



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115768416 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 07

(21) 申请号 202180038814.2

(22) 申请日 2021.05.28

(30) 优先权数据

63/032,223 2020.05.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/034715 2021.05.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/243123 EN 2021.12.02

(71) 申请人 思进公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 L·沃克

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

专利代理师 陶家蓉 余颖

(51) Int.Cl.

A61K 31/282 (2006.01)

权利要求书3页 说明书49页

序列表4页 附图10页

(54) 发明名称

图卡替尼联合曲妥珠单抗和基于奥沙利铂
的化学疗法治疗HER2阳性癌症的方法

(57) 摘要

本公开涉及一种治疗有需要的受试者的
HER2阳性癌症的方法,所述方法包括:向所述受
试者施用治疗有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单
抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法。

1. 一种治疗有需要的受试者的HER2阳性癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法。

2. 一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括:

(a) 将所述受试者鉴定为患有HER2阳性癌症;以及

(b) 向所述受试者施用治疗有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法。

3. 如权利要求1或2中任一项所述的方法,其中所述基于奥沙利铂的化学疗法是奥沙利铂联合选自由以下组成的组的化合物:亚叶酸(LV)、氟尿嘧啶、尿嘧啶-替加氟(UFT)、伊立替康和贝伐珠单抗或它们的组合。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述基于奥沙利铂的化学疗法作为选自由以下组成的组的方案施用:FOLF0X4、mFOLF0X4、FOLF0X6、mFOLF0X6、mFOLF0X7、FOLF0XIRI、bFOL、PVIF0X、IROX、FU0X、FuF0X、Cape0x、XELOX和CAPOX。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述基于奥沙利铂的化学疗法包含作为mFOLF0X7方案施用的奥沙利铂、亚叶酸和氟尿嘧啶。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述HER2阳性癌症选自由以下组成的组:胃腺癌、胃食管结合部(GEJ)腺癌、食管腺癌、结直肠癌(CRC)、胆管癌、胆囊癌、胃癌、肺癌、胆管癌、膀胱癌、食管癌、黑色素瘤、卵巢癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌、小肠癌、非小细胞肺癌、头颈癌、子宫癌、宫颈癌、脑癌和乳腺癌。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述HER2阳性癌症是胃腺癌。

8. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述HER2阳性癌症是胃食管结合部(GEJ)腺癌。

9. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述HER2阳性癌症是食管腺癌。

10. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述HER2阳性癌症是结直肠癌(CRC)。

11. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述HER2阳性癌症是胆管癌。

12. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述HER2阳性癌症是胆囊癌。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述HER2阳性癌症是不可切除的或转移性的。

14. 如权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述受试者先前未用图卡替尼治疗过。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述受试者先前未用曲妥珠单抗治疗过。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述受试者先前未用基于奥沙利铂的化学疗法治疗过。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述受试者是接受基于奥沙利铂的化学疗法的候选者。

18. 如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述受试者先前用基于奥沙利铂的化学疗法治疗过或目前正用基于奥沙利铂的化学疗法治疗。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述受试者先前用至少一种抗癌疗法治疗过。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述至少一种抗癌疗法是抗HER2抗体或抗HER2抗

体-药物缀合物。

21. 如权利要求19所述的方法,其中所述至少一种抗癌疗法选自由以下组成的组:曲妥珠单抗、曲妥珠单抗和紫杉烷、帕妥珠单抗、ado-曲妥珠单抗(T-DM1)以及它们的组合。

22. 如权利要求19-21中任一项所述的方法,其中所述受试者是所述至少一种抗癌疗法难治的。

23. 如权利要求19-22中任一项所述的方法,其中所述受试者在先前用所述至少一种抗癌疗法治疗期间发生脑转移。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述受试者在过去12个月内未用另一抗癌疗法治疗过。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述图卡替尼以约100mg至约1000mg的剂量施用于所述受试者。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的方法,其中所述图卡替尼每天施用两次。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的方法,其中所述图卡替尼口服施用于所述受试者。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的方法,其中所述曲妥珠单抗以约6mg/kg的剂量施用于所述受试者。

29. 如权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述曲妥珠单抗以约4mg/kg的剂量施用于所述受试者。

30. 一种用于治疗受试者的HER2阳性癌症的方法,所述受试者在使用初始剂量水平的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法开始治疗后表现出不良事件,所述方法包括向所述受试者施用降低剂量水平的所述组合疗法的至少一种组分。

31. 如权利要求30所述的方法,其中所述图卡替尼以约100mg至约1000mg的剂量施用于所述受试者。

32. 如权利要求30或31中任一项所述的方法,其中所述曲妥珠单抗以约6mg/kg的剂量施用于所述受试者。

33. 如权利要求30或31中任一项所述的方法,其中所述曲妥珠单抗以约4mg/kg的剂量施用于所述受试者。

34. 一种用于治疗受试者中HER2阳性癌症或改善受试者中HER2阳性癌症的影响的药盒,所述药盒包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法。

35. 一种治疗有需要的受试者的HER2阳性癌症的方法,所述方法包括:

(a) 向所述受试者施用治疗有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法;以及

(b) 施用有效量的止泻药。

36. 一种在患有HER2阳性癌症并且正在用有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法治疗的受试者中降低腹泻的严重程度或发生率或预防腹泻的方法,所述方法包括预防性施用有效量的止泻药。

37. 一种降低受试者发生腹泻的可能性的方法,其中所述受试者患有HER2阳性癌症并且正在用有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法治疗,所述方法包括预防性施用有效量的止泻药。

38. 如权利要求36-37中任一项所述的方法,其中并行施用所述组合疗法和所述止泻

药。

39. 如权利要求36-37中任一项所述的方法,其中在施用所述组合疗法之前施用所述止泻药。

40. 如权利要求36-39中任一项所述的方法,其中所述受试者表现出腹泻症状。

41. 如权利要求36-39中任一项所述的方法,其中所述受试者没有表现出腹泻症状。

图卡替尼联合曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法治疗 HER2阳性癌症的方法

背景技术

[0001] 由ERBB2基因编码的人表皮生长因子受体2 (HER2) 是4种相关受体酪氨酸激酶家族的一部分,该家族包括HER1 (也称为表皮生长因子受体[EGFR])、HER2、HER3和HER4。HER1-4是单程跨膜糖蛋白受体,含有一个细胞外配体结合区和一个细胞内信号传导结构域。HER2没有已知的配体,但它是其它HER家族受体的优选二聚搭配物。当在肿瘤中过表达时,HER2形成自磷酸化的不依赖配体的同源二聚体复合物。HER2同源或异源二聚化导致多个信号传导级联的激活,包括Ras/Raf/MEK/MAPK、PI3K/AKT、Src和STAT通路。这些信号传导通路引起细胞增殖、细胞凋亡的抑制和转移。

[0002] HER2阳性癌症的治疗和预防代表了未满足的需求。以HER2过表达为特征的癌症(称为HER2阳性癌症)通常与预后不良相关或对许多标准疗法有耐药性。因此,需要有效治疗癌症如HER2阳性癌症或转移性HER2阳性癌症的新疗法。

[0003] 本文引用的所有参考文献,包括专利申请、专利出版物和科学文献,都通过引用整体并入本文,就好像每个单独的参考文献都具体和单独地表明通过引用并入。

发明内容

[0004] 本文提供了治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括将受试者鉴定为患有HER2阳性癌症;并且向受试者施用治疗有效量的包含图卡替尼(tucatinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法。本文还提供了治疗有需要的受试者的HER2阳性癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法。

[0005] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,基于奥沙利铂的化学疗法是奥沙利铂联合选自由以下组成的组的化合物:亚叶酸(leucovorin, LV)、氟尿嘧啶(flourouracil)、尿嘧啶-替加氟(uracil-tegafur, UFT)、伊立替康(irinotecan)和贝伐珠单抗(bevacizumab)或它们的组合。

[0006] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,基于奥沙利铂的化学疗法作为选自由以下组成的组的方案施用:FOLF0X4、mFOLF0X4、FOLF0X6、mFOLF0X6、FOLF0X7、mFOLF0X7、FOLF0XIRI、bFOL、PVIF0X、IROX、FUOX、FuF0X、Cape0x、XELOX和CAPOX。

[0007] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,基于奥沙利铂的化学疗法包括通过mFOLF0X7方案施用奥沙利铂、亚叶酸和氟尿嘧啶。

[0008] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,HER2阳性癌症选自由以下组成的组:胃腺癌、胃食管结合部(GEJ)腺癌、食管腺癌、结直肠癌(CRC)、胆管癌、胆囊癌、胃癌、肺癌、胆管癌、膀胱癌、食管癌、黑色素瘤、卵巢癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌、小肠癌、非小细胞肺癌、头颈癌、子宫癌、宫颈癌、脑癌和乳腺癌。

[0009] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,HER2阳性癌症是胃腺癌、胃食管结合部(GEJ)腺癌、食管腺癌、结直肠癌(CRC)、胆管癌或胆囊癌。在一些实施方案中,HER2阳性癌

症是不可切除的或转移性的。

[0010] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者先前未用癌症疗法治疗过。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者先前未用图卡替尼治疗过。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者先前未用曲妥珠单抗治疗过。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者先前未用基于奥沙利铂的化学疗法治疗过。

[0011] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者是接受基于奥沙利铂的化学疗法的候选者。

[0012] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者先前用抗癌疗法治疗过或是接受抗癌疗法的候选者。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者先前用基于奥沙利铂的化学疗法治疗过或目前正用基于奥沙利铂的化学疗法治疗。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者先前用至少一种抗癌疗法治疗过。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,至少一种抗癌疗法是抗HER2抗体或抗HER2抗体-药物缀合物。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,至少一种先前抗癌疗法选自以下组成的组:曲妥珠单抗、曲妥珠单抗和紫杉烷(taxane)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、ado-曲妥珠单抗(T-DM1)以及它们的组合。

[0013] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者是先前抗癌疗法难治的。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者在先前抗癌疗法期间发生脑转移。

[0014] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者在过去12个月内未用另一抗癌疗法治疗过。

[0015] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,图卡替尼以约100mg至约1000mg的剂量施用于受试者。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,图卡替尼每天施用两次。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,图卡替尼口服施用于受试者。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,曲妥珠单抗以约6mg/kg的剂量施用于受试者。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,曲妥珠单抗以约4mg/kg的剂量施用于受试者。

[0016] 本文还提供了用于治疗受试者的HER2阳性癌症的方法,所述受试者在使用初始剂量水平的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法开始治疗后表现出不良事件,所述方法包括向受试者施用降低剂量水平的组合疗法的至少一种组分。

[0017] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,图卡替尼以约100mg至约1000mg的剂量施用于受试者。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,曲妥珠单抗以约6mg/kg的剂量施用于受试者。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,曲妥珠单抗以约4mg/kg的剂量施用于受试者。

[0018] 本文还提供了用于治疗受试者中HER2阳性癌症或改善受试者中HER2阳性癌症的影响的药盒,所述药盒包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法。

[0019] 本文还提供了治疗有需要的受试者的HER2阳性癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法,以及施用有效量的止泻药。

[0020] 本文还提供了在患有HER2阳性癌症并且正在用有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法治疗的受试者中降低腹泻的严重程度或发生率或预防腹泻的方法,所述方法包括预防性施用有效量的止泻药。

[0021] 本文还提供了降低受试者发生腹泻的可能性的方法,其中所述受试者患有HER2阳性癌症并且正在用有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合治疗,所述方法包括预防性施用有效量的止泻药。

[0022] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,并行施用组合疗法和止泻药。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,在施用组合疗法之前施用止泻药。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者表现出腹泻症状。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者没有表现出腹泻症状。

附图说明

[0023] 图1显示了与本文结合实施例1描述的图卡替尼联合曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法用于HER2+阳性癌症的1b期剂量递增研究相关的剂量递增队列。

[0024] 图2提供了曲妥珠单抗的重链 (SEQ. ID NO.1) 和轻链 (SEQ. ID NO.2) 以及轻链可变结构域 (SEQ. ID NO.3) 和重链可变结构域 (SEQ. ID NO.4) 的氨基酸序列。

[0025] 图3A-3C显示了图卡替尼与曲妥珠单抗的组合在HER2扩增的结直肠癌 (CRC) 患者来源的异种移植物 (PDX) 模型中具有活性。数据显示为组平均值 $\pm$ S.E.M.。图3A显示了单独和组合的图卡替尼和曲妥珠单抗对CTG-0121CRC PDX模型中的肿瘤生长的作用。图3B显示了单独和组合的图卡替尼和曲妥珠单抗对CTG-0784CRC PDX模型中的肿瘤生长的作用。图3C显示了单独和组合的图卡替尼和曲妥珠单抗对CTG-0383CRC PDX模型中的肿瘤生长的作用。

[0026] 图4A和4B显示了图卡替尼与曲妥珠单抗的组合在HER2扩增的食管癌患者来源的异种移植物 (PDX) 模型中具有活性。数据显示为组平均值 $\pm$ S.E.M.。图4A显示了单独和组合的图卡替尼和曲妥珠单抗对CTG-0137食管癌PDX模型中的肿瘤生长的作用。图4B显示了单独和组合的图卡替尼和曲妥珠单抗对CTG-0138食管癌PDX模型中的肿瘤生长的作用。

[0027] 图5A-5C显示了图卡替尼与曲妥珠单抗的组合在HER2阳性胃癌患者来源的异种移植物 (PDX) 模型中具有活性。数据显示为组平均值 $\pm$ S.D.。图5A显示了单独和组合的图卡替尼和曲妥珠单抗对GXA3038胃癌PDX模型中的肿瘤生长的作用。图5B显示了单独和组合的图卡替尼和曲妥珠单抗对GXA 3039胃癌PDX模型中的肿瘤生长的作用。图5C显示了单独和组合的图卡替尼和曲妥珠单抗对GXA3054胃癌PDX模型中的肿瘤生长的作用。

[0028] 图6显示了图卡替尼与曲妥珠单抗的组合在CTG-0927HER2阳性胆管癌患者来源的异种移植物 (PDX) 模型中具有活性。数据显示为平均值 $\pm$ S.E.M.。

[0029] 图7A和7B显示了图卡替尼与曲妥珠单抗的组合在HER2阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 模型中具有活性。数据显示为平均值 $\pm$ S.E.M.。图7A显示了单独和组合的图卡替尼和曲妥珠单抗对Calu-3NSCLC异种移植物模型中的肿瘤生长的作用。图7B显示了单独和组合的图卡替尼和曲妥珠单抗对NCI-H2170 NSCLC异种移植物模型中的肿瘤生长的作用。

具体实施方式

[0030] I. 定义

[0031] 为了更容易理解本公开,首先定义某些术语。如在本申请中使用的,除非本文另有明确规定,否则以下每个术语应具有下文所述的含义。在整个申请中阐述了附加定义。

[0032] 除非另有定义,否则本文中所使用的所有技术术语和科学术语的含义与本公开相关领域的普通技术人员通常理解的含义相同。例如,the Concise Dictionary of Biomedicine和Molecular Biology,Juo,Pei-Show,第2版,2002,CRC出版社;The Dictionary of Cell和Molecular Biology,第3版,1999,学术出版社;和the Oxford Dictionary Of Biochemistry和Molecular Biology,修订版,2000,牛津大学出版社为技术人员提供了本公开中使用的许多术语的通用词典。出于本公开的目的,定义了以下术语。

[0033] 单位、前缀和符号以其国际单位制(SI)接受的形式表示。数字范围包括限定范围的数字。本文提供的标题不是对本公开的各个方面的限制,其可以通过参考整个说明书来获得。因此,以下紧接定义的术语通过参考整个说明书来更充分地定义。

[0034] 如本文所用的术语“一个”、“一种”或“该”不仅包括具有一个成员的方面,而且还包括具有多于一个成员的方面。例如,除非上下文另外清楚地指明,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物。因此,例如,对“一个细胞”的提及包括多个这样的细胞,对“试剂”的提及包括对本领域技术人员已知的一种或多种试剂的提及,等等。

[0035] 此处使用的术语“和/或”将被视为对具有或不具有另一个的两个特定特征或组件中的每一个的具体公开。因此,本文中诸如“A和/或B”之类的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)和“B”(单独)。同样,在诸如“A、B和/或C”之类的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下各个方面:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0036] 应当理解,本文描述的本公开的方面和实施方案包括“包含”、“由……组成”和“基本上由……组成”的方面和实施方案。应当理解,本文描述的实施方案的方面和变型包括“由……组成”和/或“基本上由……组成”方面和变型。在一些实施方案中,基本上由如本文公开的施用步骤组成的方法包括其中患者在先前的治疗(在一段时间之前施用于患者)中失败的或对这种先前的治疗已经耐受的方法,和/或其中癌症已转移或复发的方法。在一些实施方案中,基本上由如本文所公开的施用步骤组成的方法包括其中患者在如本文所公开的此类施用步骤之前、基本上同时或之后经历手术、放射和/或其它方案的方法,和/或在本文公开的这样的施用步骤之后向患者施用其它化学和/或生物治疗剂的方法。

[0037] 如本文所用,术语“约”和“大约”一般应指给定测量的性质或精度下测量的量的可接受的误差程度。典型的示例性误差程度在给定值或值范围的百分之20(%)以内,优选在10%以内,更优选在5%以内。任何提及“约X”具体表示至少值X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X和1.05X。因此,“约X”旨在教导和提供对权利要求限制的书面描述支持,例如“0.98X”。术语“约”和“大约”特别在提及给定数量时涵盖并描述了给定数量本身。

[0038] 或者,在生物系统中,术语“约”和“大约”可以表示在一个数量级内的值,优选地在给定值的5倍内,更优选地在2倍内。除非另有说明,否则本文给出的数值是近似的,意思是当没有明确说明时,可以推断出术语“约”或“大约”。

[0039] 如本文所用,术语“共同施用”包括依次或同时施用图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法。例如,共同施用的化合物可通过相同的途径施用。在其它情况下,共同施用的化合物通过不同的途径施用。例如,一种或两种化合物可以口服施用,而其它化合物可以例如依次或同时通过静脉内、肌内、皮下或腹膜内注射施用。可以施用同时或顺序施

用的化合物或组合物,使得曲妥珠单抗和/或基于奥沙利铂的化学疗法和图卡替尼以有效浓度同时存在于受试者或细胞中。

[0040] 如本文所用,如本文所用的术语“组合”、“治疗组合”、“组合疗法”或“药物组合”定义了呈一种单位剂型的固定组合、或用于组合施用的成套部件或说明书,其中图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法可同时独立地施用或在允许组合搭配物显示出合作、例如协同效应的时间间隔内分开施用。

[0041] “癌症”是指以体内异常细胞不受控制的生长为特征的广泛的各种疾病。“癌症”或“癌组织”可以包括肿瘤。

[0042] 在癌症的上下文中,术语“期”是指癌症程度的分类。对癌症进行分期时考虑的因素包括但不限于肿瘤大小、肿瘤对附近组织的侵袭以及肿瘤是否已转移到其它部位。区分一期与另一期的具体标准和参数可能因癌症类型而异。例如,癌症分期可用于帮助确定预后或确定最合适的治疗选择。

[0043] 癌症分期系统的一个非限制性实例被称为“TNM”系统。在TNM系统中,“T”是指主要肿瘤的大小和范围,“N”是指癌症已经扩散到的附近淋巴结的数量,“M”是指癌症是否已经转移。“TX”表示无法测量主要肿瘤,“T0”表示无法找到主要肿瘤,“T1”、“T2”、“T3”和“T4”表示主要肿瘤的大小或范围,其中较大的数字对应于较大的肿瘤或已长入附近组织的肿瘤。“NX”表示无法测量附近淋巴结的癌症,“N0”表示附近淋巴结没有癌症,“N1”、“N2”、“N3”和“N4”表示癌症已经扩散到的淋巴结的数量和位置,其中较大的数量对应于较大数量的含有癌症的淋巴结。“MX”表示无法测量转移,“M0”表示未发生转移,“M1”表示癌症已转移到身体其它部分。

[0044] 作为癌症分期系统的另一个非限制性实例,癌症被分类或分级为具有五个期之一:“0期”、“I期”、“II期”、“III期”或“IV期”。0期表示存在异常细胞,但尚未扩散到附近的组织。这通常也称为原位癌(CIS)。CIS不是癌症,但可能随后发展为癌症。I、II和III期表示存在癌症。较高的数字对应于较大的肿瘤大小或已扩散到附近组织的肿瘤。IV期表示癌症已经转移。本领域技术人员将熟悉不同的癌症分期系统并且能够容易地应用或解释它们。

[0045] 术语“HER2”(也称为HER2/neu、ERBB2、CD340、受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2、原癌基因Neu和人表皮生长因子受体2)是指受体酪氨酸激酶的人表皮生长因子受体(HER/EGFR/ERBB)家族的成员。HER2的扩增或过表达在某些侵袭性癌症的发展和进展中起重要作用,所述癌症包括结直肠癌、胃癌、胃腺癌、胃食管结合部(GEJ)腺癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、胆道癌(例如,胆管癌、胆囊癌)、膀胱癌、食管癌、黑色素瘤、卵巢癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌、小肠癌、头颈癌、子宫癌、宫颈癌和乳腺癌。HER2核苷酸序列的非限制性实例在GenBank参考号NP_001005862、NP_001289936、NP_001289937、NP_001289938和NP_004448中列出。HER2肽序列的非限制性实例在GenBank参考号NP_001005862、NP_001276865、NP_001276866、NP_001276867和NP_004439中列出。这些序列中的每一者通过引用整体并入本文。

[0046] 当HER2在细胞中或细胞上扩增或过表达时,该细胞被称为“HER2阳性”。HER2阳性细胞中HER2扩增或过表达的水平通常表示为0到3的分数(即HER2 0、HER2 1+、HER2 2+或HER2 3+),分数越高对应的表达程度越高。

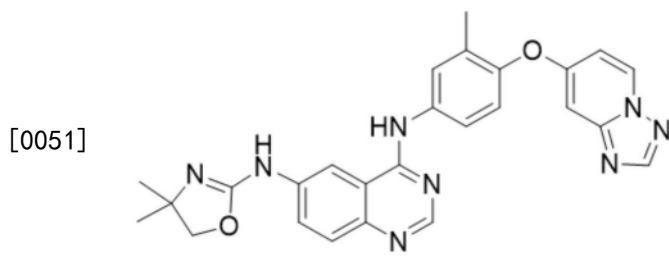
[0047] 如本文所用,关于疾病或病症的术语“HER2阳性相关”是指与HER2的扩增或过表达

相关的疾病或病症。HER2阳性相关疾病或病症的非限制性实例可包括,例如,HER2阳性乳腺癌(例如,“HER2阳性乳腺癌相关”)。

[0048] 术语“转移”是本领域已知的术语,指癌细胞从它们最初形成的地方(原发部位)扩散到受试者体内的一个或多个其它部位(一个或多个继发部位)。在转移过程中,癌细胞脱离原始(原发性)肿瘤,穿过血液或淋巴系统,并在身体的其它器官或组织中形成新的肿瘤(转移性肿瘤)。新的转移性肿瘤包括与原发性肿瘤相同或相似的癌细胞。在继发部位,肿瘤细胞可能会增殖并开始在该远处部位产生继发性肿瘤的生长或定殖。

[0049] 如本文所用,术语“转移性癌症”(也称为“继发性癌症”)是指一种癌症,其起源于一种组织类型,但随后扩散到(原发性)癌症起源之外的一个或多个组织。转移后,远侧肿瘤可以说是“源自”转移前肿瘤。例如,“源自”乳腺癌的“肿瘤”是指可由转移性乳腺癌引起的肿瘤。转移性脑癌是指脑中的癌症,即起源于脑以外的组织并已转移至脑的癌症。

