中，*c-MET*的抑制劑係賽沃替尼（Orpathys<sup>®</sup>；AZD6094；HMPL-504；沃利替尼）或其藥學上可接受的鹽。

【0102】 在實施方式中，*c-MET*的抑制劑係賽沃替尼（Orpathys<sup>®</sup>；AZD6094；HMPL-504；沃利替尼）。



賽沃替尼 (Orpathys® ; AZD6094 ; HMPL-504 ; 沃利替尼)

【0103】 賽沃替尼具有以下化學結構：



【0104】 已知賽沃替尼的游離鹼的化學名為3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡咯-3-基)三唑并[4,5-b]吡啶。賽沃替尼描述於WO 2011079804 (化合物270) 中。

【0105】 在實施方式中，賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽以包含一或多種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物的形式投與。在另外的實施方式中，組成物包含一或多種藥物稀釋劑（如甘露醇和微晶纖維素）、一或多種藥物崩散劑（如低取代的羥丙纖維素）或一或多種藥物潤滑劑（例如硬脂酸鎂）。

【0106】 在實施方式中，組成物呈片劑形式。

【0107】 與EGFR TKI（如奧希替尼）組合，賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽通常以約100 mg至約1200 mg的每日劑量向受試者投與。

【0108】 在一些實施方式中，賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽以約200 mg至約800 mg的每日劑量投與。在一個實施方式中，賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽以約300 mg至約600 mg的每日劑量投與。

【0109】 在一些實施方式中，賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次（QD）向受試者投與。在一些實施方式中，賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽每日兩次（BID）向受試者投與。

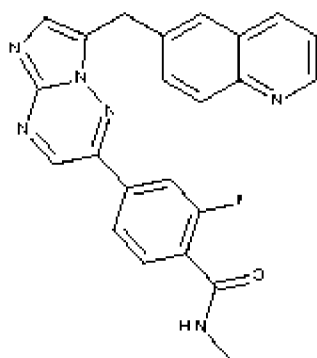
【0110】 在一個實施方式中，賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽以約300 mg

至約600 mg的劑量每日一次投與。

【0111】 在另一實施方式中，賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽以約300 mg的劑量每日一次投與。在另一實施方式中，賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽以約600 mg的劑量每日一次投與。在另一實施方式中，賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽以約300 mg的劑量每日兩次投與。

卡馬替尼 (Tabrecta®)

【0112】 卡馬替尼具有以下化學結構：

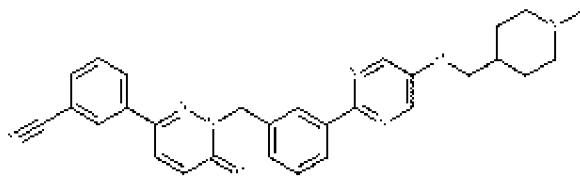


【0113】 已知卡馬替尼的化學名為2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三吡啶-2-基]苯甲醯胺。卡馬替尼揭露於US 7767675中。在實施方式中，卡馬替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次或兩次投與。在另外的實施方式中，卡馬替尼鹽酸鹽每日兩次投與。

【0114】 在實施方式中，卡馬替尼的每日總劑量為約800 mg（即400 mg每日兩次）。在實施方式中，卡馬替尼的每日總劑量為約600 mg（即300 mg每日兩次）。在實施方式中，卡馬替尼的每日總劑量為約400 mg（即200 mg每日兩次）。

特泊替尼 (Tepmetko®)

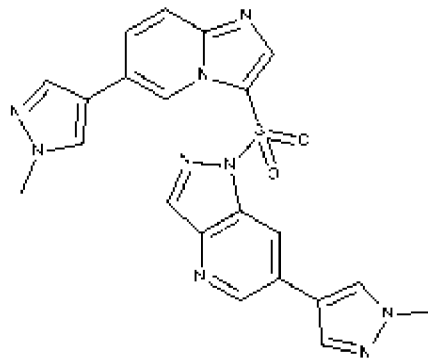
【0115】 特泊替尼具有以下化學結構：



【0116】 已知特泊替尼的游離鹼的化學名為3-[1-[[3-[5-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]嘧啶-2-基]苯基]甲基]-6-側氧基吡啶-3-基]苄腈。特泊替尼揭露於US 8329692中。在實施方式中，特泊替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次或兩次投與。在另外的實施方式中，鹽酸特泊替尼水合物每日一次投與。在實施方式中，特泊替尼的每日總劑量為約450 mg。