[0050] 术语“图卡替尼(tucatinib)”,也称为ONT-380或ARRY-380,是指抑制或阻断HER2活化的小分子酪氨酸激酶抑制剂,其具有以下结构:



在一些情况下,图卡替尼可以是药学上可接受的盐的形式。

[0052] 术语“基于奥沙利铂的化学疗法”是指施用奥沙利铂或施用包含奥沙利铂的组合化学疗法治疗。例如,基于奥沙利铂的化学疗法可以包括奥沙利铂联合其它化学治疗剂如亚叶酸(LV)(醛叶酸)或其药学上可接受的盐如亚叶酸钙(亚叶酸钙)、氟尿嘧啶(例如,5-氟尿嘧啶,例如5-FU)、尿嘧啶-替加氟(UFT)、伊立替康和贝伐珠单抗(参见例如Rosati等人Cancers 2019,11,578;doi:10.3390/cancers11040578,和Yaffee等人.Journal of Gastrointestinal Oncology 2015,6(2):185-200.doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.112,全部内容通过引用并入本文用于达成所有目的)。可以使用奥沙利铂联合其它化学治疗剂的特定方案来施用基于奥沙利铂的化学疗法。在一些实施方案中,基于奥沙利铂的化学疗法由施用奥沙利铂组成。

[0053] 基于奥沙利铂的化学疗法方案的非限制性实例包括FOLFOX4(奥沙利铂85mg/m²、LV 200mg/m²/天或1-LV 100mg/m²/天,和氟尿嘧啶推注400mg/m²/天,随后连续输注600mg/m²/天)、改良的FOLFOX4(mFOLFOX4)(奥沙利铂85mg/m² IV输注、LV 50mg IV推注、氟尿嘧啶400mg/m² IV和氟尿嘧啶1,200mg/m²经由泵CIV)、FOLFOX6(奥沙利铂100mg/m²、LV 400mg/m²、以静脉内推注给出的氟尿嘧啶400mg/m²、然后呈46小时civ的氟尿嘧啶2,400-3,000mg/m²)、改良的FOLFOX6(mFOLFOX6)(奥沙利铂100mg/m²、亚叶酸400mg/m²和氟尿嘧啶400mg/m²)、FOLFOX7(奥沙利铂130mg/m²、LV 400mg/m²、氟尿嘧啶400mg/m²)、改良的FOLFOX7(mFOLFOX7)(奥沙利铂85mg/m²、亚叶酸200mg/m²和氟尿嘧啶2400mg/m²)、FOLFOXIRI(伊立替康165mg/m² IV、奥沙利铂85mg/m² IV、LV 400mg/m²、氟尿嘧啶1,600mg/m²/天×2天(48小时内总共3,200mg/m²)、bFOL(奥沙利铂85mg/m² IV、LV 20mg/m² IV、氟尿嘧啶500mg/m² IV)、

PVIFOX (地塞米松 (dexamethasone) 20mg、格拉司琼 (granisetron) 3mg、奥沙利铂 130mg/m²、氟尿嘧啶 250mg/m²/每天)、IROX (伊立替康 150mg/m²和奥沙利铂 85mg/m²)、FUOX (奥沙利铂 85mg/m²、醛叶酸 2250mg/m²、氟尿嘧啶 2000mg/m²)、FuFOX (氟尿嘧啶 2,250mg/m²、奥沙利铂 85mg/m²)、CapeOx (奥沙利铂 130mg/m²、卡培他滨 (capecitabine) 1000mg/m²)、XELOX (奥沙利铂 130mg/m²、卡培他滨 1000mg/m²) 和 CAPOX (奥沙利铂 70mg/m²、卡培他滨 1,000mg/m²)。

[0054] 在一些实施方案中,基于奥沙利铂的化学疗法作为选自以下组成的组的方案施用:FOLFOX4、mFOLFOX4、FOLFOX6、mFOLFOX6、FOLFOX7、mFOLFOX7、FOLFOXIRI、bFOL、PVIFOX、IROX、FUOX、FuFOX、CapeOx、XELOX和CAPOX。

[0055] 在一些实施方案中,mFOLFOX7方案包含奥沙利铂 85mg/m²、亚叶酸 200mg/m²和氟尿嘧啶 2400mg/m²,从第1周期第1天开始,每2周通过IV施用氟尿嘧啶,直到氟尿嘧啶作为连续输注施用。

[0056] 术语“抗HER2抗体-药物缀合物”是指任选地通过接头与治疗剂(即药物)缀合的抗HER2抗体。

[0057] 如本文所用,“抗HER2抗体”是指与HER2蛋白结合的抗体。用于治疗癌症的抗HER2抗体通常是单克隆抗体,尽管该术语不排除多克隆抗体。抗HER2抗体通过各种机制抑制HER2活化或下游信号传导。作为非限制性实例,抗HER2抗体可以防止配体结合、受体激活或受体信号传播,导致HER2表达减少或定位到细胞表面,抑制HER2切割,或诱导抗体介导的细胞毒性。适用于本发明的方法和组合物的抗HER2抗体的非限制性实例包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、玛格妥昔单抗 (margetuximab) 以及它们的组合。

[0058] 术语“ado-曲妥珠单抗美坦新 (ado-trastuzumab emtansine)”,也称为T-DM1,是指由曲妥珠单抗、硫醚接头和抗有丝分裂剂美登素的衍生物(也称为DM1)构成的抗体-药物缀合物。ado-曲妥珠单抗美坦新在美国以商品名 **KADCYCLA®** 销售。如本文所用,“ado-曲妥珠单抗美坦新”还包括曲妥珠单抗的生物类似物,例如Kanjinti (曲妥珠单抗-ann s)。

[0059] 如本文所用,“生物类似物”是指与参考抗体(例如曲妥珠单抗)相比具有相同一级氨基酸序列并且任选地与参考抗体(例如,不同的糖型)相比在翻译后修饰(例如,糖基化和/或磷酸化)方面可具有可检测的差异。作为参考,曲妥珠单抗的重链氨基酸序列以SEQ.ID NO.1提供,曲妥珠单抗的轻链以SEQ.ID NO.2提供,轻链可变结构域(SEQ.ID NO.3)和重链可变结构域(SEQ.ID NO.4)(也参见图2和美国专利第5,821,337号,其全部内容并入本文)。

[0060] 在一些实施方案中,生物类似物是具有与参考抗体(例如曲妥珠单抗)相比具有相同一级氨基酸序列的轻链和与参考抗体相比的序列具有相同一级氨基酸的重链的抗体或其抗原结合片段。在一些实例中,生物类似物是这样的抗体或其抗原结合片段,其轻链包含与参考抗体(例如,曲妥珠单抗)相同的轻链可变结构域序列和其重链包含与参考抗体相同的重链可变结构域序列。在一些实施方案中,与参考抗体(例如曲妥珠单抗)相比,生物类似物可以具有相似的糖基化模式。在其它实施方案中,与参考抗体(例如曲妥珠单抗)相比,生物类似物可以具有不同的糖基化模式。

[0061] 术语“肿瘤生长抑制(TGI)指数”是指用于表示药剂(例如图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法或其组合)与未治疗的对照相比抑制肿瘤的生长的程度的值。根据以下公式计算特定时间点(例如进入实验或临床试验的特定天数)的TGI指数:

$$[0062] \quad TGI = 1 - \left(\frac{\text{体积治疗}(Tx_{\text{第}X\text{天}}) - \text{体积治疗}(Tx_{\text{第}0\text{天}})}{\text{体积对照}(Tx_{\text{第}X\text{天}}) - \text{体积对照}(Tx_{\text{第}0\text{天}})} \right) \times 100\%,$$

[0063] 其中“Tx第0天”表示施用治疗的第一天(即施用实验性治疗或对照治疗(例如,仅载体)的第一天),“Tx第X天”表示第0天后的天数X。通常,使用治疗组和对照组的平均体积。作为非限制性实例,在研究第0天对应于“Tx第0天”并且TGI指数在研究第28天(即“Tx第28天”)计算的实验中,如果两组中研究第0天的平均肿瘤体积为250mm³,实验组和对照组的平均肿瘤体积分别为125mm³和750mm³,则第28天的TGI指数为125%。

[0064] 如本文所用,术语“协同的”或“协同效应”是指在施用组分或药剂(例如,图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法)的组合产生的效应(例如,抑制肿瘤生长、延长存活时间)大于基于单个组分的相加特性或效应预期的效应。在一些实施方案中,协同效应通过进行Bliss分析来确定(参见例如Foucquier等人Pharmacol.Res.Perspect.(2015) 3(3):e00149;出于所有目的,通过引用将其全部并入本文)。Bliss独立性模型假设药物作用是概率过程的结果,并假设药物完全独立地起作用(即药物不会相互干扰(例如,药物具有不同的作用位点),但每种药物贡献共同的结果)。

[0065] 观察到的药物组合的效应可以基于例如TGI指数、肿瘤大小(例如,体积、质量)、两个或更多个时间点之间(例如,在施用治疗的第一天和首次施用治疗后的特定天数之间)肿瘤大小(例如,体积、质量)的绝对变化、两个或更多个时间点之间(例如,在施用治疗的第一天和首次施用治疗后的特定天数之间)肿瘤大小(例如,体积、质量)的变化率,或受试者或受试者群体的存活时间。当TGI指数作为药物组合的观察到的效应的量度时,TGI指数可以在一个或多个时间点确定。当在两个或多个时间点确定TGI指数时,在某些情况下,多个TGI指数的平均值或中值可用作观察到的效应的量度。此外,可以在单个受试者或受试者群体中确定TGI指数。当在群体中确定TGI指数时,群体中的平均值或中值TGI指数(例如,在一个或多个时间点)可以用作观察到的效应的量度。当使用肿瘤大小或肿瘤生长速率作为观察到的效应的量度时,可以在受试者或受试者群体中测量肿瘤大小或肿瘤生长速率。在一些情况下,在两个或多个时间点,或在一个或多个时间点在受试者群体中,确定受试者的平均或中值肿瘤大小或肿瘤生长速率。当在群体中测量生存时间时,可以使用平均或中值生存时间作为观察到的效应的量度。

[0066] 当TGI指数作为观察到的效应的量度时,TGI指数可以在一个或多个时间点确定。当在两个或多个时间点确定TGI指数时,在某些情况下,平均值或中值可用作观察到的效应的量度。此外,可以在单个受试者或每个治疗组中的受试者群体中确定TGI指数。当在受试者群体中确定TGI指数时,每个群体(例如,在一个或多个时间点)的平均或中值TGI指数可以用作观察到的效应的量度。当使用肿瘤大小或肿瘤生长速率作为观察到的效应的量度时,可以在每个治疗组中的受试者或受试者群体中测量肿瘤大小或肿瘤生长速率。在一些情况下,在两个或多个时间点,或在一个或多个时间点在受试者群体中,确定受试者的平均或中值肿瘤大小或肿瘤生长速率。当在群体中测量生存时间时,可以使用平均或中值生存时间作为观察到的效应的量度。

[0067] 在一些实施方案中,图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合当该组合产生的观察到的TGI指数大于药物组合的预测TGI指数时(例如,当预测的TGI指数基

于药物产生相加的组合效应的假设时),被认为是协同的。在一些情况下,当观察到的TGI指数比药物组合的预测TGI指数大至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%时,该组合被认为是协同的。

[0068] 在一些实施方案中,肿瘤生长速率(例如,肿瘤大小(例如,体积、质量)的变化速率)用于确定药物组合是否具有协同效应(例如,当肿瘤生长速率低于当药物组合产生累加效应时预期的速率时药物组合是协同的)。在其它实施方案中,存活时间用于确定药物组合是否具有协同效应(例如,当受试者或受试者群体的存活时间长于当药物组合产生累加效应时预期的存活时间时药物组合是协同的)。

[0069] 受试者的“治疗”或“疗法”是指对受试者进行的任何类型的干预或过程,或向受试者施用活性剂,目的是逆转、减轻、改善、抑制、减缓或预防与疾病相关的症状、并发症、状况或生化指标的发作、进展、发展、严重程度或复发。在一些实施方案中,疾病是癌症。如本文所用,当提及例如癌症的治疗时,术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”不旨在是绝对术语。例如,在临床环境中使用的“癌症的治疗”和“治疗癌症”旨在包括获得有益的或期望的临床结果,并且可以包括改善患有癌症的受试者的状况。有益或期望的临床结果包括但不限于以下一项或多项:减少赘生性或癌性细胞的增殖(或破坏之)、抑制赘生性细胞的转移、受试者中转移的减少、缩小或减少肿瘤的大小、受试者中一种或多种肿瘤的生长速率的变化、受试者缓解期的增加(例如,与未接受治疗或接受不同治疗的患有类似癌症的受试者中的一种或多种指标相比,或与治疗前同一受试者的一个或多个指标相比)、减少由疾病引起的症状、提高患有疾病的人的生活质量(例如,使用FACT-G或EORTC-QLQC30评估)、减少治疗疾病所需的其它药物的剂量、延缓疾病的进展和/或延长患有疾病的受试者的生存期。

[0070] 术语“预防性”或“预防性地”是指对受试者进行的任何类型的干预或过程,或向受试者施用活性剂,其目的是保护或预防疾病或病症发展或至少不完全发展(例如,为了减轻疾病或病症的症状或严重程度),例如在副作用(例如,腹泻)的发展中。

[0071] “受试者”包括任何人类或非人类动物。术语“非人类动物”包括但不限于脊椎动物如非人类灵长类动物、羊、狗和啮齿动物如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些实施方案中,受试者是人类。术语“受试者”和“患者”和“个体”在本文中可互换使用。

[0072] 药物或治疗剂的“有效量”或“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是当单独使用或与另一种治疗剂组合使用时保护受试者免受疾病发作或促进疾病消退的任何量的药物,其通过疾病症状的严重性减轻、无疾病症状期的频率和持续时间增加、或由于疾病折磨引起的损伤或残疾的预防来证明。可以使用本领域技术人员已知的多种方法评估治疗剂促进疾病消退的能力,例如在临床试验期间在人类受试者中,在预测人类中功效的动物模型系统中,或通过体外测定中测定药剂的活性。

[0073] 举例来说,对于肿瘤的治疗,相对于未治疗的受试者(例如,一名或多名未治疗的受试者),在治疗的受试者(例如,一名或多名治疗的受试者)中,治疗有效量的抗癌剂抑制细胞生长或肿瘤生长至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%。在一些实施方案中,相对于未治疗的受试者(例如,一名或多名未治疗的受试者),在治疗的受试者(例如,一名或多名治疗的受试者)中,治疗有效量的抗癌

剂抑制细胞生长或肿瘤生长100%。

[0074] 在本公开的其它实施方案中,可以观察到肿瘤消退(例如,脑转移消退)并持续至少约20天、至少约30天、至少约40天、至少约50天、或至少约60天的期间。

[0075] 如本文所用,“亚治疗剂量”是指治疗化合物(例如图卡替尼)的一种剂量,当单独施用以治疗过度增殖性疾病(例如癌症)时,该剂量低于治疗化合物的通常或典型剂量。

[0076] 如本文所用,“同时施用”是指两种或更多种疗法(例如,在组合疗法中)以不超过约15分钟的时间间隔施用,例如不超过约10、5、1分钟中的任何一个。当两种或更多种疗法同时施用时,两种或更多种疗法可以含在相同的组合物中(例如,包含第一种和第二种疗法两者的组合物)或在不同的组合物中(例如,第一种疗法在一种组合物中和第二种疗法含在另一种组合物中)。

[0077] 如本文所用,术语“顺序施用”是指两种或更多种疗法(例如,在组合疗法中)以超过约15分钟的时间间隔施用,例如超过约20、30、40、50、60分钟或更长时间中的任何一个。可以首先施用两种或更多种疗法中的任何一种。两种或更多种疗法含在不同的组合物中,这些组合物可以含在相同或不同的包装或药盒中。

[0078] 如本文所用,术语“并行施用”是指两种或更多种疗法的施用(例如,在组合疗法中)彼此重叠。例如,两种或更多种疗法可以在同一天施用,或者时间间隔在一天之内、在两天之内、在三天之内、在四天之内、在五天之内、在六天之内、在七天之内、在十天之内、在十四天之内或在二十一天之内。

[0079] 例如,“抗癌剂”促进受试者的癌症消退。在一些实施方案中,治疗有效量的药物促进癌症消退到消除癌症的程度。“促进癌症消退”是指单独或与抗癌剂组合施用有效量的药物导致肿瘤生长或大小减小、肿瘤坏死、至少一种疾病症状的严重程度降低、无疾病症状期的频率和持续时间增加或对由于疾病折磨造成的损伤或残疾的预防。此外,关于治疗的术语“有效”和“有效性”包括药理学有效性和生理安全性两者。药理有效性是指药物促进患者癌症消退的能力。生理安全性是指由于施用药物引起的细胞、器官和/或生物体水平的毒性或其它不良生理效应(不良作用)的水平。

[0080] “持续反应”是指在停止治疗后对减少肿瘤生长的持续作用。例如,与施用阶段开始时的大小相比,肿瘤大小可以保持相同或更小。在一些实施方案中,持续反应的持续时间至少与治疗持续时间相同,或者比治疗持续时间长至少1.5、2.0、2.5或3倍。

[0081] 如本文所用,“完全反应”或“CR”是指所有目标病变消失;“部分反应”或“PR”是指以基线最长直径总和(SLD)为参考,目标病变的SLD至少减少30%;而“疾病稳定”或“SD”是指以自治疗开始以来最小SLD作为参考,既没有足够缩小的目标病变符合PR,也没有足够的增加符合PD。

[0082] 如本文所用,“无进展生存期”或“PFS”是指在治疗的疾病(例如,乳腺癌)没有恶化的治疗期间和治疗后的时间长度。无进展生存期可包括患者经历完全反应或部分反应的时间量,以及患者经历稳定疾病的时间量。

[0083] 如本文所用,“总体反应率”或“ORR”是指完全反应(CR)率和部分反应(PR)率的总和。

[0084] 如本文所用,“总体生存率”或“OS”是指在特定持续时间后可能存活的群组中个体的百分比。

[0085] 如本文所提及的,术语“基于体重的剂量”是指施用于受试者的剂量是基于受试者的体重计算的。例如,当体重为60kg的受试者需要3.6mg/kg的药剂例如图卡替尼、曲妥珠单抗和/或基于奥沙利铂的化学疗法时,可以计算并使用适当量的药剂(即216mg)来施用于所述受试者。

[0086] 关于本公开方法的术语“固定剂量”的使用是指两种或更多种不同的药剂(例如图卡替尼、曲妥珠单抗和/或基于奥沙利铂的化学疗法)以特定(固定)的相互比例施用于受试者。在一些实施方案中,固定剂量基于药剂的量(例如mg)。在某些实施方案中,固定剂量基于药剂的浓度(例如mg/ml)。

[0087] 就本公开的方法和剂量而言,术语“平剂量(flat dose)”的使用是指施用于受试者而不考虑受试者的体重或体表面积(BSA)的剂量。因此,平剂量不以mg/kg剂量提供,而是以药剂的绝对量(例如,图卡替尼、曲妥珠单抗和/或基于奥沙利铂的化学疗法)提供。例如,体重为60kg的受试者和体重为100kg的受试者将接受相同剂量的图卡替尼(例如300mg)。

[0088] 短语“药学上可接受的”表示物质或组合物必须在化学和/或毒理学上与构成制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物相容。

[0089] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指有助于将活性剂施用于细胞、生物体或受试者的物质。“药学上可接受的载体”是指可以包含在本公开的组合物中并且不会对受试者造成显著不利毒理学影响的载体或赋形剂。药学上可接受的载体的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液、正常蔗糖、正常葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和色素、脂质体、分散介质、微胶囊、阳离子脂质载体、等渗剂和吸收延迟剂等。载体也可以是这类物质,其用于为制剂提供稳定性、无菌性和等渗性(例如,抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂),用于防止微生物的作用(例如抗微生物和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、三氯丁醇、苯酚、山梨酸等),或用于为制剂提供食用风味等。在一些情况下,载体是促进小分子药物或抗体向靶细胞或组织递送的试剂。本领域技术人员将认识到其它药物载体可用于本公开。

[0090] 如本文所用的短语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性的盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐“甲磺酸盐”、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐(即,4,4'-亚甲基双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))盐、碱金属(例如钠和钾)盐、碱土金属(例如镁)盐和铵盐。药学上可接受的盐可以涉及包含另一种分子,例如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其它抗衡离子。抗衡离子可以是稳定母体化合物上的电荷的任何有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐在其结构中可以多于一个的带电原子。多个带电原子是药学上可接受的盐的一部分的情况可以具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可以具有一种或多种带电原子和/或一种或多种抗衡离子。

[0091] 如本文所用,术语“固体分散体”是指包含至少两种组分的固态体系,其中一种组分分散在另一种组分中。例如,如本文所述的固体分散体可以包括分散在另一组分例如分散聚合物中的图卡替尼的一种组分。

[0092] 如本文所用,术语“无定形”是指处于为非晶态的固态的固体。无定形固体通常具有晶体状的短程分子排列,但没有结晶固体中发现的分子堆积的长程有序。固体的固态形式可以通过偏振光显微镜、X射线粉末衍射(“XRPD”)、差示扫描量热法(“DSC”)或本领域技术人员已知的其它标准技术来确定。

[0093] 如本文所用,术语“无定形固体分散体”是指包含药物物质和分散聚合物的固体。本文讨论的无定形固体分散体包含无定形图卡替尼和分散聚合物,其中无定形固体分散体含有基本上无定形固态形式的图卡替尼。在某些实施方案中,基本上无定形固态形式是指无定形固体分散体中的图卡替尼组分是至少80%的无定形图卡替尼。在某些实施方案中,基本上无定形固态形式是指无定形固体分散体中的图卡替尼组分是至少85%的无定形图卡替尼。在某些实施方案中,基本上无定形固态形式是指无定形固体分散体中的图卡替尼组分是至少90%的图卡替尼。在某些实施方案中,基本上无定形固态形式是指无定形固体分散体中的图卡替尼组分是至少95%的无定形图卡替尼。

[0094] 如本文所用,术语“分散聚合物”是指允许图卡替尼分散在各处从而可以形成固体分散体的聚合物。分散聚合物优选为中性或碱性。分散聚合物可以含有两种或更多种聚合物的混合物。分散聚合物的实例包括但不限于乙烯基聚合物和共聚物,乙烯基吡咯烷乙酸乙烯酯共聚物(“PVP-VA”),聚乙烯醇,聚乙烯醇聚乙酸乙烯酯共聚物,聚乙烯吡咯烷(“PVP”),丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物,甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物(如Eudragit®),聚乙烯聚乙醇共聚物,聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物(也称为泊洛沙姆),由聚乙二醇、聚乙烯基己内酰胺和聚乙酸乙烯酯组成的接枝共聚物(如Soluplus®),纤维素聚合物,例如乙酸羟丙基甲基纤维素(“HPMCA”)、羟丙基甲基纤维素(“HPMC”)、羟丙基纤维素(“HPC”)、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、乙酸羟乙基纤维素和羟乙基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(“HPMCAS”)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(“HPMCP”)、羧甲基乙基纤维素(“CMEC”)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(“CAP”)、乙酸琥珀酸纤维素(“CAS”)、乙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(“HPMCAP”)、乙酸偏苯三酸纤维素(“CAT”)、羟丙基甲基纤维素乙酸偏苯三酸酯(“HPMCAT”)和乙酸丁酸羧甲基纤维素(“CMCAB”)等。

[0095] 如本文所用,术语“喷雾干燥”是指涉及将液体混合物破碎成小液滴(雾化)并在喷雾干燥设备中从混合物中快速去除溶剂的过程,其中溶剂从液滴中蒸发的驱动力很强。短语喷雾干燥是常规和广泛使用的。喷雾干燥过程和喷雾干燥设备一般性描述在Perry、Robert H.和Don W.Green(编辑).Perry's Chemical Engineers'Handbook.New York: McGraw-Hill,2007(第8版)中。

[0096] 如本文所用,“多晶型物”是指具有相同分子式的不同固体,但每种多晶型物可具有不同的固态物理性质。单一化合物可产生多种多晶型形式,其中每种形式具有不同且有别的固态物理性质,例如不同的溶解度曲线、熔点温度、流动性、溶解速率和/或不同的X射线衍射峰。这些实际的物理特性受到晶胞中分子的构象和取向的影响,晶胞定义了物质的特定多晶型形式。化合物的多晶型可以在实验室中通过X射线衍射光谱法例如X射线粉末衍射(“XRPD”)和其它方法例如红外光谱法来区分。此外,相同药物物质或活性药物成分的多晶型形式可以单独施用或配制成药物产品(药物组合物),并且在制药领域中众所周知会影

响例如药物物质的溶解度、稳定性、流动性、易处理性和可压缩性以及药品的安全性和有效性。更多信息,参见Hilfiker,Rolf(编辑),Polymorphism in the Pharmaceutical Industry.Weinheim,Germany:Wiley-VCH 2006。

[0097] “施用(administering)”或“施用(administration)”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任一种将治疗剂物理引入受试者。示例性的施用途径包括口服、静脉内、肌内、皮下、腹膜内、脊髓或其它非肠道施用途径,例如通过注射或输注(例如,静脉内输注)。如本文所使用的,短语“肠胃外施用”意指除了肠内施用和局部施用之外的、通常通过注射进行的施用模式,并且包含但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外以及胸骨内注射和输注,以及体内电穿孔。治疗剂可以通过非肠胃外途径或口服施用。其它非肠胃外途径包括局部、表皮或粘膜施用途径,例如鼻内、阴道、直肠、舌下或局部。施用也可以进行例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时间段内施用。

[0098] 本文可互换使用的术语“基线”或“基线值”可以指在施用疗法之前或在疗法施用开始时症状的测量或表征。可以将基线值与参考值进行比较以确定本文所考虑的疾病(例如,乳腺癌)的症状的减轻或改善。本文可互换使用的术语“参考”或“参考值”可以指在施用疗法后症状的测量或表征。参考值可以在给药方案或治疗周期期间或在给药方案或治疗周期完成时测量一次或多次。“参考值”可以是绝对值;相对值;具有上限和/或下限的值;值的范围;平均值;中值;均值;或与基线值相比的值。

[0099] 类似地,“基线值”可以是绝对值;相对值;具有上限和/或下限的值;值的范围;平均值;中值;均值;或与参考值相比的值。参考值和/或基线值可以从一个个体、两个不同个体或一组个体(例如,两个、三个、四个、五个或更多个个体的组)获得。

[0100] 如本文所用,“不良事件”(AE)是与使用医学治疗相关的任何不利的和通常无意或不希望的迹象(包括异常的实验室发现)、症状或疾病。医学治疗可以具有一个或多个相关的AE,并且每个AE可以具有相同或不同的严重程度。提及能够“改变不良事件”的方法是指降低与使用不同治疗方案相关的一种或多种AE的发生率和/或严重性的治疗方案。

[0101] 如本文使用的“严重不良事件”或“SAE”是符合以下标准之一的不良事件:

[0102] • 是致命的或危及生命的(如在严重不良事件的定义中使用的,“危及生命”是指患者在事件发生时死亡风险的事件;它不是指假设如果更严重可能导致死亡的事件。

[0103] • 导致持续或严重的残疾/丧失能力

[0104] • 构成先天性异常/出生缺陷

[0105] • 具有医学意义,即定义为危害患者或可能需要医疗或手术干预以防止上述结果之一的事件。在确定AE是否“具有医学意义”时,必须进行医学和科学判断

[0106] • 需要住院或延长现有住院时间,不包括以下情况:1) 基础疾病的常规治疗或监测,与任何病情恶化无关;2) 对与所研究适应症无关且自签署知情同意后未恶化的既往病况进行选择性或预先计划的治疗;和3) 社会原因和在患者一般状况没有任何恶化的情况下的临时护理。

[0107] 本文使用的术语“大约每周一次”、“大约每两周一次”或任何其它类似的给药间隔术语是指近似数字。“大约每周一次”可以包括每七天 $\pm$ 一天,即每六天至每八天。“大约每两周一次”可以包括每十四天 $\pm$ 两天,即每十二天到每十六天。“大约每三周一次”可以包括

每二十一天±三天,即每十八天到每二十四天。例如,类似的近似适用于大约每四周一次、大约每五周一次、大约每六周一次和大约每十二周一次。在一些实施方案中,大约每六周一次或大约每十二周一次的给药间隔意味着可以在第一周的任何一天施用第一剂,然后可以分别在第六周或第十二周的任何一天施用下一剂。在其它实施方案中,大约每六周一次或大约每十二周一次的给药间隔意味着在第一周的特定天(例如周一)施用第一剂,然后分别在第六周或第十二周的相同天(即周一)施用下一剂。

[0108] 除非另有说明,否则如本文所述,任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数的值,并且在适当时包括其分数(例如整数的十分之一和百分之一)。

[0109] 在以下小节中更详细地描述了本公开的各个方面。

[0110] II. 实施方案的描述

[0111] A. 图卡替尼联合曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法治疗癌症的方法

[0112] HER2是多个实体瘤中经过验证的靶点,抗HER2生物制剂和小分子药物已获批用于HER2+乳腺癌和胃癌患者。大约15%至20%的乳腺癌和6%至30%的胃癌和食管癌中发生HER2-基因扩增或者它的蛋白质过表达。最近,对于难治性转移性结直肠癌(CRC)患者的HER2靶向策略越来越感兴趣,其中发现大约在3%至5%的患者中发生HER2的过表达。HER2也可以在其它胃肠道癌症例如胆管癌和胆囊癌中过表达,研究表明ERBB2扩增在1%至6%范围内。

[0113] 目前对HER2+转移性疾病患者的护理标准由以下组成:帕妥珠单抗加曲妥珠单抗和紫杉烷作为转移性疾病的一线治疗,其次是T-DM1作为二线治疗。帕妥珠单抗和T-DM1治疗后疾病进展的患者的治疗选择仍然相对有限。患者通常接受抗HER2治疗(以曲妥珠单抗或拉帕替尼(lapatinib)的形式)与细胞毒性化学疗法(如卡培他滨)相结合的持续治疗。还可以考虑HER2疗法与曲妥珠单抗和拉帕替尼联合的疗法。在一些HER2阳性胃肠癌中,治疗的护理标准是使用曲妥珠单抗和化学疗法,而使用拉帕替尼治疗对胃肠癌相对无效。在其它HER2阳性癌症如胃食管癌、结直肠癌、胆道癌和胆囊癌中,护理标准是基于奥沙利铂的化学疗法,包含奥沙利铂、氟尿嘧啶和亚叶酸的组合(例如,FOLFOX和/或改良的FOLFOX方案)。然而,在这种情况下,没有单一的治疗方案被认为是护理标准,需要为这些患者提供更好的选择。HER2阳性癌症的治疗和预防代表了未满足的需求。

[0114] 在一些方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的HER2阳性癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法。

[0115] 在一些方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括将所述受试者鉴定为患有HER2阳性癌症。举例来说,所述受试者可患有组织学或细胞学证实的HER2阳性癌症。在一些实施方案中,HER2阳性癌症选自由以下组成的组:胃腺癌、胃食管结合部(GEJ)腺癌、食管腺癌、结直肠癌(CRC)、胆管癌、胆囊癌、胃癌、肺癌、胆管癌、膀胱癌、食管癌、黑色素瘤、卵巢癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌、小肠癌、非小细胞肺癌、头颈癌、子宫癌、宫颈癌、脑癌和乳腺癌。在一些实施方案中,HER2阳性癌症是不可切除的或转移性的。在一些实施方案中,所述方法还可包括向所述受试者施用治疗有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法。

[0116] 在一些实施方案中,基于奥沙利铂的化学疗法是奥沙利铂联合选自以下组成的组的化合物:亚叶酸、氟尿嘧啶、尿嘧啶-替加氟(UFT)、醛叶酸和贝伐珠单抗。在一些实施方案中,所述方法包括通过mFOLFOX7方案施用奥沙利铂、亚叶酸和氟尿嘧啶。举例来说,mFOLFOX7方案包括奥沙利铂 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 、亚叶酸 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 和氟尿嘧啶 $2400\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实例中,受试者应接受或有资格接受基于奥沙利铂的方案。

[0117] 在一些实施方案中,受试者先前没有接受过治疗。例如,在一些实施方案中,受试者在过去12个月内未用另一抗癌疗法治疗过。在一些实施方案中,受试者先前可未用图卡替尼治疗过。在一些实施方案中,受试者先前可未用曲妥珠单抗治疗过。在其它实施方案中,受试者先前可未用基于奥沙利铂的化学疗法治疗过。

[0118] 在其它实施方案中,受试者是接受基于奥沙利铂的化学疗法的候选者(例如,FOLFOX方案,例如mFOLFOX7)。在一些实例中,受试者可在先前用基于奥沙利铂的化学疗法治疗过或目前用基于奥沙利铂的化学疗法治疗。在一些实施方案中,受试者正接受每2周的周期 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的奥沙利铂,或受试者是接受基于奥沙利铂的化学疗法作为其护理标准治疗的一部分的候选者。在一些实施方案中,如果基于奥沙利铂的化学疗法是一线疗法的一部分,则患有胃或GEJ腺癌的受试者也可以接受曲妥珠单抗作为其护理标准方案的一部分。

[0119] 在一些实施方案中,受试者用基于奥沙利铂的化学疗法、曲妥珠单抗和图卡替尼治疗,在14天的周期内给予。举例来说,受试者可作为mFOLFOX7方案施用的奥沙利铂、亚叶酸和氟尿嘧啶、曲妥珠单抗和图卡替尼治疗,在14天的周期内给予。在一些实施方案中,受试者在接受组合疗法之前可能已经接受了长达28天的基于奥沙利铂的化学疗法骨架(例如,每2周的周期 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量)。在一些实施方案中,受试者将接受7天的基于奥沙利铂的化学疗法(例如,使用mFOLFOX7方案施用的基于奥沙利铂的化学疗法)和曲妥珠单抗,没有图卡替尼。在一些实施方案中,可在14天周期的第8天提供图卡替尼作为治疗。在一些实施方案中,图卡替尼的起始剂量是每天两次口服150mg。

[0120] 在一些实施方案中,受试者可先前已经用至少一种其它抗癌疗法治疗过。在一些实施方案中,受试者可先前已经用HER2阳性癌症的至少一种抗癌疗法治疗过。抗癌疗法的非限制性实例包括抗HER2抗体、抗HER2抗体-药物缀合物、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗和紫杉烷、帕妥珠单抗、ado-曲妥珠单抗(T-DM1)以及它们的组合。

[0121] 在一些实施方案中,受试者先前已经用一种或多种额外的癌症治疗剂治疗过并且对治疗没有反应。在一些实施方案中,受试者先前已经用一种或多种额外的癌症治疗剂治疗过并且在治疗后复发。在一些实施方案中,受试者在先前的抗癌疗法期间可能复发或发生脑转移。

[0122] 在一些实施方案中,受试者先前已经用一种或多种额外的癌症治疗剂治疗过并且在治疗期间经历了疾病进展。在一些实施方案中,一种或多种额外的治疗剂是抗HER2抗体或抗HER2抗体-药物缀合物。在一些实施方案中,一种或多种额外的治疗剂是抗HER2抗体。在一些实施方案中,一种或多种额外的治疗剂是抗HER2抗体-药物缀合物。在一些实施方案中,受试者先前已经用曲妥珠单抗、曲妥珠单抗和紫杉烷、帕妥珠单抗和/或T-DM1治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用曲妥珠单抗治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用帕妥珠单抗治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用T-DM1治疗过。在一些实

施方案中,受试者先前已经用曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用曲妥珠单抗和T-DM1治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用帕妥珠单抗和T-DM1治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和T-DM1治疗过。在一些实施方案中,受试者已经用曲妥珠单抗和紫杉烷治疗过。在一些实施方案中,受试者已经用曲妥珠单抗和紫杉烷治疗过并且还已经用帕妥珠单抗治疗过。

[0123] 在一些实施方案中,一种或多种额外的治疗剂选自以下组成的组:化学治疗剂,如多柔比星(doxorubicin)和环磷酰胺(cyclophosphamide)(例如ACTH方案);紫杉烷(如紫杉醇(paclitaxel));多西他赛(docetaxel);多西他赛和卡铂(carboplatin)(例如,TCH方案);顺铂(cisplatin);氟尿嘧啶(例如,5-FU);表柔比星(epirubicin);蒽环类(anthracycline)(例如多柔比星);环磷酰胺;长春瑞滨(vinorelbine);吉西他滨(gemcitabine);激酶抑制剂,例如拉帕替尼;来那替尼(neratinib);吡罗替尼(pyrotinib);阿法替尼(afatinib);波齐替尼(pozotinib);玻玛西林(abemaciclib);和帕唑帕尼(pazopanib);激素疗法,包括例如他莫昔芬(tamoxifen);托瑞米芬(toremifene);氟维司群(fulvestrant);芳香酶抑制剂(如阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole));和卵巢抑制(例如,使用戈舍瑞林(goserelin)或亮丙瑞林(leuprolide));疫苗,如nelipepimut-S或E75肽联合粒细胞巨噬细胞集落刺激因子;和ETBX-021;组合疗法,例如化学治疗剂和曲妥珠单抗(以及可选的帕妥珠单抗);紫杉烷(例如紫杉醇)与曲妥珠单抗;紫杉烷(如紫杉醇)与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗;顺铂和氟嘧啶与曲妥珠单抗;多西他赛和卡铂与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗;多西他赛和卡铂与曲妥珠单抗;多西他赛与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗;多西他赛与曲妥珠单抗;多西他赛和环磷酰胺与曲妥珠单抗;蒽环类和/或环磷酰胺,然后是紫杉醇和曲妥珠单抗;帕妥珠单抗与多西他赛;氟尿嘧啶(例如,5-FU)、表柔比星和环磷酰胺联合曲妥珠单抗和/或帕妥珠单抗;长春瑞滨或吉西他滨与曲妥珠单抗;蒽环类、紫杉烷类和曲妥珠单抗;多柔比星与曲妥珠单抗;拉帕替尼与卡培他滨;拉帕替尼与曲妥珠单抗;用拉帕替尼和/或曲妥珠单抗进行内分泌治疗;帕唑帕尼与拉帕替尼;抗HER2药物(例如曲妥珠单抗)和CDK4/6抑制剂(例如玻玛西林或帕博西尼),例如玻玛西林和曲妥珠单抗;帕博西尼与曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和芳香酶抑制剂;帕博西尼、曲妥珠单抗(和可选的来曲唑);帕博西尼和T-DM1;帕博西尼与曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和阿那曲唑;瑞博西林(ribociclib)与曲妥珠单抗或T-DM1;帕博西尼与图卡替尼和来曲唑;抗HER2药物(例如,曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1)与免疫疗法(例如,与派姆单抗、阿替利珠单抗或纳武单抗);抗HER2药物(例如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1)与PI3K/AKT/mTOR抑制剂,例如依维莫司与曲妥珠单抗和紫杉醇;依维莫司与曲妥珠单抗和长春瑞滨;阿培利司(alpelisib)与LJM716和曲妥珠单抗;阿培利司和T-DM1;他塞利司(taselisib)与抗HER2药物(例如曲妥珠单抗、曲妥珠单抗美坦新、帕妥珠单抗(和可选的紫杉醇));和库潘尼西(copanlisib)与曲妥珠单抗。

[0124] 在一些实施方案中,在施用治疗有效量的图卡替尼或其盐或溶剂化物之前,受试者先前在过去1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、2周、3周、4周、6周、2个月、3个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、15个月、18个月、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年或10年内未用另一种针对癌症的抗癌疗法治疗过。在一些实施方案中,在施用治疗有效量的图卡替尼或其盐或溶剂化物之前,受试者先前在过去12个月内未用另一种癌症治

疗剂治疗过。在一些实施方案中,受试者先前未用另一种癌症治疗剂治疗过。在一些实施方案中,受试者先前未用拉帕替尼、来那替尼、阿法替尼或卡培他滨治疗过。在一些实施方案中,受试者先前未用拉帕替尼治疗过。在一些实施方案中,受试者先前未用来那替尼治疗过。在一些实施方案中,受试者先前未用阿法替尼治疗过。在一些实施方案中,受试者先前未用卡培他滨治疗过。在一些实施方案中,受试者先前未用抗HER2抗体-药物缀合物(例如,ado-曲妥珠单抗美坦新)治疗过。

[0125] 在一些实施方案中,确定样品细胞的HER2状态。可以在治疗(即施用图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合)开始之前、治疗期间或治疗完成之后进行所述确定。在某些情况下,确定HER2状态导致决定改变治疗(例如,在治疗方案中添加、改变或停止使用图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合,完全停止治疗,或从另一种治疗方法转换到本公开的方法)。

[0126] 在一些实施方案中,样品细胞被确定为过表达或不过表达HER2。在特定实施方案中,细胞被确定为HER2 3+、HER2 2+、HER2 1+或HER2 0(即HER未过表达)。

[0127] 在一些实施方案中,样品细胞是癌细胞。在一些情况下,样品细胞获自患有癌症的受试者。样品细胞可以作为活检标本、通过手术切除或作为细针抽吸物(FNA)获得。在一些实施方案中,样品细胞是循环肿瘤细胞(CTC)。

[0128] 可以将HER2表达与参考细胞进行比较。在一些实施方案中,参考细胞是从与样品细胞相同的受试者获得的非癌细胞。在其它实施方案中,参考细胞是从不同受试者或受试者群体获得的非癌细胞。在一些实施方案中,测量HER2的表达包括例如确定HER2基因拷贝数或扩增、核酸测序(例如基因组DNA或cDNA的测序)、测量mRNA表达、测量蛋白质丰度或其组合。HER2测试方法包括免疫组织化学(IHC)、原位杂交、荧光原位杂交(FISH)、显色原位杂交(CISH)、ELISA和使用RT-PCR和微阵列分析等技术的RNA定量(例如,HER2表达的RNA定量)。

[0129] 在一些实施方案中,当与参考细胞相比,样品细胞中HER2以更高水平表达时,样品细胞被确定为HER2阳性。在一些实施方案中,当与参考细胞相比HER2过表达至少约1.5倍(例如约1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、65倍、70倍、75倍、80倍、85倍、90倍、95倍、100倍或更多)时细胞被确定为HER2阳性。在特定实施方案中,当与参考细胞相比HER2过表达至少约1.5倍时,细胞被确定为HER2阳性。

[0130] 在一些实施方案中,当FISH或CISH信号比大于2时,样品细胞被确定为HER2阳性。在其它实施方案中,当HER2基因拷贝数大于6时,样品细胞被确定为HER2阳性。

[0131] 在一方面,本文提供了用于治疗或改善有需要的受试者的HER2阳性癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法。

[0132] 在一方面,本文提供了用于治疗受试者的HER2阳性癌症的方法,所述受试者在使用初始剂量水平的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法开始治疗后表现出不良事件,所述方法包括向所述受试者施用降低剂量水平的组合疗法中的至少一者。举例来说,可以减少组合疗法中包括的一种、两种或所有组分。在这样的实施方案

中,组合疗法的单个组分(例如,图卡替尼、曲妥珠单抗或基于奥沙利铂的化学疗法中的一者)可以在受试者经历不良反应后减少,而复合疗法的其它组分保持在其初始剂量水平。在另一个这样的实施方案中,组合疗法的两种组分(例如,图卡替尼、曲妥珠单抗或基于奥沙利铂的化学疗法中的两者)可以在受试者经历不良反应后减少,而复合疗法的剩余组分保持在其初始剂量水平。在另一个这样的实施方案中,组合疗法的所有组分(例如,图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法)可以在受试者经历不良反应后减少,并且构成复合疗法的组分没有一者保持在初始剂量水平。举例来说,所述方法可包括用于治疗受试者的HER2阳性癌症的方法,所述受试者在使用包含图卡替尼、曲妥珠单抗和作为mFOLF0X7方案施用的奥沙利铂、亚叶酸和氟尿嘧啶的组合疗法中的至少一者开始治疗后表现出不良事件。

[0133] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,所述方法还可包括治疗有需要的受试者的HER2阳性癌症,其包括向所述受试者施用治疗有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法,并施用有效量的止泻药。

[0134] 在一些实施方案中,止泻药是预防性施用的。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,所述方法可包括在患有HER2阳性癌症并且正在用有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法治疗的受试者中降低腹泻的严重程度或发生率或预防腹泻,所述方法包括预防性施用有效量的止泻药。

[0135] 在本文所述的任何方法的另一实施方案中,所述方法可包括一种降低受试者发生腹泻的可能性的方法,其中所述受试者患有HER2阳性癌症并且正在用有效量的包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法治疗,所述方法包括预防性施用有效量的止泻药。

[0136] 在一些实施方案中,顺序施用组合疗法和止泻药。在一些实施方案中,并行施用组合疗法和止泻药。在一些实施方案中,在施用组合疗法之前施用止泻药。例如,在一小时前、两小时前、四小时前、六小时前、十二小时前、一天前、两天前、三天前、四天前、五天前或一周前。在一些情况下,受试者在施用止泻药之前表现出腹泻症状。在其它情况下,受试者在施用止泻药之前没有表现出腹泻症状。

[0137] 止泻药的非限制性实例包括洛哌丁胺(loperamide)、布地奈德(budesonide)(例如,与洛哌丁胺组合)、预防性抗生素(例如,强力霉素(doxycycline))、益生菌、电解质替代溶液、考来替泊(colestipol)、考来替泊与洛哌丁胺组合、奥曲肽(octreotide)、crofelemer、TJ14、蜡状芽孢杆菌、铝硅酸钙、柳氮磺胺吡啶、头孢泊肟(cefepodoxime)、艾司鲁肽(elsiglutide)、谷氨酰胺、可待因(codeine)、地芬诺酯(diphenoxylate)、阿托品(atropine)、次水杨酸铋、地芬诺酯、阿托品、凹凸棒土、活性炭、膨润土、布拉氏酵母(saccharomyces boulardii lyo)、利福昔明(rifaximin)、新霉素(neomycin)、阿洛司琼(alosetron)、奥曲肽(octreotide)、克罗非勒(crofelemer)、鸦片、消胆胺(cholestyramine)和考来维仑(colesevelam)。

[0138] 在一些实施方案中,顺序施用组合疗法和止泻药。在一些实施方案中,并行施用组合疗法和止泻药。在一些实施方案中,在施用组合疗法之前施用止泻药。例如,在一小时前、两小时前、四小时前、六小时前、十二小时前、一天前、两天前、三天前、四天前、五天前或一周前。在一些情况下,受试者在施用止吐剂之前表现出腹泻症状。在其它情况下,受试者在

施用止吐剂之前没有表现出腹泻症状。

[0139] B.图卡替尼剂量和施用

[0140] 在一些实施方案中,图卡替尼的剂量在每千克受试者体重约0.1mg与10mg之间(例如,约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10mg/kg受试者体重)。在其它实施方案中,图卡替尼的剂量在每千克受试者体重约10mg与100mg之间(例如,约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100mg/kg受试者体重)。在特定实施方案中,图卡替尼的剂量在每千克受试者体重约1mg与50mg之间(例如,约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50mg/kg受试者体重)。在一些情况下,图卡替尼的剂量为每千克受试者体重约50mg。