#### 麩美替尼 (SCC224)

【0117】 麩美替尼具有以下化學結構：



【0118】 已知麩美替尼的游離鹼的化學名為6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并(1,2-a)吡啶-3-基)磺酰基)-1H-吡啶并(4,3-b)吡啶。麩美替尼揭露於WO 2014201857中。在實施方式中，麩美替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次或兩次投與。在另外的實施方式中，麩美替尼每日一次投與。在實施方式中，麩美替尼的每日總劑量為約400 mg。在實施方式中，麩美替尼的每日總劑量為約300 mg。

#### 卡博替尼 (Cometriq®、Cabometyx®)



方法，該方法包括向該人患者投與第一量的EGFR TKI和第二量的c-MET的抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

**【0124】** 在實施方式中，提供了EGFR TKI在製造用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該EGFR TKI與c-MET的抑制劑組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

**【0125】** 在實施方式中，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的EGFR TKI和c-MET的抑制劑的組合，其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

**【0126】** 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的EGFR TKI和治療有效量的c-MET的抑制劑的組合，其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實

施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

**【0127】** 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者投與第一量的EGFR TKI和第二量的c-MET的抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

**【0128】** 在實施方式中，提供了EGFR TKI和c-MET的抑制劑的組合在製造用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。

在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

【0129】 在實施方式中，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽和c-MET的抑制劑的組合，其中在向該人患者投與該c-MET的抑制劑之前，向該人患者投與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

【0130】 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽和治療有效量的c-MET的抑制劑的組合，其中在向該人患者投與c-MET的抑制劑之前，向該人患者投與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

【0131】 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者投與第一量的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽和第二量的c-MET的抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，其中在向該人患者投與該c-MET的抑制劑之前，向該人患者投與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實

施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

**【0132】** 在實施方式中，提供了奧希替尼或其藥學上可接受的鹽和c-MET的抑制劑的組合用於製造用於治療人患者的癌症的藥物之用途，其中在向該人患者投與該c-MET的抑制劑之前，向該人患者投與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

**【0133】** 在實施方式中，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的EGFR TKI，其中該治療包括向該人患者分別、順序或同時投與i) 該EGFR TKI和ii) c-MET的抑制劑，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。如果治療係分別的或順序的，則可以選擇EGFR TKI的劑量與c-MET的抑制劑的劑量之間的時間間隔，以確保產生組合的治療性效果。

**【0134】** 「治療性效果」涵蓋治療性益處和/或預防性益處。預防性效果包括延遲或消除疾病或病症的出現，延遲或消除疾病或病症的症狀的發作，減緩、停止或逆轉疾病或病症的進展，或其任何組合。

**【0135】** 在實施方式中，順序投與EGFR TKI和c-MET的抑制劑，並且在投與該c-MET的抑制劑之前投與該EGFR TKI。

**【0136】** 在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者



先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

【0137】 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者分別、順序或同時投與i) 治療有效量的EGFR TKI和ii) 治療有效量的c-MET的抑制劑，其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

【0138】 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者分別、順序或同時投與i) 第一量的EGFR TKI和ii) 第二量的c-MET的抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴

增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

【0139】 在實施方式中，提供了EGFR TKI在製造用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該治療包括向該人患者分別、順序或同時投與i) EGFR TKI和ii) c-MET的抑制劑，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

【0140】 在實施方式中，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的c-MET的抑制劑，其中該c-MET的抑制劑與EGFR TKI組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【0141】 在實施方式中，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的c-MET的抑制劑，其中該治療包括向該人患者分別、順序或同時投與i) c-MET的抑制劑和ii) EGFR TKI，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

【0142】 在實施方式中，提供了c-MET的抑制劑在製造用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該治療包括向該人患者分別、順序或同時投與i) EGFR TKI和ii) c-MET的抑制劑，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，c-MET的抑制劑係賽沃替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。在又另外的實施方式中，高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

【0143】 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療局部晚期或轉移性NSCLC的方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，其中該奧希替尼或其藥學上可接受的鹽與賽沃替尼組合投與，其中所述局部晚期或轉移性NSCLC具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平，並且其中在先前用奧希替尼或其藥學上可接受的鹽治療期間或之後已經出現所述人患者的局部晚期或轉移性NSCLC的進展。

【0144】 在實施方式中，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療局部晚期或轉移性NSCLC的方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的賽沃替尼，其中該賽沃替尼與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽組合投與，其中所述局部晚期或轉移性NSCLC具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平，並且其中在先前用奧希替尼或其藥學上可接受的鹽治療期間或之後已經出現所述人患者的局部晚期或轉移性NSCLC的進展。

【0145】在實施方式中，提供了套組，該套組包含：

- 第一藥物組成物，該第一藥物組成物包含EGFR TKI和藥學上可接受的賦形劑；以及
- 第二藥物組成物，該第二藥物組成物包含c-MET的抑制劑和藥學上可接受的賦形劑。

## 實例

【0146】提供了以下特定實例並參考附圖，其僅用於說明目的而不應被解釋為限制本文的教導。

### *研究D5084C00007 (SAVANNAH)*

【0147】正在進行的2期研究D5084C00007 (SAVANNAH) 中對奧希替尼 (80 mg QD) 與賽沃替尼 (300 mg QD、300 mg BID或600 mg QD) 的組合進行研究，以瞭解在經歷過奧希替尼療法後的疾病進展的、患有局部晚期或轉移性EGFRm+ NSCLC的患者中，該組合克服作為抗性機制的MET擴增和/或MET過表現的能力。

【0148】在SAVANNAH研究中對MET擴增和/或過表現狀態的鑒定主要基於對在先前用奧希替尼治療進展之後採集的腫瘤活組織檢查的前瞻性中心測試，其使用2種測定：MET FISH (Vysis MET FISH探針套組) 和MET IHC (VENTANA MET (SP44) RxDx測定)。兩種測定中之一或兩種的陽性MET結果使患者有資格進行入組試驗的篩選。根據納入標準，允許患者接受過最多3個先前的療法線，其中必須包括奧希替尼作為先前的療法線之一，但也可以包括其他EGFR TKI、化學療法或在轉移情況中與IO藥劑組合的化學療法。該研究的主要目的係確定功效。

【0149】在該研究中，計畫使大約259名患者入組並用奧希替尼80 mg QD

與以下中之任一者的組合進行治療：賽沃替尼300 mg QD（大約n = 196）、賽沃替尼300 mg BID（大約n = 33）或賽沃替尼600 mg QD（大約n = 33）。雖然SAVANNAH目前正在進行中，但已經完成了將患者招募到300 mg QD給藥群組中。

**【0150】** 截至2021年6月的數據截止（DCO），共有253名患者已接受SAVANNAH的至少一個劑量的研究治療。在該等253名患者中，196名患者（87名2L患者[44.4%]和109名≥ 3L患者[55.6%]）已接受與奧希替尼（80 mg QD）組合的起始劑量為300 mg QD的治療。三十六名患者（18.4%）具有先前的基於鉑的化學療法，並且12名患者（6%）具有先前的PD-(L)1療法。此外，在該DCO時，27名患者（17名2L患者和10名≥ 3L患者）和30名患者（8名2L患者和22名≥ 3L患者）已分別接受與奧希替尼（80 mg QD）組合的起始劑量為300 mg BID和600 mg QD賽沃替尼的治療。

**【0151】** 共有108名患者已接受過至少一個劑量的賽沃替尼300 mg QD加奧希替尼80 mg QD，並具有高MET水平狀態（IHC90+和/或FISH10+）。在進入研究時，三十五名患者（32%）患有復發性疾病，並且38名患者（35%）患有腦轉移。五十名患者（46%）接受了2L治療，37名患者（34%）在轉移情況中接受了≥ 3L治療而無先前的化學療法，並且21名患者（19.4%）在轉移情況中接受了≥ 3L治療且具有先前的化學療法。五十五名患者（50.9%）具有一個先前的EGFR TKI線，並且51名患者（47.2%）具有兩個先前的EGFR TKI線。九十九名患者（92%）在進入研究時將奧希替尼作為其緊接的先前的療法線。

**【0152】** 在第二次中期分析（2020年10月的DCO）時，137名患者（33名2L患者和104名≥ 3L患者）已接受與奧希替尼組合的起始劑量為300 mg QD的治療，並有機會進行至少2次基線後實性瘤響應評價標準（RECIST）掃描。表1中匯總了來自該等患者的確認的客觀響應率（ORR）和響應持續時間（DoR）的結果。