[0141] 在一些实施方案中,图卡替尼的剂量包含约1mg至100mg(例如约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100mg)图卡替尼。在其它实施方案中,图卡替尼的剂量包含约100mg至1,000mg(例如,约100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975或1,000mg)图卡替尼。在特定实施方案中,图卡替尼的剂量为约300mg(例如,当每天施用两次时)。在这些实施方案的某些中,图卡替尼的剂量为300mg(例如,6×50mg片剂;或2×150mg片剂),每天施用两次。

[0142] 在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物的剂量含有治疗有效量的图卡替尼或其盐或溶剂化物。在其它实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物的剂量含有少于治疗有效量的图卡替尼或其盐或溶剂化物,(例如,当给予多个剂量以实现期望的临床或治疗效应时)。

[0143] 图卡替尼或其盐或溶剂化物可以通过任何合适的途径和模式施用。施用本公开的组合疗法的合适途径是本领域众所周知的并且可以由本领域普通技术人员选择。在一个实施方案中,图卡替尼肠胃外施用。肠胃外施用指除了肠内施用和局部施用之外的、通常通过注射进行的施用模式,并且包括表皮、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、颅内、胸廓内、硬膜外以及胸骨内注射和输注。在一些实施方案中,图卡替尼的施用途径是静脉内注射或输注。在一些实施方案中,图卡替尼的施用途径是静脉内输注。在一些实施方案中,图卡替尼的施用途径是静脉内注射或输注。在一些实施方案中,图卡替尼是静脉内输注。在一些实施方案中,图卡替尼的施用途径是口服。

[0144] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,图卡替尼以约100mg至约1000mg的剂量(例如,约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg或约1000mg)施用于受试者。

[0145] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,图卡替尼每天一

次、每天两次、每天三次或每天四次施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼每隔一天、大约每周一次或大约每三周一次施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼每天两次施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼以每天两次约100mg至每天两次约500mg的剂量（例如，每天两次约100mg、每天两次约200mg、每天两次约300mg、每天两次约400mg或每天两次约500mg）施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼以每天两次300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼以每天一次约100mg至每天一次约1000mg的剂量（例如，每天一次100mg、每天一次200mg、每天一次300mg、每天一次400mg、每天一次500mg、每天一次600mg、每天一次700mg、每天一次800mg、每天一次900mg或每天一次1000mg）施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼以每天一次600mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼在21天治疗周期的每一天每天两次施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼口服施用于受试者。

[0146] C. 组合疗法

[0147] 本文提供了治疗方法，其包括向受试者施用包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合疗法。在一些实施方案中，组合疗法基本上由图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法组成。

[0148] 在一些实施方案中，图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法在治疗周期中施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法在14天治疗周期中施用于受试者。在一些实施方案中，受试者将用曲妥珠单抗、图卡替尼和基于奥沙利铂的化学疗法治疗，该基于奥沙利铂的化学疗法作为选自以下组成的组的方案施用：FOLF0X4、mFOLF0X4、FOLF0X6、mFOLF0X6、FOLF0X7、mFOLF0X7、FOLF0XIRI、bFOL、PVIF0X、IROX、FU0X、FuF0X、Cape0x、XELOX和CAPOX，在14天周期内给予。例如，受试者可用图卡替尼、曲妥珠单抗和作为mFOLF0X7方案施用的奥沙利铂、亚叶酸和氟尿嘧啶治疗，在14天周期内给予。符合条件的受试者在接受联合治疗之前可能已经接受了长达28天的基于奥沙利铂的化学疗法骨架（每2周的周期85mg/m²的剂量）。在一些实施方案中，受试者将接受7天的作为mFOLF0X7方案施用的奥沙利铂、亚叶酸和氟尿嘧啶、和曲妥珠单抗，没有图卡替尼。图卡替尼的起始剂量是150mg口服（PO）BID，第一剂将在第1周期的第8天施用，之后连续施用。

[0149] 在一些实施方案中，图卡替尼以每天两次约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼以每天两次约250mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼以每天两次约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼以每天一次约600mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼以每天一次600mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼在14天治疗周期的每一天每天两次施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼在14天周期的第8天开始每天两次施用于受试者。在一些实施方案中，图卡替尼口服施用于受试者。在一些实施方案中，曲妥珠单抗以约6mg/kg的剂量施用于受试者。

[0150] D. 图卡替尼的组合物

[0151] 在一些实施方案中，本文提供了包含图卡替尼和药学上可接受的载体的药物组合物，其中该药物组合物包含图卡替尼的固体分散体。

[0152] 固体分散体通常通过将药物物质和分散聚合物溶解在合适的溶剂中形成进料溶

液,然后将进料溶液喷雾干燥以形成固体分散体(并除去溶剂)来制备。喷雾干燥是已知的方法。喷雾干燥通常通过将图卡替尼和分散聚合物溶解在合适的溶剂中以制备进料溶液来进行。进料溶液可通过雾化器泵入干燥室。进料溶液可以通过本领域已知的常规方式雾化,例如二流体超声喷嘴、压力喷嘴、旋转喷嘴和二流体非超声喷嘴。然后,在干燥室中除去溶剂以形成固体分散体。典型的干燥室使用热气体,例如强制空气、氮气、富氮空气或氩气来干燥颗粒。可以调节干燥室的尺寸以实现颗粒特性或生产量。尽管优选通过常规喷雾干燥技术制备固体分散体,但可以使用本领域已知的其它技术,例如熔体挤出、冷冻干燥、旋转蒸发、转鼓干燥或其它溶剂去除工艺。

[0153] 在一些实施方案中,提供了制备固体分散体的方法,包括:(a)在合适溶剂中溶解图卡替尼和分散聚合物;和(b)蒸发溶剂以形成固体分散体。在某些实施方案中,步骤(b)中溶剂的蒸发通过喷雾干燥、熔融挤出、冷冻干燥、旋转蒸发、转鼓干燥或其它溶剂去除工艺进行。

[0154] 在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP、HPMCAS和HPMC和它们的混合物。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP、HPMCAS和HPMC。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、**Eudragit®**L100、HPMCP H-55、CAP、M级HPMCAS、HPMC和它们的混合物。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、**Eudragit®**L100、HPMCP H-55、CAP、M级HPMCAS和HPMC。

[0155] 在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP和HPMCAS,以及它们的混合物。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP和HPMCAS。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、**Eudragit®**L100、HPMCP H-55、CAP和M级HPMCAS以及它们的混合物。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、**Eudragit®**L100、HPMCP H-55、CAP和M级HPMCAS。

[0156] 在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP和HPMC,以及它们的混合物。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP和HPMC。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、**Eudragit®**L100、HPMCP H-55、CAP和HPMC以及它们的混合物。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、**Eudragit®**L100、HPMCP H-55、CAP和HPMC。

[0157] 在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP和CAP以及它们的混合物。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP和CAP。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、**Eudragit®**L100、HPMCP H-55和CAP以及它们的混合物。在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA、**Eudragit®**L100、HPMCP H-55和CAP。在某些实施方案中,分散聚合物是PVP-VA。

[0158] 在某些实施方案中,分散聚合物是甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物。在某些实施方案中,分散聚合物是**Eudragit®**。在某些实施方案中,分散聚合物是**Eudragit®**L100。

[0159] 在某些实施方案中,分散聚合物是HPMCP。在某些实施方案中,分散聚合物是HPMCP H-55。

[0160] 在某些实施方案中,分散聚合物是CAP。

[0161] 在某些实施方案中,分散聚合物是HPMCAS。在某些实施方案中,分散聚合物是M级HPMCAS。

[0162] 在某些实施方案中,分散聚合物优选是中性或碱性的。

[0163] 在某些实施方案中,分散聚合物选自PVP-VA和HPMC。在某些实施方案中,分散聚合物是HPMC。

[0164] 合适的溶剂是图卡替尼和分散聚合物在其中都具有足够溶解度(溶解度大于1mg/mL)的溶剂或溶剂混合物。如果固体分散体的每个组分(即,图卡替尼和分散聚合物)需要不同的溶剂来获得所需的溶解度,则使用溶剂混合物。溶剂可以是挥发性的,沸点为150℃或更低。此外,溶剂应具有相对低的毒性,并应从分散体中去除至国际协调委员会(“ICH”)指南可接受的水平。将溶剂去除到这一水平可能需要后续处理步骤,例如托盘干燥。合适溶剂的实例包括但不限于醇,例如甲醇(“MeOH”)、乙醇(“EtOH”)、正丙醇、异丙醇(“IPA”)和丁醇;酮类,例如丙酮、甲乙酮(“MEK”)和甲基异丁基酮;酯类,例如乙酸乙酯(“EA”)和乙酸丙酯;以及各种其它溶剂,例如四氢呋喃(“THF”)、乙腈(“ACN”)、二氯甲烷、甲苯和1,1,1-三氯乙烷。可以使用挥发性较低的溶剂,例如乙酸二甲酯或二甲亚砜(“DMSO”)。也可以使用溶剂与水的混合物,只要聚合物和图卡替尼溶解度足以使喷雾干燥过程可行。通常,由于低溶解度药物的疏水性,可以使用非水溶剂,这意味着溶剂包含小于约10重量%的水。

[0165] 在某些实施方案中,合适的溶剂选自MeOH和THF,以及它们的混合物。在某些实施方案中,合适的溶剂是约1:3的MeOH:THF溶剂系统。在某些实施方案中,合适的溶剂是1:3MeOH:THF溶剂系统。

[0166] 在某些实施方案中,合适的溶剂选自MeOH、THF和水,以及它们的混合物。在某些实施方案中,合适的溶剂选自MeOH、THF和水。在某些实施方案中,合适的溶剂是约80:10:10的THF:MeOH:水溶剂系统。在某些实施方案中,合适的溶剂是80:10:10THF:MeOH:水溶剂系统。在某些实施方案中,合适的溶剂是约82:8:10的THF:MeOH:水溶剂系统。在某些实施方案中,合适的溶剂是82:8:10THF:MeOH:水溶剂系统。在某些实施方案中,合适的溶剂是约82.2:8.2:9.6的THF:MeOH:水溶剂系统。在某些实施方案中,合适的溶剂是82.2:8.2:9.6THF:MeOH:水溶剂系统。

[0167] 在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计约0.1%至约70%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计0.1%至70%。

[0168] 在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计约1%至约60%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计1%至60%。

[0169] 在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计约5%至约60%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计5%至60%。

[0170] 在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计约55%至约65%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计55%至65%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散

体聚合物为按重量计约60%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计60%。

[0171] 在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计约25%至约35%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计25%至35%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计约30%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计30%。

[0172] 在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计约45%至约55%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计45%至55%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计约50%。在某些实施方案中,图卡替尼在固体分散体中的量相对于分散体聚合物为按重量计50%。

[0173] 在某些实施方案中,固体分散体是无定形固体分散体。

[0174] 另一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含图卡替尼和分散聚合物以及载体或赋形剂的固体分散体。

[0175] 合适的载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的并且在例如以下文献中详细描述: Ansel, Howard C. 等人, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. 等人, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 和 Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。

[0176] 药物组合物还可包含一种或多种附加组分,例如缓冲剂、分散剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其它已知添加剂,以提供药物(即本文所述的化合物或其药物组合物)的优雅呈现,或有助于药物产品(即药物)的制造(参见上述Ansel; Gennaro; 和 Rowe)。药物组合物的组分应该是药学上可接受的。

[0177] 某些实施方案提供了一种药物组合物,其包含:(a) 约1至约70重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 约0.1至约20重量%的崩解剂;(c) 约0.1至约25重量%的渗透剂;(d) 约0.1至约10重量%的助流剂;(e) 约0.1至约10重量%的润滑剂;和(f) 约0.1至约25重量%的粘合剂/稀释剂。

[0178] 在某些实施方案中,药物组合物包含:(a) 1至70重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 0.1至20重量%的崩解剂;(c) 0.1至25重量%的渗透剂;(d) 0.1至10重量%的助流剂;(e) 0.1至10重量%的润滑剂;和(f) 0.1至25重量%的粘合剂/稀释剂。

[0179] 某些实施方案提供了一种药物组合物,其包含:(a) 约25至约60重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 约5至约15重量%的崩解剂;(c) 约15至约25重量%的渗透剂;(d) 约0.1至约3重量%的助流剂;(e) 约0.1至约3重量%的润滑剂;和(f) 约10至约25重量%的粘合剂/稀释剂。

[0180] 在某些实施方案中,药物组合物包含:(a) 25至60重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 5至15重量%的崩解剂;(c) 15至25重量%的渗透剂;(d) 0.1至3重量%的助流剂;(e) 0.1

至3重量%的润滑剂;和(f) 10至25重量%的粘合剂/稀释剂。

[0181] 某些实施方案提供了一种药物组合物,其包含:(a) 约40至约60重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 约5至约15重量%的崩解剂;(c) 约15至约25重量%的渗透剂;(d) 约0.1至约3重量%的助流剂;(e) 约0.1至约3重量%的润滑剂;和(f) 约10至约25重量%的粘合剂/稀释剂。

[0182] 在某些实施方案中,药物组合物包含:(a) 40至60重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 5至15重量%的崩解剂;(c) 15至25重量%的渗透剂;(d) 0.1至3重量%的助流剂;(e) 0.1至3重量%的润滑剂;和(f) 10至25重量%的粘合剂/稀释剂。

[0183] 某些实施方案提供了一种药物组合物,其包含:(a) 约1至约70重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 约0.1至约20重量%的崩解剂;(c) 约0.1至约25重量%的渗透剂;(d) 约0.1至约10重量%的助流剂;(e) 约0.1至约10重量%的润滑剂;和(f) 约0.1至约25重量%的填料。

[0184] 在某些实施方案中,药物组合物包含:(a) 1至70重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 0.1至20重量%的崩解剂;(c) 0.1至25重量%的渗透剂;(d) 0.1至10重量%的助流剂;(e) 0.1至10重量%的润滑剂;和(f) 0.1至25重量%的填料。

[0185] 某些实施方案提供了一种药物组合物,其包含:(a) 约25至约60重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 约1至约10重量%的崩解剂;(c) 约15至约25重量%的渗透剂;(d) 约0.1至约3重量%的助流剂;(e) 约0.1至约3重量%的润滑剂;和(f) 约10至约25重量%的填料。

[0186] 在某些实施方案中,药物组合物包含:(a) 25至60重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 1至10重量%的崩解剂;(c) 15至25重量%的渗透剂;(d) 0.1至3重量%的助流剂;(e) 0.1至3重量%的润滑剂;和(f) 10至25重量%的填料。

[0187] 某些实施方案提供了一种药物组合物,其包含:(a) 约40至约60重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 约1至约10重量%的崩解剂;(c) 约15至约25重量%的渗透剂;(d) 约0.1至约3重量%的助流剂;(e) 约0.1至约3重量%的润滑剂;和(f) 约10至约25重量%的填料。

[0188] 在某些实施方案中,药物组合物包含:(a) 40至60重量%的图卡替尼固体分散体;(b) 1至10重量%的崩解剂;(c) 15至25重量%的渗透剂;(d) 0.1至3重量%的助流剂;(e) 0.1至3重量%的润滑剂;和(f) 10至25重量%的填料。

[0189] 在某些实施方案中,渗透剂选自NaCl和KCl,以及它们的混合物。

[0190] 在某些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0191] 在某些实施方案中,助流剂是胶体二氧化硅。

[0192] 在某些实施方案中,粘合剂/稀释剂是微晶纤维素。在某些实施方案中,粘合剂/稀释剂既充当粘合剂又充当稀释剂。

[0193] 在某些实施方案中,粘合剂是微晶纤维素。

[0194] 在某些实施方案中,稀释剂是微晶纤维素。

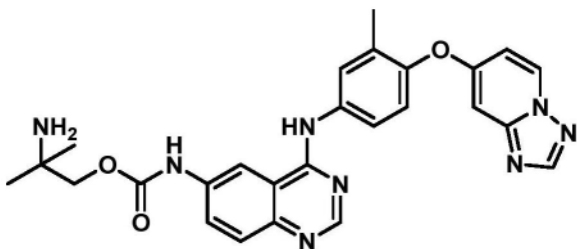
[0195] 在某些实施方案中,填料是乳糖。

[0196] 在某些实施方案中,崩解剂选自交联聚维酮和碳酸氢钠(NaHCO_3),以及它们的混合物。在某些实施方案中,崩解剂选自交联聚维酮和碳酸氢钠。在某些实施方案中,崩解剂是碳酸氢钠。在某些实施方案中,崩解剂是交联聚维酮。

[0197] 在某些实施方案中,组合物含有碳酸氢钠。图卡替尼可通过水解或其它方式缓慢

降解为氨基甲酸酯杂质：

[0198]



碳酸氢钠有助于减缓降解为氨基甲酸酯杂质。当片剂暴露于不同的湿度时，碳酸氢钠还有助于提供一致的片剂崩解。

[0199] 某些实施方案提供了一种药物组合物，其包含：(a) 图卡替尼；和 (b) 碳酸氢钠。

[0200] 某些实施方案提供了一种药物组合物，其包含：(a) 约1至约70重量%的图卡替尼固体分散体；和 (b) 约0.1至约30重量%的碳酸氢钠。

[0201] 在某些实施方案中，该药物组合物包含：(a) 1至70重量%的图卡替尼固体分散体；和 (b) 0.1至30重量%的碳酸氢钠。

[0202] 某些实施方案提供了一种药物组合物，其包含：(a) 约1至约70重量%的图卡替尼固体分散体；(b) 约0.1至约30重量%的碳酸氢钠；和 (c) 剩余重量为其它药学上可接受的赋形剂和载体。

[0203] 在某些实施方案中，该药物组合物包含：(a) 1至70重量%的图卡替尼固体分散体；(b) 0.1至30重量%的碳酸氢钠；和 (c) 剩余重量为其它药学上可接受的赋形剂和载体。

[0204] 某些实施方案提供了一种药物组合物，其包含：(a) 约25至约60重量%的图卡替尼固体分散体；和 (b) 约1至约15重量%的碳酸氢钠。

[0205] 在某些实施方案中，该药物组合物包含：(a) 25至60重量%的图卡替尼固体分散体；和 (b) 1至15重量%的碳酸氢钠。

[0206] 某些实施方案提供了一种药物组合物，其包含：(a) 约25至约60重量%的图卡替尼固体分散体；(b) 约1至约15重量%的碳酸氢钠；和 (c) 剩余重量为其它药学上可接受的赋形剂和载体。

[0207] 在某些实施方案中，该药物组合物包含：(a) 25至60重量%的图卡替尼固体分散体；(b) 1至15重量%的碳酸氢钠；和 (c) 剩余重量为其它药学上可接受的赋形剂和载体。

[0208] 某些实施方案提供了一种药物组合物，其包含：(a) 约40至约60重量%的图卡替尼固体分散体；和 (b) 约1至约15重量%的碳酸氢钠。

[0209] 在某些实施方案中，该药物组合物包含：(a) 40至60重量%的图卡替尼固体分散体；和 (b) 1至15重量%的碳酸氢钠。

[0210] 某些实施方案提供了一种药物组合物，其包含：(a) 约40至约60重量%的图卡替尼固体分散体；(b) 约1至约15重量%的碳酸氢钠；(c) 剩余重量为其它药学上可接受的赋形剂和载体。

[0211] 在某些实施方案中，该药物组合物包含：(a) 40至60重量%的图卡替尼固体分散体；(b) 1至15重量%的碳酸氢钠；(c) 剩余重量为其它药学上可接受的赋形剂和载体。

[0212] 某些实施方案提供了一种药物组合物，其包含：(a) 约40至约60重量%的图卡替尼固体分散体；(b) 约5至约15重量%的崩解剂，其选自交联聚维酮、碳酸氢钠 (NaHCO_3) 和它们

的混合物；(c) 约15至约25重量%的选自NaCl、KCl和它们的混合物的渗透剂；(d) 约0.1至约3重量%的助流剂，其为胶体二氧化硅；(e) 约0.1至约3重量%的润滑剂，其为硬脂酸镁；和(f) 约10至约25重量%的粘合剂/稀释剂，其为微晶纤维素。

[0213] 在某些实施方案中，药物组合物包含：(a) 40至60重量%的图卡替尼固体分散体；(b) 5至15重量%的崩解剂，其选自交联聚维酮、碳酸氢钠 (NaHCO_3) 和它们的混合物；(c) 15至25重量%的选自NaCl、KCl和它们的混合物的渗透剂；(d) 0.1至3重量%的助流剂，其为胶体二氧化硅；(e) 0.1至3重量%的润滑剂，其为硬脂酸镁；和(f) 10至25重量%的粘合剂/稀释剂，其为微晶纤维素。

[0214] 某些实施方案提供了一种药物组合物，其包含：(a) 约40至约60重量%的图卡替尼固体分散体；(b) 约1至约10重量%的崩解剂，其选自交联聚维酮、碳酸氢钠 (NaHCO_3) 和它们的混合物；(c) 约15至约25重量%的选自NaCl、KCl和它们的混合物的渗透剂；(d) 约0.1至约3重量%的助流剂，其为胶体二氧化硅；(e) 约0.1至约3重量%的润滑剂，其为硬脂酸镁；和(f) 约10至约25重量%的填料，其为乳糖。

[0215] 在某些实施方案中，药物组合物包含：(a) 40至60重量%的图卡替尼固体分散体；(b) 1至10重量%的崩解剂，其选自交联聚维酮、碳酸氢钠 (NaHCO_3) 和它们的混合物；(c) 15至25重量%的选自NaCl、KCl和它们的混合物的渗透剂；(d) 0.1至3重量%的助流剂，其为胶体二氧化硅；(e) 0.1至3重量%的润滑剂，其为硬脂酸镁；和(f) 10至25重量%的填料，其为乳糖。

[0216] 在某些实施方案中，药物组合物选自：

功能	成分	混合物的%
API	图卡替尼的固体分散体	约 50
崩解剂	交联聚维酮- Polyplasdone®	约 6
渗透剂	NaCl	约 5
渗透剂	KCl	约 5
助流剂	胶体二氧化硅	约 0.5
润滑剂	硬脂酸镁	约 0.25
颗粒外		
粘合剂/稀释剂	微晶纤维素 纤维素-Avicel®	约 19.25
渗透剂	NaCl	约 4.625
渗透剂	KCl	约 4.625
崩解剂	Polyplasdone	约 4
助流剂	胶体二氧化硅	约 0.5
润滑剂	硬脂酸镁	约 0.25

[0219]

功能	成分	混合物的%
API	图卡替尼的固体分散体	约 50
崩解剂	交联聚维酮- Polyplasdone®	约 6
崩解剂	NaHCO ₃	约 3
渗透剂	NaCl	约 5
渗透剂	KCl	约 5
助流剂	胶体二氧化硅	约 0.5
润滑剂	硬脂酸镁	约 0.25
颗粒外		
粘合剂/稀释剂	微晶纤维素 纤维素-Avicel®	约 16.25
渗透剂	NaCl	约 4.625
渗透剂	KCl	约 4.625
崩解剂	Polyplasdone	约 4
助流剂	胶体二氧化硅	约 0.5
润滑剂	硬脂酸镁	约 0.25

[0220]

功能	成分	混合物的%
----	----	-------

[0221]

API	图卡替尼的固体分散体	约 50
崩解剂	交联聚维酮- Polyplasdone®	约 6
渗透剂	NaCl	约 10.625
渗透剂	KCl	约 10.625
填料	乳糖	约 21.25
助流剂	胶体二氧化硅	约 0.5
润滑剂	硬脂酸镁	约 0.25
颗粒外		
助流剂	胶体二氧化硅	约 0.5
润滑剂	硬脂酸镁	约 0.25

[0222] 在某些实施方案中,药物组合物选自:

[0223]

功能	成分	混合物的%
API	图卡替尼的固体分散体	50
崩解剂	交联聚维酮- Polyplasdone®	6
渗透剂	NaCl	5
渗透剂	KCl	5
助流剂	胶体二氧化硅	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	0.25
颗粒外		
粘合剂/稀 释剂	微晶纤维素 纤维素-Avicel®	19.25
渗透剂	NaCl	4.625
渗透剂	KCl	4.625
崩解剂	Polyplasdone	4
助流剂	胶体二氧化硅	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	0.25

[0224]

功能	成分	混合物的%
API	图卡替尼的固体分散体	50
崩解剂	交联聚维酮- Polyplasdone®	6
崩解剂	NaHCO ₃	3
渗透剂	NaCl	5
渗透剂	KCl	5
助流剂	胶体二氧化硅	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	0.25
颗粒外		
粘合剂/稀 释剂	微晶纤维素 纤维素-Avicel®	16.25
渗透剂	NaCl	4.625
渗透剂	KCl	4.625
崩解剂	Polyplasdone	4
助流剂	胶体二氧化硅	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	0.25

[0225]

功能	成分	混合物的%
API	图卡替尼的固体分散体	50
崩解剂	交联聚维酮- Polyplasdone®	6
渗透剂	NaCl	10.625
渗透剂	KCl	10.625
填料	乳糖	21.25
助流剂	胶体二氧化硅	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	0.25
颗粒外		
助流剂	胶体二氧化硅	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	0.25

[0226] 药物组合物优选地含有治疗有效量的图卡替尼。然而,在一些实施方案中,每个单独的剂量含有治疗有效量的图卡替尼的一部分,使得可能需要多剂量的组合物(例如,治疗有效量需要两个或更多个片剂)。因此,在本申请中,当它叙述药物组合物含有治疗有效量

时,意味着该组合物可以是一剂(例如,一片)或多剂(例如,两片)。在某些实施方案中,药物组合物含有1至500mg的图卡替尼。

[0227] 在某些实施方案中,药物组合物含有约25至约400mg的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有25至400mg的图卡替尼。

[0228] 在某些实施方案中,药物组合物含有约25至约100mg(例如,约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg)的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有25至100mg(例如,25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg)的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有约25至约75mg的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有25至75mg的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有约50mg图卡替尼。在某些特定实施方案中,药物组合物含有50mg图卡替尼。在某些前述实施方案中,药物组合物被配制成片剂。作为一个非限制性实例,药物组合物被配制成片剂并含有50mg图卡替尼。

[0229] 在某些实施方案中,药物组合物含有约100至约300mg(例如,约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg)的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有100至300mg(例如,100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg)的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有约100至约200mg的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有100至200mg的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有约125至约175mg的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有125至175mg的图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物含有约150mg图卡替尼。在某些特定实施方案中,药物组合物含有150mg图卡替尼。在某些前述实施方案中,药物组合物被配制成片剂。作为一个非限制性实例,药物组合物被配制成片剂并含有150mg图卡替尼。

[0230] 本文所述的药物组合物可以通过适合待治疗病症的任何便利途径施用。合适的途径包括口服、肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)、透皮、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、眼部、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。如果需要肠胃外施用,组合物将是无菌的并且呈适合注射或输注的溶液或悬浮液形式。

[0231] 化合物可以任何方便的施用形式施用,例如片剂、粉剂、胶囊、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。

[0232] 本文所述的药物组合物通常口服施用。本文所述的药物组合物通常以片剂、囊片、硬或软明胶胶囊、丸剂、颗粒剂或混悬剂的形式施用。

[0233] 图卡替尼的药物组合物及其制备方法的其它实例描述于美国专利9,457,093中,该专利通过引用整体并入本文。

[0234] 本文所述的药物组合物可包含图卡替尼的一种或多种多晶型物。图卡替尼的示例性多晶型物及其制备方法描述于美国专利9,168,254中,该专利通过引用整体并入本文。

[0235] 在一些实施方案中,药物组合物包含无定形图卡替尼。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上是无定形的(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%无

定形)。

[0236] 在一些实施方案中,药物组合物包含图卡替尼的结晶多晶型物。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼是基本上结晶的(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%结晶)。

[0237] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型A。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈A型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的A型)。

[0238] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型B。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈B型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的B型)。

[0239] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型C。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈C型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的C型)。

[0240] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型D。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈D型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的D型)。

[0241] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型E。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈E型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的E型)。

[0242] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型F。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈F型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的F型)。

[0243] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型G。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈G型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的G型)。

[0244] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型H。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈H型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的H型)。

[0245] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型I。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈I型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的I型)。

[0246] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型J。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈J型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的J型)。

[0247] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型K。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈K型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的K型)。

[0248] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型L。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈L型(例如,至少80%、至少

85%、至少90%或至少95%的L型)。

[0249] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型M。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈M型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的M型)。

[0250] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型N。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈N型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的N型)。

[0251] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型O。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈O型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的O型)。

[0252] 在某些实施方案中,药物组合物包含如美国专利9,168,254中所述的图卡替尼的多晶型P。在某些实施方案中,药物组合物中的图卡替尼基本上呈P型(例如,至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的P型)。

[0253] E. 制品和药盒

[0254] 在另一个方面,本公开提供了用于治疗受试者中HER2阳性癌症或改善受试者中HER2阳性癌症的影响的制品或药盒,该药盒包含图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法。

[0255] 制品或药盒适用于治疗或改善受试者的HER2阳性和/或转移性癌症的效应。在一些实施方案中,癌症是晚期癌症。在一些其它实施方案中,癌症是耐药性癌症。在某些情况下,癌症是耐多药癌症。

[0256] 可在制品或药盒中提供用于实施本公开的各种方法的材料和试剂以促进方法的实施。如本文所用,术语“药盒”包括促进过程、测定、分析或操作的物品的组合。特别地,本公开的药盒可用于广泛的应用,包括例如诊断、预后、治疗等。

[0257] 制品或药盒可以含有化学试剂以及其它组分。此外,本公开的制品或药盒可包括但不限于使用者说明书,用于施用图卡替尼、曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法的组合或其药物组合物的装置和试剂、样品管、支架、托盘、架子、碟子、盘子、溶液、缓冲液或其它化学试剂。本公开的制品或药盒也可以被包装以便于储存和安全运输,例如,在具有盖子的盒子中。

[0258] 示例性实施方案

[0259] 应当理解,本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且将向本领域的技术人员提出根据其的各种修改或变化,并且将被包括在本申请的精神和范围内以及所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利、专利申请和序列登录号均出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0260] 通过参考以下实施例将更充分地理解本公开。因此,以上说明不应该被解释为限制本公开的范围。应当理解,本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且将向本领域的技术人员提出根据其的各种修改或变化,并且将被包括在本申请的精神和范围内以及所附权利要求的范围内。

[0261] 实施例1:图卡替尼联合曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法用于HER2+阳性癌症的1b期剂量递增研究。

[0262] 研究目标

[0263] 主要

[0264] 确定图卡替尼与曲妥珠单抗和改良的FOLF0X7 (mFOLF0X7;即,作为mFOLF0X7方案施用的奥沙利铂、亚叶酸和氟尿嘧啶)联合用于患有人表皮生长因子受体2 (HER2)+胃肠癌的受试者中时的推荐剂量。

[0265] 次要

[0266] 评估图卡替尼与曲妥珠单抗和mFOLF0X7联用的安全性和耐受性。

[0267] 评估图卡替尼、曲妥珠单抗和mFOLF0X7的组合的潜在肾毒性。

[0268] 评估图卡替尼的药代动力学(PK)。

[0269] 评估奥沙利铂在存在和不存在图卡替尼的情况下的PK

[0270] 探索性

[0271] 评估图卡替尼联合曲妥珠单抗和mFOLF0X7给予的抗肿瘤活性。

[0272] 探索基于组织和血液的生物标志物与临床结果之间的相关性

[0273] 研究群体

[0274] 本研究将招募患有不可切除的或转移性的HER2+胃腺癌、胃食管结合部(GEJ)腺癌、食管腺癌、结直肠癌(CRC)、胆管癌和胆囊癌的受试者。受试者在招募前应接受或应成为接受基于奥沙利铂的方案作为其护理标准治疗的一部分的候选者。

[0275] 受试者必须符合所有招募标准才有资格参加本研究。研究人员不得放弃资格标准,并在良好临床实践审核的情况下接受审查和/或卫生监督部门检查。

[0276] 计划受试者数目

[0277] 将招募和治疗大约15-30名受试者。

[0278] 研究设计

[0279] 这是图卡替尼联合曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法(例如,mFOLF0X7)用于患有不可切除的或转移性的HER2+胃肠癌的受试者的一项1b期剂量递增研究。

[0280] 患有胆管癌、胆囊癌或CRC的受试者应有证据表明新鲜或存档的肿瘤组织中HER2过表达或扩增,或通过基于血液的NGS检测到HER2扩增。根据FDA批准的胃食管癌的HER2检验,患有胃、食管或GEJ腺癌的受试者应该患有HER2+疾病。

[0281] 受试者应接受每2周的周期85mg/m²的剂量的奥沙利铂,或者应该是在招募前接受基于奥沙利铂的化学疗法作为其护理标准治疗的一部分的候选者。如果受试者在不可切除的或转移性的疾病的任何治疗线路(≥1线治疗)中接受该方案,则他们是符合条件的。如果作为一线疗法的一部分给出,则患有胃或GEJ腺癌的受试者也应接受曲妥珠单抗作为其护理标准方案的一部分。试验期间禁止同时使用抗VEGF抗体治疗。先前接受的疗法线路数没有上限,并且允许先前暴露于奥沙利铂,条件是受试者未因奥沙利铂而出现≥3级超敏反应。

[0282] 招募的受试者将用mFOLF0X7、曲妥珠单抗和图卡替尼治疗,在14天周期内给予。符合条件的受试者在招募进行研究之前可能已经接受了长达28天的基于奥沙利铂的化学疗法骨架(每2周的周期85mg/m²的剂量)。在招募进行研究之后,受试者将接受7天的mFOLF0X7和曲妥珠单抗,没有图卡替尼。图卡替尼的起始剂量为每天两次(BID)150mg口服(PO),第一剂将在第1周期第8天施用,之后连续施用,直至受试者退出研究。受试者将继续治疗直到疾

病进展、不可接受的毒性、撤回同意、死亡或研究结束。

[0283] 剂量递增将使用3+3设计。最初将招募三名受试者并在150mg BID剂量水平下进行。如果在150mg BID剂量水平下未观察到肾脏剂量限制性毒性 (DLT)，则安全监测委员会 (SMC) 可能建议递增至300mg BID剂量水平。肾脏DLT是血清胱抑素C升高 ($>1.5 \times$ 基线)，发生在第一剂图卡替尼与第3周期结束之间。如果在300mg BID剂量水平治疗的3名受试者中未观察到肾脏DLT，则这将被宣布为伴有mFOLF0X7的图卡替尼的推荐剂量。如果在初始150mg BID剂量水平下观察到1个肾脏DLT，则另外3名受试者 (总共6名可评估受试者) 将在该剂量水平下治疗，并且如果没有观察到进一步的肾脏DLT，则SMC将评估剂量递增至200或250mg BID。如果在初始150mg BID剂量水平下治疗的前3或6名受试者中观察到 ≥ 2 个肾脏DLT，则SMC可以考虑替代剂量水平和/或方案 <150 mg BID。

[0284] 一旦SMC宣布推荐剂量水平，则将招募额外的受试者，以便以推荐剂量水平治疗的受试者总数达到12名DLT可评估受试者 (包括在递增期间在该水平下治疗的3至6名受试者)。一旦确定推荐剂量，则可以添加额外的功效队列和利用替代的基于奥沙利铂的化学疗法的队列。

[0285] 主要终点将是肾脏DLT的发生率，次要安全终点包括评估不良事件 (AE) 和实验室异常、GFR相对于基线的变化 (使用血清胱抑素C估计)、生命体征和剂量修改频率。PK评估将包括血液中心图卡替尼浓度的分析以及血液和尿液中奥沙利铂浓度的分析。

[0286] 研究用产品、剂量和施用模式

[0287] 将从第1周期第8天起以PO BID施用150mg图卡替尼。图卡替尼200、250和300mg的剂量递增水平可根据观察到的肾脏DLT的发生率进行评估。

[0288] 将在第1周期第1天静脉内 (IV) 施用6mg/kg曲妥珠单抗，然后从第2周期第1天开始，每2周以4mg/kg施用。

[0289] 从第1周期第1天开始，每2周静脉内施用奥沙利铂 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 、亚叶酸 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 和氟尿嘧啶 $2400\text{mg}/\text{m}^2$ 。氟尿嘧啶将作为连续输注施用。

[0290] 治疗持续时间

[0291] 研究治疗将持续到不可接受的毒性、疾病进展、撤回同意、死亡或研究结束。

[0292] 功效评估

[0293] 研究人员将根据RECIST v1.1评估疾病反应。将根据放射学扫描的局部评估做出治疗决定。放射线影像疾病评估将评估所有已知的疾病部位，优选使用高质量螺旋对比计算机断层扫描 (CT)，并至少覆盖胸部、腹部和骨盆。还可以酌情使用正电子发射断层扫描-CT扫描 (如果包括高质量CT扫描) 和/或磁共振成像扫描，以及任何其它已知疾病部位的额外成像 (例如，用于骨损伤的核骨扫描成像)。对于每名受试者，应在整个研究过程中使用在筛查/基线时使用的成像模式。疾病评估将在筛查/基线时，前24周每8周，然后每12周进行，不管剂量中断与否。

[0294] 药代动力学评估

[0295] 将在方案限定的时间点收集血液 (奥沙利铂和图卡替尼) 和尿液 (奥沙利铂) 样品用于PK评估。将使用经过验证的质谱方法分析图卡替尼的血浆浓度。血浆中的总铂、血浆超滤液中的游离铂和尿液中的铂的浓度将使用经过验证的方法确定。剩余的PK样品将被存档，并可用于通过探索性、未经验证的测定分析施用的化合物或相关物质。

[0296] 将使用标准非房室方法计算PK参数。要估计的PK参数包括但不限于到最后可量化浓度的时间的血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC最后)、最大观察浓度 (C_{max})、观察到的血浆谷浓度 (C_谷;仅图卡替尼) 和C_{max}的时间 (T_{max})。

[0297] 生物标志物评估

[0298] HER2状态将由历史NGS、IHC、FISH或基于无细胞DNA的NGS确定。其它生物标志物评估可包括通过IHC、原位杂交和基于组织或血液的NGS确定的HER2状态,以及作为潜在反应生物标志物的HER2突变或其它突变的探索性评估。该评估可能使额外的生物标志物能够与治疗结果相关联,并最终指导或改进患者选择策略,以在将来更好地匹配图卡替尼方案与肿瘤表型/基因型。

[0299] 安全性评估

[0300] 安全性评估将包括监测和记录AE、体格检查结果和实验室测试。心脏射血分数的评估将通过多门控采集 (MUGA) 扫描或超声心动图 (ECHO) 进行。

[0301] 统计方法

[0302] DLT可评估分析集包括符合以下标准之一的所有受试者: (1) 具有肾脏DLT或 (2) 已服用至少75%的计划氟尿嘧啶、奥沙利铂和图卡替尼剂量并被跟踪至少2个研究治疗周期 (直至第3周期结束), 包括剂量延迟。

[0303] 将使用描述性统计来评估安全性和有效性, 包括连续变量的观察次数、平均值、中位数、标准差、最小值和最大值, 以及分类变量的每个类别的数量和百分比 (非缺失)。根据RECIST v1.1, 根据研究人员确认的客观反应率定义为确认完全或部分反应的受试者比例。将针对反应率, 使用克洛珀-皮尔森法 (Clopper-Pearson method) 计算2侧90%精确置信区间。

[0304] 目标和终点

[0305] 本研究将评估图卡替尼联合曲妥珠单抗和mFOLF0X7在患有不可切除的或转移性的HER2+胃肠癌的受试者中的安全性和PK。该研究的具体目标和相应的终点总结如下

[0306] 表1: 目标和相应的终点

[0307]	主要目标	相应的主要终点
	● 确定图卡替尼联合曲妥珠单抗和 mFOLFOX7 在患有 HER2+ 胃肠癌的受试者中的推荐剂量	● 肾脏剂量限制毒性(DLT)的发生率
	次要目标	相应的次要终点
	● 评估图卡替尼与曲妥珠单抗和 mFOLFOX7 联用的安全性和耐受性	● AE 和实验室异常的类型、发生率、严重性、严重程度和相关性 ● 生命体征和其它相关安全变量
	● 评估图卡替尼、曲妥珠单抗和 mFOLFOX7 的组合的潜在肾毒性	● 从基线到 2 个组合疗法周期的 GFR 变化(使用血清胱抑素 C 估计)
	● 评估图卡替尼的 PK	● 图卡替尼的 PK 参数(包括但不限于 AUC _{最后} 、C _{max} 、C _谷 和 T _{max})
	● 评估奥沙利铂在存在和不存在图卡替尼的情况下的 PK	● 奥沙利铂的 PK 参数(包括但不限于 AUC _{最后} 、C _{max} 、T _{max})
	探索性目标	相应的探索性终点
	● 评估图卡替尼与曲妥珠单抗和 mFOLFOX7 联合给予的抗肿瘤活性	● 根据研究人员的 ORR (RECIST v1.1)
	● 探索基于组织和血液的生物标志物与临床结果之间的相关性	● 可以在组织和血液中评估反应、抗性或毒性的潜在生物标志物

[0308] 研究计划

[0309] 研究设计总结

[0310] 这是图卡替尼联合曲妥珠单抗和 mFOLFOX7 用于患有不可切除的或转移性的 HER2+ 胃肠癌的受试者的一项 1b 期剂量递增研究。将在大约 10 个临床地点招募大约 15 至 30 名受试者。如果受试者患有以下癌症之一，则他们符合条件：

[0311] ● CRC

[0312] ● 胃腺癌

[0313] ● 食管或 GEJ 腺癌

[0314] ● 胆管癌

[0315] ● 胆囊癌

[0316] 患有胆管癌、胆囊癌或 CRC 的受试者应有证据表明新鲜或存档的肿瘤组织中 HER2 过表达或扩增，或通过基于血液的下一代测序 (NGS) 检测到 HER2 扩增。根据 FDA 批准的胃食管癌的 HER2 检验，患有胃、食管或 GEJ 腺癌的受试者应该患有 HER2+ 疾病。

[0317] 受试者应接受每 2 周的周期 85mg/m² 的剂量的奥沙利铂，或者应该是在招募前接受基于奥沙利铂的化学疗法作为其护理标准治疗的一部分的候选者。如果受试者在不可切除的或转移性的疾病的任何治疗线路 (≥1 线治疗) 中接受该方案，则他们是符合条件的。如果作为一线疗法的一部分给出，则患有胃或 GEJ 腺癌的受试者也应接受曲妥珠单抗作为其护

理标准方案的一部分。试验期间禁止同时使用抗VEGF抗体治疗。先前接受的疗法线路数没有上限,并且允许先前暴露于奥沙利铂,条件是受试者未因奥沙利铂而出现 ≥ 3 级超敏反应。

[0318] 招募的受试者将用改良的FOLF0X7 (mFOLF0X7)、曲妥珠单抗和图卡替尼治疗,在14天周期内给予。符合条件的受试者在招募进行研究之前可能已经接受了长达28天的基于奥沙利铂的化学疗法骨架(每2周的周期 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量)。在招募进行研究之后,受试者将接受7天的mFOLF0X7和曲妥珠单抗,没有图卡替尼。图卡替尼的起始剂量为 150mg 口服(P0) BID,第一剂将在第1周期第8天施用,之后连续施用,直至受试者退出研究。受试者应根据研究人员的机构标准接受化学疗法引起的恶心和呕吐的预防。受试者将继续治疗直到疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意、死亡或研究结束。

[0319] 剂量递增将使用第3.1.1节中描述的3+3设计。最初将招募三名受试者并在 150mg BID剂量水平下进行治疗。如果在 150mg BID剂量水平下未观察到肾脏剂量限制性毒性(DLT),则安全监测委员会(SMC)可能建议递增至 300mg BID剂量水平。如果在 300mg BID剂量水平治疗的3名受试者中未观察到肾脏DLT,则这将被宣布为伴有mFOLF0X7的图卡替尼的推荐剂量。如果在初始 150mg BID剂量水平下观察到1个肾脏DLT,则另外3名受试者(总共6名可评估受试者)将在该剂量水平下治疗,并且如果没有观察到进一步的肾脏DLT,则SMC将评估剂量递增至200或 250mg BID。如果在初始 150mg BID剂量水平下治疗的前3或6名受试者中观察到 ≥ 2 个肾脏DLT,则SMC可以考虑替代剂量水平和/或方案 $<150\text{mg}$ BID。

[0320] 一旦SMC宣布推荐剂量水平,则将招募额外的受试者,以便以推荐剂量水平治疗的受试者总数达到12名DLT可评估受试者(包括在递增期间在该水平下治疗的3至6名受试者)。一旦确定推荐剂量,则可以添加额外的功效队列和利用替代的基于奥沙利铂的化学疗法的队列。

[0321] 主要终点将是肾脏DLT的发生率,次要安全终点包括评估不良事件(AE)和实验室异常、肾小球滤过率(GFR)相对于基线的变化(使用血清胱抑素C估计)、生命体征和剂量修改频率。PK评估将包括血液中图卡替尼浓度的分析以及血液和尿液中奥沙利铂浓度的分析。

[0322] 剂量递增队列

[0323] 最初将招募三名受试者并以 150mg BID剂量水平进行治疗(图1)。一旦3名受试者可评估肾脏DLT(第3.1.3节),将暂停招募,SMC将进行安全性评估。

[0324] 如果在 150mg BID剂量水平下未观察到肾脏DLT,则SMC可能建议递增至 300mg BID剂量水平,3名受试者在该剂量下接受治疗。

[0325] 如果在 300mg BID剂量水平治疗的3名受试者中未观察到肾脏DLT,则这将被宣布为伴有mFOLF0X7的图卡替尼的推荐剂量。

[0326] 如果在 300mg BID剂量水平治疗的3名受试者中观察到1个肾脏DLT,则另外3名受试者(总共6名可评估受试者)将在该剂量水平下治疗。一旦在 300mg BID下6名受试者可评估肾脏DLT,将暂停招募,SMC将进行安全性评估。

[0327] 如果在6名可评估受试者中观察到 ≤ 1 个肾脏DLT,则这将被宣布为伴有mFOLF0X7的图卡替尼的推荐剂量。

[0328] 如果在 300mg 剂量水平下的6名受试者中观察到 ≥ 2 个肾脏DLT,则可以探索250和/

或200mg的剂量水平,或按照SMC建议的替代剂量水平/方案。

[0329] 如果在150mg BID剂量水平下观察到1个肾脏DLT,则另外3名受试者(总共6名可评估受试者)将在该剂量水平下治疗。一旦6名受试者可评估肾脏DLT,将暂停招募,SMC将进行安全性评估。如果在150mg BID下治疗的6名受试者中观察到 ≤ 1 个肾脏DLT,则SMC可能建议递增至200mg BID或250mg BID剂量水平。SMC也可能会建议如累积的安全数据所保证的替代剂量水平/方案。