	2L 患者 (N = 33)	≥ 3L 患者 (N = 104)	全部 (N = 137)
ORR, % (95% CI)	36 (20.4, 54.9)	26 (17.9, 35.5)	29 (21.1, 36.8)
以月計的中位 DoR	NC	6.08	6.41

生物標誌物截止值為FISH5+和/或IHC50+；CI為信賴區間

[表1]

【0153】對該等在奧希替尼期間或之後進展的137名患者進行了探索性分析，以更好地瞭解MET擴增和/或過表現的水平與功效之間的關係。基於如藉由中心MET IHC和FISH測定檢測的MET過表現水平的ORR和中位無進展生存期（PFS）的分析（表2和表3）顯示了響應率隨著MET過表現和擴增水平的增加而改善的趨勢。因此，≥ 10個拷貝的MET基因（稱為FISH10+）和≥ 90%的以3+強度染色的腫瘤細胞（稱為IHC90+）被選為MET FISH和MET IHC的臨時最佳截止值。

用作截止值的具有 3+染色強度的腫瘤細胞的% (N = 132) <sup>a</sup>	MET 過表現狀態符合截止值的患者			MET 過表現狀態不符合截止值的患者		
	N	中位 PFS (95% CI) (事件)	ORR, % (n)	N	中位 PFS (95% CI) (事件)	ORR, % (n)
IHC50+ <sup>b</sup>	118	5.5 (4.0, 7.2) (69/118)	29 (34/118)	14	2.6 (1.4, NA) (10/14)	7 (1/14)
60	99	5.8 (4.2, 7.3) (54/99)	32 (32/99)	33	2.6 (1.5, 4.7) (25/33)	9 (3/33)
70	86	5.8 (4.2, 7.3) (47/86)	36 (31/86)	46	2.9 (1.5, 5.8) (32/46)	9 (4/46)

80	74	5.8 (4.4、NA) (40/74)	41 (30/74)	58	2.9 (1.7、4.5) (39/58)	9 (5/58)
90	64	5.8 (4.4、NA) (35/64)	42 (27/64)	68	3.0 (2.6、4.7) (44/68)	12 (8/68)
100	52	5.8 (4.4、NA) (27/52)	44 (23/52)	80	3.9 (2.7、5.8) (52/80)	15 (12/80)

<sup>a</sup> 132名患者具有可用於分析的有效的中心實驗室MET IHC結果

<sup>b</sup> IHC50+表示以強3+強度染色的腫瘤細胞≥ 50%的截止值，其用於進入SAVANNAH研究的患者選擇

[表2]

用作截止值的 MET 基因拷貝數 (N = 130) <sup>a</sup>	MET 擴增狀態符合截止值的患者			MET 擴增狀態不符合截止值的患者		
	N	中位 PFS (95% CI) (事件)	ORR, % (n)	N	中位 PFS (95% CI) (事件)	ORR, % (n)
FISH5+ <sup>b</sup>	88	5.5 (4.1、7.2) (48/88)	35 (31/88)	42	4.2 (2.7、 9.0) (29/42)	17 (7/42)
6	76	5.6 (4.3、7.3) (41/76)	38 (29/76)	54	4.2 (2.7、 7.3) (36/54)	17 (9/54)
7	68	5.6 (4.3、7.2) (37/68)	41 (28/68)	62	4.2 (2.7、 7.3) (40/62)	16 (10/62)
8	59	5.6 (4.2、7.2) (33/59)	42 (25/59)	71	4.2 (2.8、 7.3) (44/71)	18 (13/71)

9	49	5.6 (4.4、7.3) (27/49)	45 (22/49)	81	4.2 (2.7、7.3) (50/81)	20 (16/81)
10	41	5.8 (5.5、NA) (20/41)	49 (20/41)	89	4.1 (2.8、6.7) (57/89)	20 (18/89)
11	37	5.8 (4.4、NA) (19/37)	49 (18/37)	93	4.2 (2.9、6.7) (58/93)	22 (20/93)
12	33	5.6 (4.3、NA) (18/33)	45 (15/33)	97	4.5 (2.9、7.3) (59/97)	24 (23/97)
13	29	5.6 (4.3、NA) (17/29)	45 (13/29)	101	4.5 (3.0、7.3) (60/101)	25 (25/101)

<sup>a</sup> 130名患者具有可用於分析的有效的中心實驗室MET FISH結果

<sup>b</sup> FISH5+表示MET基因拷貝數≥ 5或MET : CEP7比值≥ 2 (%)的截止值，其用於進入SAVANNAH研究的患者選擇[CEP7係7號著絲粒]

### [表3]

【0154】隨後，在大量長期隨訪的患者中進一步評價了高生物標誌物組（FISH10+和/或IHC90+）中的功效，該等患者已接受與奧希替尼組合的起始劑量為300 mg的賽沃替尼QD的治療，並有機會進行至少2次基線後RECIST掃描（2021年6月的DCO；N = 193）。在該群體中，108名患者符合FISH10+和/或IHC90+狀態的標準。如表4中所匯總，與所有患者（ORR 32.1%，DoR 8.3個月，PFS 5.3個月）相比，並且特別是與沒有FISH10+且沒有IHC90+狀態的亞組（ORR 9.1%，DoR 6.9個月，PFS 2.8個月）相比，具有FISH10+和/或IHC90+狀態的患者



(ORR 49.1%，DoR 9.6個月，PFS 7.1個月) 中的功效得到改善。

	所有患者 <sup>a</sup> (N = 193)	具有 FISH10+和/或 IHC90+狀態的群體 <sup>b</sup> (N = 108)	沒有 FISH10+且沒有 IHC90+狀態的群體 <sup>c</sup> (N = 77)
ORR，% (n) (95% CI)	32.1 (62) (25.6、39.2)	49.1 (53) (39.3、58.9)	9.1 (7) (3.7、17.8)
中位 DoR，月 (95% CI)	8.3 (6.9、10.6)	9.6 (6.6、10.6)	6.9 (4.1、16.9)
在 DCO 時仍在響應中的響應者的百分比 (n)	46.8% (29)	50.9% (27)	14.3% (1)
中位 PFS，月 (95% CI)	5.3 (4.2、5.8)	7.1 (5.3、9.2)	2.8 (2.6、4.3)

<sup>a</sup> 具有FISH5+和/或IHC50+狀態的患者，該等患者已接受與奧希替尼組合的起始劑量為300 mg QD的治療，並且有機會進行至少2次基線後RECIST掃描。包括8名由於無效或缺少測試結果而在<sup>b</sup>和<sup>c</sup>中被排除的患者

<sup>b</sup> 基於中心實驗室數據的探索性分析，具有FISH10+和/或IHC90+狀態的患者的亞組。

<sup>c</sup> 基於對中心實驗室數據的探索性分析，對於資格截止值為陽性但沒有FISH10+和IHC90+狀態的患者

[表4]

【0155】此外，就PFS而言，圖1示出了具有FISH10+和/或IHC90+狀態的患者與沒有FISH10+和/或IHC90+狀態的患者之間的Kaplan-Meier曲線的良好分開，這進一步支持了鑒定用於治療的群體的最佳截止。

【0156】如表5所示，在FISH10+和/或IHC90+群體中，在2L患者 (N = 50) 中觀察到的ORR為60.0% (95% CI 45.2，73.6)，在沒有先前的化學療法的≥ 3L

患者 (N = 37) 中觀察到的ORR為40.5% (95% CI 24.8, 57.9)，並且在具有先前的化學療法的 ≥ 3L患者 (N = 21) 中觀察到的ORR為38.1% (95% CI 18.1, 61.6)。中位DoR在2L患者中為9.6個月，在沒有先前的化學療法的 ≥ 3L患者中為10.6個月，並且在具有化學療法的 ≥ 3L患者中為7.2個月。

	所有患者 N = <b>108</b>	2L 患者 N = 50	≥ 3L (無化學療法) N = 37	≥ 3L (化學療法) N = 21
ORR, % (n) (95% CI)	49.1 (53) (39.3, 58.9)	60.0 (30) (45.2, 73.6)	40.5 (15) (24.8, 57.9)	38.1 (8) (18.1, 61.6)
中位 DoR, 月 (95% CI)	9.6 (6.6, 10.6)	9.6 (6.0, NC)	10.6 (5.8, NC)	7.2 (2.8, 9.3)
在 DCO時仍在響應中 的響應者的百分比 (n)	50.9% (27)	66.7% (20)	46.7% (7)	0
中位 PFS, 月(95% CI)	7.1 (5.3, 9.2)	7.4 (4.7, 11.0)	6.7 (3.8, 9.2)	5.8 (4.2, 10.9)