[0330] 如果在150mg BID剂量水平下治疗的前3或6名受试者中观察到 ≥ 2 个肾脏DLT,则SMC可以考虑替代剂量水平和/或方案 $< 150\text{mg BID}$ 。

[0331] 在任何中间剂量水平(200或250mg BID),将使用3+3设计以50mg的增量继续递增,直到达到300mg BID的剂量,或在替代水平下宣布推荐剂量。在每个水平下招募3和/或6名受试者后将暂停招募,以评估肾脏DLT并允许召开SMC会议。如果剂量从150mg递增至250mg,并且在该水平治疗的多达6名可评估受试者中观察到 ≥ 2 个肾脏DLT,则SMC可能建议将剂量逐步降低至200mg剂量水平。

[0332] 推荐剂量是在6名可评估受试者中观察到 ≤ 1 个肾脏DLT的最高剂量水平。如果在任何时候,肾脏DLT的数目超过33%,那么该剂量水平将被宣布为高于推荐剂量。在确认推荐剂量时,还将考虑后期周期中的额外的安全性经验。

[0333] 除了肾脏DLT,SMC在决定递增、逐步降低或宣布推荐剂量水平时还会考虑其它AE。

[0334] 扩展队列

[0335] 一旦SMC宣布图卡替尼联合曲妥珠单抗和mFOLF0X7的推荐剂量,则将招募额外的受试者,以便以推荐水平治疗的受试者总数达到12名DLT可评估受试者(包括在递增期间在该水平下治疗的3至6名受试者)。

[0336] 肾脏剂量限制性毒性

[0337] 肾脏DLT定义为血清胱抑素C升高 $> 1.5 \times$ 基线,它与肾前或肾后病因(包括疾病进展、脱水和并发症)无关,发生在第一剂图卡替尼与第3周期结束之间的图卡替尼联合曲妥珠单抗和mFOLF0X7治疗期内。

[0338] 有其它临床解释(例如,明显与并发症或疾病进展相关)的血清胱抑素C升高将不被视为肾脏DLT。血清胱抑素C升高与研究治疗的关系将由研究人员确定。如果不清楚实验室异常是否符合肾脏DLT的标准,应联系研究医学监察员并根据需要咨询SMC。

[0339] 如果受试者符合以下标准之一,则其将被认为可进行DLT评估:(1)具有肾脏DLT或(2)已服用至少75%的计划氟尿嘧啶、奥沙利铂和图卡替尼剂量并被跟踪至少2个研究治疗周期(直至第3周期结束),包括剂量延迟。不可进行DLT评估的受试者将被替换。

[0340] 图卡替尼的起始剂量水平为150mg PO BID。该剂量将在第1周期第8天开始,这将允许在不存在图卡替尼的情况下评估奥沙利铂PK,并将在随后的每个14天治疗周期中连续给予,直到不可接受的毒性、疾病进展、撤回同意、死亡或研究结束。

[0341] 研究群体

[0342] 受试者必须符合所有招募标准才有资格参加本研究。研究人员不得放弃资格标准,并在良好临床实践审核的情况下接受审查和/或卫生监督部门检查。

[0343] 纳入标准

[0344] 1.受试者必须患有不可切除的或转移性的实体恶性肿瘤,且经组织学或细胞学证

实为下列肿瘤类型之一：

[0345] • CRC

[0346] • 胃腺癌

[0347] • 食管和GEJ腺癌

[0348] • 胆管癌

[0349] • 胆囊癌

[0350] 2. 受试者必须正在接受基于奥沙利铂的化学疗法作为其护理标准治疗的一部分或必须是接受基于奥沙利铂的化学疗法作为其护理标准治疗的一部分的候选者

[0351] • 如果受试者在招募时正在接受奥沙利铂,则其当前方案中的奥沙利铂剂量必须为每2周的周期 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0352] 3. HER2+疾病,由基于以下之一的实验室试验确定:

[0353] • 对于结直肠癌、胆管癌和胆囊癌:

[0354] o 利用以下临床实验室改进法案修正案 (CLIA) 认证试验之一,新鲜或存档的肿瘤组织中HER2扩增或过表达:

[0355] -HER2过表达 (3+免疫组织化学[IHC])

[0356] -通过原位杂交测定 (荧光原位杂交[FISH]或显色原位杂交信号比 ≥ 2.0 或基因拷贝数 >6),HER2 (ERBB2) 扩增

[0357] -通过NGS测定,HER2 (ERBB2) 扩增

[0358] o CLIA认证的基于血液的NGS测定中HER2扩增

[0359] • 胃癌、GEJ和食管腺癌必须使用以下标准:

[0360] o 通过FDA批准的测定,从新获得的活检或手术标本中,按照包装插页的胃腺癌解释手册进行评估,HER2+过表达 (IHC3+)。如果通过FDA批准的原位杂交测定,肿瘤是HER2扩增的,则IHC2+符合条件

[0361] 4. 根据RECIST v1.1,如研究人员所确定,可测量或不可测量的疾病。

[0362] 5. 年龄18岁或以上。

[0363] 6. 东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状态评分为0或1。

[0364] 7. 研究人员认为预期寿命 ≥ 3 个月

[0365] 8. 足够的肝功能,定义为:

[0366] • 总胆红素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$,已知患有吉尔伯特病 (Gilbert's disease) 的受试者除外,如果结合胆红素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 则可招募

[0367] • 转氨酶 (AST和ALT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (如果存在肝转移,则 $\leq 5 \times \text{ULN}$)

[0368] 9. 足够的基线血液学参数,定义为:

[0369] • $\text{ANC} \geq 1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$

[0370] • 血小板计数 $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$;血小板计数稳定在 $75-100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 的受试者经医疗监护人批准可包括在内

[0371] • 血红蛋白 $\geq 8\text{g}/\text{dL}$

[0372] • 在进入研究前输血的受试者中,输血必须在治疗开始前 ≥ 14 天,以建立独立于输血支持的足够血液学参数

- [0373] 10. 估计GFR:
- [0374] • 使用适用的肾脏疾病饮食改良 (MDRD) 公式, 剂量队列#1: $\geq 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 。
- [0375] • $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 \leq \text{估计GFR} < 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的受试者可在获得医疗监测批准的情况下被招募到后续剂量队列中。
- [0376] 11. 国际标准化比值 (INR) 和部分凝血活酶时间 (PTT) / 激活部分凝血活酶时间 (aPTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 除非使用已知会改变INR和PTT/aPTT的药物。
- [0377] • 12. 在研究治疗首次给药前的4周内通过超声心动图 (ECHO) 或多门控采集 (MUGA) 扫描评估, 左心室射血分数 (LVEF) $\geq 50\%$
- [0378] 13. 如第4.3节所定义, 在以下条件下具有生育潜力的受试者:
- [0379] a. 在研究治疗首次给药前的7天内, 必须有阴性血清或尿液妊娠试验 (最低灵敏度 $25\text{mIU}/\text{mL}$ 或等效单位的 β 人绒毛膜促性腺激素 [β -hCG]) 结果。具有假阳性结果和记录证明受试者未怀孕的受试者有资格参与。
- [0380] b. 必须同意在研究期间和最后一剂研究药物后至少7个月内不尝试怀孕
- [0381] c. 必须同意不进行母乳喂养或捐赠卵子, 从知情同意时开始并持续到最后一剂研究药物后的7个月
- [0382] d. 如果以可能导致怀孕的方式发生性行为, 则必须始终使用2种高效的节育方法, 从知情同意时开始并持续整个研究过程, 以及持续最后一剂研究药物后至少7个月
- [0383] 14. 在以下条件下的可能成为孩子父亲的受试者:
- [0384] a. 必须同意不捐献精子, 从知情同意时开始并持续整个研究期, 以及持续最后一剂研究药物后至少7个月。
- [0385] b. 如果以可能导致怀孕的方式与具有生育潜力的人发生性行为, 则必须始终使用2种高效的节育方法, 从知情同意时开始并持续整个研究过程, 以及持续最后一剂研究药物后至少7个月。
- [0386] c. 如果与怀孕或哺乳的人发生性行为, 则必须始终使用2种避孕方法中的一种, 从知情同意时开始并持续整个研究过程, 以及持续最后一剂研究药物后至少7个月。
- [0387] 15. 受试者必须提供书面知情同意书。
- [0388] 16. 受试者必须愿意并能够遵守研究程序、实验室试验和研究的其它要求
- [0389] 排除标准
- [0390] 1. 对奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸、曲妥珠单抗或在化学或生物学上与图卡替尼相似的化合物有过敏反应史, 但成功控制的对奥沙利铂或曲妥珠单抗的1级或2级输注相关反应, 或已知对研究药物中任何赋形剂的过敏除外
- [0391] 2. 目前每2周的周期 $> 85\text{mg}/\text{m}^2$ 的奥沙利铂剂量或每2周的周期 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 的奥沙利铂剂量的治疗方案在招募前28天以上开始
- [0392] 3. 招募前28天内进行过重大手术
- [0393] 4. 已知患有活动性中枢神经系统转移的受试者 (允许照射或切除的病变, 条件是病变已完全治疗且无活动性, 受试者无症状, 并且至少30天没有使用类固醇)
- [0394] 5. 任何与先前癌症疗法相关但尚未消退至 ≤ 1 级的毒性, 但以下情况除外:
- [0395] • 脱发;
- [0396] • 无临床意义的电解质异常

[0397] 6. 具有临床意义的心肺疾病,例如:

[0398] • 需要治疗的室性心律失常5. 任何与先前癌症疗法相关但尚未消退至 ≤ 1 级的毒性,但以下情况除外:

[0399] • 需要治疗的室性心律失常

[0400] • 由研究人员确定的症状性高血压或不受控制的无症状性高血压

[0401] • 任何有症状的CHF、左心室收缩功能障碍或射血分数降低的病史

[0402] • 休息时由晚期恶性肿瘤或缺氧并发症引起的严重呼吸困难(不良事件通用术语标准[CTCAE]3级或以上),需要补充氧疗

[0403] • 筛查心电图(ECG) ≥ 2 级QTc间期延长

[0404] 7. 已知在研究治疗首次给药前6个月内发生心肌梗塞或不稳定型心绞痛

[0405] 8. 已知是乙型肝炎或丙型肝炎携带者或患有其它已知的慢性肝病

[0406] 9. 已知对人类免疫缺陷病毒呈阳性。

[0407] 10. 从知情同意时到最后一剂研究药物后7个月内怀孕、哺乳或计划怀孕的受试者

[0408] 11. 无法吞服药丸或患有严重的胃肠道疾病,这会妨碍药物充分口服吸收

[0409] 14. 研究人员认为可能影响安全性或对研究程序的依从性的其它医学、社会或心理社会因素

[0410] 15. 研究治疗开始后2年内有需要全身治疗的另一种恶性肿瘤的证据

[0411] 16. 在研究药物首次给药前的2周内发生任何不受控制的3级或更高级别(根据国家癌症研究所[NCI]CTCAE v5.0)的病毒、细菌或真菌感染。允许进行常规抗微生物预防。

[0412] 施用的治疗

[0413] 研究中的受试者将在14天周期内接受图卡替尼与曲妥珠单抗和mFOLFOX7的组合疗法(表2)。受试者将从第1周期第1天开始接受曲妥珠单抗和mFOLFOX7,第一剂图卡替尼将在第1周期第8天施用。图卡替尼的起始剂量为150mg PO BID。

[0414] 表2: 在14天周期内施用的mFOLFOX7和曲妥珠单抗

	药物	剂量/途径	施用	天
[0415]	奥沙利铂	85 mg/m ² IV	在 2 小时内施用	第 1 天
	亚叶酸 a	200 mg/m ² IV	在 2 小时内施用, 与奥沙利铂同时	第 1 天
[0416]	氟尿嘧啶	2400 mg/m ² IV	在 46 小时内施用	第 1 天
	曲妥珠单抗	6 mg/kg IV (负荷剂量)	在 90 分钟内施用	第 1 天(仅限第 1 周期)
	曲妥珠单抗	4 mg/kg IV	在 30 分钟内施用	每个后续周期的第 1 天

[0417] a在供应短缺的情况下,可以根据研究人员的偏好来替代左旋亚叶酸。左旋亚叶酸的给药剂量是外消旋d,1-亚叶酸常规剂量的一半。

[0418] 研究人员应在第1周期第8天之前对受试者进行图卡替尼施用技术和药物日记的指导,并确保受试者在给予治疗独立性之前理解这些指导。

[0419] 研究性研究药物(图卡替尼)

[0420] 图卡替尼药品以150mg剂量强度的黄色椭圆形包衣片剂和50mg剂量强度的黄色圆

形凸包衣片剂的形式提供。片剂由图卡替尼在聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物中的药品中间体无定形分散体制成,然后与药物赋形剂(微晶纤维素、氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠、二氧化硅、交联聚维酮和硬脂酸镁)混合,并压制成片剂。

[0421] 剂量和施用

[0422] 研究性研究药物(图卡替尼)将以PO BID施用。药剂师或研究人员将指导受试者每次剂量所需的具体片剂数量。在研究治疗期间的每次问诊中,将向受试者提供适当数量的片剂,以在下一次预定问诊之前服用剂量数量。

[0423] 将指导受试者每天两次(早上一次,晚上一次)服用图卡替尼片剂,在同一个日历日的剂量之间间隔约8至12小时。建议如果受试者错过了预定剂量的图卡替尼,并且从预定给药时间起不到6小时,则应立即服用该剂量。建议如果从预定给药时间已过去超过6小时,则受试者不应服用错过的剂量,而应等待并服用下一个预定剂量。片剂可以在有或没有食物的情况下服用。片剂必须整片吞服,不得压碎、咀嚼或溶解在液体中。在给药当天,图卡替尼片剂的单个单位剂量可在给药前暴露于环境温度长达6小时。

[0424] 在研究开始之前,将向药剂师提供完整的给药说明。还将向研究受试者提供完整的给药说明,包括剂量之间的最短时间、与进餐有关的给药以及错过的剂量的说明。在收集样品进行PK分析(第7.3节)的日子,将指导受试者在奥沙利铂输注开始时在诊所服用他们的早晨剂量的图卡替尼。将使用受试者日记和研究药物责任来评估受试者对研究性研究药物给药说明的遵守情况。

[0425] mFOLFOX7

[0426] 剂量、制备和施用

[0427] 有关FOLFOX化学疗法药物的制备和完整的处方信息,请参阅最新的包装插页。

[0428] mFOLFOX7的施用将在每个治疗周期的第1天开始,每2周施用一次,如表2中所述。奥沙利铂 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 和亚叶酸 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 将在120分钟内静脉内施用。在完成亚叶酸和奥沙利铂输注后,氟尿嘧啶 $2400\text{mg}/\text{m}^2$ 将在46小时内静脉内施用。如果从基线开始体重变化 $>10\%$,应重新计算剂量。

[0429] mFOLFOX7剂量修改

[0430] 可以根据个别受试者的耐受性调整氟尿嘧啶、奥沙利铂和亚叶酸的剂量。表4、表5和表6显示了奥沙利铂和氟尿嘧啶的推荐剂量水平和针对非神经和神经毒性的修改指南。

[0431] 表3:mFOLFOX7剂量减少水平(非神经毒性)

[0432]	起始剂量	剂量水平-1	剂量水平-2
奥沙利铂	$85\text{mg}/\text{m}^2$	$65\text{mg}/\text{m}^2$	$50\text{mg}/\text{m}^2$
氟尿嘧啶输注	$2400\text{mg}/\text{m}^2$	$2000\text{mg}/\text{m}^2$	$1600\text{mg}/\text{m}^2$

[0433] 表4:针对不良事件的mFOLFOX7剂量修改

毒性 CTCAE 等级(v5.0)		基于间隔毒性的后续周期		在每个治疗周期之前	
中性粒细胞减少症(ANC)					
● 1 级	● 维持剂量水平	● 如果在周期开始时 ANC			
● 2 级	● 维持剂量水平	<1.5×10 ⁹ /L, 则每周保留并检查,			
● 3 级	● 降低 5-FU 和奥沙利铂 1 剂量水平	● 然后根据间隔毒性进行治疗			
● 4 级	● 降低 5-FU 和奥沙利铂 1 剂量水平	● 如果 4 周后 ANC <1.5×10 ⁹ /L, 停止治疗			
血小板减少症					
● 1 级	● 维持剂量水平	● 如果在周期开始时 PLT			
● 2 级	● 维持剂量水平	<75×10 ⁹ /L, 则每周保留并检查,			
● 3 级	● 降低 5-FU 和奥沙利铂 1 剂量水平	● 然后根据间隔毒性进行治疗			
● 4 级	● 降低 5-FU 和奥沙利铂 1 剂量水平	● 如果 4 周后 PLT <75×10 ⁹ /L, 停止治疗			
白细胞减少症					
● 1 级	● 维持剂量水平	● 如果在周期开始时 WBC			
● 2 级	● 维持剂量水平	<3.0×10 ⁹ /L, 则每周保留并检查,			
● 3 级	● 降低 5-FU 和奥沙利铂 1 剂量水平	● 然后根据间隔毒性进行治疗			
● 4 级	● 降低 5-FU 和奥沙利铂 1 剂量水平	● 如果 4 周后 WBC <3.0×10 ⁹ /L, 停止治疗			
粒细胞减少性发热					
		降低 5-FU 和奥沙利铂 1 剂量水平			
腹泻					
● 1 级	● 维持剂量水平	如果在周期开始时腹泻≥2 级, 则			
● 2 级	● 维持剂量水平	每周保留并检查, 然后根据间隔			
● 3 级	● 降低 5-FU 和奥沙利铂 1 剂量水平	● 毒性进行治疗			
● 4 级	● 降低 5-FU 和奥沙利铂 1 剂量水平				
其它非血液学毒性					
		在后续疗程开始和再治疗时观察到的与疗法相关的其它非血液学 AE 的剂量修改基于 CTCAE v5.0 并遵循与上述腹泻相同的标准。			
		基于 CTCAE v5.0 并遵循与上述腹泻相同的标准。			
研究人员可以根据机构标准自行决定对亚叶酸剂量进行修改。					
[0435]	表5: 奥沙利铂相关神经毒性的剂量修改				
		神经毒性持续时间			
[0436]	1-7 天	>7 天	持久(周期之间未消退)		

[0437]	感觉异常/感觉迟钝无变化 持续时间短, 可消退 且不干扰功能(1级)	无变化	无变化
	感觉异常/感觉迟钝无变化 干扰日常生活的工具 性活动(2级)	无变化	降低到 65 mg/ m ²
	感觉异常/感觉迟钝, 第一次: 降低停止 伴有疼痛或功能障碍到 65 mg/m ² 会干扰自理 ADL (3第二次: 40 级) mg/m ²		停止
	持续的感觉异常/感停止 觉迟钝, 危及生命(4 级)	停止	停止
	咽喉感觉迟钝	无变化	输注持续时输注持续时间 增加到 6 小时

[0438] a使用NCI CTCAE v5.0分级的AE严重性。

[0439] 将每2周重复一次新的mFOLFOX7周期,但如果ANC $<1.5 \times 10^9/L$,血小板 $<75.0 \times 10^9/L$,白血细胞 $<3.0 \times 10^9/L$,或腹泻未恢复至 ≤ 1 级,则可能不施用。在开始新的治疗周期以使毒性消退时允许最多延迟4周。mFOLFOX7方案的1个组分的治疗延迟(即,氟尿嘧啶/亚叶酸或奥沙利铂)导致其它组分类似延迟,以允许在每个2周的周期的第1天同时给予两种疗法。

[0440] 如果在疾病进展前因任何原因停用奥沙利铂,则氟尿嘧啶/亚叶酸、曲妥珠单抗和图卡替尼疗法可能会持续到疾病进展。如果在疾病进展之前因任何原因停用mFOLFOX7化学疗法,则曲妥珠单抗和图卡替尼疗法可能会持续到疾病进展。

[0441] 如果mFOLFOX7化学疗法距前一个周期中断 ≤ 6 周,并且受试者已从上述毒性中恢复,并且受试者的疾病没有进展,则应根据上表的剂量重新开始mFOLFOX7。如果mFOLFOX7化学疗法中断 >6 周,但受试者已经从毒性中恢复并且受试者的疾病没有进展,则受试者可以在与发起人的医学监察员协商并得到批准后继续mFOLFOX7疗法。

[0442] 曲妥珠单抗

[0443] 剂量、制备和施用

[0444] 曲妥珠单抗将以6mg/kg静脉内负荷剂量(在90分钟内)、然后每2周4mg/kg(在30分钟内)(表2)给予。曲妥珠单抗输注速率将按照机构指南进行。如果曲妥珠单抗的给药已保持 >4 周,则6mg/kg静脉内负荷剂量应按照批准的剂量说明给予。

[0445] 呈用于复原的冻干无菌粉末形式的单剂量小瓶(150mg/小瓶)是市售的,应按照曲妥珠单抗(Herceptin®)包装插页中的说明进行制备和施用。曲妥珠单抗将在研究人员的指导下静脉内施用(研究中不允许皮下施用)。

[0446] 曲妥珠单抗应根据包装插页存储。

[0447] 曲妥珠单抗剂量修改

[0448] 如果发生除输注相关反应 (IRR) 以外的≥3级曲妥珠单抗相关AE (第5.5.4节), 请保留曲妥珠单抗直至AE消退至≤1级或治疗前水平, 并酌情开始或加强适用的药物疗法。以相同剂量再继续曲妥珠单抗; 曲妥珠单抗剂量可能不会减少。如果曲妥珠单抗的给药保留>4周, 并且医学监察员同意重新开始曲妥珠单抗, 则6mg/kg静脉内负荷剂量应按照批准的给药说明给予。如果由于治疗相关毒性需要延迟超过6周, 则应停用曲妥珠单抗, 除非研究医学监察员批准更长的延迟。

[0449] 左心室功能障碍的剂量修改

[0450] 曲妥珠单抗可引起左心室心功能障碍、心律失常、高血压、致残性心力衰竭、心脏病和心源性死亡。曲妥珠单抗也可导致LVEF无症状下降。

[0451] 表7提供了左心室功能障碍的曲妥珠单抗剂量修改指南, 无论与研究药物的关系如何。

[0452] 表6: 左心室功能障碍的剂量修改指南

	有症状的 充血性心 力衰竭	LVEF <40%	LVEF 40%至 ≤45% 并且从 基 线 下 降 ≥10%点	LVEF 40%至 ≤45% 并且从 基线下降 <10%点	LVEF >45%
[0453]	停用曲妥 珠单抗	不施用曲 妥珠单抗。 在 4 周内 重 复 lvef 评估。 如果确认 LVEF < 40 %	不施用曲妥 珠单抗。 在 4 周内重 复 lvef 评估。 如果 LVEF 没 有从基线恢 复到 10%以 内, 停用曲 妥珠单抗。	继续用曲妥 珠单抗治疗。 在 4 周内重 复 LVEF 评估	继 续 用 曲 妥 珠 单 抗 治 疗

[0454] 输注相关反应

[0455] 施用曲妥珠单抗、奥沙利铂、亚叶酸或氟尿嘧啶后出现的IRR症状包括发热和寒战, 有时还包括恶心、呕吐、疼痛 (在某些情况下在肿瘤部位)、头痛、头晕、呼吸困难、低血压、皮疹和虚弱。在严重的情况下, 症状包括支气管痉挛、过敏反应、血管性水肿、缺氧和严重的低血压, 通常在初始输注期间或之后立即报告。然而, 发病和临床过程是可变的, 包括进行性恶化、初始改善随后临床恶化或延迟的输注后事件与快速临床恶化。对于致命事件, 死亡发生在严重输注反应后数小时至数天内。在所有出现呼吸困难或临床显著低血压的受试者中中断输注, 并施用支持疗法 (可能包括肾上腺素、皮质类固醇、苯海拉明、支气管扩张剂和氧气)。应评估和仔细监测受试者, 直到体征和症状完全消退。在随后的输注中, 用抗组胺药和/或皮质类固醇对受试者进行前驱用药。