[表5]

【0157】 腫瘤響應在圖2中顯示，該圖顯示在具有FISH10+和/或IHC90+的患者中靶病變的最佳百分比變化的瀑布圖。將可評價功效集定義為基線時患有可測量的疾病的、接受≥ 2次治療中RECIST掃描的給藥患者。FISH10+，螢光原位雜交 (MET拷貝數≥ 10)；IHC90+，≥ 90%的腫瘤細胞中3+免疫組織化學過表現；NE，不可評價；PD，進展性疾病；PR，部分響應；SD，穩定的疾病。

【符號說明】

【0158】 無

【生物材料寄存】

【0159】 無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種用於在治療人患者的癌症中使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與c-MET的抑制劑組合投與，並且其中所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

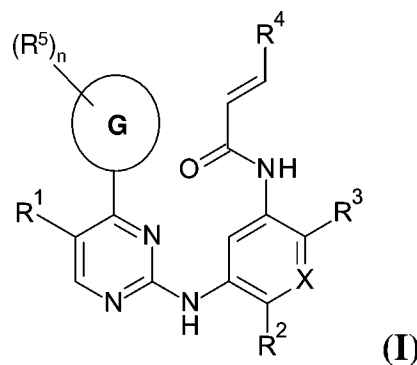
【請求項2】如請求項1所述使用的EGFR TKI，其中在投與該EGFR TKI與該c-MET的抑制劑的組合之前，已經發現所述癌症具有高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【請求項3】如請求項1或請求項2所述使用的EGFR TKI，其中所述癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【請求項4】如請求項1至3中任一項所述使用的EGFR TKI，其中分別、順序或同時投與該EGFR TKI和該c-MET的抑制劑。

【請求項5】如請求項1至4中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該高或非常高的MET擴增和/或過表現水平由FISH10+和/或IHC90+來定義。

【請求項6】如請求項1至5中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI係具有式 (I) 的化合物：



其中：

**G**選自4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基、吡啶-3-基、吡啶-1-基、3,4-二氫-1H-[1,4]嘔啉并[4,3-*a*]吡啶-10-基、6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2-*a*]吡啶-10-基、5,6-二氫

-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基、吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基和吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基；

**R<sup>1</sup>**選自氫、氟、氯、甲基和氰基；

**R<sup>2</sup>**選自甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和甲基；

**R<sup>3</sup>**選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基、2-(甲基胺基)乙氧基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六-氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌啶-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌啶-1-基、甲基[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(咪啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基和4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌啶-1-基；

**R<sup>4</sup>**選自氫、1-哌啶基甲基和*N,N*-二甲基胺基甲基；

**R<sup>5</sup>**獨立地選自甲基、乙基、丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟、氯和環丙基；

**X**係CH或N；並且

**n**係0、1或2；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項7】如請求項6所述使用的EGFR TKI，其中**G**選自吡啶-3-基和吡啶-1-基；**R<sup>1</sup>**選自氫、氟、氯、甲基和氰基；**R<sup>2</sup>**選自甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基；**R<sup>3</sup>**選自[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基和2-(甲基胺基)乙氧基；**R<sup>4</sup>**係氫；**R<sup>5</sup>**選自甲基、2,2,2-三氟乙基和環丙基；**X**係CH或N；並且**n**係0或1；或其藥學上可接受的鹽。

【請求項8】如請求項1至5中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI選自由以下組成之群組：奧希替尼或其藥學上可接受的鹽、AZD3759或其藥學上

可接受的鹽、艾氟替尼或其藥學上可接受的鹽、HS-10296或其藥學上可接受的鹽、和拉澤替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項9】如請求項8所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項10】如前述請求項中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該c-MET的抑制劑選自由以下組成之群組：賽沃替尼（Orpathys<sup>®</sup>；AZD6094；HMPL-504；沃利替尼）或其藥學上可接受的鹽、卡馬替尼（Tabrecta<sup>®</sup>）或其藥學上可接受的鹽、以及特泊替尼（Tepmetko<sup>®</sup>）或其藥學上可接受的鹽。

【請求項11】如請求項10所述使用的EGFR TKI，其中該c-MET的抑制劑係賽沃替尼（Orpathys<sup>®</sup>；AZD6094；HMPL-504；沃利替尼）或其藥學上可接受的鹽。

【請求項12】如請求項11所述使用的EGFR TKI，其中該賽沃替尼（Orpathys<sup>®</sup>；AZD6094；HMPL-504；沃利替尼）或其藥學上可接受的鹽以每日一次約600 mg或每日兩次約300 mg或每日一次約300 mg的劑量投與。

【請求項13】如前述請求項中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該癌症係EGFR突變陽性非小細胞肺癌。

【請求項14】如請求項13所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR突變陽性非小細胞肺癌包含EGFR中的活化突變，該活化突變選自外顯子19缺失和L858R取代突變。

【請求項15】如請求項1至14中任一項所述使用的EGFR TKI，其中在先前用奧希替尼治療期間或之後已經出現該人患者的癌症的進展。

【請求項16】EGFR TKI在製造用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該EGFR TKI與c-MET的抑制劑組合投與，並且其中所述癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+

定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【請求項17】一種在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與治療有效量的c-MET的抑制劑組合投與，並且其中所述癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

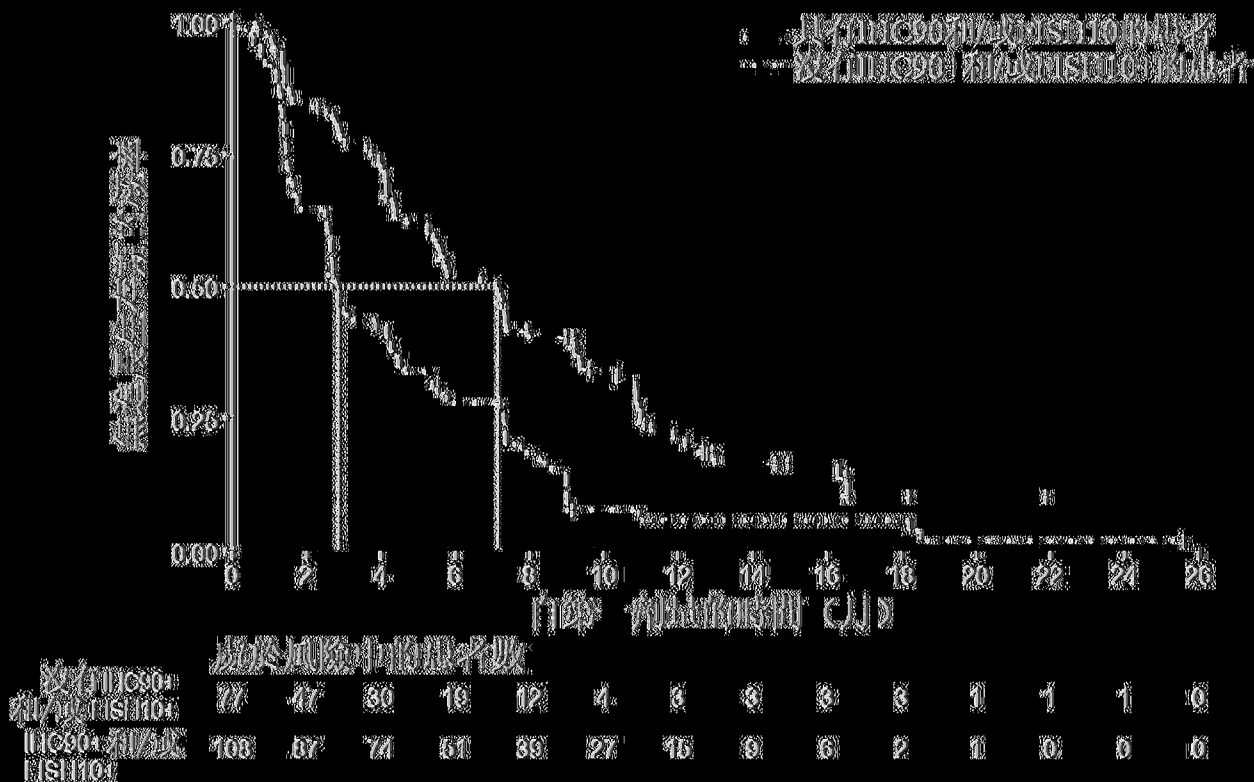
【請求項18】一種在需要這樣的治療的人患者中治療癌症的方法，該方法包括向該人患者投與第一量的EGFR TKI和第二量的c-MET的抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，並且其中所述癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