[0456] 在有3-4级输注反应的受试者中停用研究药物。

[0457] 伴随疗法

[0458] 从第1天(给药前)到安全性报告期,将记录所有施用的伴随药物、血液制品和放射疗法。应从知情同意时起记录针对研究方案相关AE所给予的任何伴随药物。

[0459] 允许的伴随疗法

[0460] 受试者可以继续使用不被纳入/排除标准禁止的任何正在使用的药物。然而,应努力在研究治疗过程中维持稳定剂量的伴随药物。从研究治疗施用的第一天到任何研究药物的最后剂量后30天收到的所有血液制品和伴随药物都应记录在病历中。

[0461] 筛查/基线评估

[0462] 将进行筛选/基线评估以确定研究基线状态并确定研究资格。只有符合第4节中规定的所有纳入和排除标准的受试者才能招募到本研究。

[0463] 受试者病史包括对重要的既往病史、当前状况、先前恶性肿瘤的任何治疗和对先前治疗的反应以及任何伴随药物的彻底审查。

[0464] 在筛查和/或基线时所有受试者都需要体格检查、身高、生命体征、体重、用于基线反应效能评估的疾病评估(CT、PET-CT或MRI扫描)、最后一次抽血确认、CBC伴分类、尿液分析、ECHO/MUGA、乙型和丙型肝炎筛查、血清化学检测、血清胱抑素C、凝血试验、ECOG体能状态、ECG、用于生物标志物分析的血液样品、收集存档的病变活检(如果有)和血清妊娠试验(针对具有生育潜力的女性)。

[0465] 药代动力学评估

[0466] 将列出每个采样时间的单个图卡替尼血浆和奥沙利铂血浆(总铂和游离铂)和尿液(铂)浓度,并用描述性统计数据总结。

[0467] 要计算的图卡替尼和奥沙利铂的PK参数(如果可能)可能包括但不限于:AUC最后、C_{max}、T_{max}和C_谷。

[0468] 可以进行额外的探索性PK分析,包括研究图卡替尼和奥沙利铂暴露、功效和安全性终点之间关系的探索性分析。

[0469] 生物标志物研究

[0470] 可以探索生物标志物参数(例如,基线值、相对于基线的绝对和相对变化)与功效、安全性和PK参数的关系。将总结确定为感兴趣的关系和相关数据。细节将在SAP或生物标志物分析计划中单独描述。

[0471] 不良事件

[0472] AE概述将提供所有AE、治疗突发AE、治疗相关AE、3级和更高级别AE、SAE、治疗相关SAE、死亡和导致研究治疗中止的AE的发生率列表。如果AE是新发生的或在研究治疗后恶化,则将其定义为治疗突发的。

[0473] AE将按MedDRA优选术语、严重性和与研究药物的关系列出和总结。如果在1名受试者中多次出现具有相同首选术语的相同AE,则该AE将被计为出现一次。AE的发生率将按首选术语和治疗组制成表格。导致研究药物过早终止的AE将以相同的方式进行总结和列出。

[0474] 所有收集的AE数据将按治疗组、研究地点、受试者编号和周期列出。另外,所有严重AE和特别感兴趣的AE(例如,任何DILI、无症状左心室收缩功能障碍和/或脑水肿)将类似列出。

[0475] 实施例2:在结直肠癌PDX模型中图卡替尼与曲妥珠单抗的组合

[0476] 在本实施例中,在HER2阳性CRC的PDX模型中评估了图卡替尼和曲妥珠单抗的功

效。小鼠皮下接种CTG-0121、CTG-0784或CTG-0383细胞,随后用图卡替尼、曲妥珠单抗或两种药物的组合治疗(n=10只/组)。以每天两次50mg/kg的剂量口服图卡替尼,持续28天(研究天数0-27)。以每三天一次20mg/kg的剂量腹膜内施用曲妥珠单抗。从研究第0天开始,施用九剂曲妥珠单抗。包括仅含媒介物组作为阴性对照。

[0477] 如图3A-3C所示,图卡替尼和曲妥珠单抗在所有三种CRC PDX模型中均抑制肿瘤生长。此外,当施用两种药物的组合时,肿瘤生长的抑制作用比单独使用任何一种药物时更明显。在CTG-0121模型中,在研究第29天图卡替尼、曲妥珠单抗和这两种药物的组合产生的肿瘤生长抑制(TGI)指数分别为104%、109%和124%(表8)。在CTG-0784模型中,在研究第29天图卡替尼、曲妥珠单抗和这两种药物的组合产生的TGI指数分别为50%、36%和103%。在CTG-0383模型中,在研究第29天图卡替尼、曲妥珠单抗和这两种药物的组合产生的TGI指数分别为117%、80%和137%。令人惊讶的是,当在所有三个模型中施用两种药物的组合时,观察到协同效应。值得注意的是,图卡替尼与曲妥珠单抗的组合在每个HER2阳性CRC PDX模型中的活性与在HER2阳性乳腺癌模型(BT-474)中观察到的活性相当。

[0478] 实施例3:在食管癌PDX模型中图卡替尼与曲妥珠单抗的组合

[0479] 在本实施例中,在HER2阳性食管癌的PDX模型中评估了图卡替尼和曲妥珠单抗的功效。小鼠皮下接种CTG-0137或CTG-0138细胞,随后用图卡替尼、曲妥珠单抗或两种药物的组合治疗(n=10只/组)。以每天两次50mg/kg的剂量口服图卡替尼,持续28天(研究天数0-27)。以每三天一次20mg/kg的剂量腹膜内施用曲妥珠单抗。从研究第0天开始,施用九剂曲妥珠单抗。包括仅含媒介物组作为阴性对照。

[0480] 在CTG-0137模型中,图卡替尼和曲妥珠单抗均抑制肿瘤生长,在研究第15天TGI指数分别为49%和55%(图4A和表8)。此外,当施用两种药物的组合时,观察到协同效应,产生的TGI指数为85%。

[0481] 在CTG-0138模型中,图卡替尼在作为单一药剂施用抑制肿瘤生长,在研究第30天产生69%的TGI指数(图4B)。然而,当图卡替尼和曲妥珠单抗联合施用观察到协同效应,产生120%的TGI指数(表8)。

[0482] 实施例4:在胃癌PDX模型中图卡替尼与曲妥珠单抗的组合

[0483] 在本实施例中,在HER2阳性胃癌的PDX模型中评估了图卡替尼和曲妥珠单抗的功效。小鼠皮下接种GXA 3038、GXA 3039或GXA3054细胞,随后用图卡替尼、曲妥珠单抗或两种药物的组合治疗(n=10只/组)。以每天两次50mg/kg的剂量口服图卡替尼,持续28天(研究天数0-27)。以每三天一次20mg/kg的剂量腹膜内施用曲妥珠单抗。从研究第0天开始,施用九剂曲妥珠单抗。包括仅含媒介物组作为阴性对照。

[0484] 如图5A-5C所示,图卡替尼和曲妥珠单抗在所有三种胃癌PDX模型中均抑制肿瘤生长。此外,当施用两种药物的组合时,肿瘤生长的抑制作用比单独使用任何一种药物时更明显。在GXA-3038模型中,在研究第28天图卡替尼、曲妥珠单抗和这两种药物的组合产生的TGI指数分别为110%、50%和116%(表8)。在GXA-3039模型中,在研究第29天图卡替尼、曲妥珠单抗和这两种药物的组合产生的TGI指数分别为48%、38%和103%。在GXA-3054模型中,在研究第17天图卡替尼、曲妥珠单抗和这两种药物的组合产生的TGI指数分别为65%、93%和136%。令人惊讶的是,当在所有三个模型中施用两种药物的组合时,观察到协同效应。

[0485] 实施例5:在胆管癌PDX模型中图卡替尼与曲妥珠单抗的组合

[0486] 在本实施例中,在HER2阳性胆管癌的PDX模型中评估了图卡替尼和曲妥珠单抗的功效。小鼠皮下接种CTG-0927细胞,随后用图卡替尼、曲妥珠单抗或两种药物的组合治疗(n=10只/组)。以每天两次50mg/kg的剂量口服图卡替尼,持续28天(研究天数0-27)。以每三天一次20mg/kg的剂量腹膜内施用曲妥珠单抗。从研究第0天开始,施用九剂曲妥珠单抗。包括仅含媒介物组作为阴性对照。

[0487] 如图6和表8所示,图卡替尼和曲妥珠单抗均抑制肿瘤生长。此外,当施用两种药物的组合时,肿瘤生长的抑制作用比单独使用任何一种药物时更明显。在研究第28天,图卡替尼、曲妥珠单抗和组合疗法组的TGI指数分别为48%、63%和86%。

[0488] 实施例6:在NSCLC模型中图卡替尼与曲妥珠单抗的组合

[0489] 在本实施例中,在HER2阳性NSCLC的两种不同模型中评估了图卡替尼和曲妥珠单抗的功效。在这两项研究中,使用了Calu-3和NCI-H2170细胞,这两种细胞均表达高水平的HER2,具有与BT-474乳腺癌细胞相当的基因扩增,并且先前已在体外证明了对图卡替尼的良好反应。

[0490] 小鼠皮下接种Calu-3或NCI-H2170细胞,随后用图卡替尼、曲妥珠单抗或两种药物的组合治疗(n=10只/组)。对于Calu-3研究,从研究第7天开始,以每天两次50mg/kg的剂量口服图卡替尼,持续21天。从研究第7天开始,以每三天一次20mg/kg的剂量腹膜内施用曲妥珠单抗。施用七剂曲妥珠单抗。包括仅含媒介物组作为阴性对照。三只个体动物接受剂量假期(阴性对照组一只,组合疗法组两只)。

[0491] 对于NCI-H2170研究,从研究第18天开始,以每天两次50mg/kg的剂量口服图卡替尼,持续21天。从研究第18天开始,以每周两次20mg/kg的剂量腹膜内施用曲妥珠单抗。包括仅含媒介物组作为阴性对照。

[0492] 如图7A和7B以及表8所示,图卡替尼和曲妥珠单抗在两种NSCLC模型中均抑制肿瘤生长。此外,当施用两种药物的组合时,肿瘤生长的抑制作用比单独使用任何一种药物时更明显。对于Calu-3模型,在研究第28天,图卡替尼、曲妥珠单抗和这两种药物的组合产生的肿瘤生长抑制(TGI)指数分别为63%、86%和100%。令人惊讶的是,在组合疗法组中观察到了协同效应。对于NCI-2170模型,在研究第39天,图卡替尼、曲妥珠单抗和这两种药物的组合产生的TGI指数分别为91%、61%和98%。

[0493] 表8

[0494]

肿瘤名称	癌症类型	异种植物的类型	供应商	观察到的 TGI (%)			预测的
				图卡替尼	曲妥珠单抗	图卡替尼+曲妥珠单抗	% TGI
Calu-3	NSCLC	CDX	BioDuro	63	86	100	95
NCH-H2170	NSCLC	CDX	内部	91	61	98	97
CTG-0121	CRC	PDX	Champions Oncology	104	109	124	100
CTG-0784	CRC	PDX	Champions Oncology	50	36	103	68
CTG-0383	CRC	PDX	Champions Oncology	117	80	137	103
CTG-0137	食管	PDX	Champions Oncology	49	55	85	77
CTG-0138	食管	PDX	Champions Oncology	69	-34	120	59
CTG-0927	胆管癌	PDX	Champions Oncology	48	63	86	81
GXA-3038	胃癌 (亚洲)	PDX	Oncotest	110	50	116	105

[0495]

GXA-3039	胃癌 (亚洲)	PDX	Oncotest	48	38	103	68
GXA-3054	胃癌 (亚洲)	PDX	Oncotest	65	93	136	98

序列表

<110> 思进公司 (Seagen Inc.)

<120> 图卡替尼联合曲妥珠单抗和基于奥沙利铂的化学疗法治疗HER2阳性癌症的方法

<130> 49223-0039W01

<150> 63/032,223

<151> 2020-05-29

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成产生的肽

<400> 1

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr	20	25	30	
Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ala	Arg	Ile	Tyr	Pro	Thr	Asn	Gly	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ser	Arg	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	115	120	125	
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	130	135	140	
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	145	150	155	160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	165	170	175	

Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	
				180				185					190			
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	
			195				200					205				
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	
			210				215					220				
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
				245					250					255		
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	
			260					265					270			
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
			275				280					285				
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
			290				295					300				
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
305					310					315					320	
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
				325					330				335			
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
			340					345					350			
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
			355					360				365				
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
			370				375				380					
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	
385					390					395					400	
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	
				405					410				415			
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	
			420					425					430			
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
			435					440					445			
Gly																
<210>	2															
<211>	214															
<212>	PRT															
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)															