【請求項19】一種用於在治療人患者的癌症中使用的c-MET的抑制劑，其中該c-MET的抑制劑與EGFR TKI組合投與，並且其中所述癌症具有由FISH6+、FISH7+、FISH8+、FISH9+或FISH10+和/或IHC60+、IHC70+、IHC80+或IHC90+定義的高或非常高的MET擴增和/或過表現水平。

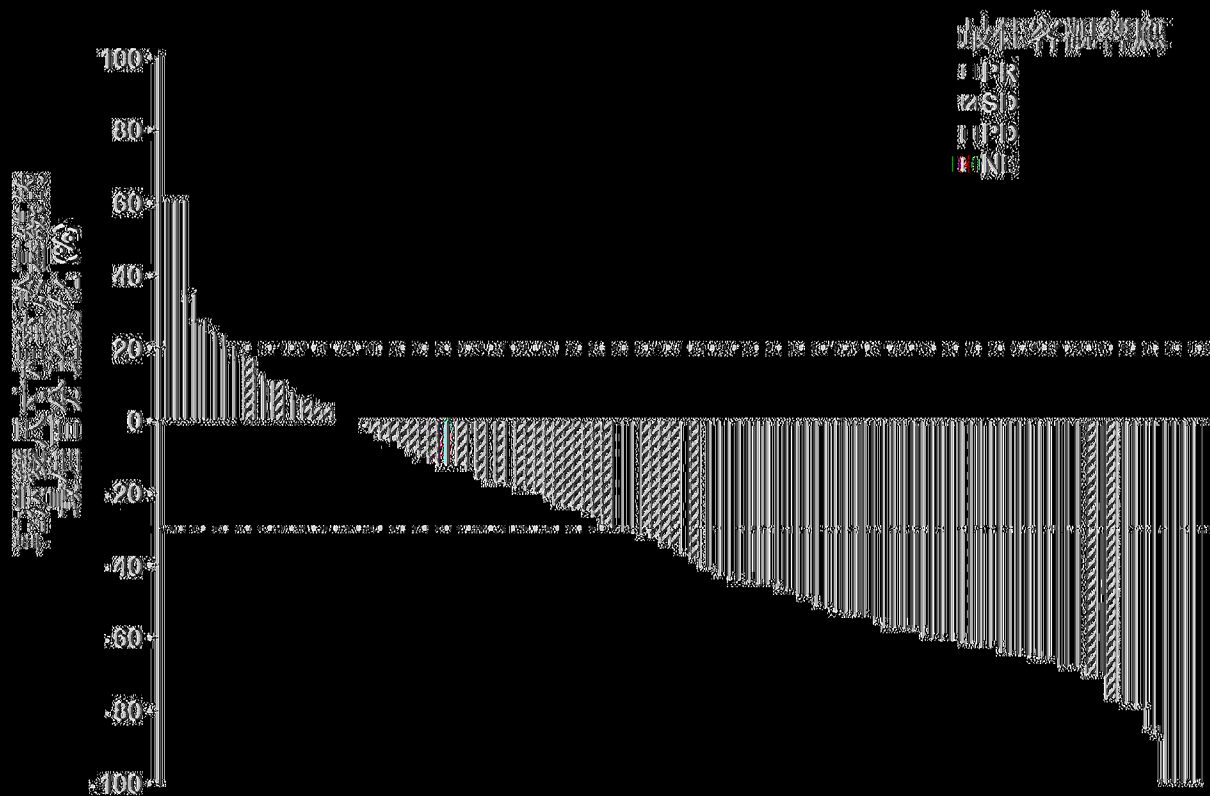
【請求項20】如請求項18所述用於在治療癌症中使用的c-MET的抑制劑，其中該癌症係非小細胞肺癌，並且其中該EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項21】如請求項19或請求項20所述用於在治療非小細胞肺癌中使用的c-MET的抑制劑，其中該癌症係非小細胞肺癌，並且其中該c-MET的抑制劑係賽沃替尼（Orpathys<sup>®</sup>；AZD6094；HMPL-504；沃利替尼）或其藥學上可接受的鹽。

(發明圖式)



(圖1)



(圖2)