<220>

<223> 合成产生的肽

<400> 2

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
          20           25           30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
          100          105          110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
          115          120          125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
          130          135          140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
          145          150          155          160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
          165          170          175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
          180          185          190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
          195          200          205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          210

```

<210> 3

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成产生的肽

<400> 3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr	Ile Thr Cys Arg	Ala Ser Gln Asp	Val Asn Thr Ala
20	25	30	
Val Ala Trp Tyr	Gln Gln Lys Pro	Gly Lys Ala Pro	Lys Leu Leu Ile
35	40	45	
Tyr Ser Ala Ser	Phe Leu Glu Ser	Gly Val Pro Ser	Arg Phe Ser Gly
50	55	60	
Ser Arg Ser Gly	Thr Asp Phe Thr	Leu Thr Ile Ser	Ser Leu Gln Pro
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala	Thr Tyr Tyr Cys	Gln Gln His Tyr	Thr Thr Pro Pro
85	90	95	
Thr Phe Gly Gln	Thr Lys Val Glu	Ile Lys Arg Thr	
100	105		

<210> 4

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成产生的肽

<400> 4

Glu Val Gln Leu	Val Glu Ser Gly	Gly Gly Leu Val	Gln Pro Gly Gly
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu	Ser Cys Ala Ala	Ser Gly Phe Asn	Ile Lys Asp Thr
20	25	30	
Tyr Ile His Trp	Val Arg Gln Ala	Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp Val
35	40	45	
Ala Arg Ile Tyr	Pro Thr Asn Gly	Tyr Thr Arg Tyr	Ala Asp Ser Val
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe	Thr Ile Ser Ala	Asp Thr Ser Lys	Asn Thr Ala Tyr
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn	Ser Leu Arg Ala	Glu Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr Cys
85	90	95	
Ser Arg Trp Gly	Gly Asp Gly Phe	Tyr Ala Met Asp	Val Trp Gly Gln
100	105	110	
Gly Thr Leu Val	Thr Val Ser Ser		
115	120		

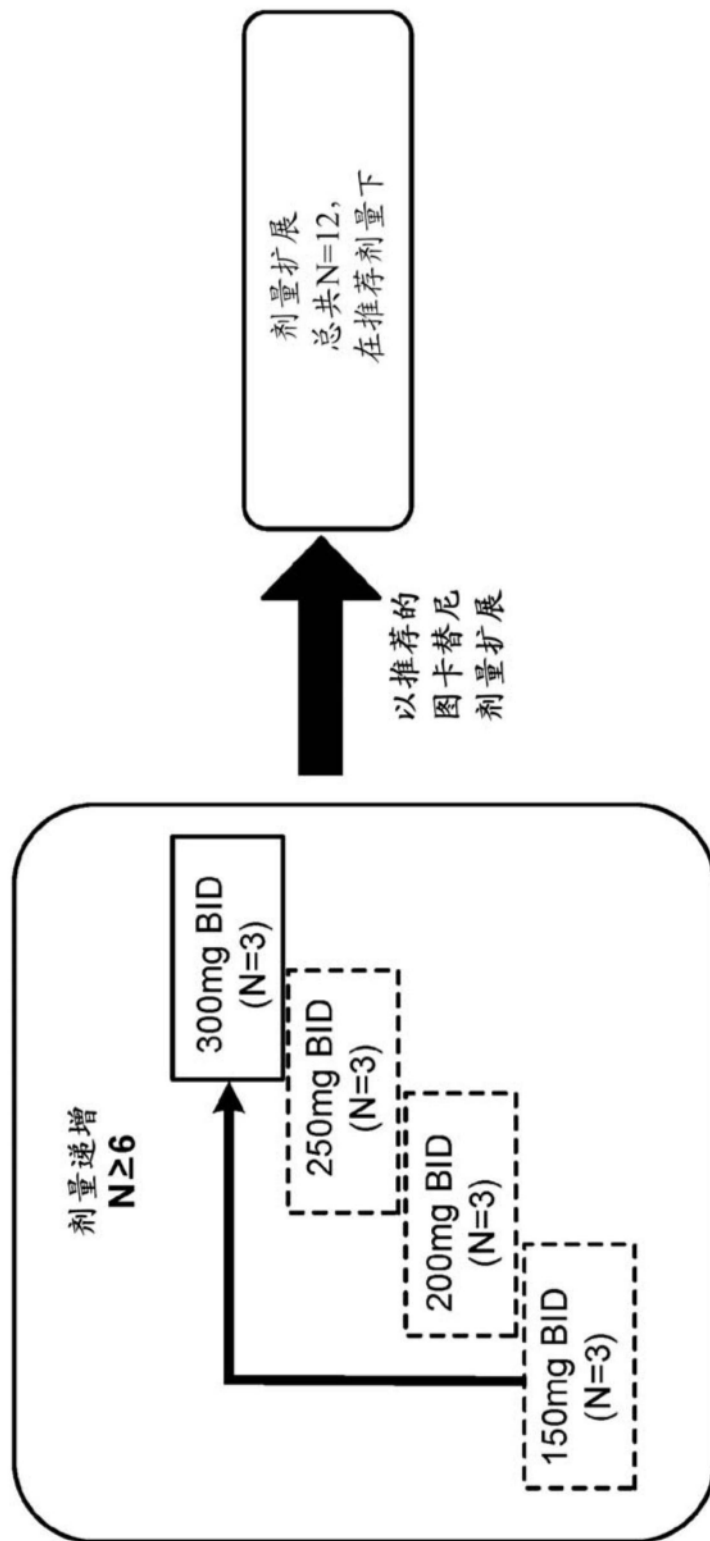


图1

SEQ. ID NO. 1 (曲妥珠单抗重链):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT
RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ. ID NO. 2 (曲妥珠单抗轻链):

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYASASFLYSGVP
SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ. ID NO. 3 (曲妥珠单抗轻链可变结构域):

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYASASFLESQVPS
RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRT

SEQ. ID NO. 4 (曲妥珠单抗重链可变结构域):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT
RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSS

图2

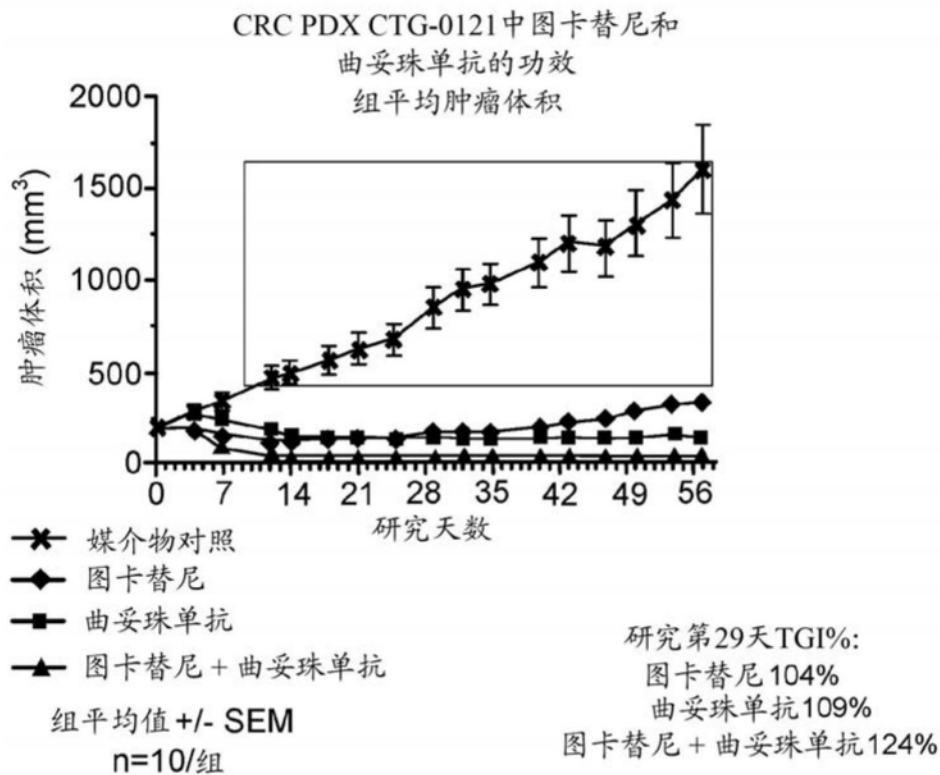


图3A

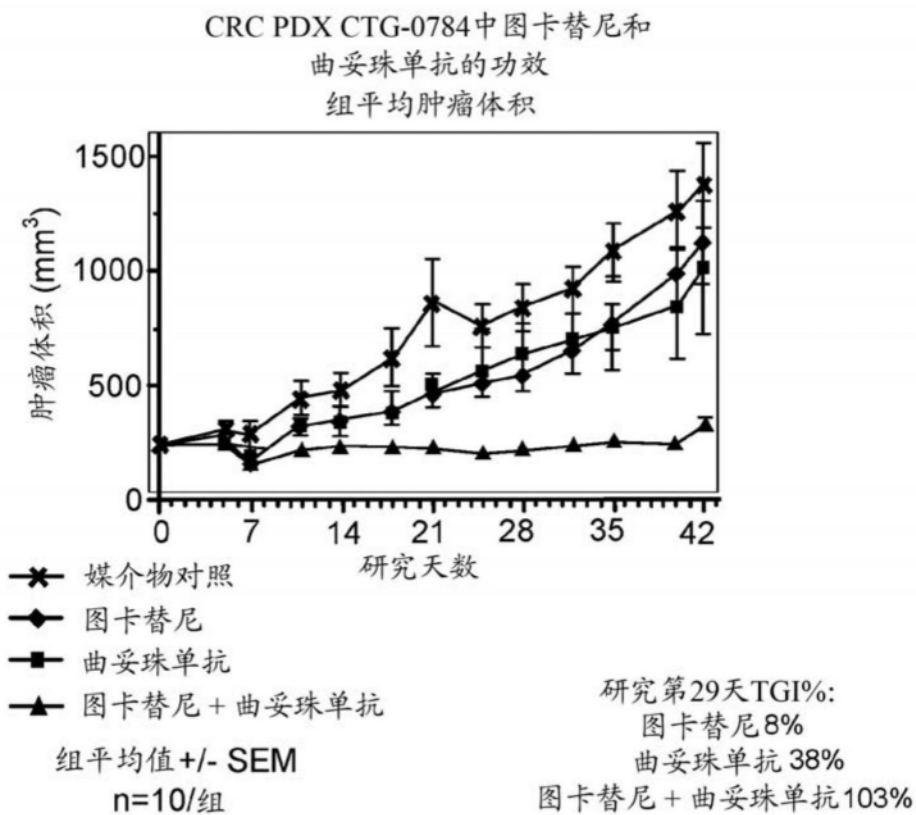


图3B

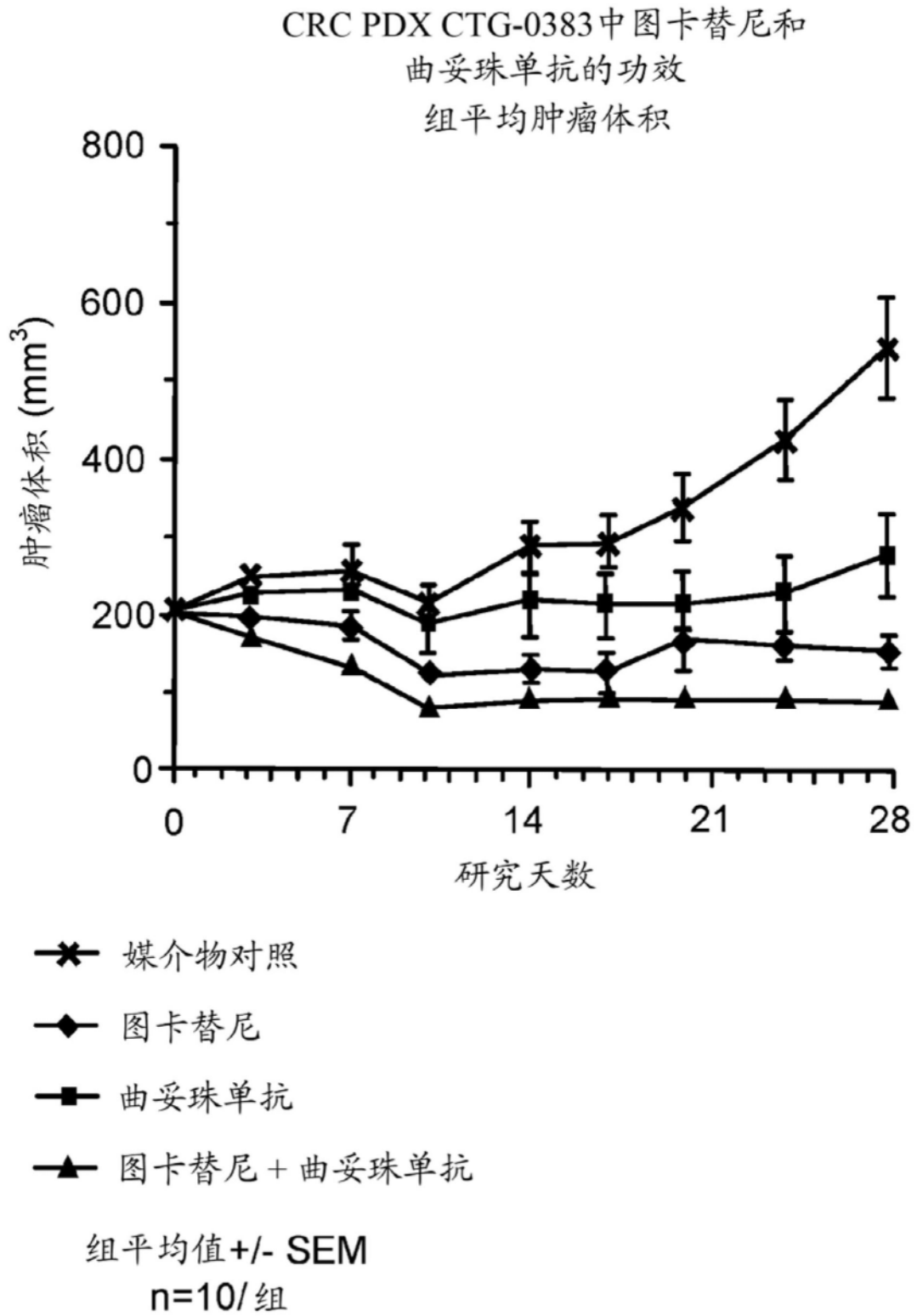


图3C

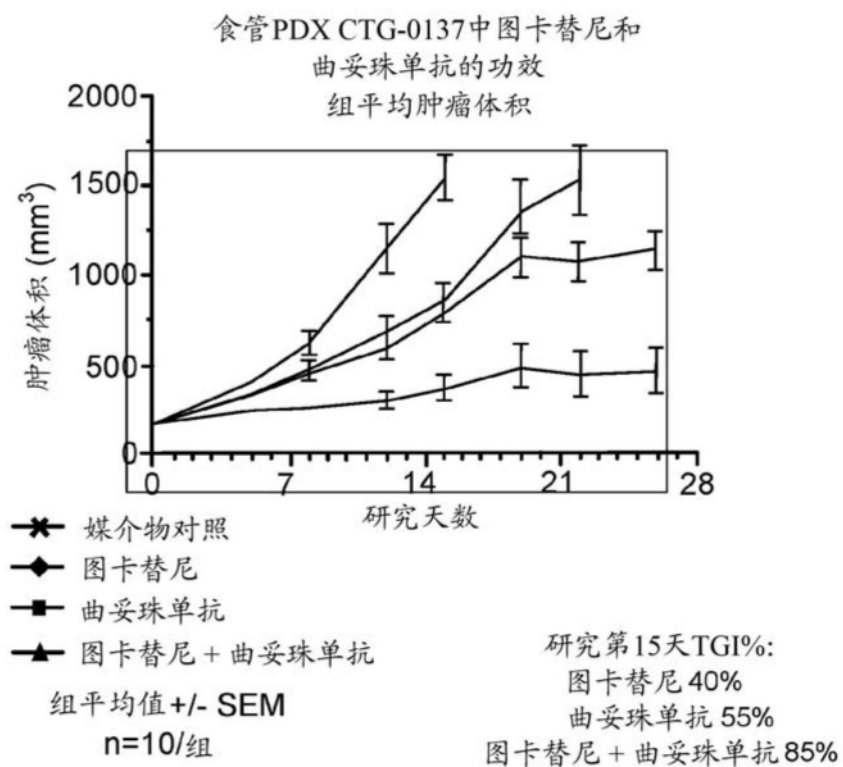


图4A

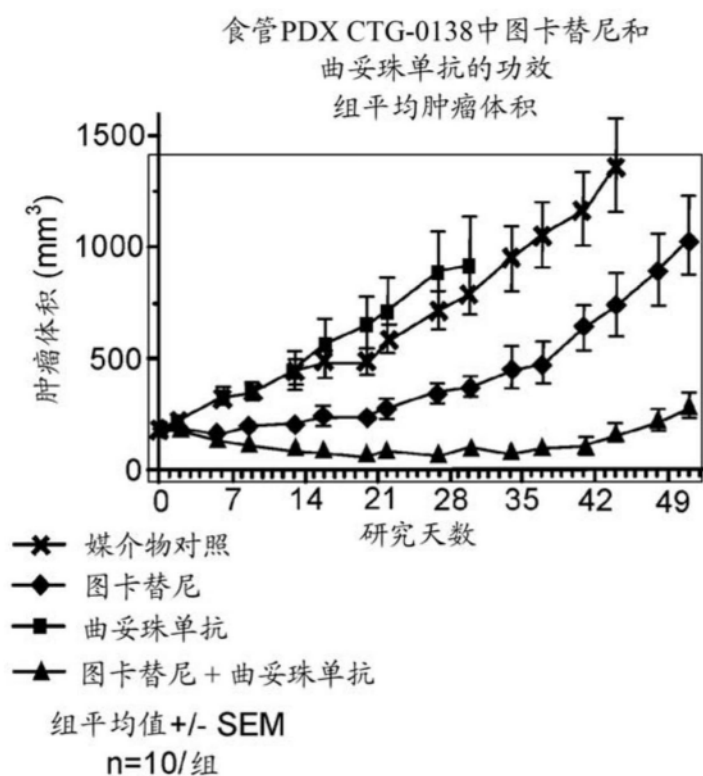


图4B

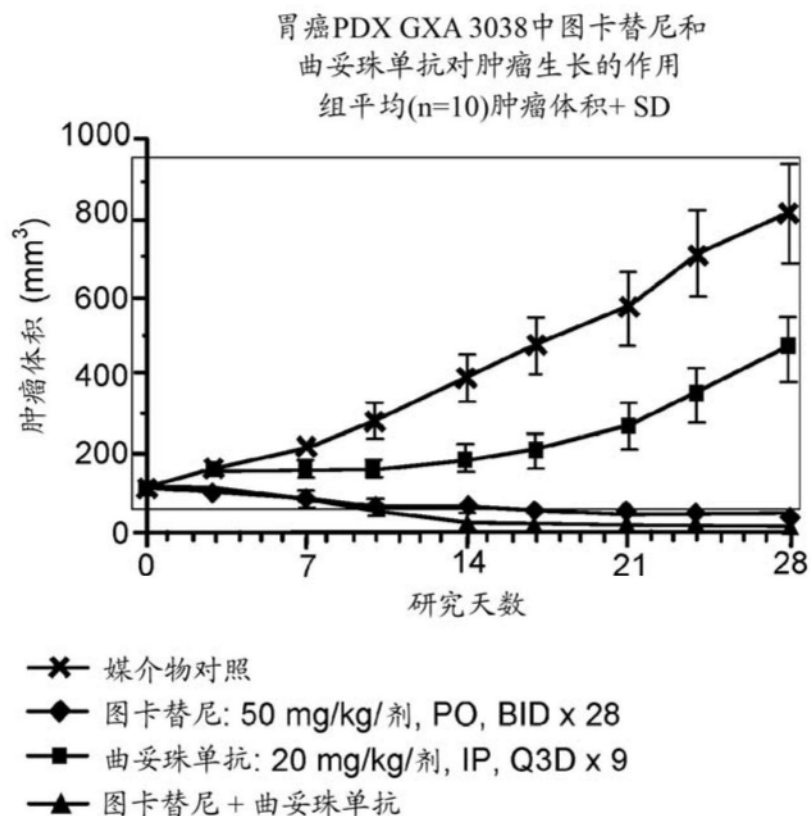


图5A

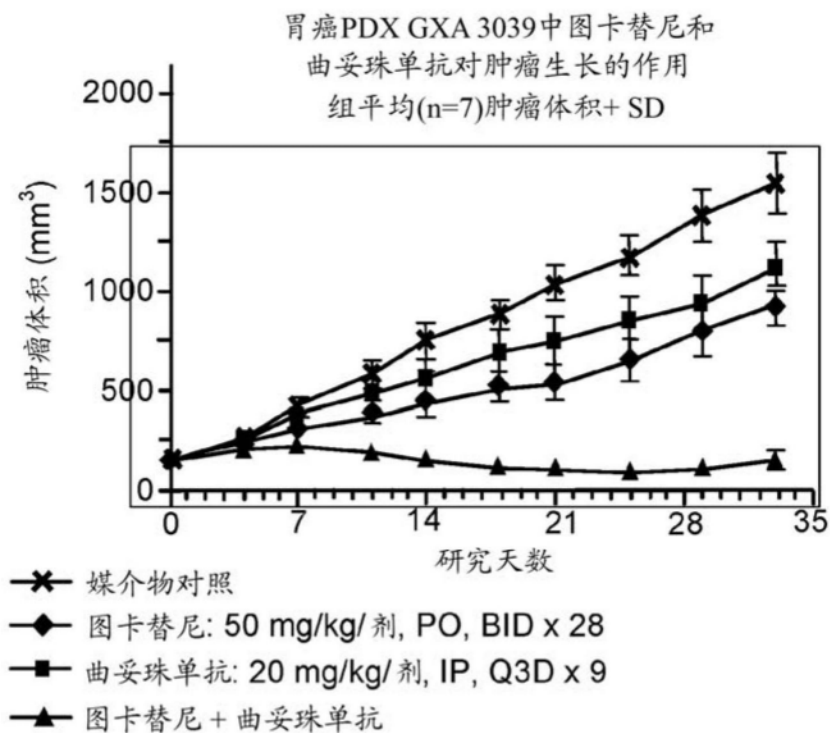


图5B

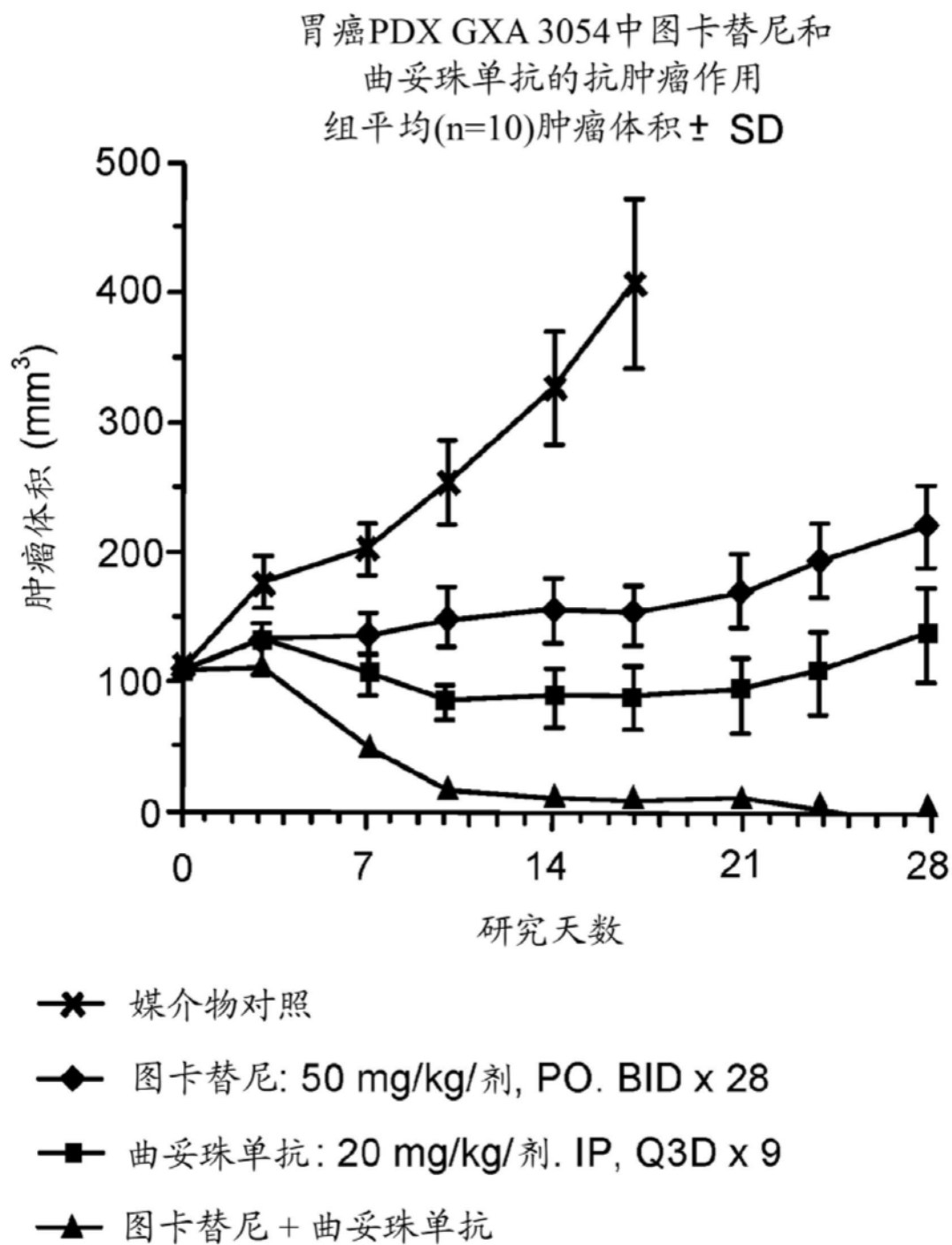


图5C

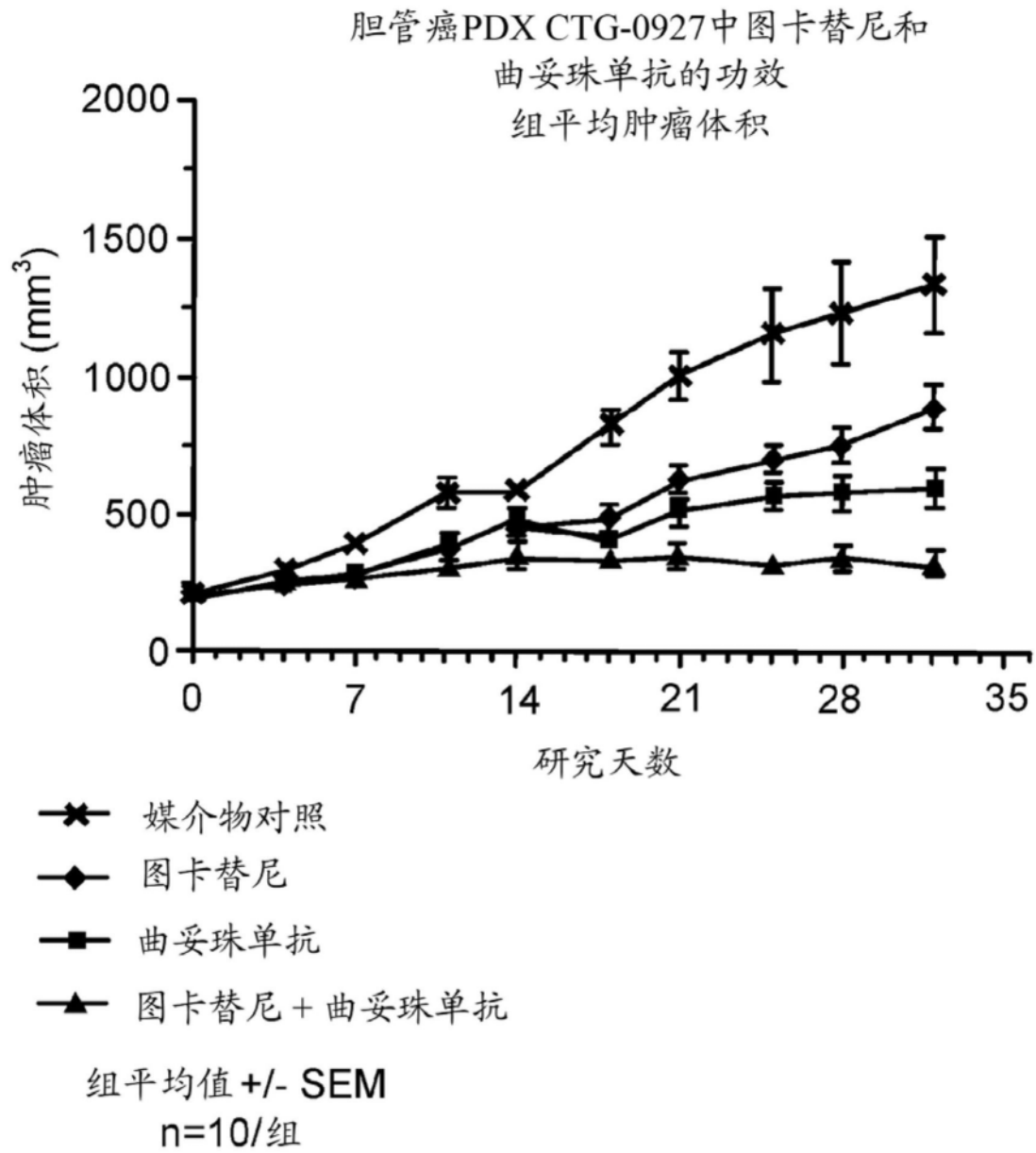


图6

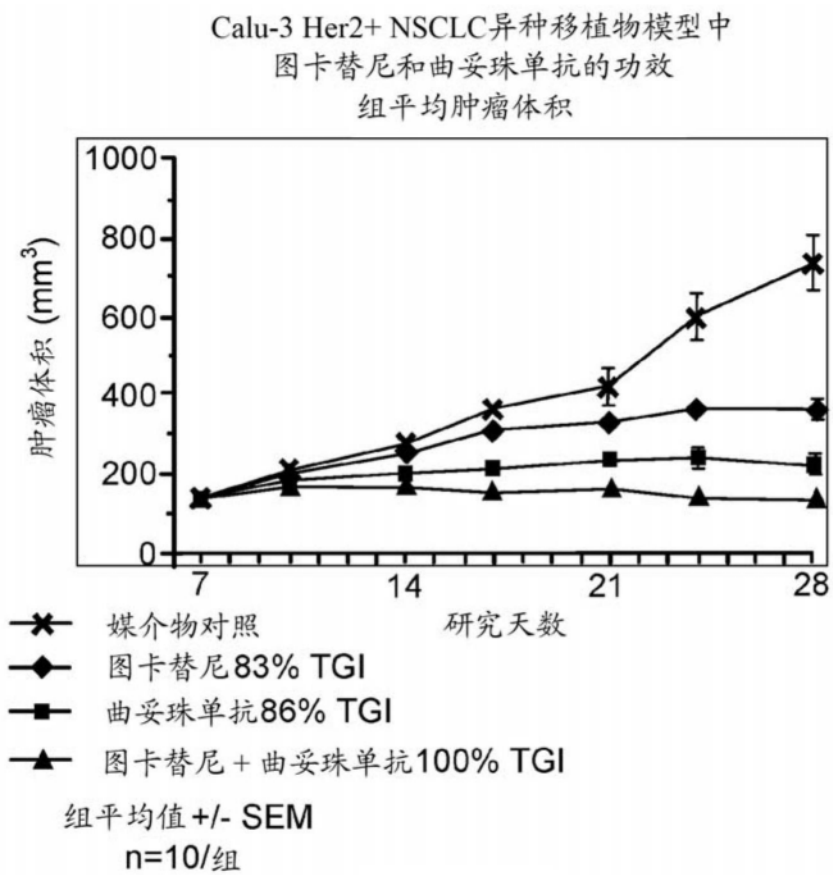


图7A

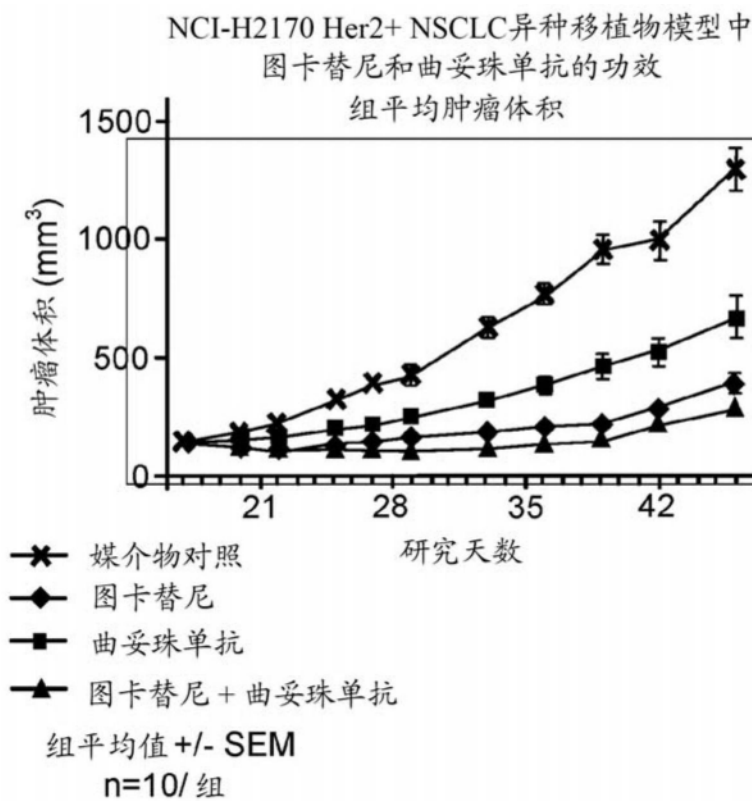


图7B